

# Análisis de datos ómicos (M0-157) Primera prueba de evaluación continua

Informe

Gabriel Peña Peña

2025-04-02

## Contents

<b>Resumen</b>	<b>1</b>
<b>Objetivos</b>	<b>2</b>
<b>Métodos</b>	<b>2</b>
Origen y naturaleza de los datos . . . . .	2
Metodología empleada . . . . .	2
Herramientas estadísticas y bioinformáticas . . . . .	2
Procedimiento general de análisis . . . . .	3
<b>Resultados</b>	<b>3</b>
Análisis exploratorio de los datos . . . . .	3
Distribución de la concentración de metabolitos . . . . .	4
Análisis de correlación entre metabolitos . . . . .	4
Análisis de variabilidad de metabolitos . . . . .	6
Análisis ANOVA para comparar grupos . . . . .	6
<b>Discusión</b>	<b>7</b>
<b>Conclusiones</b>	<b>8</b>
<b>Referencias</b>	<b>8</b>
<b>Anexo: Figuras complementarias</b>	<b>9</b>

## Resumen

Este trabajo realizado en esta PEC presenta un análisis exploratorio de datos de metabolómica asociados a la caquexia, una condición clínica caracterizada por la pérdida de masa muscular. Se utilizó el conjunto de datos 2024-Cachexia, que incluye concentraciones de metabolitos en pacientes con y sin pérdida muscular. Los datos fueron organizados mediante la clase SummarizedExperiment, lo que permitió una gestión estructurada de las matrices de expresión y metadatos. Se aplicaron técnicas estadísticas básicas para explorar la variabilidad y la correlación entre metabolitos, así como pruebas de ANOVA para detectar diferencias significativas entre grupos. Entre los hallazgos más relevantes se identificaron metabolitos como valina, leucina y pirroglutamato, cuyas concentraciones difieren significativamente entre condiciones clínicas. A pesar de las limitaciones metodológicas, los resultados ofrecen una primera aproximación útil para futuras investigaciones sobre este dataset.

## Objetivos

El objetivo de este trabajo fue llevar a cabo un análisis exploratorio de datos de metabolómica utilizando herramientas del entorno Bioconductor, con el fin de familiarizarse con el manejo de datos ómicos y aplicar métodos estadísticos básicos en un contexto biológico real.

Para ello, se trabaja con el conjunto de datos “2024-Cachexia”, que contiene concentraciones de metabolitos en pacientes con y sin pérdida muscular. A partir de estos datos, se busca identificar patrones de variabilidad, correlaciones y diferencias entre grupos que puedan estar asociadas a la condición clínica.

Los objetivos específicos del análisis son:

- Cargar y organizar el conjunto de datos en un objeto de clase SummarizedExperiment, separando correctamente los datos cuantitativos y los metadatos asociados.
- Realizar un análisis descriptivo y exploratorio de las concentraciones de metabolitos en las distintas muestras.
- Evaluar la variabilidad de los metabolitos entre pacientes mediante el cálculo del coeficiente de variación.
- Explorar la correlación entre metabolitos para identificar posibles agrupaciones o comportamientos conjuntos.
- Aplicar un análisis ANOVA para detectar diferencias significativas en la concentración de metabolitos entre los grupos con y sin pérdida muscular.
- Representar visualmente los resultados obtenidos mediante gráficos como histogramas, boxplots, heatmaps y barplots.

## Métodos

### Origen y naturaleza de los datos

El conjunto de datos utilizado en este análisis proviene del repositorio de GitHub del proyecto nutrimentabolomics/metaboData, específicamente del dataset denominado 2024-Cachexia. Este conjunto incluye datos de metabolómica obtenidos de 77 pacientes, de los cuales 47 presentan caquexia, la cual es una condición clínica caracterizada por pérdida severa de masa muscular y 30 corresponden a controles. El archivo contiene concentraciones relativas de 63 metabolitos, así como información clínica adicional, entre la que destaca la variable MuscleLoss, utilizada como referencia para clasificar a los pacientes.

### Metodología empleada

El análisis comenzó con la carga de los datos desde un archivo CSV. Se separaron los metadatos relevantes (como el identificador del paciente y su clasificación clínica) de la matriz de datos que contiene las concentraciones de metabolitos. A continuación, la información fue organizada utilizando la clase SummarizedExperiment del paquete Bioconductor, una estructura diseñada específicamente para almacenar datos ómicos junto con sus metadatos de forma eficiente y estructurada.

