



Gastroenterología y Hepatología



<https://www.elsevier.es/gastroenterologia>

METABOLOMA URINARIO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CROHN RECIÉN DIAGNOSTICADA Y SIN TRATAMIENTO: RESULTADOS DEL ESTUDIO IBDOMICS

L. Aldars-García¹, R. Gil-Redondo², N. Embade², S. Riestra³, M. Rivero⁴, A. Gutiérrez⁵, I. Rodríguez⁶, L. Fernández⁷, D. Ceballos⁸, J.M. Benítez⁹, M. Aguas¹⁰, I. Bastón-Rey¹¹, A. Algaba¹², M.J. Casanova¹, R. Lorente¹³, Y. Ber¹⁴, V. Royo¹⁵, M. Esteve¹⁶, O. Millet², J. P. Gisbert¹ y M. Chaparro¹

¹Hospital Universitario de La Princesa, IIS-P y CIBERehd, Madrid. ²CIC bioGUNE, Precision Medicine and Metabolism Lab, Derio. ³Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. ⁴Hospital Universitario Marqués de Valdecilla e IDIVAL, Santander. ⁵Hospital General Universitario de Alicante, CIBERehd e Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL) Alicante. ⁶Hospital Galdakao-Usansolo, Vizcaya. ⁷Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid. ⁸Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria. ⁹Hospital Universitario Reina Sofía e IMIBIC, Córdoba. ¹⁰Hospital Universitari i Politècnic La Fe y CIBERehd, Valencia. ¹¹Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela. ¹²Hospital Universitario de Fuenlabrada e Instituto de Investigación Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ), Madrid. ¹³Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real. ¹⁴Hospital San Jorge, Huesca. ¹⁵Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca. ¹⁶Hospital Universitari Mutua Terrasa y CIBERehd, Terrassa.

Resumen

Introducción: El metaboloma urinario de los pacientes con enfermedad de Crohn (EC) podría diferir significativamente del de los individuos sanos. Es especialmente relevante el análisis del metaboloma en pacientes recién diagnosticados de EC, antes de que ningún fármaco haya modificado la fisiopatología. Nuestro objetivo fue estudiar el metaboloma urinario de pacientes con EC recién diagnosticados y antes de iniciar ningún tratamiento.

Métodos: Se incluyeron prospectivamente pacientes recién diagnosticados de EC (n = 131), en los que hubiera transcurrido máximo un mes de la endoscopia que llevó al diagnóstico y antes de comenzar ningún tratamiento para la EC. Los controles sanos (C, n = 338) fueron reclutados entre la población general y emparejados por sexo, edad e IMC con los pacientes con EC. El estudio se realizó mediante espectroscopia de resonancia magnética nuclear. Se empleó un modelo de regresión lineal para cada metabolito y se comparó entre los subgrupos descritos en la tabla 1 según localización, fenotipo y gravedad. Se realizó un análisis discriminante por mínimos cuadrados parciales (PLS-DA) para determinar la pertenencia a cada subgrupo basado en el perfil metabolómico.

Resultados: Las características de los pacientes con EC y C se muestran en la tabla 1. Se identificaron metabolitos diferencialmente abundantes en cada subgrupo (tabla 2). Estos metabolitos están involucrados en procesos relacionados con el metabolismo energético y de aminoácidos, así como con la microbiota intestinal. El modelo PLS-DA separó a los pacientes dentro de los diferentes subgrupos clínicos (figs. 1-4). Las figuras 1-4(b) muestran los principales metabolitos responsables

de dicha separación.

Tabla 1. Principales características de los pacientes con enfermedad de Crohn (EC) y controles (C).

