

Metabolómica como nueva herramienta para el diagnóstico oportuno en enfermedades no transmisibles

Metabolómica como uma nova ferramenta para o diagnóstico oportuno em doenças não transmissíveis

Metabolomics as a new tool for timely diagnosis in noncommunicable diseases

Karen Beatriz Méndez Rodríguez, María José Santoyo Treviño, Kelvin Saldaña Villanueva, Maribel Rodríguez Aguilar, Rogelio Flores Ramírez, Francisco Javier Pérez Vázquez

CONACYT Research Fellow, Coordinación para la Innovación y Aplicación de la Ciencia y la Tecnología (CIACYT). Universidad Autónoma de San Luis Potosí.

Cita: Méndez Rodríguez KB, Santoyo Treviño MJ, Saldaña Villanueva K, Rodríguez Aguilar M, Flores Ramírez R, Pérez Vázquez FJ. Metabolómica como nueva herramienta para el diagnóstico oportuno en enfermedades no transmisibles. Rev. salud ambient. 2019; 19(2):109-115.

Recibido: 5 de febrero de 2019. **Aceptado:** 12 de agosto de 2019. **Publicado:** 15 de diciembre de 2019.

Autor para correspondencia: Francisco Javier Pérez Vázquez.

Correo e: francisco.perezvaz@gmail.com

CONACYT Research Fellow, Coordinación para la Innovación y Aplicación de la Ciencia y la Tecnología (CIACYT), Universidad Autónoma de San Luis Potosí, Avenida Sierra Leona No. 550, Colonia Lomas Segunda Sección, CP 78210, San Luis Potosí, SLP, México.

Financiación: Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología a través del proyecto "Indicadores metabolómicos para la detección temprana de enfermedades ocupacionales en trabajadores precarios ESTRATEGIA STOP (Salud en el trabajo para Ocupaciones Precarias) /FOSEC SS/ IMSS/ISSSTE (A3-S-38681).

Declaración de conflicto de intereses: Los autores declaran que no existen conflictos de intereses que hayan influido en la realización y la preparación de este trabajo.

Declaraciones de autoría: Todos los autores contribuyeron al diseño del estudio y la redacción del artículo. Asimismo, todos los autores aprobaron la versión final.

Resumen

En los últimos años, el empleo de las ciencias "ómicas" en la optimización del diagnóstico temprano y no invasivo de diferentes tipos de enfermedades, ha cobrado gran importancia, principalmente en enfermedades crónico-degenerativas; por otro lado, también han sido empleadas para la evaluación de la exposición a determinados contaminantes ambientales, infecciones bacterianas y virales, entre otras aplicaciones. Entre las ciencias ómicas destacan principalmente la genómica, transcriptómica, proteómica, y actualmente ha cobrado gran relevancia la metabolómica. Gracias a los múltiples avances tanto en la genómica como en la proteómica, se han logrado establecer algunos elementos para el posible diagnóstico de enfermedades crónico-degenerativas. Sin embargo, aún no se han dilucidado por completo los cambios metabólicos que se llevan a cabo durante los procesos patológicos de distintas enfermedades. Por esta razón, la metabolómica ha surgido como una disciplina con una aplicación muy importante para la identificación de componentes oportunos en el desarrollo de algunas enfermedades.

Palabras clave: biomarcador; metabolómica; ómica; salud.

Resumo

Nos últimos anos, o emprego das ciências "ómicas", na otimização do diagnóstico precoce e não invasivo de diferentes tipos de doenças tem ganhado grande relevância, principalmente em doenças crónico-degenerativas. Por outro lado, também têm sido utilizadas para a avaliação da exposição a determinados contaminantes ambientais, infecções bacterianas e virais, entre outras aplicações. Entre as ciências ómicas, destacam-se principalmente a genómica, transcriptómica, proteómica e atualmente, tem adquirido grande relevância a metabolómica. Graças aos múltiplos avanços tanto na genómica quanto na proteómica, tem-se conseguido estabelecer alguns elementos para o possível diagnóstico de doenças crónico-degenerativas. Entretanto, ainda não se esclareceu completamente as mudanças metabólicas que ocorrem durante os processos patológicos de diferentes doenças.

Por essa razão, a metabolómica tem surgido como uma disciplina com uma aplicação muito importante, para a identificação de componentes oportunos no desenvolvimento de algumas doenças.

Palavras-chave: biomarcador; metabolómica; ómica, saúde.

