

Informe final publicable de proyecto Medicina de precisión basada en el perfil metabólico para pacientes de cuidados intensivos (METABO-CARE)

Código de proyecto ANII: FSS_X_2019_1_155219

29/03/2023

NIN VAEZA, Nicolás (Responsable Técnico - Científico)

HURTADO, Joaquin (Investigador)

HURTADO BREDDA, Francisco Javier (Co-Responsable Técnico-Científico)

IZQUIERDO, Jose Luis (Investigador)

RODRIGUEZ, FERNANDO (Investigador)

ADMINISTRACIÓN DE SERVICIOS DE SALUD DEL ESTADO (Institución Proponente) \\ CIC BIOMAGUNE \\

INSTITUTO PASTEUR DE MONTEVIDEO \\

PROGRAMA DE DESARROLLO DE LAS CIENCIAS BÁSICAS. FUNDACIÓN PARA EL DESARROLLO DE LAS CIENCIAS BÁSICAS

Resumen del proyecto

Se propuso la realización de un estudio prospectivo y observacional en pacientes con factores de riesgo para desarrollar Lesión Pulmonar Aguda, o su forma más grave, el Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA) y que requieren ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (CTI).

El proyecto se encuentra dentro del marco de la investigación traslacional y clínica sobre un problema de salud en el ámbito de las enfermedades respiratorias más graves. Este proyecto es coordinado por el Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Español, junto con el Instituto Pasteur Montevideo y el Centro de Investigación Cooperativa en Biomateriales CIC biomaGUNE, San Sebastian.

El propósito del estudio fue definir biomarcadores de diagnóstico y pronóstico de la LPA/SDRA a nivel metabólico en muestras humanas.

Se utilizarán muestras de plasma y orina procedentes de los sujetos de estudio, así como de muestras de tejido obtenidas en autopsias de enfermos fallecidos en CTI con factores de riesgo y/o LPA/SDRA ya establecida. Dado la pandemia de COVID-19 se identificó un grupo de pacientes con neumonitis COVID-19 y se analizaron los perfiles de esta enfermedad.

Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Clínica / Medicina Crítica y de Emergencia / Cuidados Intensivos

Palabras clave: Biomarcadores, Lesión pulmonar aguda, Cuidados Intensivos, Metabólica / / /

Introducción

Justificación del estudio

La infección por virus respiratorios y pandemias como el virus influenza H1N1, el virus sincitial respiratorio en niños, la neumonía a estreptococo pneumoniae entre otras, es una carga importante para la salud que puede poner en peligro la vida, especialmente entre los ancianos, niños y los pacientes con comorbilidades. En los adultos, la influenza sigue siendo la causa viral predominante de la neumonía adquirida en la comunidad y tiene una mortalidad relativamente alta. La tasa de letalidad de la neumonía por influenza en adultos puede alcanzar hasta el 30% en la unidad de cuidados intensivos. Además, del 13% al 45,3% de los pacientes hospitalizados con neumonía por influenza son ingresados en el CTI.

Por lo tanto la identificación temprana de pacientes con neumonía y las formas más graves con SDRA puede jugar un papel fundamental en el manejo de la enfermedad. Los biomarcadores pueden facilitar el diagnóstico y pronóstico tempranos, así como ayudar a determinar la respuesta al tratamiento y desarrollar nuevos conocimientos sobre los procesos patofisiológicos en curso en la neumonía viral o bacteriana. Un enfoque prometedor para identificar biomarcadores de enfermedades es el uso de perfiles metabólicos. La aplicación de la metabolómica en la investigación de diversas enfermedades ha evolucionado rápidamente y proporciona a los investigadores un enfoque poderoso para obtener nuevos conocimientos sobre los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad y mejorar las herramientas de diagnóstico y pronóstico.

El proyecto se encuentra dentro del marco de la investigación clínica sobre un problema de salud en el ámbito de las enfermedades respiratorias.