Esta clase permitió mantener, en un solo objeto, tanto la matriz de concentraciones de metabolitos como la información clínica de los pacientes, facilitando así el acceso a los datos y su análisis posterior.

### Herramientas estadísticas y bioinformáticas

Para llevar a cabo el análisis se utilizaron principalmente herramientas del entorno R, incluyendo los siguientes paquetes:

- SummarizedExperiment: para estructurar y gestionar los datos.
- Funciones base de R (summary, apply, cor, aov, etc.): para realizar cálculos estadísticos y análisis exploratorios.

- Visualización: se emplearon funciones de R base (boxplot, hist, heatmap, barplot) para representar los resultados de forma gráfica y facilitar su interpretación.

Los análisis realizados incluyeron:

- Análisis descriptivo: Se obtuvieron estadísticas resumen de las concentraciones de metabolitos y se visualizaron sus distribuciones con histogramas y boxplots.
- Análisis de correlación: Se calculó una matriz de correlación para detectar relaciones entre metabolitos, con el objetivo de identificar patrones conjuntos o agrupamientos.
- Análisis de variabilidad: Se utilizó el coeficiente de variación (CV) para evaluar la variabilidad relativa de cada metabolito entre pacientes, identificando aquellos con mayor dispersión.
- Análisis de diferencias entre grupos: Se aplicó un modelo ANOVA para cada metabolito, con el fin de detectar si existían diferencias estadísticamente significativas en sus concentraciones entre pacientes con y sin pérdida muscular.

## Procedimiento general de análisis

1. Carga y preprocesamiento de datos: lectura del archivo CSV, separación de metadatos y concentración de metabolitos.
2. Estructuración de datos: construcción del objeto SummarizedExperiment con los datos organizados para análisis.
3. Exploración inicial: visualización general de los datos, revisión de distribuciones y comprobación de la variable de clasificación (MuscleLoss).
4. Análisis estadístico: cálculo del CV y aplicación de ANOVA para evaluar la relación entre los metabolitos y la pérdida muscular.
5. Visualización e interpretación: uso de gráficos (boxplots, heatmaps, barplots) para mostrar los resultados y facilitar su análisis biológico.

## Resultados

### Análisis exploratorio de los datos

Una vez creado el objeto SummarizedExperiment, se procedió a la inspección inicial de su contenido. Este objeto incluye 63 metabolitos (filas) cuantificados en 77 pacientes (columnas), junto con una variable categórica llamada MuscleLoss, que clasifica a los individuos en dos grupos: “cachexic” (con pérdida muscular) y “control” (sin pérdida muscular). La estructura interna del objeto se verificó correctamente, asegurando la coherencia entre los datos numéricos y los metadatos asociados.

La matriz de concentraciones de metabolitos mostró una organización adecuada, con valores que varían ampliamente entre compuestos. Por ejemplo, el metabolito X1.6.Anhydro.beta.D.glucose presentó concentraciones desde 4.71 hasta 685.40, con una media de 105.63, mientras que X3.Aminoisobutyrate alcanzó un valor máximo de 1480.30, indicando que algunos metabolitos tienen rangos de variación muy amplios. Este comportamiento fue confirmado por el resumen estadístico de los datos, que permitió identificar metabolitos con mayor dispersión y potencial presencia de valores atípicos.

También se verificó el contenido de los metadatos, confirmando que cada muestra cuenta con una etiqueta asociada a su condición clínica. Del total de pacientes, 47 (61.04%) fueron clasificados como cachexic y 30 (38.96%) como control, lo que proporciona un tamaño de muestra razonable para realizar comparaciones entre grupos.

## Distribución de la concentración de metabolitos

Respecto a la exploración de la distribución de concentraciones del primer metabolito del conjunto de datos. El histograma mostró que la mayoría de las muestras (alrededor del 50%) se encuentran en el rango de 0 a 100, seguido por una disminución de frecuencia para los rangos siguientes. Solo unas pocas muestras presentan concentraciones por encima de los 300, lo que sugiere que este metabolito tiende a concentraciones bajas en la mayoría de los pacientes, con algunos casos atípicos.