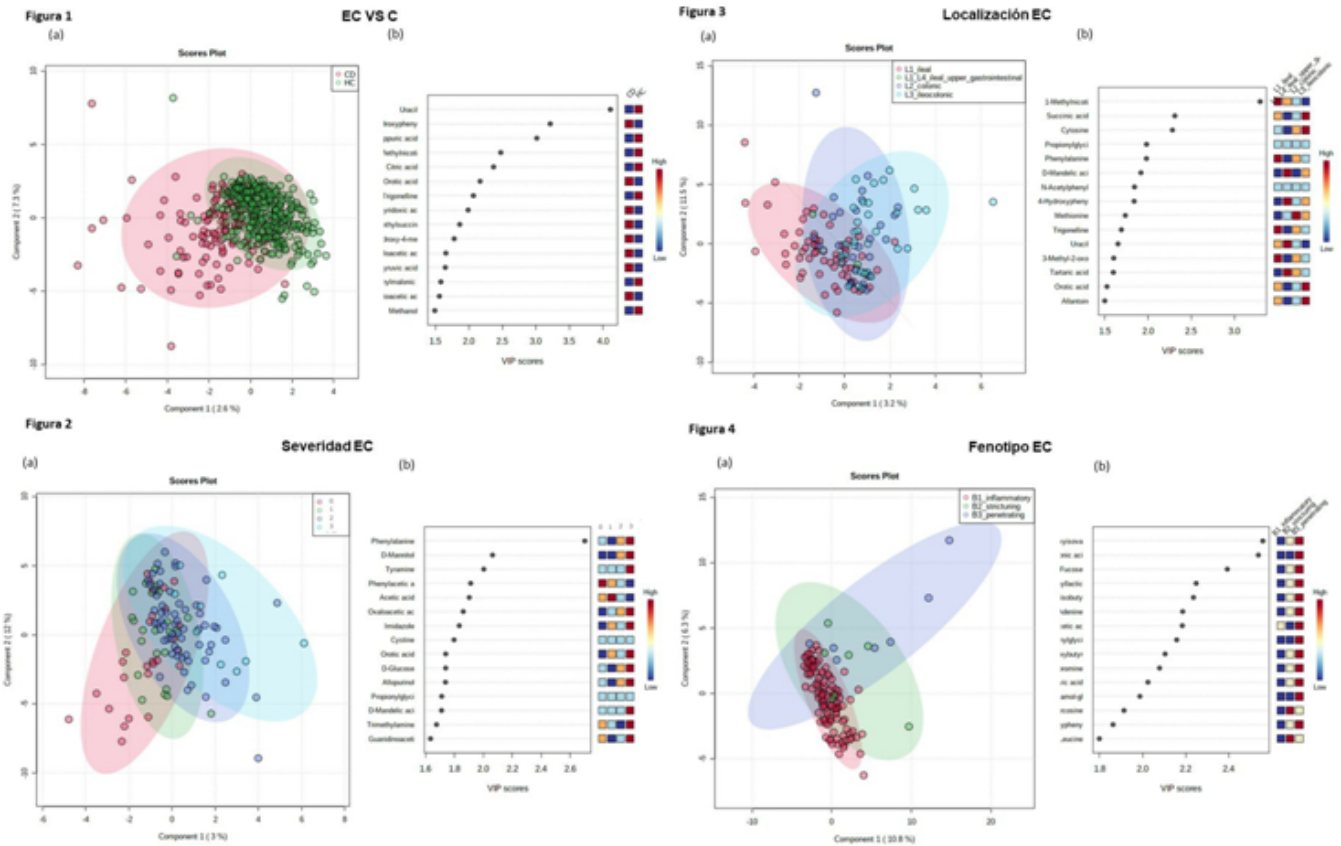
		EC=131	C=338
Sexo	Hombre	67 (51%)	176 (52%)
	Mujer	64 (49%)	162 (48%)
Edad	Media en años	40.72	40.83
	Rango	18-84	19-66
IMC	kg/m ²	24.26	24.93
	Hábito tabáquico*		
	Si	42 (32%)	67 (20%)
	No	89 (68%)	271 (80%)
Localización EC (Montreal)	L1 (ileal)	63 (48%)	
	L2 (colónica)	27 (21%)	
	L3 (ileocolónica)	38 (29%)	
	L4 (ileal y parte superior del intestino)	3 (2%)	
Fenotipo EC	B1 (inflamatorio)	117 (90%)	
	B2 (estenotante)	7 (5%)	
	B3 (fistulizante)	7 (5%)	
	0	27 (22%)	
Severidad EC	1	62 (49%)	
	2	26 (21%)	
	3	10 (8%)	

*p-valor: 0.05, prueba de chi-cuadrado.

