

Metabolitos en orina asociados a la Caquexia en pacientes con cancer

Augusto Rosales

Table of contents

Resumen	1
Introducción	2
Objetivos	2
Materiales y metodos	2
Diseño de estudio	2
Recolección de la muestra	2
Espectrometría	3
Análisis estadístico	3
Fuente de datos	3
Procesamiento de datos	3
Análisis de datos	3
Resultados	4
Discusión	6
Conclusiones	7
Referencias	7

Resumen

Introducción: La caquexia es una condicion deteriorante, la cual afecta gravemente la calidad de vida de los pacientes con cancer. Es importante desarrollar metodos clinicos para su predicción. **Objetivo:** Realizar un análisis comparativo de los metabolitos asociados a la caquexia en pacientes con cancer. **Metodos:** Estudio comparativo en muestras de orina de pacientes con cancer, los casos presentaron caquexia y los controles no. El análisis de datos involucro analisis de componentes principales y analisis descriptivo, para determinar la expresión diferencial se realiza análisis bivariado por medio de prueba de t student , estimandose diferencia de medias y valor de p asociado. **Resultados:** Los metabolitos urinarios estan expresados diferencialmente en pacientes con caquexia, entre los cuales destacan: La glucosa,

adipato, quinolato, leucina, valina mioinositol. **Conclusión:** La caquexia provoca cambios diferenciales en la expresión de metabolitos urinarios pero a la luz de los resultados no es posible usarlo como herramienta de tamizaje o diagnóstica, por lo que se sugiere realizar estudios con técnicas multivariantes con el fin de desarrollar modelos de predicción clínica.

Introducción

La caquexia es una afección caracterizada por una pérdida de más del 10 % del peso corporal, que incluye pérdida de masa muscular y grasa, en una persona que no está tratando de perder peso¹. Uno de los métodos clínicos para la predicción de la caquexia ha sido el uso de la medición de metabolitos en orina y sangre, los cuales permiten tomar medidas preventivas para evitar el desarrollo de esta condición.

Objetivos

- Caracterizar los metabolitos presentes en la orina.
- Evaluar si existe perfil metabólico diferencial en los pacientes con cáncer y caquexia.
- Comparar la excreción de metabolitos urinarios entre los casos y los controles.

Materiales y métodos

Diseño de estudio

Estudio comparativo de muestras de orina en pacientes con estadio avanzando de cáncer de colon y pulmón. Se designó como casos los pacientes con caquexia y como controles sin esta condición. Se excluyó a los pacientes con exposición a radiación renal o que tuvieran antecedente de enfermedad renal.

Recolección de la muestra

La muestra de orina se recolectó en una sola toma, la entrega se realizó voluntariamente por parte de los pacientes, previo consentimiento informado y aprobación del comité de ética local. (Esto se incluye para darle más contexto al trabajo).

Espectrometría

Se ajusto el pH de las muestras de orina a un valor de 6.75, posteriormente se adquirieron los espectros de masa unidimensionales mediante una secuencia de tipo NOESY, se empleo un espectrometro de masa Varian Inova de 600 MHz. El perfilado de metabolitos se realizo con el software Chenomx NMRSuite 4.6, la medición se validó con dos expertos independientes. Además de la espectrometría se realizó cuantificación de la creatinina por método colorimétrico.

Análisis estadístico

Fuente de datos

Los datos se obtuvieron del repositorio <https://github.com/nutrimetabolomics/metaboData>¹, específicamente del dataset: cachexia, estos datos se encuentran depurados y fueron obtenidos originalmente del estudio de cachexia y metabolitos urinarios de Eisner et al.²

Procesamiento de datos

El procesamiento de datos se realizó en RStudio V. 2024.12.1, los datos del experimento se almacenaron con un formato Summarized experiments, usando el paquete BiocManager. Se configuró los metadatos del experimento como el ID de los pacientes y su estado de cachexia, los resultados del experimento fueron la intensidad de cada metabolito en orina. Ya que existían diferencias considerables entre las concentraciones de metabolitos en orina, se realizó una transformación logarítmica para asegurar normalidad de los datos y permitir una representación gráfica más uniforme de sus distribuciones.

