



# 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-García<sup>1</sup>, R. Gil-Redondo<sup>2</sup>, N. Embade<sup>2</sup>, S. Riestra<sup>3</sup>, M. Rivero<sup>4</sup>, A. Gutiérrez<sup>5</sup>, I. Rodríguez<sup>6</sup>, L. Fernández<sup>7</sup>, D. Ceballos<sup>8</sup>, J.M. Benítez<sup>9</sup>, M. Aguas<sup>10</sup>, I. Bastón-Rey<sup>11</sup>, A. Algaba<sup>12</sup>, M.J. Casanova<sup>1</sup>, R. Lorente<sup>13</sup>, Y. Ber<sup>14</sup>, V. Royo<sup>15</sup>, M. Esteve<sup>16</sup>, O. Millet<sup>2</sup>, J. P. Gisbert<sup>1</sup> y M. Chaparro<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de La Princesa, IIS-P y CIBERehd, Madrid. <sup>2</sup>CIC bioGUNE, Precision Medicine and Metabolism Lab, Derio.

<sup>3</sup>Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. <sup>4</sup>Hospital Universitario Marqués de Valdecilla e IDIVAL, Santander. <sup>5</sup>Hospital General Universitario de Alicante, CIBERehd e Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL) Alicante.

<sup>6</sup>Hospital Galdakao-Usansolo, Vizcaya. <sup>7</sup>Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid. <sup>8</sup>Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria. <sup>9</sup>Hospital Universitario Reina Sofía e IMIBIC, Córdoba. <sup>10</sup>Hospital Universitari i Politècnic La Fe y CIBERehd, Valencia. <sup>11</sup>Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela. <sup>12</sup>Hospital Universitario de Fuenlabrada e Instituto de Investigación Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ), Madrid. <sup>13</sup>Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real. <sup>14</sup>Hospital San Jorge, Huesca. <sup>15</sup>Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca. <sup>16</sup>Hospital 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 <sup>2</sup>	24.26	24.93
	Si	42 (32%)	67 (20%)
Hábito tabáquico*	No	89 (68%)	271 (80%)
	L1 (ileal)	63 (48%)	
	L2 (colónica)	27 (21%)	
	L3 (ileocolónica)	38 (29%)	
Localización EC (Montreal)	L4 (ileal y parte superior del intestino)	3 (2%)	
	B1 (inflamatorio)	117 (90%)	
	B2 (estenosante)	7 (5%)	
	B3 (fistulizante)	7 (5%)	
Fenotipo EC	0	27 (22%)	
	1	62 (49%)	
	2	26 (21%)	
	3	10 (8%)	
Severidad EC			

\*p-valor < 0.05, prueba de chi-cuadrado.

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.