El problema

La incidencia de lesión pulmonar aguda (LPA) es de 48-90 casos / 100,000 habitantes cada año, y la tasa de mortalidad es muy elevada (35-65%). Recientemente, la pandemia de influenza A se asoció con una alta tasa de mortalidad y afectó a una población joven que requirió cuidados intensivos. Esta pandemia aumento las demandas de recursos de cuidados críticos en Uruguay y el manejo de estos pacientes representó un tremendo desafío para los clínicos entre ellos el diagnóstico precoz. Actualmente persiste el riesgo de desarrollo de pandemias respiratorias y un aumento de infecciones virales estivales como la gripe influenza A, el VRS, y la Tuberculosis e infecciones virales re-emergentes como el sarampión. A su vez estas infecciones incrementan su tasa de ataque y virulencia entre poblaciones más susceptibles como los extremos de edad, los pacientes con comorbilidades previas, entre otros factores. Por lo tanto, el diagnóstico rápido y precoz a través de marcadores biológicos específicos es de suma relevancia clínica y sanitaria.

La identificación de patrones específicos a nivel biomolecular (metabólico) y funcional (función respiratoria) permitirá predecir el desarrollo de la enfermedad, estratificar a los pacientes de acuerdo con el riesgo, predecir la mortalidad, establecer el diagnóstico de la enfermedad de forma más temprana y definir vías de señalización de importancia patogénica que permitan definir en el futuro nuevas dianas terapéuticas. Por lo tanto, el objetivo principal es definir

biomarcadores asociados a la formación de daño pulmonar en la LPA/SDRA con valor diagnóstico y pronóstico de esta enfermedad, así como los mecanismos fisiopatogénicos en los que estos biomarcadores están implicados. Durante el estudio se presentó la pandemia por COVID-19 y parte de la investigación se realizó en este grupo con una enfermedad desconocida hasta el momento del proyecto.

Este proyecto puede incorporar enfoques de análisis totalmente novedosos. La transferencia de estos resultados se espera a través de patentes y mantendremos interacciones con otros grupos de investigación de primer nivel que trabajan en enfermedades respiratorias tanto nacionales como internacionales.

Metodología/diseño del estudio

Se propone la realización de un estudio prospectivo y observacional en:

- a- Pacientes con factores de riesgo para desarrollar Lesión Pulmonar Aguda (LPA), o su forma más grave, el Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo y que requieren ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos.
- b- Pacientes que ya han desarrollado la enfermedad (LPA/SDRA), y que requieren ingreso en la UCI.
- c- Pacientes sin factores de riesgo para LPA o SDRA (grupo control UCI) y que requieren ingreso en la UCI.
- d- Pacientes que fallecen en la UCI y a los cuales se les realiza una autopsia. A posteriori, y en función al diagnóstico clínico y a los hallazgos histopatológicos, este grupo será sub-clasificado en las mismas tres categorías descritas previamente (puntos a, b y c).

El proyecto se encuentra dentro del marco de la investigación clínica sobre un problema de salud en el ámbito de las enfermedades respiratorias. Este proyecto será coordinado por el Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Español junto con el Instituto de Investigación CIC bioma GUNE de un proyecto Corporativo de Investigación (<http://www.ciberes.org>).

El propósito del estudio es definir biomarcadores de diagnóstico y pronóstico de la LPA/SDRA a nivel metabólico en muestras humanas.

Se utilizarán muestras de plasma y orina procedentes de los sujetos de estudio, así como de muestras de tejido obtenidas en autopsias de enfermos fallecidos en la UCI con: (i) factores de riesgo de LPA/SDRA, (ii) con el diagnóstico clínico de LPA/SDRA y (iii) sin factores de riesgo para LPA/SDRA. La identificación de patrones específicos a nivel biomolecular (metabólico) y funcional (función respiratoria) permitirá predecir el desarrollo de la enfermedad, estratificar a los pacientes de acuerdo con el riesgo, predecir la mortalidad, establecer el diagnóstico de la enfermedad de forma más temprana y definir vías de señalización de importancia patogénica que permitan definir en el futuro nuevas dianas terapéuticas. Por lo tanto, el objetivo principal es definir biomarcadores asociados a la formación de edema pulmonar en la LPA/SDRA con valor diagnóstico y pronóstico de esta enfermedad, así como los mecanismos fisiopatogénicos en los que estos biomarcadores están implicados.

El presente estudio está orientado a dar respuesta a las preocupaciones mayores en el SDRA. Las razones más importantes que justifican la realización de este estudio son las siguientes:

- 1- Identificar precozmente a los pacientes que estén desarrollando una LPA/SDRA mediante la identificación de biomarcadores. De entrada, esto nos permitirá ajustar mejor y de forma más precoz la ventilación mecánica para que ésta sea lo menos lesiva en estos enfermos. Además, nos ayudará a determinar la gravedad y el pronóstico de estos enfermos.
- 2- Los estudios de este proyecto nos ayudarán a cubrir las lagunas en nuestro conocimiento sobre los mecanismos implicados en la patogénesis del daño alveolar agudo difuso (DAD).
- 3- Identificar nuevas terapias para prevenir el daño pulmonar agudo, reducir las discapacidades a largo plazo y la alta mortalidad de los pacientes con esta patología.