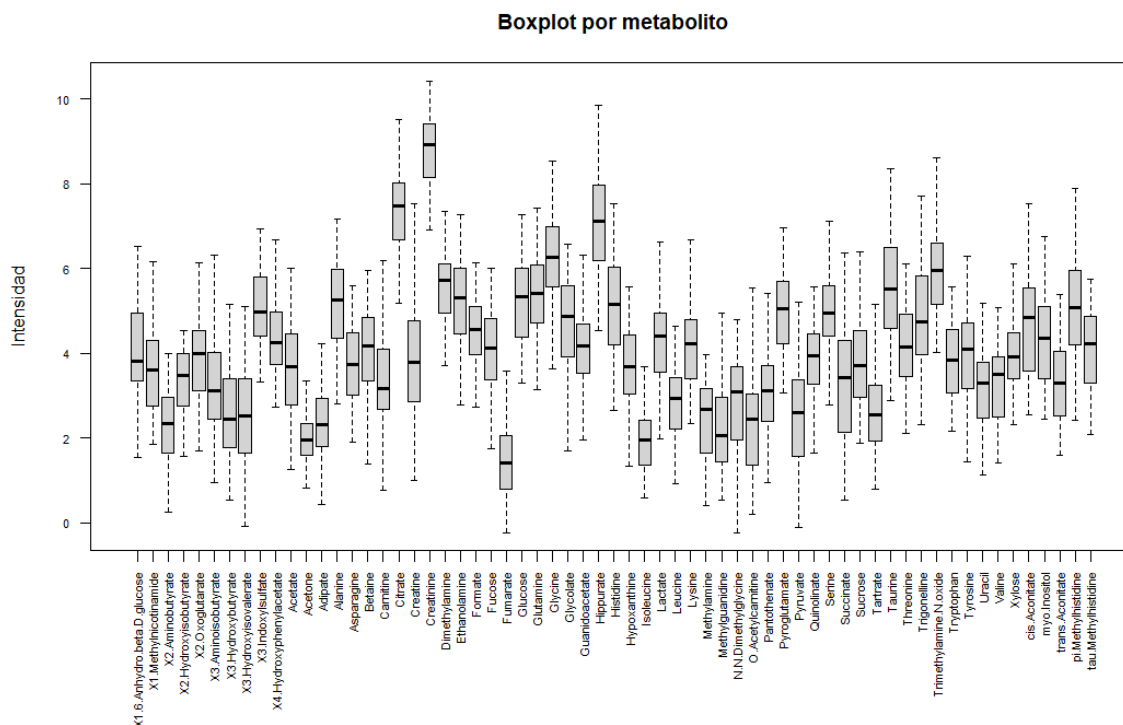
Análisis de datos

El análisis descriptivo se realizó mediante un gráfico de caja y bigotes de todos los metabolitos, con el fin de observar su distribución. Para el análisis exploratorio se usó un análisis de componentes principales con el fin de reducir la dimensionalidad de los datos y encontrar posibles agrupamientos según su estado de cachexia. Finalmente el análisis bivariado se hizo uso de una prueba de T de Student con corrección tipo FDR, con el objeto de comparar las medias de los metabolitos y evaluar si existen diferencias estadísticamente significativas en la excreta de los metabolitos en orina en los casos y controles. El análisis se documentó completamente y está disponible en un repositorio de Github creado por el investigador. (Ver archivo código).