Abstract

In recent years, the use of “omics” sciences in the optimization of early, non-invasive diagnosis of different types of diseases has taken importance in the identification of chronic degenerative diseases. On the other hand, “omics” have been used to assess exposure to certain environmental pollutants and identify bacterial and viral infections, among other applications. In this regard, the main “omics” sciences are genomics, transcriptomics, proteomics, and metabolomics, which has become relevant nowadays. Thanks to the many advances in both genomics and proteomics, it has been possible to establish some elements for the potential diagnosis of chronic degenerative diseases. However, the metabolic changes that take place during the pathological processes of different diseases have not yet been fully elucidated. This is why metabolomics has emerged as a discipline with a very important application in the identification of key components in the development of some diseases.

Keywords: biomarker; metabolomics; omics; health.

INTRODUCCIÓN

El campo de investigación en la patogenia de distintas enfermedades, ha llevado a estudiar las características moleculares que difieren entre una célula dañada y su homólogo sano, con el fin de identificar biomarcadores representativos del fenotipo de una enfermedad, así como posibles blancos terapéuticos y de esta manera, generar una estrategia de apoyo en el diagnóstico clínico de enfermedades. Respecto a lo anterior, los métodos clínicos convencionales que se implementan para el abordaje de la detección de alguna enfermedad y que cotidianamente se realizan, han generado inquietud en la perspectiva del área médica, principalmente porque distintas enfermedades se diagnostican en estadios en las que el daño generado a las células o tejidos es irreversible aunado a que el tratamiento médico solo apoya para el control de estas. Una de las causas de lo mencionado anteriormente, es que el paciente generalmente acude a consulta médica cuando percibe que algo anda mal y necesita ser auxiliado por un profesional¹. Además, existe una falta de sensibilidad y especificidad de algunos de los métodos clínicos convencionales, lo cual también repercute en un diagnóstico tardío de la enfermedad. De acuerdo a lo anterior, datos epidemiológicos indican que el grado de prevalencia y mortalidad de diferentes tipos de enfermedades han ido en aumento durante los últimos años y estas cifras no muestran una buena perspectiva de la calidad y esperanza de vida del paciente en los próximos años. Las causas de este problema se originan desde el momento en el que la población no cuenta con información acerca de la prevención, así como un escaso acceso a servicios de salud y como se mencionó anteriormente, un diagnóstico tardío e incorrecto de la enfermedad.

De acuerdo con datos obtenidos de la OMS y por el Institute for Health Metrics and Evaluation, las enfermedades cardiovasculares, enfermedades respiratorias, cáncer, diabetes, etc., se encuentran entre las principales causas de mortalidad en humanos

a nivel mundial^{2,3}. Este tipo de enfermedades están incluidas en el grupo de enfermedades no transmisibles (ENT), las cuales, durante los últimos años han generado gran problemática debido al aumento de las cifras en los parámetros epidemiológicos anteriormente mencionados. Aunado a lo anterior, las ENT generan la muerte de 41 millones de personas cada año, lo cual equivale al 71 % de las muertes totales en el mundo y son responsables de más del 80 % de las muertes prematuras por ENT². Asimismo, las ENT han repercutido en el gasto económico público para el tratamiento terapéutico de la población por parte de los sistemas de salud, así como en la economía de las familias, generando un impacto socioeconómico alarmante para todos⁴.

Por otro lado, miembros de la Organización de las Naciones Unidas (ONU) han establecido los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) para erradicar los principales problemas a los que se enfrenta la población mundial. Respecto a lo anterior, el ODS número 3 tiene como propósito reducir las muertes por ENT hasta en un 33 % para el año 2030 mediante la prevención y el tratamiento; sin embargo, si el aumento de este tipo de enfermedades no se controla, podría representar un obstáculo para el cumplimiento de este objetivo; es por esto que, el diagnóstico temprano u oportuno resulta indispensable para la prevención de los daños ocasionados por las enfermedades en el individuo, mejorando su calidad de vida y por ende, reducir la carga de prevalencia y mortalidad epidemiológica, así como la reducción en la carga económica del sector salud^{5,6}.

Desde esta perspectiva, ha surgido el desarrollo de nuevas herramientas analíticas que han apoyado al diagnóstico oportuno de estas enfermedades, basadas en las ciencias “ómicas”.

El sufijo ómica se refiere específicamente al conjunto de algo. Por tanto, las ciencias ómicas son aquellas que nos permiten estudiar un gran número de moléculas, que se encuentran implicadas en el funcionamiento de un organismo⁷. El avance tecnológico e informático durante los últimos años ha permitido estudiar a detalle el papel de muchos genes, proteínas y metabolitos en las funciones del organismo, de esta manera surge la genómica, transcriptómica, proteómica, metabolómica y últimamente se ha considerado al microbioma como parte de las ciencias ómicas⁸; en conjunto, estas áreas nos han permitido dilucidar la causa de ciertas enfermedades. Además, su aplicación en la clínica ha tenido un gran impacto en la realización de un diagnóstico temprano y certero de distintas enfermedades.