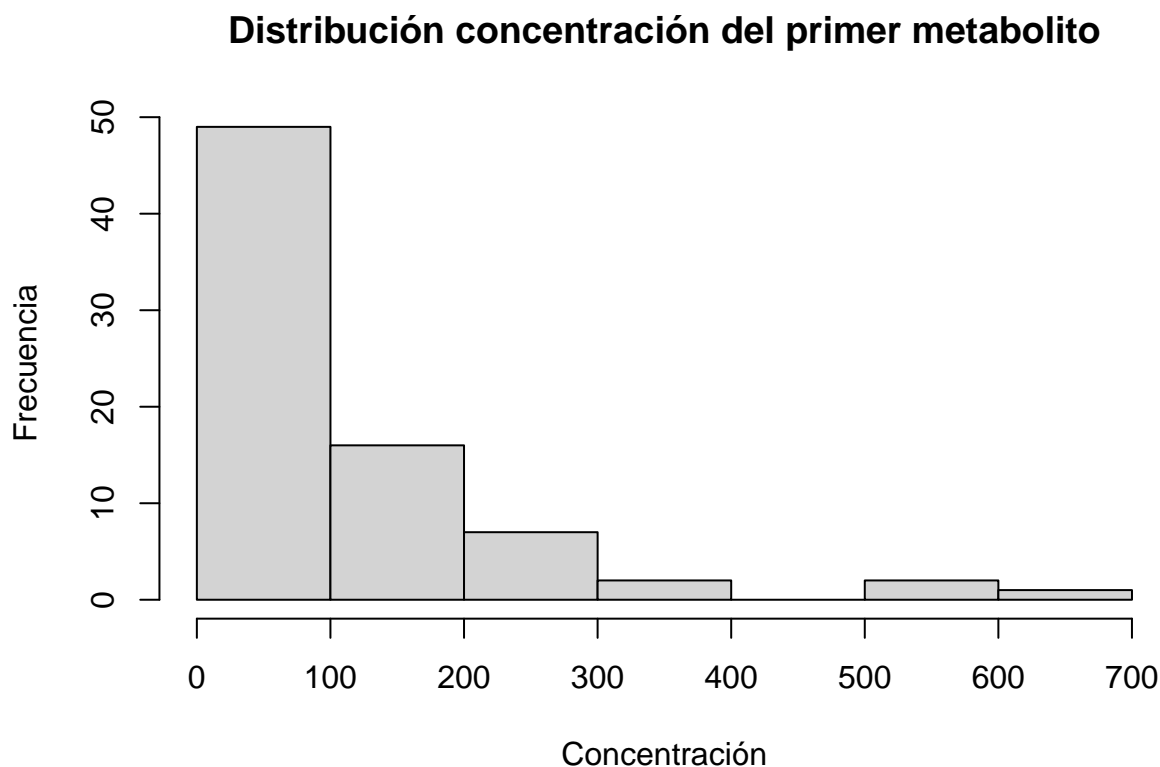


Figure 1: Distribución de las concentraciones del primer metabolito en el conjunto de datos.

Al comparar este metabolito por condición (MuscleLoss), se observaron diferencias en la dispersión de los valores. En el grupo control, la caja del boxplot fue estrecha, con la mayoría de los valores concentrados entre 50 y 80, y unos pocos valores atípicos que alcanzan hasta los 200 y un caso cercano a 520. En contraste, en el grupo caquéxico, la caja fue más amplia (aproximadamente entre 70 y 180), y se observaron valores extremos por encima de 600, incluso cercanos a 700. Estos resultados sugieren una mayor variabilidad en la concentración de este metabolito entre los pacientes con caquexia.

En cuanto a la distribución global de metabolitos, se observaron perfiles diferentes, algunos pacientes presentaron valores relativamente bajos y pequeños, mientras que otros mostraron concentraciones más altas, con bigotes que se extendían por encima de 1000 o 1500. También se observaron casos con distribuciones muy reducidas. Esta representación proporciona una visión general de la variabilidad entre pacientes, aunque no permite analizar metabolitos específicos, sino más bien la dispersión interna por muestra.

