



## 1494 - ANÁLISIS DE ALTERACIONES EN EL METABOLOMA EN PACIENTES AFECTOS DE CONDICIÓN POS-COVID-19

**Raúl Pavón<sup>1</sup>**, Sandra Parra<sup>1</sup>, Francisco Javier Rubio<sup>1</sup>, Antoni Castro<sup>1</sup>, Xavier Gabaldó<sup>1</sup>, Nuria Amigó<sup>2</sup>, Lydia Cabau<sup>2</sup> y Neus Martínez-Micaelo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitari Sant Joan de Reus. Grupo GRAIT (IISPV-URV), Reus, España. <sup>2</sup>Biosfer Teslab-IISPV-URV, Reus, España.

### Resumen

**Objetivos:** Según la OMS, se define como condición pos-COVID-19 (CPC) la persistencia de síntomas durante al menos 2 meses de duración, 12 semanas después de la infección aguda por el coronavirus SARS-CoV-2, excluyendo otros diagnósticos posibles. La CPC incluye un amplio espectro clínico, dentro del cual encontramos fatiga crónica, alteraciones neurocognitivas, respiratorias, gastrointestinales o cardiovasculares. El metaboloma es el conjunto de metabolitos presentes en un organismo, tejidos o células en un momento determinado. Este perfil se ha utilizado para ayudar a comprender los procesos fisiopatológicos de diversas enfermedades e identificar nuevos biomarcadores para el diagnóstico y tratamiento de dichas afecciones. Se propone investigar alteraciones del metaboloma en pacientes que atienden a una consulta diagnosticados de CPC.

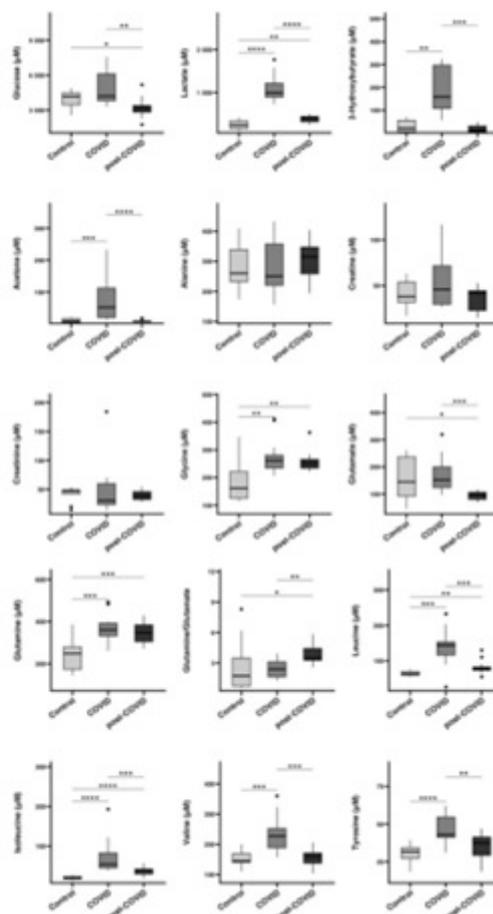
**Métodos:** Se obtienen muestras de tres grupos de 14 pacientes cada uno, ajustados por edad, género y IMC según se trate de pacientes durante fase de infección aguda (con ingreso hospitalario), pos-COVID-19 y individuos control sanos. Se realiza un análisis de datos exploratorio con espectroscopia de resonancia magnética (1H-NMR) del perfil lipoproteico, glicoproteico, lipídico y de metabolitos de bajo peso molecular (LMWM). Análisis estadístico mediante R Bioconductor (versión 4,1,1). Se han comparado las diferentes categorías mediante test de Kruskal-Wallis, la prueba de Wilcoxon-U-Mann-Whitney, ajustando el p-valor con el test de Benjamini & Hochberg para comparaciones múltiples. El estudio ha sido aprobado por el comité de ética del IISPV-HUSJR.