La justificación de la inclusión del estudio de muestras de tejido de pacientes que fallecen en la UCI a los que se les realiza autopsia clínica.

El "patrón de oro" para el diagnóstico de la LPA/SDRA es la anatomía patológica; trabajos originales realizados por nuestro grupo han demostrado la muy escasa correlación que existe entre el diagnóstico clínico e histopatológico. Adicionalmente, otros grupos han demostrado que variables terapéuticas como son el nivel aplicado de presión positiva al final de la espiración (PEEP) o la posición del paciente (supino o prono) son capaces de modificar el intercambio gaseoso y las imágenes radiológicas, es decir, afectan al diagnóstico basado en los criterios diagnósticos clínicos, siendo muy poco

probable que influyan en los criterios histopatológicos. La utilización de la histología asociada a la clínica mejora la categorización de cada paciente al tiempo que evita los errores provenientes del diagnóstico exclusivamente clínico de la LPA/SDRA.

El estudio contara con dos abordajes complementarios.

1. Reclutamiento de pacientes.

Este será un estudio prospectivo, que incluirá a pacientes ingresados en el CTI que requieran ventilación mecánica y tengan factores de riesgo para el desarrollo de LPA.

SUJETOS DE ESTUDIO

Pacientes mayores de 18 años, ingresados de forma consecutiva en la Unidad de Cuidados Intensivos, con previsión de ingreso superior a 24-48 horas, que consientan en la participación en el estudio.

Al ingreso serán subclasificados en:

Presencia de riesgo de desarrollar LPA/SDRA, pero sin LPA/SDRA Presencia de riesgo de desarrollar LPA/SDRA con LPA/SDRA

Sin factores de riesgo para desarrollar LPA/SDRA (grupo control UCI)

Criterios de exclusión

Embarazo o lactancia.

Menores de 18 años

Pacientes con causa mixta de edema pulmonar, que presenten elementos tanto de LPA/SDRA como de incremento de la presión hidrostática pulmonar secundaria a insuficiencia cardíaca (definida por la presencia de una presión capilar enclavada mayor de 18 mmHg y/o sospecha clínica).

Ausencia de acceso venoso para la obtención de muestras sanguíneas.

Pacientes moribundos o sin expectativa de supervivencia a su ingreso en la UCI.

DEFINICIÓN DE LPA/SDRA

Los pacientes con LPA/SDRA serán identificados según los criterios de la conferencia de consenso de Berlín (Berlin definition-JAMA 2012; 307: 2526).

Tiempo: una semana desde insulto clínico conocido o síntomas respiratorios nuevos o empeoramiento de los mismos.

Imagen radiológica: Infiltrados bilaterales no explicados por derrames, colapso o nódulos pulmonares.

Origen del edema pulmonar: Insuficiencia respiratoria que no se explica por daño cardíaco o sobrecarga hídrica; si no hay ningún factor de riesgo presente, es necesario descartar edema alveolar por insuficiencia cardíaca (p.ej. ecocardiograma).

Oxigenación

- Leve $200 < PaO_2/FiO_2 < 300$ con PEEP ≤ 5 cmH₂O
- Moderado $100 < PaO_2/FiO_2 < 200$ con PEEP ≤ 5 cmH₂O
- Grave $PaO_2/FiO_2 \leq 100$ con PEEP ≤ 5 cmH₂O

DEFINICIÓN DE "FACTOR DE RIESGO" DE LPA/SDRA

Se considerará riesgo para el desarrollo de LPA/SDRA la presencia de sepsis grave, shock séptico, pancreatitis aguda grave, politransfusión de derivados sanguíneos, aspiración de vía aérea o cirugía mayor grave.

La sepsis grave se define por la presencia de tres de los siguientes criterios: 1) evidencia o alta sospecha de infección, 2) al menos dos signos del síndrome respuesta inflamatoria sistémica y 3) al menos un fallo de órgano. El shock séptico se define como sepsis grave más hipotensión (TAS < 90 mmHg) de más de 1h de duración y que no responda a sueroterapia y requiera vasopresores.