## Análisis de correlación entre metabolitos

A partir del cálculo de la matriz de correlación y su representación gráfica en un mapa de calor, se observó que ciertos metabolitos mostraron correlaciones positivas intensas, como por ejemplo la hipoxantina con valina,

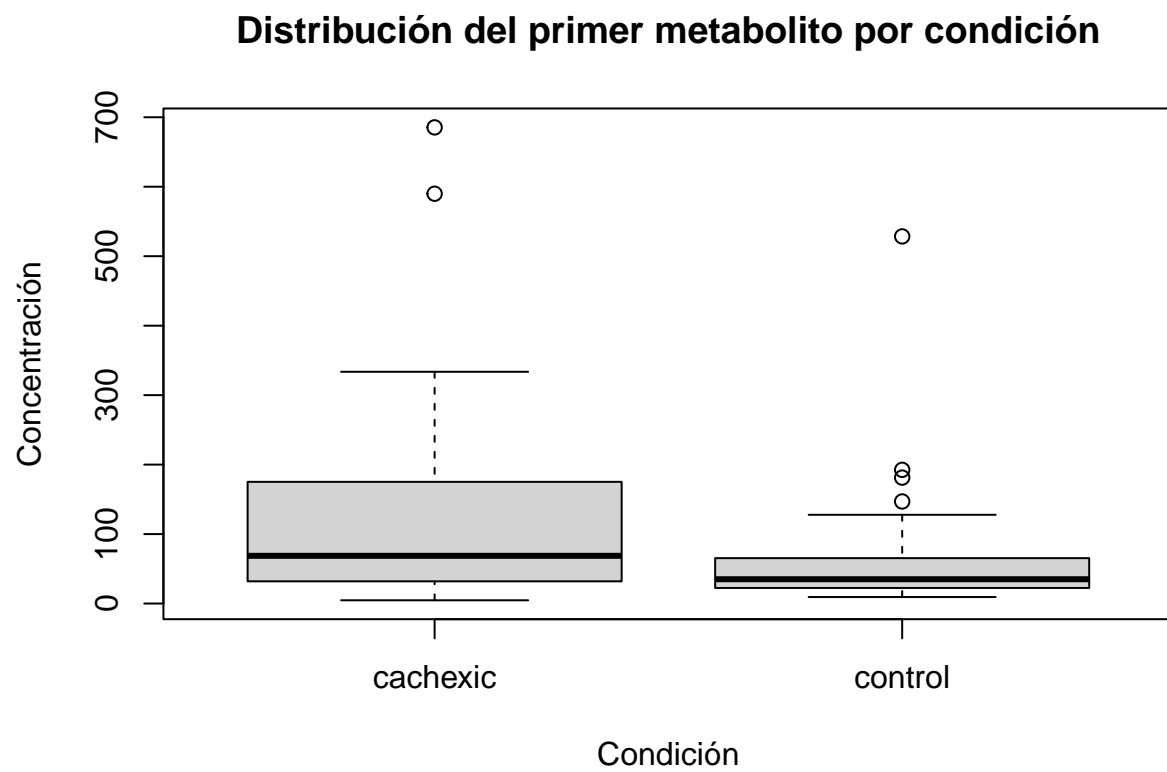


Figure 2: Comparación de la concentración del primer metabolito entre pacientes con y sin caquexia.

asparagina, x3-hidroxibutirato e histidina. Por otro lado, metabolitos como xilosa, pantotenato, sacarosa o carnitina mostraron correlaciones débiles o nulas respecto a esos mismos compuestos. No se observaron correlaciones negativas marcadas.

## Análisis de variabilidad de metabolitos

A partir del calculo del coeficiente de variación para cada metabolito, se seleccionaron los 20 metabolitos más variables y se representaron en un mapa de calor para visualizar sus patrones de concentración.

En este, se incluyeron metabolitos como succinate, tartrato, xilosa, lactato, oxoglutarato y O-acetilcarnitina, entre otros. En general, la mayoría de las celdas del gráfico presentaron un color amarillo pálido, lo que indica valores cercanos al promedio tras la estandarización. Sin embargo, se observaron puntos aislados, en uno o dos pacientes por metabolito, donde se indicaban valores mucho más altos o bajos que la media. Este patrón sugiere que, si bien estos metabolitos presentan alta variabilidad global, esta puede estar influida por casos atípicos concretos más que por una dispersión homogénea en todo el grupo.

