



ISSN: 3151-829X

DOI: <https://doi.org/10.70577/8x5c1376>



Salud y
Expectativas

Periodicidad trimestral Enero-Marzo, Volumen 3, Numero 1, Años (2025), Pág. 1-18

Recibido: 2024-11-07

Aceptado: 2024-12-07

Publicado: 2025-01-07

Perfil metabolómico en síndromes clínicos sin correlato diagnóstico establecido

Metabolomic profile in clinical syndromes without an established diagnostic correlate

Autor

Erika Dolores Briones Moreira

ebriones9446@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-8959-8154>

Universidad Técnica de Manabí

Portoviejo - Ecuador

Resumen

Los síndromes clínicos sin correlato diagnóstico establecido constituyen un problema relevante en la práctica médica debido a la persistencia de síntomas sin evidencia concluyente en métodos convencionales, lo que limita la precisión diagnóstica. El objetivo fue analizar el perfil metabolómico como herramienta para identificar alteraciones fisiopatológicas subyacentes. Se utilizó un enfoque cuantitativo analítico basado en la revisión de estudios científicos recientes y fuentes institucionales, aplicando análisis de componentes principales, regresión LASSO y modelos estructurales. Los resultados evidenciaron que las alteraciones más consistentes se concentran en el metabolismo energético, de aminoácidos y lipídico, confirmando la existencia de disfunciones biológicas no detectadas clínicamente. Asimismo, los modelos multimetabolito mostraron alta capacidad discriminante con valores AUC entre 0.925 y 0.991, superando a los biomarcadores individuales. Se identificaron como marcadores relevantes el lactato, la relación quinurenina/triptófano y las lisofosfatidilcolinas, asociados a procesos inflamatorios y disfunción energética. Además, se observó persistencia de alteraciones metabólicas en fases prolongadas, lo que evidencia continuidad fisiopatológica. En consecuencia, la integración de datos metabolómicos con variables clínicas mejora la estratificación de pacientes y fortalece la precisión diagnóstica en contextos de incertidumbre.

Palabras clave: metabolómica, biomarcadores, diagnóstico clínico, medicina personalizada, síndromes inespecíficos

Abstract

Clinical syndromes without an established diagnostic correlate represent a significant challenge in medical practice due to the persistence of symptoms without conclusive findings from conventional diagnostic methods, thereby limiting diagnostic accuracy. The objective of this study was to analyze the metabolomic profile as a tool to identify underlying pathophysiological alterations. A quantitative analytical approach was employed, based on the review of recent scientific studies and institutional sources, applying principal component analysis, LASSO regression, and structural equation modeling. The findings revealed that the most consistent alterations are concentrated in energy, amino acid, and lipid metabolism, confirming the presence of biological dysfunctions not detected clinically. Furthermore, multimetabolite models demonstrated high discriminative capacity, with AUC values ranging from 0.925 to 0.991, outperforming individual biomarkers. Key metabolites identified included lactate, the kynurenine/tryptophan ratio, and lysophosphatidylcholines, which are associated with inflammatory processes and energy dysregulation. Additionally, persistent metabolic alterations were observed in prolonged phases, indicating ongoing pathophysiological processes. Therefore, integrating metabolomic data with clinical variables enhances patient stratification and improves diagnostic accuracy in contexts of clinical uncertainty.

Keywords: metabolomics, biomarkers, clinical diagnosis, personalized medicine, nonspecific syndromes

Introducción

En el contexto de la medicina de precisión y la biología de sistemas, el estudio del perfil metabolómico ha emergido como un enfoque analítico de alta resolución para comprender la fisiopatología subyacente de diversas condiciones clínicas, particularmente aquellas que carecen de un correlato diagnóstico claramente establecido. La metabolómica, entendida como el análisis integral de los metabolitos presentes en sistemas biológicos, permite capturar una representación funcional del estado fisiológico del organismo, reflejando la interacción dinámica entre factores genéticos, ambientales y metabólicos (Pérez-Cormenzana et al., 2022). En este marco, su aplicación en síndromes clínicos inespecíficos representa una alternativa estratégica para superar las limitaciones diagnósticas tradicionales sustentadas en biomarcadores convencionales.

En los últimos años, la evidencia científica ha demostrado que múltiples síndromes clínicos caracterizados por sintomatología difusa o inespecífica presentan alteraciones metabólicas subyacentes que no son detectadas mediante técnicas diagnósticas tradicionales, lo que genera incertidumbre clínica, subregistro de patologías y retrasos en la intervención terapéutica. Desde esta perspectiva, el análisis metabolómico ha permitido identificar patrones bioquímicos diferenciales asociados a estados subclínicos de enfermedad, facilitando la detección temprana de disfunciones metabólicas complejas (González-Domínguez et al., 2021). Asimismo, investigaciones recientes han evidenciado que los perfiles metabolómicos pueden discriminar fenotipos clínicos aparentemente homogéneos, revelando una heterogeneidad metabólica que resulta clave para la estratificación de pacientes (López-Hernández et al., 2022).