Actualmente se ha cobrado gran relevancia el uso de la metabolómica, ya que en comparación con las otras ómicas, se han visto ciertas ventajas como: el aporte de información más específica sobre el fenotipo de una enfermedad, el uso de muestras menos invasivas, así como técnicas con menor complejidad y obtención de resultados en menor tiempo⁹.

1. METABOLÓMICA COMO HERRAMIENTA DE DIAGNÓSTICO

La metabolómica es una disciplina que consiste en el estudio de los cambios globales en la identificación y concentración de metabolitos presentes en células, fluidos, tejidos y organismos completos; un metabolito es definido como el producto final o intermedio de alguna reacción metabólica y el conjunto de estas moléculas, se conoce como metaboloma, el cual refleja la fisiología de un organismo en un momento determinado, (ej. proceso patológico)¹⁰. Conocer el metaboloma puede aportar

información importante sobre el estado de salud o enfermedad en cualquier organismo, ya que cambios en estos pueden estar relacionados a eventos claves de rutas metabólicas y celulares específicas, los cuales pueden ser utilizados como predictores de alteraciones en procesos biológicos característicos de una enfermedad, o bien, como respuesta a un tratamiento farmacológico¹¹.

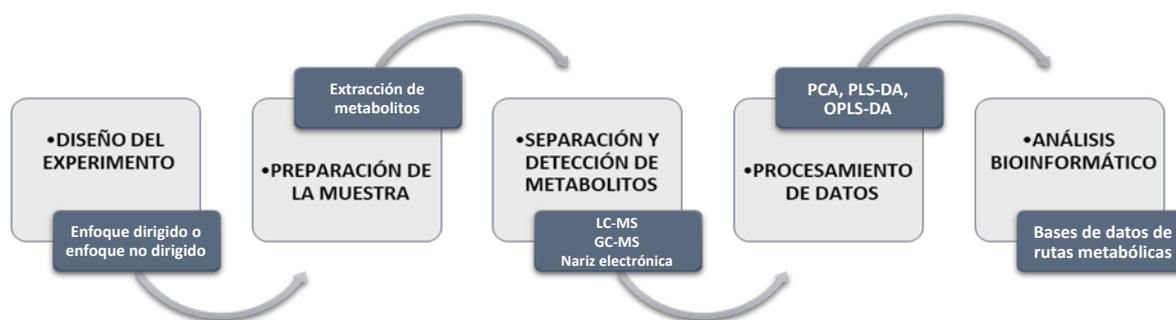
Para identificar cuales metabolitos están involucrados o son característicos de la enfermedad se utilizan plataformas analíticas y técnicas estadísticas basadas en análisis de datos multivariados, las cuales están destinadas a maximizar la clasificación entre grupos de estudio. Con esto, la metabolómica nos permite analizar el perfil metabólico de una muestra, de manera cualitativa y cuantitativa con la posibilidad de involucrar una gran variedad de matrices biológicas poco invasivas como orina, plasma, suero, cultivos celulares, biopsias, etc.

2. HERRAMIENTAS ANALÍTICAS EN LA IDENTIFICACIÓN DE METABOLITOS

Los estudios metabolómicos siguen un típico flujo de trabajo, el cual consiste en unos cuantos pasos: diseño del experimento, preparación y tratamiento de las muestras a analizar, separación y detección de metabolitos, procesamiento de datos y análisis de bioinformática (figura 1).

El primer paso para llevar a cabo un estudio metabolómico, consiste en diseñar el experimento de acuerdo con el enfoque que se le dará al estudio. Esto quiere decir, si es más apto analizar un conjunto de metabolitos específicos o bien, si se desea medir y comparar tantos metabolitos como sean posibles. Con respecto a lo anterior, la metabolómica se ha dividido en dos: metabolómica dirigida y la metabolómica no dirigida.

Figura 1. Flujo de trabajo en metabolómica



La metabolómica dirigida se enfoca en analizar un número determinado de metabolitos específicos en una muestra de acuerdo con el interés del investigador, además, esos metabolitos están condicionados por una hipótesis ya definida por el mismo. Por otro lado, la metabolómica no dirigida permite medir la mayor cantidad posible de metabolitos que se encuentren en una muestra, sin necesidad de establecer una hipótesis, los datos que son obtenidos en este tipo de estudio permiten dar un acercamiento al problema que se pretende resolver y ofrecen datos importantes para posteriormente si es necesario, realizar un estudio de metabolómica dirigida¹⁰.