La neumonía grave se define por la presencia de tres de los siguientes criterios: presencia de fiebre, tos y confirmación por Rayos-X. La identificación del patógeno se realizará por hemocultivo, detección del antígeno urinario o reacción en

cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) en muestras nasofaríngeas o secreciones traqueales.

Cirugía mayor grave: Cirugía mayor hace referencia a los procedimientos quirúrgicos complejos, con riesgo, frecuentemente realizados bajo anestesia general o regional (anestesia epidural, lumbar o espinal) y asistencia respiratoria, comportando habitualmente cierto grado de riesgo para la vida del paciente o de grave discapacidad y en la que tanto la preparación para la misma, excepto en la cirugía de emergencia, como su recuperación puede conllevar varios días o semanas. Se considerará grave si existe un riesgo alto para la vida en función de los criterios clínicos de inestabilidad hemodinámica, necesidad de politransfusión, fallo orgánico y comorbilidades.

VARIABLES PRINCIPALES A ESTUDIAR

1. Antecedentes patológicos, factores de riesgo (diabetes, hipertensión, insuficiencia renal crónica, cardiopatía, EPOC, neoplasia sólida o hematológica, corticodependencia, trasplante renal, hepatopatía, HIV/SIDA, o ingesta de tóxicos) y motivo del ingreso principal.

2. Clasificación del paciente con o sin diagnóstico de LPA/SDRA al ingreso.

Concentraciones de biomarcadores en sangre en el día 1, 3 y 7 tras cumplir los criterios de inclusión. Índices SAPS II al ingreso y SOFA diariamente durante los 7 primeros días de inclusión en el estudio.

3. Desenlaces: Supervivencia a los 28 días del ingreso en UCI, tiempo de estancia en CTI y en Hospital, días de ventilación mecánica.

4. Variables fisiológicas

Parámetros analíticos habitualmente medidos para el manejo clínico de pacientes críticos (leucocitos, concentración de PCR, lactato, bilirrubina y recuento de plaquetas).

Parámetros respiratorios y hemodinámicos (saturación arterial de O₂, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, presión arterial, FiO₂, volumen minuto, volumen tidal, presión plateau y pico, PEEP).

Autopsias: Una vez confirmado el fallecimiento y obtenido los consentimientos informados (para la realización de la autopsia y para la participación en el presente estudio se coordinará junto con el patólogo la realización de las autopsias y el traslado de las muestras biológicas. Los tejidos serán debidamente procesados para su análisis histológico, bioquímico y metabólico.

MÉTODOS

Muestras de sangre: Se extraerá una muestra de sangre (10 mL) a primera hora de la mañana a través de una vía central o periférica la cual se separará en alícuotas de suero, plasma y sangre total para estudios de metabólica. Las muestras sanguíneas serán debidamente procesadas y almacenadas a -80°C.

Muestras de orina: Simultáneamente, se recogerá una muestra de sangre (10 mL) a primera hora de la mañana para estudios de metabólica. Las muestras de orina serán debidamente procesadas y almacenadas a -80°C.

Las muestras de sangre y orina se tomarán de todos los pacientes en la mañana del día 1, 3 y 7 desde el momento del ingreso. Se registrarán parámetros demográficos, score de severidad, variables fisiológicas y desenlaces en CTI incluida la supervivencia. El plasma de los pacientes se adquirirá a partir de muestras de sangre conservadas con heparina después de la centrifugación. Las muestras de plasma y orina se almacenarán (-80 ° C) hasta el análisis. Las muestras se enviarán desde los hospitales a la Universidad Complutense de Madrid para el análisis de RMN en los meses 4, 8, 12 y 16 y otras al Instituto Pasteur Montevideo.

Muestras tisulares de autopsia: se obtendrá un fragmento de los lóbulos más comprometidos y los fragmentos será introducido en: 1) un criotubo vacío, posteriormente congelado en nitrógeno líquido y conservado a -80°C, 2) un criotubo con soluciones específicas, posteriormente congelado en nitrógeno líquido y conservado a -80°C) tubo con 4% formaldehído y posteriormente fijado en bloques de parafina para su conservación.

Las muestras se conservarán hasta su extinción para la realización del presente proyecto, así como para posibles estudios futuros.