Resultados

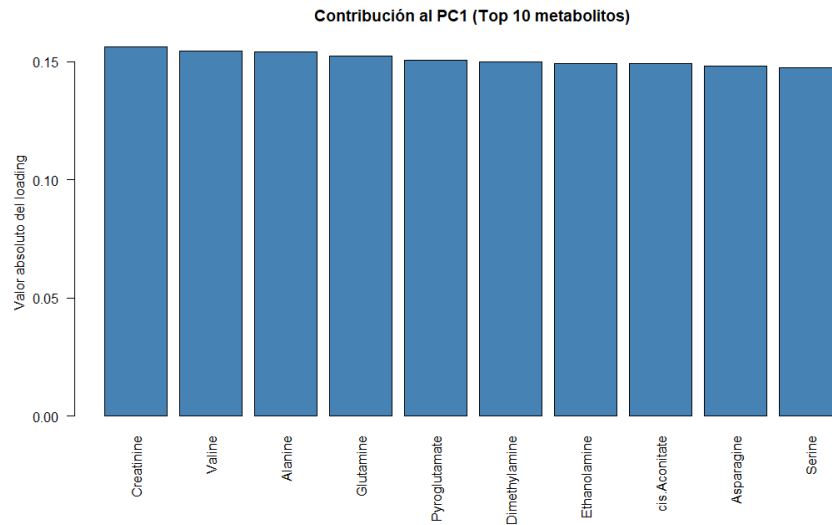
De 70 pacientes con cancer de colon y pulmón en etapa avanzada, el 61 % (47/77) presentaron caquexia. La distribución de los valores de los metabolitos presentaron una distribución normal. ver figura 1. El metabolito con mayor concentración fue la creatinina con una media de 3.79 y desviación estandar de 1.40 y el menor el fumarato con una media 1.41 y desviación estandar de 0.98.

Figura 1. Boxplot de cada metabolito

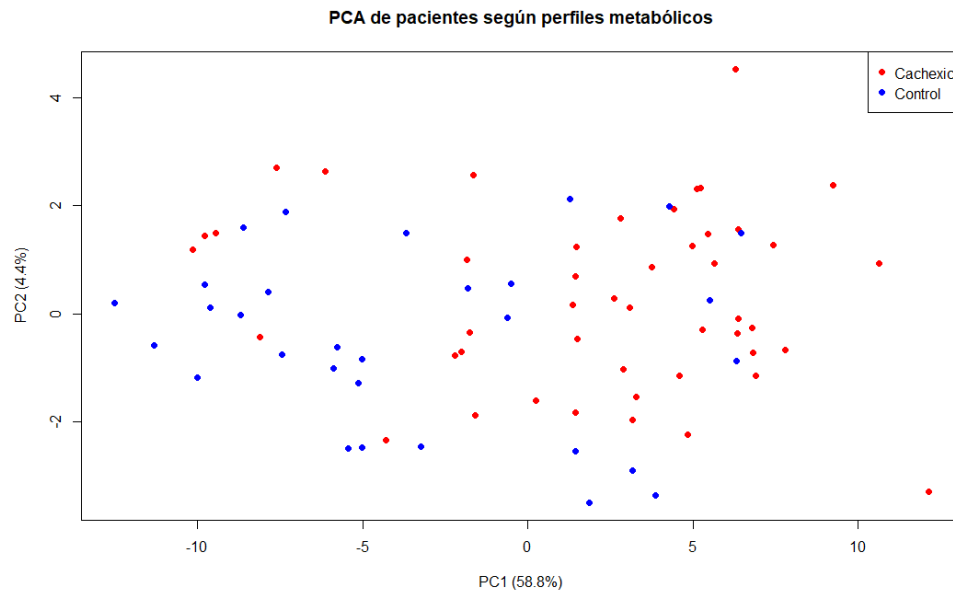


Para el análisis de componentes principales se encontro que el PCA 1 explicaba el 58.8% de la varianza de los datos. Ademas los 10 metabolitos que mas importancia tuvieron para el PCA 1 fueron Creatina, Valina, Alanina, Glutamina, Pyroglutamina, Dimetilamina y Asparagina ver (Figura 2).

Figura 2. Importancia de cada metabolito al PCA 1



El analisis del PCA revelo que no hay agrupamiento en el perfil metabolico de los pacientes con y sin caquexia, pero existe cierta tendencia a que los pacientes con caquexia tengan valores mas extremos en su perfil metabolico.