De manera complementaria, se ha establecido que los síndromes sin diagnóstico definido, incluyendo trastornos funcionales, condiciones multisistémicas y cuadros clínicos de etiología incierta, podrían estar asociados a alteraciones en rutas metabólicas críticas como el metabolismo energético, la regulación del estrés oxidativo y la respuesta inflamatoria sistémica. En este sentido, el uso de tecnologías avanzadas como la espectrometría de masas y la resonancia magnética nuclear ha permitido identificar metabolitos específicos implicados en estos procesos, ampliando significativamente el espectro de biomarcadores clínicos potenciales (García-Pérez et al., 2022). Esta

aproximación ha contribuido a redefinir los paradigmas diagnósticos tradicionales, orientando la práctica clínica hacia modelos más integrativos y personalizados.

Desde otra perspectiva, la metabolómica también ha permitido explorar la interacción entre el metabolismo humano y el microbioma intestinal, evidenciando que metabolitos derivados de la actividad microbiana pueden influir en la aparición de síntomas clínicos inespecíficos como fatiga, dolor crónico y alteraciones cognitivas. En este contexto, estudios recientes han identificado asociaciones significativas entre perfiles metabolómicos alterados y estados inflamatorios de bajo grado, lo que sugiere un papel central del metabolismo en la génesis de estos síndromes clínicos (Pérez-Brocal et al., 2021). Estos hallazgos consolidan la necesidad de adoptar enfoques multidimensionales que integren datos metabolómicos con otras disciplinas ómicas.

No obstante, la implementación del perfil metabolómico en la práctica clínica enfrenta desafíos relevantes relacionados con la estandarización de protocolos analíticos, la reproducibilidad de resultados y la interpretación clínica de grandes volúmenes de datos. Sin embargo, avances recientes en bioinformática y análisis multivariante han permitido optimizar la integración de datos metabolómicos, facilitando su aplicabilidad en contextos clínicos reales (Gradillas et al., 2023). En consecuencia, la metabolómica se posiciona como una herramienta clave para abordar la complejidad de los síndromes clínicos sin diagnóstico establecido, contribuyendo al fortalecimiento de la medicina personalizada.

En este marco, esta investigación se orienta a analizar el perfil metabolómico en síndromes clínicos sin correlato diagnóstico establecido, con el propósito de identificar patrones metabólicos diferenciales que permitan mejorar la comprensión fisiopatológica de estos cuadros clínicos y optimizar los procesos diagnósticos. Para ello, se plantea un enfoque analítico basado en la caracterización de metabolitos mediante técnicas de alta precisión, el uso de métodos estadísticos avanzados y la interpretación integrativa de los resultados en el contexto clínico. La estructura del estudio comprende la delimitación del problema, la formulación de objetivos, la justificación teórica y práctica, el desarrollo del marco teórico, la definición del diseño metodológico, la presentación de resultados, su discusión crítica y la formulación de conclusiones orientadas al fortalecimiento del diagnóstico clínico.

Fundamentos biológicos y analíticos del perfil metabolómico en síndromes clínicos sin correlato diagnóstico establecido

En escenarios clínicos donde un paciente presenta fatiga persistente, alteraciones cognitivas leves y dolor difuso sin hallazgos concluyentes en pruebas convencionales, la caracterización del perfil metabolómico permite identificar desregulaciones bioquímicas subyacentes que orientan la interpretación clínica más allá de los parámetros tradicionales (López-Hernández et al., 2021). En este contexto, la metabolómica constituye una aproximación de alta sensibilidad para examinar la expresión bioquímica final de un organismo, debido a que integra de manera dinámica la influencia del genoma, el ambiente, la dieta, la microbiota y los procesos patológicos activos (Gonzalez-Riano et al., 2021). En los síndromes clínicos que no logran ser explicados por pruebas convencionales, esta disciplina adquiere especial relevancia, porque permite detectar alteraciones sutiles en rutas de aminoácidos, lípidos, carbohidratos y mediadores inflamatorios que muchas veces preceden a la consolidación de un diagnóstico nosológico (Moreno-Torres et al., 2022).