Como segundo paso, se realiza el procesamiento de la muestra. Los fluidos más utilizados para el análisis metabolómico son plasma, suero, orina y últimamente, se ha implementado el uso del aliento exhalado, la cual es una muestra relativamente fácil de adquirir y que nos puede proporcionar mucha información a partir de una simple muestra poco invasiva y fácil de analizar. Dependiendo de la naturaleza de la muestra, se realizan diferentes tratamientos que también varía de acuerdo con la plataforma analítica a usar. Sin embargo, el típico procesamiento de muestras consiste en realizar una extracción de metabolitos, en la cual se usan diferentes técnicas como extracción en fase sólida, extracción en fase líquida, etc.; remoción de proteínas de la muestra con diferentes solventes (ej. isopropanol) y eliminación de la matriz de la muestra ya que puede interferir en los resultados. La mayoría de los protocolos de procesamiento de muestras involucra solventes con los que se garantiza un adecuado tratamiento antes de ser analizada por el equipo a usar^{12,13}.

La separación, caracterización, detección y cuantificación de los metabolitos se ha logrado gracias al desarrollo rápido de una variedad de plataformas analíticas basadas en resonancia magnética nuclear (RMN) y espectrometría de masas (MS), esta última generalmente se encuentra acoplada a equipos de separación de compuestos como Cromatografía de Líquidos (LC) y Cromatografía de Gases (GC), aunque actualmente están surgiendo nuevas técnicas como el análisis por Nariz Electrónica, el cual es un equipo que ha ayudado a optimizar en tiempo el encontrar de una manera más práctica determinados metabolitos que son característicos de alguna enfermedad. Dichas técnicas proveen información cuantitativa y estructural de un amplio número de metabolitos en una medición simple, sin limitarse al estudio de unas pocas moléculas, además, son relativamente sencillas de utilizar, ya que no requieren de un gran volumen de muestra para poder realizar el análisis, además es posible examinar hasta 200 muestras al día si se cuenta con un equipo automatizado¹²⁻¹⁴.

Como último paso, se lleva a cabo el procesamiento de datos y análisis estadísticos. Generalmente los datos obtenidos se muestran como picos cromatográficos a determinado tiempo de retención (TR) con su respectiva área bajo la curva (AUC, por sus siglas en inglés), además cada pico contiene sus respectivos espectros de masa. La identidad de metabolitos se logra gracias a las bases de datos o bibliotecas espectrales públicas y comerciales, algunas de las cuales están incluidas como parte de los equipos analíticos. Las más típicas son Human Metabolome Database (HMDB), METLIN, LipidMaps, LipidBlast, Massbank, GMD, NIST (National Institute of Standards and Technology), GNSP, etc. Una vez que se conoce la posible identidad de los metabolitos junto con los datos de TR y AUC, se someten a técnicas estadísticas multivariadas, por la gran cantidad de variables a analizar. Las herramientas estadísticas que se aplican son principalmente el análisis de componentes principales (PCA, por sus siglas en inglés), análisis de mínimos cuadrados parciales (PLS, por sus siglas en inglés), análisis de mínimos cuadrados parciales ortogonal, etc. las cuales consisten en métodos que simplifican y reducen la dimensionalidad del número de variables y con esto, lograr discriminar entre los diferentes grupos de estudio de acuerdo a su perfil metabólico. Finalmente, se obtienen los metabolitos más relevantes de cada grupo de estudio, o bien, los que contribuyen a su separación^{10,14,15}.

Como último paso, una vez que se conocen los metabolitos que contribuyen al perfil metabólico de cierta enfermedad, se lleva a cabo el análisis de las rutas metabólicas en las que los metabolitos están implicados, mediante consulta de información en bases de datos que nos proporcionan información sobre rutas celulares. En este contexto, las bases de datos más conocidas son MetaboAnalyst, KEGG pathway (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes), HMDB (Human Metabolome Database) SMPDB (Small Molecule Pathway Database), XCMS, Reactome entre otras.

3. DIAGNÓSTICO OPORTUNO DE ENFERMEDADES MEDIANTE LA APLICACIÓN DE LA METABOLÓMICA

Los avances en la ciencia y tecnología han llevado a la búsqueda de la etiología de diversas enfermedades para una finalidad en común, su erradicación; mediante un diagnóstico oportuno y un tratamiento adecuado. La metabolómica ha cobrado gran relevancia en el área de investigación médica, debido a que se ha asociado la concentración de ciertos metabolitos presentes en suero u orina con la presencia de alguna enfermedad crónica en los pacientes o bien, con el riesgo de desarrollarla¹¹.