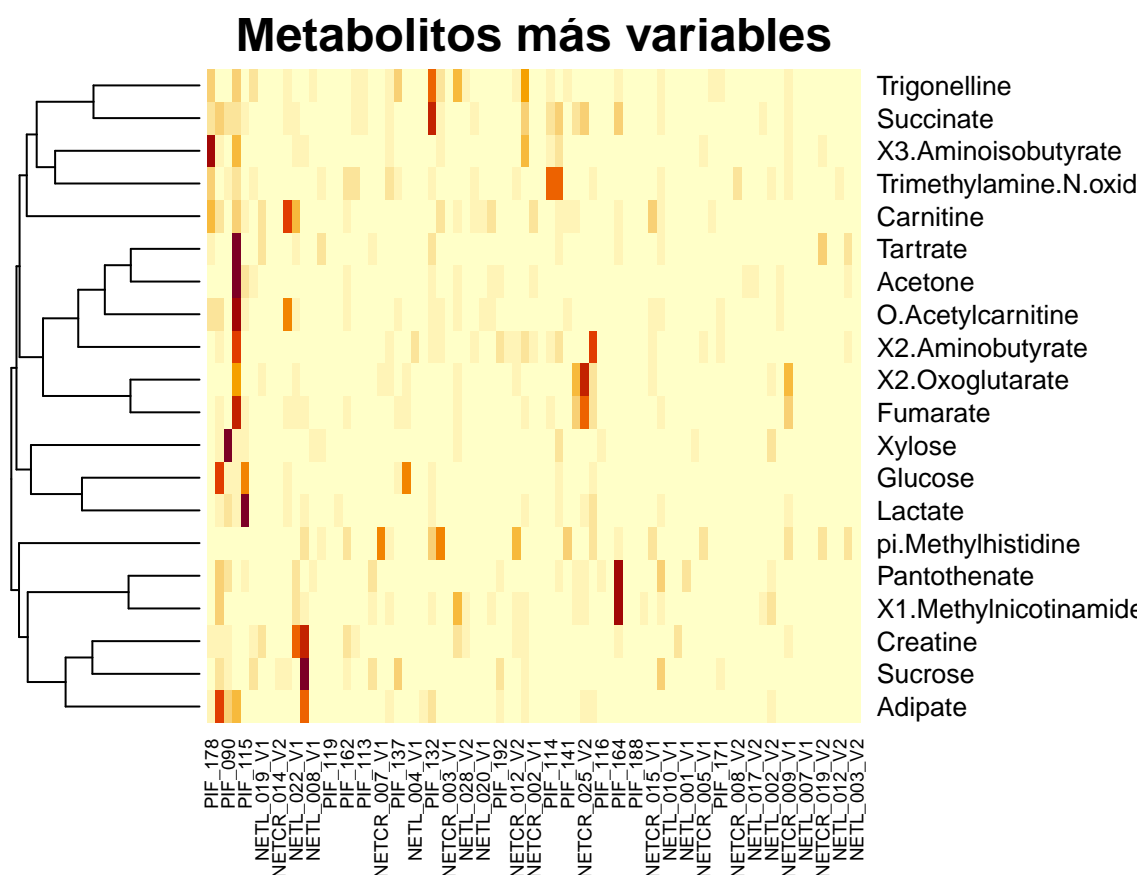


Figure 3: Mapa de calor de los 20 metabolitos con mayor coeficiente de variación.

## Análisis ANOVA para comparar grupos

Respecto al análisis ANOVA para cada uno de los metabolitos cuya concentración pudiera estar asociada a la condición de pérdida muscular. Los p-valores resultantes fueron ordenados para identificar los más significativos. A continuación se muestran los diez metabolitos con menor p-valor, los cuales presentaron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con y sin caquexia:

##	Metabolito	p_valor
## 1	Quinolinolate	0.0001185108

```

## 2          Valine 0.0001394238
## 3 N.N.Dimethylglycine 0.0001554346
## 4          Leucine 0.0002695046
## 5      Dimethylamine 0.0004460069
## 6      Pyroglutamate 0.0004845363
## 7          Creatinine 0.0005129808
## 8          Glutamine 0.0010607678
## 9          Alanine 0.0011788609
## 10 X3.Hydroxybutyrate 0.0011853671

```

Estos resultados sugieren que varios aminoácidos (como valina, leucina, alanina, glutamina) y compuestos relacionados con el metabolismo energético y el ciclo del nitrógeno presentan cambios significativos entre ambos grupos. Esta información podría ser relevante para futuros estudios orientados a entender las alteraciones metabólicas asociadas a la caquexia.