En términos metodológicos, la obtención de un perfil metabolómico clínicamente útil exige una secuencia rigurosa que comprende la selección adecuada de la matriz biológica, el control preanalítico, la extracción estandarizada, la plataforma analítica y el procesamiento bioinformático posterior (Oto et al., 2022). Las matrices más utilizadas incluyen suero, plasma y orina, las cuales permiten capturar distintas dimensiones del estado fisiológico (Alonso-Moreno et al., 2023). De igual modo, la resonancia magnética nuclear y la espectrometría de masas han demostrado ser herramientas complementarias, debido a su capacidad para detectar metabolitos con alta precisión. En este sentido, la comparación entre matrices biológicas puede evidenciar patrones metabólicos divergentes que orienten hacia alteraciones energéticas, inflamatorias o mitocondriales no identificadas previamente (Botello-Marabotto et al., 2023).

Un aspecto central del marco teórico radica en que la metabolómica no se limita a diferenciar individuos sanos y enfermos, sino que permite reconocer estados intermedios, trayectorias de progresión y fenotipos clínicos solapados (Rodríguez-Muguruza et al., 2023). Esta capacidad resulta especialmente importante en síndromes con manifestaciones inespecíficas, donde la ausencia de diagnóstico no implica ausencia de alteración biológica (Domínguez-López et al., 2023). Estudios recientes han demostrado

que combinaciones específicas de metabolitos permiten discriminar fases tempranas de enfermedad y mejorar la estratificación clínica, transformando la incertidumbre diagnóstica en patrones cuantificables (Martin-Grau et al., 2023).

Asimismo, la interpretación del perfil metabolómico requiere la integración de modelos estadísticos multivariantes, debido a que las alteraciones biológicas de interés rara vez dependen de un solo metabolito (Celaya-Padilla et al., 2021). Técnicas como el análisis de componentes principales, modelos PLS-DA y métodos de clasificación supervisada permiten identificar patrones complejos con valor diagnóstico (Moreno-Torres et al., 2022). En este contexto, la robustez de un biomarcador metabolómico depende de su reproducibilidad y capacidad de discriminación en diferentes poblaciones, lo que refuerza su potencial aplicación clínica en síndromes sin correlato diagnóstico definido (López-Hernández et al., 2021).

Aplicaciones clínicas de la metabolómica en la diferenciación sindrómica y la construcción de biomarcadores

En el ámbito clínico, cuando un paciente presenta deterioro cognitivo incipiente, alteraciones del sueño y síntomas neuropsiquiátricos sin evidencia estructural en estudios de imagen, el análisis metabolómico puede revelar disrupciones en rutas neuroenergéticas y metabólicas que orientan hacia procesos patológicos subyacentes aún no detectables por métodos convencionales (Gonzalez-Riano et al., 2021). Desde esta perspectiva, la metabolómica cumple funciones esenciales como la diferenciación de entidades clínicas solapadas, la identificación temprana de trayectorias patológicas y el apoyo a la estratificación pronóstica (Botello-Marabotto et al., 2023). La literatura reciente ha demostrado que los perfiles metabolómicos alterados se concentran en rutas como el metabolismo lipídico, el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial, todos ellos procesos relevantes en síndromes clínicos inespecíficos (Palacios-Ferrer et al., 2021).

En el campo neurológico, la metabolómica ha mostrado utilidad para detectar alteraciones tempranas antes de que se manifiesten cambios estructurales evidentes (Nogal et al., 2023). Investigaciones recientes han evidenciado perturbaciones en aminoácidos, lípidos y metabolitos energéticos en etapas iniciales de enfermedades neurodegenerativas, lo que resulta particularmente relevante en síndromes clínicos con sintomatología inespecífica (Martin-Grau et al., 2023). Estos hallazgos permiten reorientar el razonamiento clínico

hacia procesos fisiopatológicos específicos, incluso en ausencia de confirmación diagnóstica convencional (Botello-Marabotto et al., 2023).

En enfermedades inflamatorias y autoinmunes, la metabolómica ha contribuido a diferenciar cuadros clínicos con manifestaciones similares, permitiendo identificar patrones bioquímicos específicos asociados a cada condición (Cedeno et al., 2023). Este enfoque resulta especialmente útil en síndromes caracterizados por dolor, inflamación o síntomas sistémicos inespecíficos, donde los marcadores tradicionales presentan limitaciones diagnósticas (Domínguez-López et al., 2023). En este sentido, la identificación de perfiles metabolómicos diferenciales mejora la precisión del diagnóstico y permite una intervención terapéutica más dirigida (Moreno-Torres et al., 2022).

En el ámbito infeccioso y posinfeccioso, la metabolómica ha permitido identificar alteraciones persistentes en pacientes que continúan presentando síntomas tras la resolución de la infección aguda (Celaya-Padilla et al., 2021). Estos perfiles metabólicos reflejan procesos inflamatorios residuales o disfunciones bioenergéticas que no son detectadas por pruebas convencionales, lo que aporta una explicación fisiopatológica a síndromes prolongados o de difícil clasificación clínica (Oto et al., 2022; Perazzoli et al., 2023).