Respecto a lo anterior, se han realizado diversos estudios metabolómicos en sujetos con diabetes *mellitus* (DM) tipo 2, un ejemplo de ello es un estudio elaborado por Wang y colaboradores en el año 2011¹⁶,

en el cual detectaron aumentados aminoácidos de cadena ramificada (valina, leucina e isoleucina) y aminoácidos aromáticos (fenilalanina y tirosina) en muestras de suero mediante cromatografía de líquidos acoplado a espectrometría de masas (LC-MS, por sus siglas en inglés) en pacientes diabéticos, los cuales podrían apoyar en la predicción de diabetes. Asimismo, Floegel y colaboradores en el año 2013¹⁷ realizaron otro estudio en muestras de suero de pacientes con DM tipo 2 y mediante un análisis de compuestos específicos (acilcarnitinas, aminoácidos, hexosas y fosfolípidos) tras una infusión directa de la muestra en un espectrómetro de masas, se encontraron diferencias en varios de los aminoácidos de cadena ramificada, así como metabolitos derivados de estos, los cuales están fuertemente asociados con resistencia a la insulina.

Cabe mencionar que, una de las principales complicaciones de la DM es la enfermedad renal a la cual se le conoce también como nefropatía diabética (ND) que de manera similar, ya se ha empezado a estudiar la huella metabolómica de pacientes que han desarrollado este tipo de patología¹⁸. Un ejemplo es el estudio prospectivo realizado por Van der Kloet y colaboradores en el año 2012¹⁹, en el que dividió a pacientes con DM tipo 1 en dos grupos; el primer grupo consistía en pacientes diabéticos que evolucionaron de presentar rangos de albuminuria normal en orina a microalbuminuria y el segundo grupo, pacientes que a través del tiempo de estudio se mantuvieron en normoalbuminuria (grupo control). Tras el análisis de las muestras mediante cromatografía de gases acoplado a espectrometría de masas (GC-MS) y cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas (LC-MS) identificaron varios metabolitos del grupo de las acilcarnitinas, acilglicinas y derivados del triptófano, los cuales diferenciaban a los individuos con albuminuria progresiva de aquellos que no presentaban esta condición. A partir de estos resultados, se generaron posibles rutas alteradas e implicadas en el desarrollo de la nefropatía diabética que podrían apoyar en la realización de un diagnóstico temprano u oportuno de la ND. Por otro lado, Sharma y colaboradores en el año 2013²⁰ encontraron en orina de pacientes con DM tipo 2 con y sin enfermedad renal, 13 metabolitos mediante GC-MS que diferenciaban entre el grupo de pacientes diabéticos y los que presentaban ND, implicados en rutas de vías a nivel mitocondrial. Asimismo, Pena y colaboradores en el año 2014²¹, en un estudio prospectivo de 3 años y mediante LC-MS, encontraron metabolitos en orina y plasma que diferenciaban a los pacientes que evolucionaron de microalbuminuria a macroalbuminuria de los pacientes que se mantuvieron en microalbuminuria; entre esos metabolitos se encontraban varios pertenecientes al grupo de acilcarnitinas (butenoilcarnitina), algunos aminoácidos (histidina, glutamina y tirosina) y algunas hexosas que de acuerdo con la literatura ya se han asociado o están implicados en rutas metabólicas asociadas a DM y enfermedad renal.

Otro de los alcances que ha tenido la metabolómica en los últimos años, es en el desarrollo de un método de diagnóstico temprano para pancreatitis crónica y aguda. Mediante el análisis metabolómico en muestras de plasma y orina de pacientes con sospechas de diagnóstico de pancreatitis aguda leve y sujetos sanos, se han logrado identificar mediante CG-MS y LC-MS, una alteración en metabolitos derivados del ciclo de los ácidos tricarboxílicos, un aumento de compuestos provenientes del metabolismo de los lípidos como fosfatidilcolina, lipofosfatidilcolina, y algunos triacilglicéridos de cadena corta y mediana. La presencia de estos compuestos, puede explicar cómo se presenta muerte celular de los acinos pancreáticos durante el proceso patológico de la pancreatitis. Asimismo, se ha observado la disminución de valina y alanina por una precipitación de los jugos pancreáticos. A partir de estos resultados, se han podido establecer posibles rutas metabólicas alteradas y así determinar biomarcadores oportunos para el diagnóstico de esta enfermedad²². Aunado a lo anterior, estudios realizados en modelos animales han identificado por LC-MS un incremento de algunos productos del ciclo de los ácidos tricarboxílicos y metabolitos provenientes del glucólisis debido a que, en el proceso patológico de la pancreatitis, el metabolismo de la glucosa se encuentra aumentado, y por tanto, existe una mayor concentración de cuerpos cetónicos provenientes de la ruta oxidativa de los ácidos grasos. A partir de estos resultados, se ha propuesto poder establecer biomarcadores metabolómicos para el uso diagnóstico de pancreatitis en humanos²³.