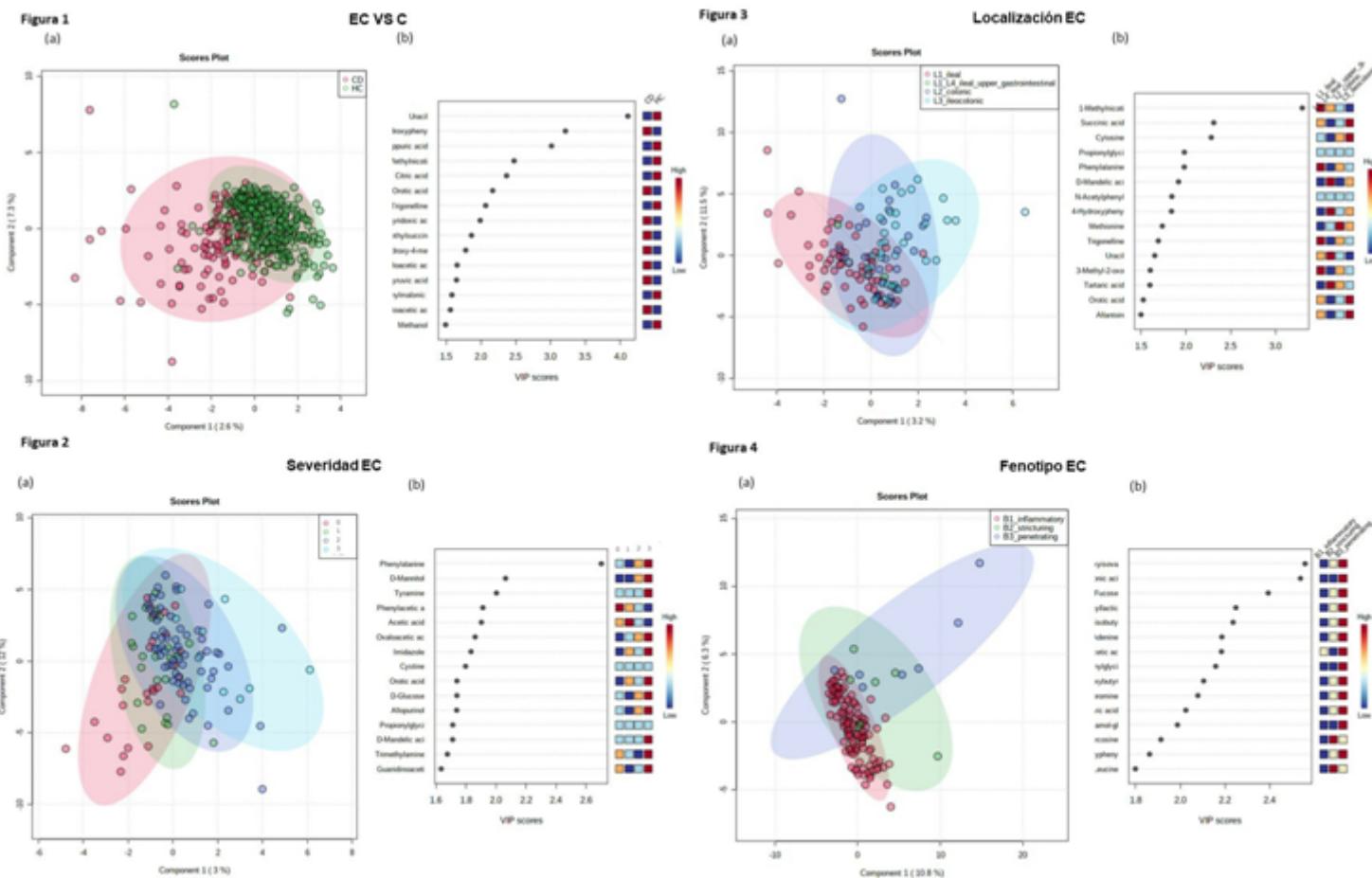


Tabla 2. Metabolitos diferenciales en los distintos subgrupos de EC. Los metabolitos se colorean según su pertenencia al grupo específico de metabolitos.

	Disminuidos	Aumentados	Grupos de metabolitos
EC vs C	Uracil, ácido hipúrico, 1-metilnicotinamida, ácido citrato, trigonelina, alantoina, 1-metiquinidina, 1-metilhistidina, ácido 2-oxoglutarico, betaina, metanol, ácido metilmalónico, ácido pantoténico, succinilacetona, taurina, timol, ácido L-treonina	Ácido 4-hidroxifenilacético, ácido orótico, ácido 2-hidroxi-4-metilvalérico, ácido 2-metisuccínico, ácido 4-pirooxicó, ácido acetoadéctico, ácido oxalacético, D-mantol, propiogélico, leucina, metionina, ácido L-citrúrico, ácido xantúrico	Purinas, piridinas, pirimidinas y derivados
Severidad EC vs C	Ácido 3-Metil-2-oxovalérico	D-Mantol, ácido orótico, fentanilina, ácido succínico, timina	Benceno y derivados
Localización EC vs C	Ácido fumárico, taurina, timol	Ácido 2-oxotaurúrico, ácido 4-pirooxicó, citosina, galactato, N,N-dimetilglicina, ácido orótico, propionil glicina, timina	Ácidos carboxílicos
Fenotipo EC vs C		Ácido 2-hidroxisovalérico, ácido 2-metilsuccínico, ácido 3-hidroxibutírico, ácido 3-hidroxisovalélico, ácido 3-metiltigúrico, ácido 3-fenil-ártico, 4-aminobutírico ácido, ácido 4-hidroxifenilacético, ácido 4-pirooxicó, ácido acetoadéctico, adenosina, colina, D-mantol, DL-alosisteúcina, ácido glicólico, inosina, L-fucosa, L-isoleucina, ácido L-preglámico, metionina, mio-inositol, ácido orótico, ácido oxalacético, paracetamol-glucurónico, propionil glicina, sarcosina, teobromina, timol	Aminas y derivados
			Alcoholes y derivados
			Ácidos grasos y derivados
			Azúcares y derivados
			Ácidos sulfónicos y derivados
			Cosméticos, vitaminas, medicamentos y derivados

**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.