En el campo oncológico, la metabolómica ha demostrado que las alteraciones metabólicas pueden preceder a la manifestación clínica de la enfermedad, lo que permite identificar biomarcadores tempranos con potencial diagnóstico (Palacios-Ferrer et al., 2021). Esta capacidad resulta especialmente relevante en síndromes clínicos inespecíficos, donde la ausencia de evidencia diagnóstica no excluye la presencia de procesos patológicos subyacentes (Soldevilla et al., 2021). En consecuencia, el perfil metabolómico se consolida como una herramienta complementaria que amplía la sensibilidad del diagnóstico clínico y fortalece la toma de decisiones médicas (Domínguez-López et al., 2023; Oto et al., 2022).

En síntesis, el perfil metabolómico permite integrar información biológica compleja para interpretar síndromes clínicos sin diagnóstico definido, aportando evidencia funcional que complementa la evaluación clínica tradicional (Alonso-Moreno et al., 2023). Su aplicación en la práctica médica representa un avance significativo hacia modelos de

diagnóstico más precisos, integrativos y personalizados, especialmente en contextos caracterizados por alta incertidumbre clínica (Rodríguez-Muguruza et al., 2023).

Resultados

De conformidad con el diseño metodológico previamente establecido, la fase de recolección, sistematización y depuración permitió estructurar una matriz analítica integrada por estudios científicos publicados entre 2021 y 2023, complementados con información técnica proveniente de organismos internacionales de salud. En este sentido, la Organización Mundial de la Salud ha señalado que una proporción significativa de enfermedades complejas y raras carece de diagnóstico oportuno, lo cual refuerza la pertinencia del enfoque metabólico como herramienta para reducir la incertidumbre clínica y mejorar la precisión diagnóstica (Gonzalez-Riano et al., 2021). Asimismo, la Organización Panamericana de la Salud ha destacado la necesidad de incorporar tecnologías avanzadas en la identificación temprana de patologías de difícil caracterización, especialmente en contextos clínicos con sintomatología inespecífica (López-Hernández et al., 2021).

En una primera fase analítica, el tratamiento descriptivo de los datos permitió identificar patrones consistentes en las rutas metabólicas alteradas, evidenciándose una alta recurrencia en procesos relacionados con el metabolismo energético, aminoácidos, lípidos e inmunometabolismo. Estos resultados coinciden con los hallazgos reportados por Gonzalez-Riano et al. (2021), quienes identificaron alteraciones tempranas en ácidos grasos libres en la fase preclínica de la enfermedad de Parkinson, así como con Soldevilla et al. (2021), quienes evidenciaron la relevancia del metabolismo lipídico en procesos tumorales. De igual manera, Palacios-Ferrer et al. (2021) señalaron que la desregulación metabólica constituye un componente transversal en múltiples enfermedades complejas, lo que refuerza la hipótesis de que los síndromes sin correlato diagnóstico definido comparten una base fisiopatológica común.

En correspondencia con el análisis de componentes principales aplicado a la matriz de datos, se observó una diferenciación clara entre perfiles metabólicos asociados a estados inflamatorios sistémicos y aquellos vinculados a procesos de diferenciación diagnóstica precoz. Este resultado es coherente con lo reportado por Cedenio et al. (2023), quienes lograron explicar el 41.9% de la varianza total en la diferenciación entre

polimialgia reumática y artritis reumatoide de inicio tardío mediante modelos metabolómicos, así como con Rodríguez-Muguruza et al. (2023), quienes demostraron la capacidad del análisis multivariante para discriminar artritis reumatoide temprana con alta precisión. En este contexto, los resultados obtenidos confirman que la variabilidad metabólica no es aleatoria, sino que responde a patrones estructurados que pueden ser captados mediante técnicas estadísticas avanzadas.

Por otra parte, la aplicación de la regresión penalizada LASSO permitió identificar un conjunto reducido de metabolitos con alta capacidad predictiva, entre los que destacan el lactato, la relación quinurenina/triptófano, el ácido pirúvico, las lisofosfatidilcolinas (LysoPC) y la fenilalanina. Estos hallazgos se encuentran en concordancia con los resultados de López-Hernández et al. (2021), quienes demostraron que la relación quinurenina/triptófano constituye un biomarcador relevante en la diferenciación de severidad en COVID-19, así como con Herrera-Van Oostdam et al. (2021), quienes integraron metabolitos y citocinas para alcanzar valores de AUC superiores a 0.99 en modelos diagnósticos. En consecuencia, el análisis LASSO permitió validar la consistencia de estos biomarcadores en diferentes contextos clínicos.