Por otro lado, y de manera análoga, se ha ampliado el conocimiento de diferentes enfermedades mentales, cuyo análisis es complicado por ser proveniente del sistema nervioso central. El trastorno depresivo mayor (TDM) es una de las enfermedades que presenta una gran prevalencia y que se inicia desde la juventud. Hasta la fecha, el diagnóstico para el TDM no se ha basado en un marcador biológico, sino mediante de una entrevista clínica. Por tal motivo, la investigación en metabolómica se ha orientado en la determinación de metabolitos que tengan la capacidad de ser utilizados como un biomarcador clínico. Un claro ejemplo de ello, es el trabajo de Zhou y colaboradores en el 2018²⁴ que realizó una metabolómica no dirigida para determinar el panel de metabolitos discrepantes en plasma de niños y adolescentes con TDM, identificando que el metabolismo de ácidos grasos y de las purinas se encuentran alteradas en la población con TDM. Asimismo, Pan y colaboradores (2018)²⁵ mediante un enfoque metabolómico dirigido, cuantificaron 19 metabolitos en plasma de 50 sujetos sanos y 50 pacientes con TDM sin tratamiento farmacológico. Nueve de los 19 metabolitos evaluados, mostraron cambios en pacientes con TDM, los cuales están involucrados en el sistema GABAérgico, serotoninérgico y catecolinérgico. Sin embargo, aquellos metabolitos GABAérgicos y catecolinérgicos (GABA, dopamina, tiramina y

quinurenina) mostraron una alta precisión para distinguir entre sujetos con TDM y sujetos sanos. Otro estudio relevante en esta área, es el proporcionado por Kawamura y colaboradores en el 2018²⁶, cuyo objetivo fue caracterizar el perfil metabolómico en plasma de pacientes con TDM mediante el uso de electroforesis capilar acoplado a un espectrómetro de mesas con tiempo de vuelo (CE-TOFMS). En este trabajo, se observó una disminución de 23 metabolitos en pacientes con TDM en comparación con los sujetos sanos. Posteriormente, tras un análisis estadístico se determinó la fosfoetanolamina (ROC 0,87, $p < 0,0001$) como posible candidato para el diagnóstico de TDM. Como se puede observar, la metabolómica en el campo de la psiquiatría, está otorgando un gran ayuda para el posible diagnóstico de enfermedades mentales y así, poder actuar de manera oportuna y mejorar la calidad de vida del paciente y de su entorno social.

Por otro parte, la metabolómica se ha implementado también para el estudio de otras enfermedades como lo son algunos tipos de cáncer, ejemplo de ello es un estudio en donde evalúan el perfil metabolómico de una biopsia de cáncer de próstata, en el cual se identificaron 6 metabolitos altamente significativos durante la progresión a cáncer metastásico; posteriormente, la sarcosina se identificó como un potencial candidato como biomarcador clínico en la progresión del cáncer de próstata²⁷. Otro ejemplo es el trabajo de Dang y colaboradores en el 2009²⁸, donde determinó en un cultivo primario de cáncer cerebral humano mediante LC-MS que existe un incremento de 2-hidroxiglutarato derivado de una mutación en la enzima isocitrato deshidrogenasa citosólica. Asimismo, la acumulación de este metabolito propicia la aparición de genes oncológicos aumentando la severidad del glioma. Por lo que, un posible control de la enfermedad sería inhibir la producción del 2-hidroxiglutarato mediada por la IDH1.

Como podemos observar, la metabolómica puede implementarse en diferentes niveles de la medicina. Sin embargo, uno de los problemas que ha presentado esta ciencia para la aplicación en el campo de la salud son sus altos costos, debido a los equipos sofisticados que se requieren. Para contrarrestar esta desventaja, la nariz electrónica ha sido una herramienta para la ejecución de estas pruebas y disminuir el costo por análisis, ya que se han presentado resultados similares con otras técnicas analíticas en la evaluación metabolómica de enfermedades. Por ejemplo, el empleo del aliento exhalado ha tomado mucha importancia en la evaluación de esta disciplina. El principal fundamento del uso del aliento exhalado como muestra biológica es debido a que los compuestos orgánicos volátiles encontrados en la respiración provienen del metabolismo celular, ya que estos pasan de las células al torrente sanguíneo y posteriormente a la respiración, pues estos compuestos tienen baja solubilidad en sangre y son eliminados en el aire expirado.