En relación con el analisis diferencial de los 63 metabolitos identificados, 55 presentaron diferencias estadisticamente significativas en la prueba t de student con un valor de $p < 0.05$. A continuación se presentan los 10 metabolitos con mayor significancia estadística:

Table 1: Metabolitos expresados diferencialmente en pacientes con y sin caquexia

Metabolito	Media en Casos	Media en Controles	Valor de p
Glucosa	5.81	4.69	<0.001
Adipato	2.84	1.87	<0.001
Quinolato	4.22	3.36	<0.001
Leucina	3.17	2.37	<0.001
Valina	3.54	2.73	<0.001
Mioinositol	4.70	3.67	<0.001
Hidroxivalerato	2.92	1.87	<0.001
Dimetilglicina	3.18	2.15	<0.001
Hidroxibutirato	2.89	2.01	<0.001
Succinato	3.81	2.58	<0.001

Discusión

Se encontro una excreción diferencial en los metabolitos urinarios entre los casos y los controles, en el análisis de componentes principales no se observo agrupamiento por perfil metabolico. Estos hallazgos son consistentes con estudio previos que tambien encuentran solapamiento entre condiciones clinicas.³

La excreción aumentada de metabolitos como la glucosa, creatinina, adipato y quilato estan asociados al hipercatabolismo propio de la caquexia y es compatible con la activación de muchas vias metabolicas relacionadas a esta condición.⁴

Una limitante importante en este estudio es la no inclusion de variables confusoras como el padecimiento de otras enfermedades cronicas , como ser condiciones reumatologicas que pueden causar estado de emaciación, ademas es importante añadir que la definición de los perfiles metabolicos se realizo a partir de metodo estadisticos exploratorios como el PCA y se sugiere realizar metodos multivariantes mas avanzados como el PLS-DA o bien realizar metodos supervisados como regresion logistica o SVM para obtener una mejor capacidad discriminativa entre los dos grupos.

Otro aspecto importante a considerar que puede causar diferencias en la intensidad en la excreta de metabolitos son los posibles sesgos en la recolección de las muestras de orina, uno de los mas imporantes es que la toma de muestras de orina se realizo en cualquier hora del dia, cuando se prefiere una toma de muestras de orina continua por 24 horas. Otro aspecto que deber considerarse es el ajuste de las intensidades de los metabolitos por medio de la concentración de creatininaa en sangre, aspecto que no pudo realizarse debido a condiciones de factibilidad y accesibilidad de los pacientes.

Desde el punto de vista clinico es importante desarrollar metodos de tamizaje sencillos como ser los metabolitos urinarios que permiten clasificar a los pacientes con y sin riesgo de caquexia,

aunque este estudio no tiene como fin desarrollar un metodo predictivo, permitira que otros investigadores puedan desarrollarlos teniendo en cuenta las limitaciones y hallazgos del presente trabajo.

Teniendo lo anterior en consideración se sugiere realizar investigaciones que integren tecnicas multivariantes con mayor capacidad discriminativa y la composición de una cohorte de pacientes con la inclusion de variables confusoras antes descritas, con el objeto de maximizar la capacidad predictiva de los estudios futuros.

Conclusiones

Los metabolitos en orina se excretan con distintas concentraciones con diferencias en escalas logaritmica, no se encontro un agrupamiento del perfil metabolico de los pacientes teniendo en cuenta su condicion clinica de tener o no caquexia. En general en la caquexia existe una mayor excreta de metabolitos urinarios, se encontro diferencias estadisticamente significativas con una mayor excreción de 55 metabolitos, ello es compatible con el mecanismo catabolico propio de la caquexia y su activación de multiples vias metabolicas.

Referencias

- [1] Definición de caquexia 2011. <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/caquexia> (accessed March 28, 2025).
- [2] Learning to predict cancer-associated skeletal muscle wasting from 1H-NMR profiles of urinary metabolites | Metabolomics n.d. <https://link.springer.com/article/10.1007/s11306-010-0232-9> (accessed March 26, 2025).
- [3] Ziemons J, Smidt ML, Damink SO, Rensen SS. Gut microbiota and metabolic aspects of cancer cachexia. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2021;35:101508. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2021.101508>.
- [4] Petruzzelli M, Wagner EF. Mechanisms of metabolic dysfunction in cancer-associated cachexia. *Genes Dev* 2016;30:489–501. <https://doi.org/10.1101/gad.276733.115>
- [5] Dodson S, Baracos VE, Jatoi A, Evans WJ, Cella D, Dalton JT, et al. Muscle wasting in cancer cachexia: clinical implications, diagnosis, and emerging treatment strategies. *Annu Rev Med* 2011;62:265–79. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-061509-131248>.
- Enlace a repositorio de Github: https://github.com/Aarm1990/Rosales_Melendez_Augusto_PEC1