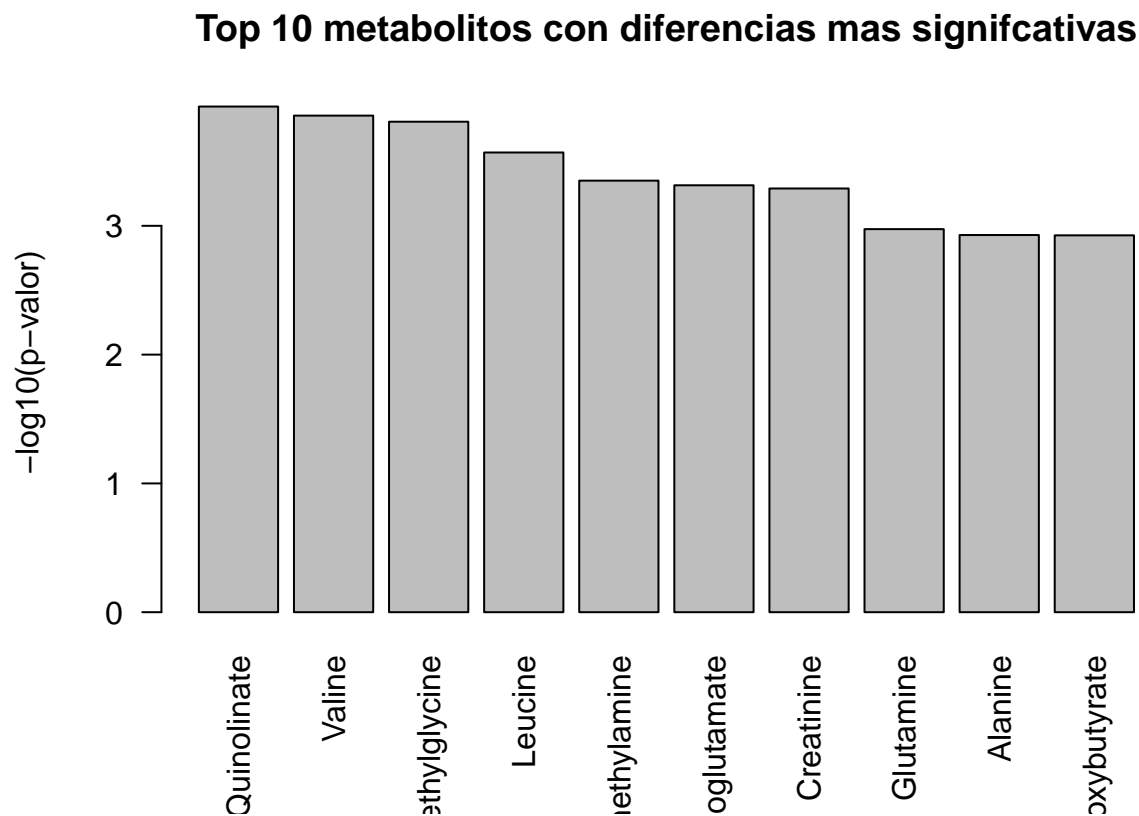


Figure 4: Metabolitos con mayor significancia estadística según ANOVA. Se muestra el valor  $-\log_{10}(p)$  de los diez compuestos con menor p-valor

## Discusión

El trabajo realizado en esta PEC permitió realizar una exploración inicial de un conjunto de datos de metabolómica en el contexto de la caquexia, una condición caracterizada por la pérdida de masa muscular y peso corporal, común en enfermedades crónicas avanzadas como el cáncer. A pesar de no haber profundizado en la base biológica específica de esta enfermedad, el análisis realizado proporciona una primera aproximación a posibles alteraciones metabólicas asociadas a esta condición.

Uno de los hallazgos mas interesantes fue la identificación de diferencias significativas en la concentración de varios metabolitos entre los grupos con y sin pérdida muscular, como por ejemplo la valina, la leucina y el pirroglutamato. Estos compuestos, muchos de ellos aminoácidos o relacionados con el metabolismo energético y del nitrógeno, podrían tener un papel en la fisiopatología de la caquexia o estar reflejando adaptaciones metabólicas del organismo ante el desgaste muscular. Si bien estos resultados son preliminares, podrían ser una base útil para investigaciones futuras más específicas.