De acuerdo con lo anterior, existen varios estudios realizados en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, cáncer de pulmón y cáncer de mama utilizando el aliento exhalado como muestra biológica. Barash y colaboradores en el 2015²⁹, analizaron mediante GC-MS y Nanoarray aliento exhalado de pacientes con cáncer benigno y maligno de mama, así como, de sujetos sanos. Encontrando que los metabolitos de los pacientes con cáncer benigno y sanos se comportaban de manera diferente a los de cáncer maligno, con una precisión del 83 %, debido principalmente a la presencia de 23 compuestos entre los que destacan el etanol, el ácido 2-propenoico, y heptano. Además, Dragonieri et al. en 2009³⁰, logró la separación de las huellas metabolómicas de pacientes con cáncer de pulmón y EPOC de los sujetos sanos, con una correcta clasificación del 85 % al analizar las muestras en nariz electrónica. Asimismo, Cazzola y colaboradores en el 2015³¹, han evaluado el aliento exhalado de 27 pacientes con EPOC y 7 sujetos sanos, por medio de GC-MS y nariz electrónica compuesta por una serie de microbalanzas de cuarzo conectado a un oscilador electrónico, reportando que existen dos compuestos en el aliento de pacientes con EPOC que incrementan (decano y 6-etil-2 metil-decano) y siete compuestos que disminuyen (limoneno, hidroxitolueno butilado, 2-propanol, 1,3,5-tri-terc-butil-benceno, 3-etil-4-metil-hexano, etilfosfonofluoridato-hexilo y 2,4,4-trimetil-penteno) significativamente su concentración con respecto a los metabolitos del aliento de un sujeto sano por medio de GC-MS. Estos datos indican que existen una amplia variedad de compuestos que pueden ser detectados en el aliento exhalado.

CONCLUSIÓN

Los resultados que se han obtenido de la aplicación de la metabolómica en el diagnóstico de algunas enfermedades indican que la metabolómica posee un futuro prometedor en el campo de la salud, principalmente, aplicándose al diagnóstico temprano de enfermedades crónicas con complicaciones graves, siendo una excelente herramienta para la creación de métodos menos invasivos para la evaluación de ciertos estados de la enfermedad.

Sin lugar a duda, la metabolómica está abriendo un gran camino dentro del área científica. Por consiguiente, esta nueva ciencia ómica está representado un gran avance en la investigación médica para proporcionar nueva información de enfermedades y así, permitir nuevos blancos terapéuticos.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen el apoyo por parte del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología a través del proyecto "Indicadores metabolómicos para la

detección temprana de enfermedades ocupacionales en trabajadores precarios ESTRATEGIA STOP (Salud en el trabajo para Ocupaciones Precarias)/FOSEC SS/IMSS/ISSSTE (A3-S-38681).