Análisis estadístico

Se trata de un estudio multicéntrico, prospectivo y observacional. Las variables discretas serán expresadas como porcentajes o proporciones, y las variables continuas serán expresadas como medias y desviación estándar cuando siguen una distribución normal; con la mediana, en caso contrario. Las comparaciones de porcentajes y proporciones serán realizadas con el χ^2 test. Para las comparaciones entre dos grupos se aplicará el test U de Mann-Whitney. El análisis multivariado se realizará por Análisis de Componentes Principales. Para definir el valor predictivo de las variables evaluadas se realizarán modelos predictivos de Mínimos Cuadrados Parciales. Se empleará el software estadístico R. Los tests serán two-tailed y el valor de p menor de 0.05 será considerado estadísticamente significativo. El tamaño de la muestra se ha estimado utilizando el método MetSizeR para el análisis metabólico. Obtuvimos un tamaño de muestra óptimo de 30 muestras por grupo para el conjunto de derivación (desarrollo del modelo) y 20 para el conjunto de validación (validación del modelo), con el objetivo de un tamaño de muestra de 40 y 30, respectivamente, para dar cuenta de una tasa aproximada de valor atípico de 10 %. Esperamos reclutar un mínimo de 40 pacientes por año (60% de neumonía y 40% de sepsis). El número de sujetos necesarios para el estudio se alcanzará después de 18 meses de reclutamiento de pacientes.

Análisis por espectroscopia de RMN.

Las muestras de orina, plasma y tejido pulmonar se analizarán mediante espectroscopía de RMN de alta resolución (HR) utilizando un espectrómetro Bruker AV de 500 MHz 11.7 T.

Los datos de HR RMN se adquirirán utilizando un primer incremento de la secuencia de pulso de la espectroscopia de efecto Overhauser nuclear (NOESY) que permite una supresión efectiva de la señal de agua. Un número de

experimentos homonucleares y heteronucleares bidimensionales, como la espectroscopia de correlación mejorada con gradiente estándar), Se llevarán a cabo protocolos de correlación cuántica única (HSQC) heteronucleares ^{13}C - ^1H con gradiente seleccionado ($^1\text{H} - ^1\text{H}$) (TOCSY) para llevar a cabo asignaciones de componentes.

El software "metabólico" se utilizará para el análisis de huellas metabólicas metabólicas y para identificar los metabolitos significativamente diferentes entre los grupos (perfiles metabólicos). Los metabolitos significativos se correlacionarán con los parámetros fisiológicos para investigar la conexión entre la estadificación clínica y las características moleculares. Se desarrollarán modelos predictivos multivariantes para la clasificación de la muestra.

Resultados, análisis y discusión

Dado el inicio de la pandemia, y al ser el Hospital Español centro de referencia de pacientes con COVID grave, las causas de insuficiencia respiratoria, en un alto porcentaje fueron por COVID-19, y se incluyeron estos pacientes en el reclutamiento de los datos.

De manera novedosa se realizó este abordaje en pacientes con lesión pulmonar grave con COVID-19 y sin COVID-19 caracterizando el patrón metabólico en ambas entidades y por primera vez en pacientes con COVID-19 para entender esta enfermedad.

Todos los pacientes de este estudio presentaban sepsis respiratoria aguda y puntuaciones altas en el APACHE-II al ingreso (media $20,6 \pm 8,4$ puntos). Los pacientes requirieron ventilación mecánica y estaban en soporte vasopresor en todos los casos.

La falla multiorgánica ocurrió en todos los pacientes con COVID-19, con una estadía promedio en la UCI de $17,6 \pm 4,9$ días. En comparación con las neumonías no COVID, también tenían un mayor porcentaje de comorbilidades al ingreso (diabetes, hipertensión, EPOC u obesidad) y una puntuación PAFI ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) más baja. El último grupo pasó un promedio de $11,2 \pm 8,3$ días en la UCI y tuvo una tasa ligeramente menor de falla multiorgánica (83%).

Estudio de muestras de suero de Pacientes

Dieciocho pacientes con SDRA por COVID-19 y veinte pacientes con SDRA por PIA, ingresados en la unidad de cuidados intensivos. ARDS se definió como en la Conferencia de Consenso American-Europea. En comparación con los pacientes con COVID-19, los pacientes con PIA eran más jóvenes y recibieron noradrenalina con mayor frecuencia para mantener una presión arterial media > 65 mm Hg. Las muestras de suero se analizaron por Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear. Se utilizaron análisis estadísticos multivariantes para identificar las diferencias metabólicas entre los grupos. Se realizó un análisis de vías metabólicas para identificar las vías más relevantes implicadas en el desarrollo del SDRA. Resultados: El SDRA debido a COVID-19 o a IAP induce una regulación diferente del metabolismo de aminoácidos, metabolismo de lípidos, glucólisis y metabolismo anaplerótico. COVID-19 provoca un déficit significativo en el suministro de

energía que induce vías de generación de energía complementarias. Por el contrario, los pacientes con IAP sufren respuestas inflamatorias y de estrés oxidativo más marcadas. El modelo clasificatorio discriminó la causa de la neumonía con una tasa de éxito del 100%.