Desde el punto de vista metodológico relacionado al uso y manejo de datos en la PEC, el uso del objeto SummarizedExperiment permitió organizar de forma estructurada los datos y metadatos, esto facilitó notablemente los análisis exploratorios y estadísticos, además las visualizaciones mediante mapas de calor, boxplots y análisis de correlación permitieron identificar e interpretar preliminarmente patrones de variación y relaciones entre metabolitos.

Sin embargo, este análisis también presenta limitaciones importantes. En primer lugar, no se realizó un control por posibles variables de confusión (como edad, sexo, comorbilidades u otras características clínicas), lo que podría influir en los niveles de ciertos metabolitos. Además, la interpretación biológica fue limitada, ya que no se profundizó en rutas metabólicas específicas ni se integraron herramientas mas avanzadas como análisis funcional o enriquecimiento debido a su mayor complejidad. Por otro, aunque se identificaron metabolitos diferenciales, no se aplicaron métodos de corrección por múltiples comparaciones, lo que podría aumentar el riesgo de falsos positivos.

Por último, algunas figuras presentaron problemas de visualización debido a la densidad de datos y limitaciones de formato al compilar el informe. Como alternativa, se reubicaron en un anexo para mantener la claridad del documento principal sin perder la información relevante.

En resumen, aunque el trabajo realizado cumplió su objetivo principal, es decir aplicar herramientas básicas de análisis ómico para explorar un dataset real de metabolómica, identificar patrones relevantes y reflexionar sobre su posible vínculo con una condición biológica concreta. Se necesitaria avanzar hacia análisis más profundos para obtener conclusiones sólidas sobre los mecanismos implicados en la caquexia.

## Conclusiones

El análisis exploratorio realizado sobre el conjunto de datos de metabolómica del estudio 2024-Cachexia permitió aplicar herramientas básicas de análisis ómico en un contexto biológico real. A través del uso de la clase SummarizedExperiment, se organizaron adecuadamente los datos y metadatos, facilitando el desarrollo de visualizaciones e inferencias estadísticas.

Se identificaron diferencias significativas en la concentración de varios metabolitos entre los grupos con y sin pérdida muscular, destacando compuestos como la valina, la leucina y el pirroglutamato, que podrían estar implicados en la fisiopatología de la caquexia. Asimismo, se observaron patrones de variabilidad y correlaciones relevantes entre metabolitos, lo que refuerza la utilidad de este tipo de análisis como herramienta inicial de exploración.

Aunque se cumplieron los objetivos propuestos, se reconoce la existencia de limitaciones metodológicas, como la falta de ajuste por variables clínicas o la ausencia de correcciones estadísticas más rigurosas.

## Referencias

Referencias El código utilizado para llevar a cabo el análisis se encuentra disponible en el siguiente repositorio de GitHub, con control de versiones mediante Git y comentarios explicativos en el archivo .Rmd:

[https://github.com/Gaban1998/PEC1\\_Omicas](https://github.com/Gaban1998/PEC1_Omicas)



## Anexo: Figuras complementarias

Se incluyen algunas figuras cuya visualización dentro del cuerpo principal del informe presentaba limitaciones de formato o espacio.