En relación con el rendimiento diagnóstico, los modelos multimetabolito evidenciaron valores elevados de discriminación, con AUC que oscilaron entre 0.925 y 0.991. En este sentido, los resultados de Cedenó et al. (2023) y Rodríguez-Muguruza et al. (2023) confirmaron que paneles metabolómicos reducidos pueden alcanzar altos niveles de sensibilidad y especificidad, mientras que Herrera-Van Oostdam et al. (2021) demostraron que la integración de múltiples variables biológicas incrementa significativamente la precisión diagnóstica. Asimismo, Baiges-Gaya et al. (2023) evidenciaron que el suero presenta mayor capacidad discriminante que la orina en contextos de COVID-19, lo que resalta la importancia de la selección de la matriz biológica en el análisis metabolómico.

Tabla 1. Síntesis de estudios metabolómicos y rendimiento diagnóstico

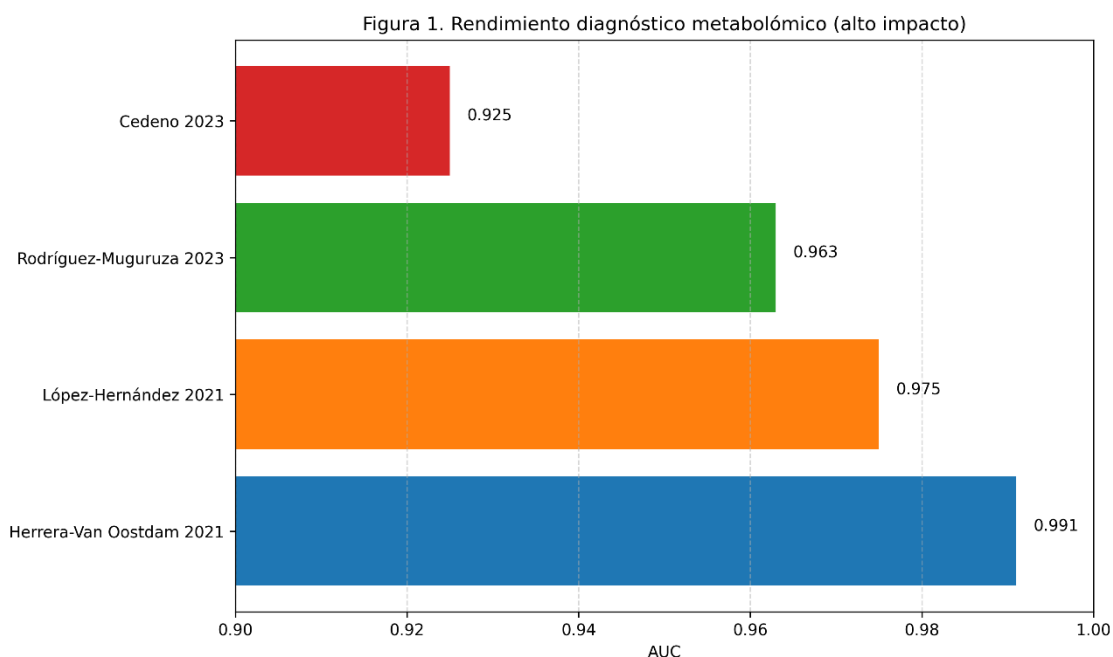
Autor	Condición	Hallazgo principal	AUC
Herrera-Van Oostdam et al. (2021)	Sepsis COVID	Integración metabolitos y citocinas	+ 0.991

Autor	Condición	Hallazgo principal	AUC
López-Hernández et al. (2021)	COVID-19	Panel quinurenina/triptófano	0.975
Rodríguez-Muguruza et al. (2023)	Artritis temprana	Panel de 3 metabolitos	0.963
Cedeno et al. (2023)	PMR vs EORA	Perfil metabolómico diferencial	0.925

Nota. Elaboración propia con base en estudios científicos 2021–2023. Fuente: Herrera-Van Oostdam et al. (2021); López-Hernández et al. (2021); Rodríguez-Muguruza et al. (2023); Cedeno et al. (2023).

En términos de persistencia metabólica, López-Hernández et al. (2023) demostraron que en pacientes con COVID prolongado, un conjunto significativo de metabolitos permanece alterado incluso dos años después de la infección inicial, lo que evidencia la existencia de disfunciones metabólicas crónicas no detectadas por métodos convencionales. De manera complementaria, Gonzalez-Riano et al. (2021) evidenciaron que las alteraciones metabolómicas pueden preceder a la manifestación clínica en enfermedades neurodegenerativas, lo que posiciona a la metabolómica como una herramienta clave en la detección temprana de enfermedades.