BIBLIOGRAFÍA

- Aspiazú MÁB, Bergado RS, Camejo JF, Pérez JLG, Chávez JR. Algunas reflexiones sobre el problema diagnóstico en clínica. *Rev Cuba Educ Medica Super.* 2009; 23(4):238-44.
- Enfermedades no transmisibles. [actualizado 01/06/2018; citado 13/11/2018] Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>.
- GBD Compare | IHME Viz Hub. [citado 12/11/2018] Disponible en: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>.
- Báez PC. ¿Cuál es el impacto económico de las enfermedades crónicas? *Cienciamx.* 2016. [citado 12/11/2018] Disponible en: <http://www.cienciamx.com/index.php/ciencia/salud/11974-el-impacto-economico-de-las-enfermedades-cardiovasculares>.
- Objetivos y metas de desarrollo sostenible – Desarrollo Sostenible. [citado 21/11/2018] Disponible en: <https://www.un.org/sustainabledevelopment/es/objetivos-de-desarrollo-sostenible/>.
- OMS. Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS). WHO. 2017. [citado 21/11/2018] Disponible en: <http://www.who.int/topics/sustainable-development-goals/es/>.
- Omics - Omics.org. [citado 19/11/2018] Disponible en: https://omics.org/index.php/Main_Page.
- Rothschild D, Weissbrod O, Barkan E, et al. Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota. *Nature.* 2018; 555(7695):210-5.
- Metabolómica: la ciencia ómica más multidisciplinaria. *Revista de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular. SEEBM.* [citado 21/11/2018] Disponible en: <https://www.seebm.es/revista/articulo.php?id=42&url=metabolomica-la-ciencia-omica-mas-multidisciplinaria>.
- Patti GJ, Yanes O, Siuzdak G. Metabolomics: the apogee of the omics trilogy. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2012; 13(4):263-9. doi:10.1038/nrm3314.
- Su LJ, Fiehn O, Maruvada P, et al. The Use of Metabolomics in Population-Based Research. *Adv Nutr An Int Rev J.* 2014; 5(6):785-8.
- Dunn WB, Ellis DI. Metabolomics: Current analytical platforms and methodologies. *TrAC - Trends Anal Chem.* 2005; 24(4):285-94.
- Wang JH, Byun J, Pennathur S. Analytical approaches to metabolomics and applications to systems biology. *Semin Nephrol.* 2010; 30(5):500-11.
- Sas KM, Karnovsky A, Michailidis G, Pennathur S. Metabolomics and diabetes: Analytical and computational approaches. *Diabetes.* 2015; 64(3):718-32.
- Metabolómica: la ciencia ómica más multidisciplinaria. *Revista de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular. SEEBM.* [citado 22/11/2018] Disponible en: <https://www.seebm.es/revista/articulo.php?id=42&url=metabolomica-la-ciencia-omica-mas-multidisciplinaria>.
- Thomas J, Wang, Martin G, Larson, Ramachandran S, Vasan, et al. REG. Metabolite profiles and diabetes. *Nat Med.* 2011; 17(4):448-53.
- Floegel A, Stefan N, Yu Z, et al. Identification of serum metabolites associated with risk of type 2 diabetes using a targeted metabolomic approach. *Diabetes.* 2013; 62(2):639-48. doi:10.2337/db12-0495.
- General H, Gonz MG. Nefropatía diabética. 2002; 5.
- Van der Kloet FM, Tempels FWA, Ismail N, et al. Discovery of early-stage biomarkers for diabetic kidney disease using ms-based metabolomics (FinnDiane study). *Metabolomics.* 2012; 8(1):109-19.
- Sharma K, Karl B, Mathew A V, et al. Metabolomics Reveals Signature of Mitochondrial Dysfunction in Diabetic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2013; 24(11):1901-12. doi:10.1681/ASN.2013020126.
- Pena MJ, Lambers Heerspink HJ, Hellemons ME, et al. Urine and plasma metabolites predict the development of diabetic nephropathy in individuals with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2014; 31(9):1138-47.
- Yang Q, Sun J, Chen YQ. Multi-dimensional, comprehensive sample extraction combined with LC-GC/MS analysis for complex biological samples: application in the metabolomics study of acute pancreatitis. *RSC Adv.* 2016; 6(31):25837-49.
- Sakai A, Nishiumi S, Shiomi Y, et al. Metabolomic analysis to discover candidate therapeutic agents against acute pancreatitis. *Arch Biochem Biophys.* 2012; 522(2):107-20. doi:10.1016/j.abb.2012.03.025.
- Zhou X, Liu L, Lan X, et al. Polyunsaturated fatty acids metabolism, purine metabolism and inosine as potential independent diagnostic biomarkers for major depressive disorder in children and adolescents. *Mol Psychiatry.* 2018. doi:10.1038/s41380-018-0047.
- Pan JX, Xia JJ, Deng FL, et al. Diagnosis of major depressive disorder based on changes in multiple plasma neurotransmitters: a targeted metabolomics study. *Transl Psychiatry.* 2018; 8(1):130.
- Kawamura N, Shinoda K, Sato H, et al. Plasma metabolome analysis of patients with major depressive disorder. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2018; 72(5):349-61. doi:10.1111/pcn.12638.
- Sreekumar A, Poisson LM, Rajendiran TM, et al. Metabolomic profiles delineate potential role for sarcosine in prostate cancer progression. *Nature.* 2009; 457(7231):910-4.
- Dang L, White DW, Gross S, et al. Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate. *Nature.* 2009; 462(7274):739-44.
- Barash O, Zhang W, Halpern JM, et al. Differentiation between genetic mutations of breast cancer by breath volatolomics. *Oncotarget.* 2015; 6(42).
- Dragonieri S, Annema JT, Schot R, et al. An electronic nose in the discrimination of patients with non-small cell lung cancer and COPD. *Lung Cancer.* 2009; 64(2):166-70.
- Cazzola M, Segreti A, Capuano R, et al. Analysis of exhaled breath fingerprints and volatile organic compounds in COPD. *COPD Res Pract.* 2015; 1(1):7.