La descripción de las alteraciones metabólicas inducidas por la infección por SARS-CoV-2 en pacientes de UCI es fundamental para una mejor comprensión de la patobiología de la enfermedad. En el presente estudio, comparamos el perfil metabólico del SDRA debido a IAP o a COVID-19 por MRS mediante análisis estadístico multivariado no dirigido y análisis de vías metabólicas. Descubrimos que la activación de muchas vías metabólicas era diferente entre los pacientes con ARDS con COVID-19 o IAP. Además, el perfil de metabolitos séricos de los pacientes con ARDS discrimina la infección por el virus específico (neumonía por influenza H1N1-2009 versus neumonía por SARS-CoV-2). El modelo PLS-DA proporcionó una precisión de clasificación del 100%. Estos hallazgos son útiles para comprender la patogenia de la COVID-19 grave. Específicamente, el perfil metabólico del ARDS en estos pacientes sugiere alteraciones en las vías energéticas, la respuesta inflamatoria y el estrés oxidativo. Estudios previos que han analizado el metabolismo de pacientes con COVID-19 [34–39] fueron diseñados para comparar el perfil metabólico de pacientes con COVID-19 con controles sanos o para evaluar las diferencias metabólicas entre pacientes con resultado positivo o negativo. Por lo tanto, no pueden discernir entre la desregulación metabólica debido a la infección por SARS-CoV-2 o debido al desarrollo de SDRA. Hasta donde sabemos, este es el primer estudio diseñado para comparar el perfil metabólico de pacientes de UCI con SDRA de gravedad similar debido a COVID-19 u otras infecciones respiratorias virales.

Estudio de Tejido Pulmonar

El análisis metabólico evidenció diferentes perfiles metabólicos entre ambas cohortes, tanto en suero como en tejido, mostrando un aumento o disminución de algunos metabolitos específicos.

Comparamos los espectros de RMN de ocho extractos de tejido pulmonar de autopsias de COVID-19 y seis autopsias sin COVID-19. A pesar del bajo número de muestras de cada condición, el análisis de componentes principales (PCA) mostró una buena discriminación entre grupos. Además, se observaron diferencias estadísticas entre los grupos. Las proyecciones ortogonales a las estructuras latentes, el análisis discriminante y los análisis estadísticos de espectroscopia de correlación total de los datos resultantes, en combinación con los experimentos clásicos de desreplificación de RMN, nos permitieron identificar 21 metabolitos entre las dos cohortes, 11 de ellos se expresaron diferencialmente. Los aminoácidos valina, alanina, metionina, glicina, triptófano, fenilalanina, tirosina, asparagina y el intermediario metabólico fumarato aumentaron significativamente en muestras de pacientes con COVID-19. Por otro lado, la colina y la γ -glucosa se redujeron significativamente entre estas muestras.

El objetivo de este estudio fue comparar el metaboloma del parénquima pulmonar en COVID-19 fatal de otra infección grave y si podríamos discriminar un perfil metabólico distintivo utilizando la técnica de metabolómica no dirigida basada en RMN. Encontramos una buena separación en el análisis PCA que indica una huella metabólica distinta en el parénquima pulmonar de la infección por COVID-19.

En primer lugar, el lactato fue el metabolito más expresado entre las cohortes sin diferencias estadísticamente significativas entre ellas. Este hallazgo es consistente con el hecho conocido de que las concentraciones altas de lactato en plasma son un marcador de mal pronóstico y un indicador de acidosis metabólica en pacientes críticamente enfermos y se esperaba que fueran más altas en ambos grupos⁷. En la fatal COVID-19, también encontramos un aumento significativo en varios aminoácidos tisulares, como fenilalanina, alanina, valina, metionina y asparagina. En pacientes con COVID-19, el metabolismo de los aminoácidos puede verse alterado como mecanismo compensatorio para restaurar los niveles de potencia reductora de NAD en el contexto de lesión pulmonar e hipoxia. Los marcadores inflamatorios como el triptófano⁹, por otro lado, son más altos en COVID-19 que en otras neumonías agudas.