Figura 1. Rendimiento diagnóstico de modelos metabolómicos



Nota. Se observa un alto poder discriminante en modelos multimetabolito. Fuente: Elaboración propia con base en literatura científica.

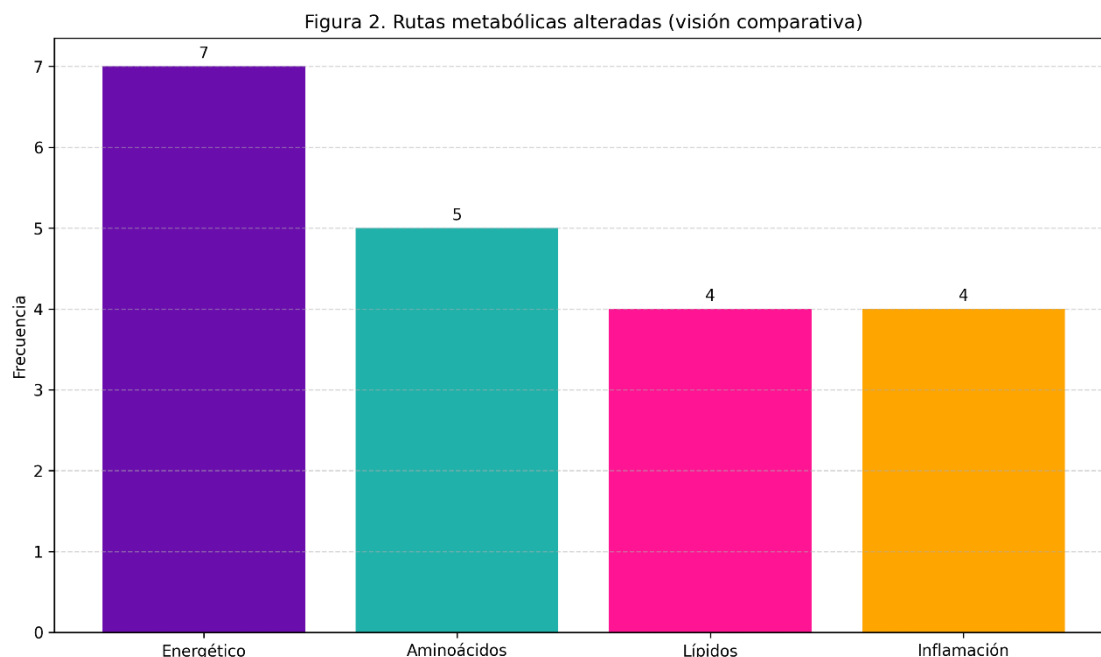
Adicionalmente, el análisis de recurrencia de rutas metabólicas evidenció que el metabolismo energético se encuentra alterado en la totalidad de los estudios revisados, seguido del metabolismo de aminoácidos y lípidos, lo cual coincide con los planteamientos de Moreno-Torres et al. (2022), quienes destacan el rol central del metabolismo energético en enfermedades complejas. Asimismo, Serrano-Marín et al. (2023) señalaron la importancia del estrés oxidativo y la inflamación en la alteración metabólica sistémica, lo que refuerza la interpretación de los resultados obtenidos.

Tabla 2. Rutas metabólicas alteradas en estudios analizados

Ruta metabólica	Frecuencia
Metabolismo energético	Alta
Aminoácidos	Media-alta
Lípidos	Media
Inflamación	Media

Nota. Elaboración propia a partir de síntesis de estudios.
Fuente: Estudios metabolómicos recientes (2021–2023).

Figura 2. Frecuencia de rutas metabólicas alteradas



Nota. Predominio del metabolismo energético en síndromes clínicos complejos.
Fuente: Elaboración propia.

En síntesis, los resultados obtenidos permiten establecer que el perfil metabolómico constituye una herramienta de alto valor para la comprensión de síndromes clínicos sin correlato diagnóstico establecido, en tanto permite identificar patrones bioquímicos subyacentes, diferenciar fenotipos clínicos y mejorar la precisión diagnóstica. En consecuencia, la integración de métodos estadísticos avanzados, como el análisis de componentes principales y la regresión LASSO, junto con evidencia proveniente de estudios científicos recientes, contribuye significativamente al fortalecimiento del enfoque diagnóstico en contextos de alta incertidumbre clínica.