**Resultados:** Se comparan el grupo de estudio pos-COVID-19 con 2 grupos (control e infección aguda). La media de edad de los pacientes con CPC es de 50,5 años, el 78,6% mujeres con un IMC de 27,7 kg/cm<sup>2</sup>. Respecto el perfil de lipoproteínas, los pacientes con CPC presentan un menor número de partículas HDL, colesterol-HDL y partículas HDL pequeñas y densas. Aunque sin diferencias respecto niveles de glicoproteínas, que corresponde a un marcador de estado inflamatorio. Sí hemos hallado interesantes diferencias en cuanto al perfil de metabolitos de bajo peso molecular. Los pacientes con CPC presentan un incremento de los niveles de lactato y un descenso de glucosa indicando alteración de la vía oxidativa y de la generación de lactato por uso excesivo de la vía metabólica anaeróbica para satisfacer las demandas energéticas (pudiendo conducir a fatiga muscular periférica). Los pacientes con CPC presentan un incremento de niveles de glicina, aminoácido que se asocia a neurotoxicidad (encefalopatía hiperglicínica en la hiperglicinemia no cetósica), un descenso de niveles de esfingomielina (asociado a enfermedades

neurodegenerativas como Alzheimer o Parkinson, y estados proinflamatorios) así como un descenso de los niveles de glutamato, que es el principal neurotransmisor excitatorio del SNC (relacionado con trastornos neuropsiquiátricos como la depresión). Encontramos un incremento de los niveles de glutamina, leucina e isoleucina, pudiendo indicar un mayor catabolismo de proteínas como respuesta al estrés metabólico o un mayor metabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada (BCAA), relacionado también con estrés oxidativo, inflamación, ejercicio intenso o lesiones musculares.

	Control	COVID	post-COVID	p-value
	N=14	N=14	N=14	
Sex:				0.544
Female	12 (85.7%)	9 (64.3%)	11 (78.6%)	
Male	2 (14.3%)	5 (35.7%)	3 (21.4%)	
Age (y)	53.5 [50.5;56.8]	52.5 [49.2;58.2]	50.5 [45.8;54.2]	0.379
BMI	26.9 [24.9;29.0]	26.8 [25.9;36.1]	27.7 [24.0;34.7]	0.944

	Control	COVID	post-COVID	p-value
	N=14	N=14	N=14	
3-Hydroxybutyrate (µM)	21.5 [7.89;55.7]	158 [108;297]	12.8 [5.90;31.2]	<0.001
Acetone (µM)	8.62 [4.26;16.1]	51.8 [20.3;112]	9.03 [7.15;9.28]	<0.001
Alanine (µM)	260 [233;339]	251 [220;358]	315 [258;347]	0.486
Creatinine (µM)	47.2 [42.2;48.7]	30.8 [23.8;60.0]	38.2 [32.4;45.9]	0.352
Creatine (µM)	38.1 [31.8;53.7]	45.8 [29.6;71.7]	42.0 [22.9;44.5]	0.277
Glucose (µM)	4162 [3448;4481]	4220 [3804;6102]	3198 [2830;3398]	0.005
Glutamate (µM)	145 [92.5;237]	152 [124;200]	98.0 [80.7;107]	0.004
Glutamine (µM)	248 [174;279]	361 [332;392]	346 [305;384]	<0.001
Glycerol (µM)	[-;]	189 [162;242]	125 [88.7;143]	0.002
Glycine (µM)	161 [125;222]	261 [235;281]	251 [234;266]	0.003
Lactate (µM)	237 [153;334]	694 [889;1213]	402 [317;440]	<0.001
Threonine (µM)	[-;]	276 [205;325]	200 [174;256]	0.073
Tyrosine (µM)	31.7 [27.3;34.2]	43.1 [41.3;54.6]	37.4 [29.3;41.4]	<0.001
Valine (µM)	148 [141;170]	228 [189;253]	159 [138;172]	<0.001
Isoleucine (µM)	19.5 [17.2;23.2]	54.4 [44.8;82.8]	39.9 [29.6;41.9]	<0.001
Leucine (µM)	63.0 [59.6;69.4]	144 [116;153]	77.9 [73.8;82.5]	<0.001
Glutamine/Glutamate	1.72 [0.73;3.48]	2.40 [1.64;3.12]	3.47 [3.27;4.43]	0.009



**Conclusiones:** El metaboloma de los pacientes pos-COVID-19 confirma alteraciones implicadas en las

vías fisiológicas del metabolismo energético, proteico y en la acumulación de aminoácidos asociados a hipercatabolismo proteico y neurotoxicidad.