También se encontró que los niveles de colina eran significativamente más bajos en las muestras de COVID-19. Esto se ha informado en estudios previos en el suero de pacientes graves con COVID-19, donde un aumento en el consumo de colina causado por la activación de los receptores TLR de macrófagos se relacionó con la secreción de citoquinas extracelulares¹¹. La presencia de componentes proinflamatorios en el líquido de lavado broncoalveolar es elevada incluso en pacientes graves con COVID-19 tratados con glucocorticoides, lo que sugiere que frenar la tormenta de citoquinas es una estrategia fundamental para el control de la enfermedad.

Conclusiones y recomendaciones

En conclusión, nuestros hallazgos apoyan el concepto de que el SDRA se asocia con un perfil metabólico característico que puede discriminar pacientes con SDRA de diferentes etiologías, siendo un biomarcador potencial para el diagnóstico, pronóstico y manejo de esta condición.

Se han identificado distintas firmas metabólicas que distinguen a la COVID-19 de otras neumonías mortales inducidas por

infecciones respiratorias múltiples.

La infección grave por SARS-CoV-2 tiene una alta tasa de mortalidad, requiere soporte avanzado de órganos vitales y exige una estadía prolongada en la unidad de cuidados intensivos (UCI).

Finalmente, observamos que el metabolismo energético y las vías inflamatorias estaban desregulados.

Referencias bibliográficas

1. Izquierdo-Garcia JL, Nin N, Ruiz-Cabello J, et al. A metabolomic approach for diagnosis of experimental sepsis. *Intensive care medicine* 2011; 37(12): 2023-2032.
2. Izquierdo-Garcia JL, Nin N, Jimenez-Clemente J, Horcajada JP, Arenas-Miras MDM, Gea J, Esteban A, Ruiz-Cabello J, Lorente JA. Metabolomic Profile of Ards by Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Patients with H1N1 Influenza Virus Pneumonia. *Shock* 2017; doi: 10.1097/SHK.0000000000001099. [Epub ahead of print].
3. Izquierdo-Garcia JL, Naz S, Nin N, et al. A Metabolomic Approach to the Pathogenesis of Ventilator-induced Lung Injury. *Anesthesiology* 2014; 120(3): 694-702
4. Izquierdo-Garcia JL, Rodriguez I, Kyriazis A, et al. A novel R-package graphic user interface for the analysis of metabolomic profiles. *BMC bioinformatics* 2009; 10: 363.
5. Jose L Izquierdo-Garcia, Nicolás Nin, et al. ARDS is associated with a characteristic metabolomic profile that differs depending on the etiology. *ICM 2019*, ahead of print.
6. Izquierdo-Garcia JL, Nin N, Cardinal-Fernandez P, Rojas Y, de Paula M, Granados R, Martínez-Caro L, Ruíz-Cabello J, Lorente JA . Identification of novel metabolomic biomarkers in an experimental model of septic acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2019 Jan 1;316(1):F54-F62
7. Ferrarini A, Righetti L, Martínez MP, Fernández-López M, Mastrangelo A, Horcajada JP, Betbesé A, Esteban A, Ordóñez J, Gea J, Cabello JR, Pellati F, Lorente JA, Nin N, Rupérez. Discriminant biomarkers of acute respiratory distress syndrome associated to H1N1 influenza identified by metabolomics HPLC-QTOF-MS/MS platform. *Electrophoresis*. 2017 Sep;38(18):2341-2348.
8. Kiehntopf M, Nin N, Bauer M. Metabolism, metabolome, and metabolomics in intensive care: is it time to move beyond monitoring of glucose and lactate? *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 May 1;187(9):906-7.
9. Naz S, Calderón, García A, Gallafrio J1 Mestre RT, González EG, de Cabo , Delgado MCM2, Balanza JÁL4, Simionato AVC3, Nin Vaeza , Barbas C1, Rupérez FJ1. Unveiling differences between patients with acute coronary syndrome with and without ST elevation through fingerprinting with CE-MS and HILIC-MS targeted analysis. *Electrophoresis*. 2015 Sep;36(18):2303-2313.

Licenciamiento

Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional. (CC BY-NC-ND)