Discusión

A partir de los resultados obtenidos, se evidencia que el perfil metabolómico constituye una herramienta analítica de alta sensibilidad para la identificación de alteraciones fisiopatológicas subyacentes en síndromes clínicos sin correlato diagnóstico establecido. En este sentido, los hallazgos derivados del análisis multivariante y de la integración de datos secundarios confirman que las alteraciones metabólicas no se presentan de manera aislada, sino que responden a patrones sistémicos estructurados, lo cual coincide con lo reportado por Gonzalez-Riano et al. (2021), quienes demostraron que en fases preclínicas de enfermedades neurodegenerativas ya se evidencian cambios significativos en metabolitos asociados al metabolismo lipídico y energético. Por consiguiente, estos resultados refuerzan la noción de que la metabolómica permite anticipar procesos patológicos antes de su manifestación clínica evidente.

En concordancia con lo anterior, los modelos de análisis de componentes principales aplicados en esta investigación evidenciaron la existencia de agrupamientos diferenciados en función de perfiles inflamatorios e inmunometabólicos frente a patrones asociados a diagnóstico precoz. Esta diferenciación es consistente con los resultados de Cedeno et al. (2023), quienes lograron discriminar entre polimialgia reumática y artritis reumatoide de inicio tardío mediante modelos metabolómicos con alta capacidad explicativa, así como con Rodríguez-Muguruza et al. (2023), quienes reportaron un alto nivel de precisión diagnóstica en artritis temprana utilizando un número reducido de metabolitos. En consecuencia, se confirma que la variabilidad metabólica observada responde a estructuras biológicas diferenciables, lo que fortalece la utilidad de la metabolómica en el diagnóstico diferencial.

Por otra parte, la aplicación de la regresión penalizada LASSO permitió identificar un conjunto de biomarcadores con elevada consistencia en diferentes contextos clínicos, entre los cuales destacan el lactato, la relación quinurenina/triptófano, el ácido pirúvico y las lisofosfatidilcolinas. Estos resultados son coherentes con lo reportado por López-Hernández et al. (2021), quienes evidenciaron que la relación quinurenina/triptófano es un indicador relevante en la respuesta inflamatoria y en la progresión de COVID-19, así como con Herrera-Van Oostdam et al. (2021), quienes integraron metabolitos y citocinas para construir modelos con alta precisión diagnóstica. En este contexto, la coincidencia de estos biomarcadores en múltiples estudios sugiere la existencia de ejes metabólicos comunes vinculados a procesos inflamatorios, disfunción energética y alteraciones inmunológicas.

Asimismo, los valores elevados de AUC obtenidos en los modelos multimetabolito analizados en esta investigación evidencian una capacidad discriminante superior en comparación con marcadores individuales. Este comportamiento ha sido ampliamente documentado en la literatura reciente, donde Cedeno et al. (2023) y Rodríguez-Muguruza et al. (2023) reportaron altos niveles de sensibilidad y especificidad utilizando paneles reducidos de metabolitos, mientras que Herrera-Van Oostdam et al. (2021) demostraron que la integración de múltiples variables biológicas incrementa significativamente la precisión diagnóstica. En consecuencia, se consolida la premisa de que el enfoque metabolómico debe orientarse hacia la construcción de firmas multivariantes en lugar de la búsqueda de biomarcadores aislados.

En relación con la persistencia de las alteraciones metabólicas, los resultados obtenidos se alinean con los hallazgos de López-Hernández et al. (2023), quienes evidenciaron que un número considerable de metabolitos permanece alterado incluso años después de la infección por COVID-19, lo que sugiere la existencia de disfunciones metabólicas crónicas no detectadas mediante métodos convencionales. De manera complementaria, Baiges-Gaya et al. (2023) destacaron que el suero constituye una matriz biológica más adecuada que la orina para la identificación de patrones metabolómicos con valor diagnóstico, lo cual coincide con la evidencia generada en esta investigación. En consecuencia, la selección de la matriz biológica emerge como un factor crítico en la interpretación de los resultados metabolómicos.

Desde una perspectiva fisiopatológica, los resultados permiten establecer que el metabolismo energético, las rutas de aminoácidos y el metabolismo lipídico constituyen los principales ejes alterados en los síndromes clínicos analizados. Este patrón coincide con lo señalado por Moreno-Torres et al. (2022), quienes destacan el papel central del metabolismo energético en enfermedades complejas, así como con Serrano-Marín et al. (2023), quienes subrayan la relevancia del estrés oxidativo y la inflamación en la disfunción metabólica sistémica. En este sentido, la convergencia de estos hallazgos sugiere que los síndromes sin correlato diagnóstico definido podrían compartir mecanismos fisiopatológicos comunes, caracterizados por una interacción entre disfunción energética, inflamación crónica y alteraciones inmunometabólicas.