### Distribución global de metabolitos

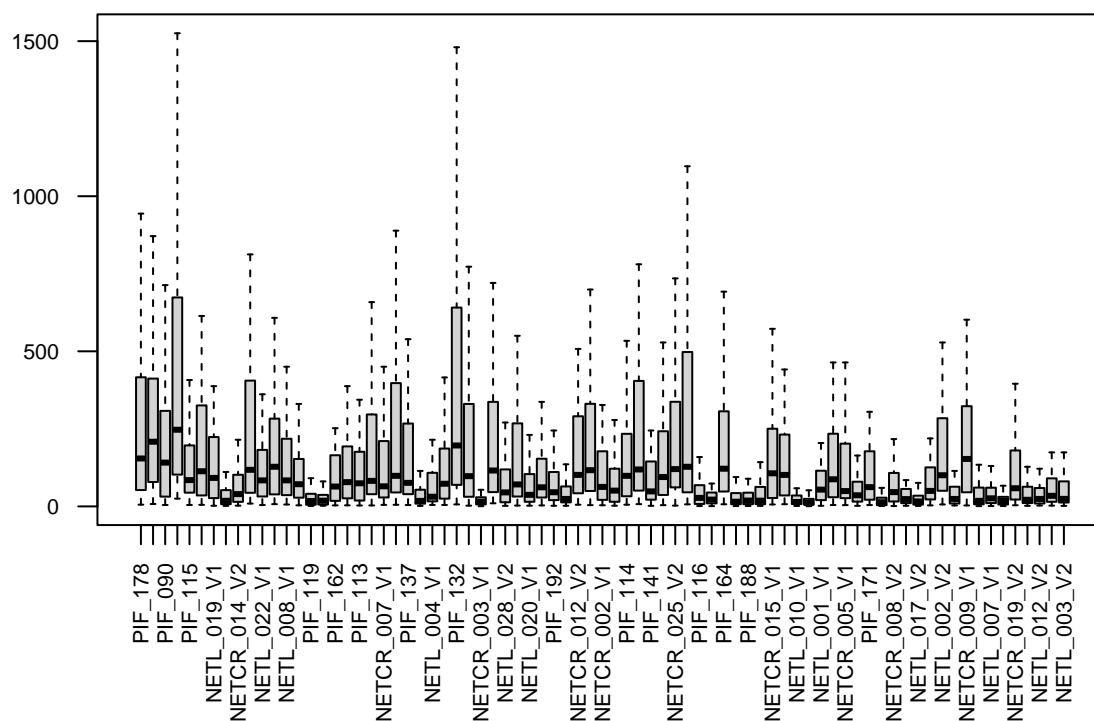


Figure 5: Distribución global de concentraciones de metabolitos por paciente. Se aprecian perfiles metabólicos heterogéneos, con algunas muestras que presentan valores notablemente más altos que otras.

## Correlación entre metabolitos

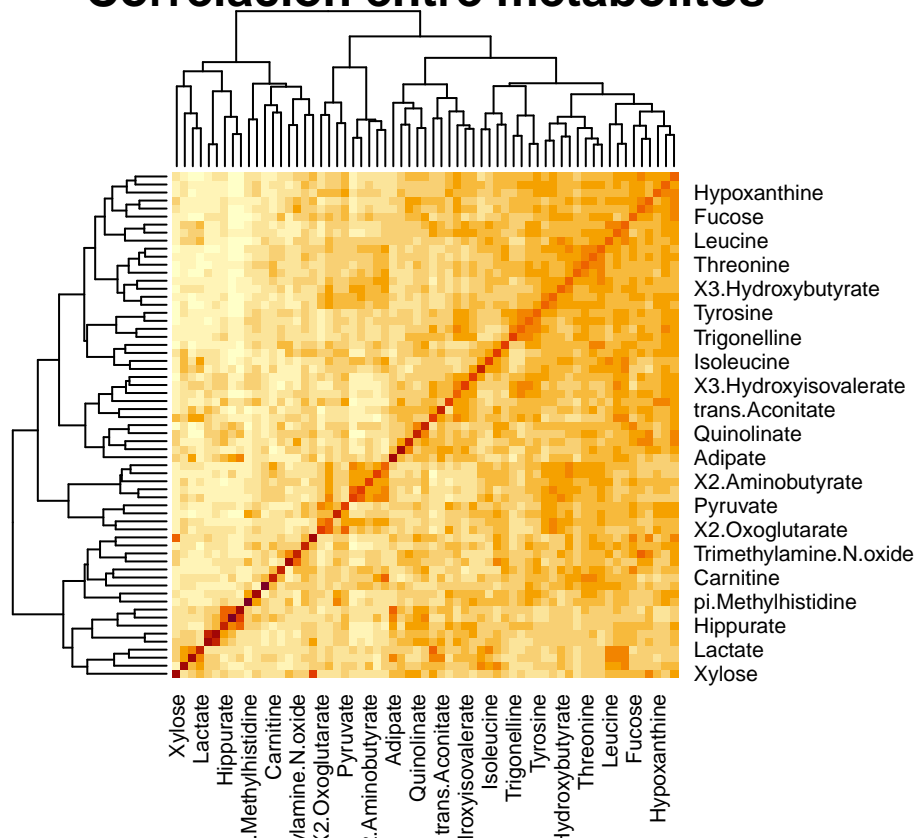


Figure 6: Mapa de calor de la correlación entre metabolitos. Los colores cálidos indican correlaciones positivas, los colores fríos indican correlaciones negativas, y los colores claros representan baja o nula correlación.