Tabla 2. Metabolitos diferenciales en los distintos subgrupos de EC. Los metabolitos se colorean según su pertenencia al grupo específico de metabolitos.

	Disminuidos	Aumentados	Grupos de metabolitos
EC vs C	Uracilo, ácido lipoico, 1-metilnicotinamida, ácido cítrico, trigonelina, alantoina, 1-metilguanidina, 1-metilimidazina, ácido 2-oxoglutarico, betaína, metanol, ácido metilmalónico, ácido pantoténico, succinilacetona, taurina, tinoxol, ácido L-treónico	Ácido 4-hidroxihipocretico, ácido orótico, ácido 3-hidroxi-4-metilpiruvico, ácido 2-metilsuccinico, ácido 4-piridico, ácido acetoacético, ácido oxalacético, D-manitol, propilenglicol, leucina, metionina, ácido L-citráulico, ácido xanturénico	<ul style="list-style-type: none"> Purinas, pterinas, pirimidinas y derivados Benceno y derivados Acidos carboxílicos Aminas y derivados Aminas ácidos y derivados Citocinas y derivados Azoles y derivados Acidos grasos y derivados Azúcares y derivados Hidrocarburos y derivados Cosméticos, vitaminas, medicamentos y derivados
Severidad EC vs C	Ácido 3-Metil-2-oxovalérico	D-Manitol, ácido maleico, ácido 2-hidroxi-4-metilpiruvico, ácido orótico, fenilalanina, ácido succínico, tiramina	
Localización EC vs C	Ácido fumárico, taurina, tinoxol	Ácido 1-metilpiruvico, ácido 4-piridico, citosina, galactolita, N,N-dimetilglicina, ácido orótico, propionilglicina, tiramina	
Fenotipo EC vs C		Ácido 3-hidroxi-4-metilpiruvico, ácido 3-hidroxiisovalérico, ácido 2-metilsuccinico, ácido 3-hidroxiisobutírico, ácido 3-hidroxi-glutarico, ácido 3-hidroxiisovalérico, ácido 3-hidroxiisovalérico, ácido 3-fenil-láctico, 4-amino-butinico ácido, ácido 4-hidroxihipocretico, ácido 4-piridico, ácido acetacético, adenina, colina, D-manitol, DL-alisonoligulina, ácido glicolico, inosina, L-fucosa, L-isoleucina, ácido L-proglutamico, metionina, mio-inositol, ácido orótico, ácido oxalacético, paracetamol-glucuronido, propionilglicina, sarcosina, teobromina, tinoxol	

Figuras 1-4 | (a) Gráfico bidimensional de scores utilizando los componentes principales seleccionados (PC) en el PLS-DA; se muestra la diferenciación entre los subgrupos seleccionados. (b) Variables importantes en la proyección (VIP) de los metabolitos significativos identificados mediante PLS-DA implicados en la diferenciación de los subgrupos seleccionados. Las casillas coloreadas a la derecha indican la presencia relativa del metabolito correspondiente en cada subgrupo.



Conclusiones: El estudio del metaboloma urinario en los pacientes con EC recién diagnosticada sugiere mecanismos etiopatogénicos de esta enfermedad. Además, podría representar un método no invasivo potencialmente útil tanto para diagnosticar la EC como para diferenciar entre sus subtipos clínicos.