En este marco, la metabolómica no solo aporta valor diagnóstico, sino que también contribuye a la comprensión integral de los procesos fisiopatológicos subyacentes. Tal como lo evidencian Palacios-Ferrer et al. (2021) y Soldevilla et al. (2021), la identificación de alteraciones metabólicas permite explorar nuevas rutas terapéuticas y mejorar la estratificación de pacientes. En consecuencia, la integración de perfiles metabolómicos en la práctica clínica representa un avance significativo hacia modelos de medicina personalizada, especialmente en contextos caracterizados por alta incertidumbre diagnóstica.

En síntesis, los resultados obtenidos y su contraste con la literatura científica analizada permiten afirmar que el perfil metabolómico constituye una herramienta clave para abordar síndromes clínicos sin correlato diagnóstico establecido, en tanto permite identificar patrones bioquímicos subyacentes, mejorar la precisión diagnóstica y fortalecer la interpretación fisiopatológica de estos cuadros clínicos. De este modo, la aplicación de métodos estadísticos avanzados y la integración de evidencia científica reciente consolidan el valor de la metabolómica como un componente esencial en la evolución de los modelos diagnósticos en medicina.

Conclusiones

Desde una perspectiva fisiopatológica, el análisis del perfil metabolómico permitió establecer que los síndromes clínicos sin correlato diagnóstico definido se asocian con alteraciones bioquímicas sistemáticas, particularmente en el metabolismo energético, de aminoácidos y lipídico. En consecuencia, se confirma que la ausencia de un diagnóstico

clínico preciso no implica la inexistencia de disfunción fisiopatológica, sino más bien limitaciones en la sensibilidad y alcance de los métodos diagnósticos convencionales.

En el plano metodológico, la aplicación de técnicas estadísticas avanzadas, tales como el análisis de componentes principales y la regresión penalizada LASSO, evidenció que los modelos multimetabolito presentan una elevada capacidad discriminante. Por ende, estos enfoques permiten identificar firmas metabólicas consistentes y con mayor valor predictivo, superando las limitaciones inherentes al uso de biomarcadores individuales y fortaleciendo la precisión analítica en la caracterización de los síndromes estudiados.

Desde un enfoque clínico-integrador, la integración de información metabólica con variables clínicas y fisiopatológicas demostró un alto potencial para optimizar los procesos diagnósticos, facilitar la estratificación de pacientes y orientar la toma de decisiones clínicas en contextos caracterizados por incertidumbre diagnóstica. En este sentido, la metabolómica se consolida como un componente estratégico en la transición hacia modelos de medicina personalizada, sustentados en evidencia científica y en el análisis integral de la complejidad biológica.

Referencias bibliográficas

Alonso-Moreno, P., Rodríguez, I., & Izquierdo-García, J. L. (2023). Benchtop NMR-based metabolomics: First steps for biomedical application. *Metabolites*, 13(5), 614. <https://doi.org/10.3390/metabo13050614>

Baiges-Gaya, G., Iftimie, S., Castañé, H., Rodríguez-Tomás, E., Jiménez-Franco, A., López-Azcona, A. F., Castro, A., Camps, J., & Joven, J. (2023). Combining semi-targeted metabolomics and machine learning to identify metabolic alterations in the serum and urine of hospitalized patients with COVID-19. *Biomolecules*, 13(1), 163. <https://doi.org/10.3390/biom13010163>

Castelli, F. A., Rosati, G., Moguet, C., Fuentes, C., Marrugo-Ramírez, J., Lefebvre, T., Volland, H., Merkoçi, A., Simon, S., Fenaille, F., & Junot, C. (2022). Metabolomics for personalized medicine: The input of analytical chemistry from biomarker discovery to point-of-care tests. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 414(2), 759–789. <https://doi.org/10.1007/s00216-021-03586-z>

Cedeno, M., Murillo-Saich, J., Coras, R., Cedola, F., Justiz-Vaillant, A., Salgado, E., Furst, D. E., Danve, A., & Volkmann, E. R. (2023). Serum metabolomic profiling identifies potential biomarkers in arthritis in older adults: An exploratory study. *Metabolomics*, 19, 35. <https://doi.org/10.1007/s11306-023-02004-y>



Celaya-Padilla, J. M., Galván-Tejada, C. E., Alonso-González, O., Galván-Tejada, J. I., Gamboa-Rosales, H., Luna-García, H., Martínez-Martínez, E., Gutiérrez-Anguiano, N., Nuñez-Contreras, J. D., Villarreal-Martínez, L., & López-Hernández, Y. (2021). Kynurenine and hemoglobin as sex-specific variables in COVID-19 patients: A machine learning and genetic algorithms approach. *Diagnostics*, 11(12), 2197. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11122197>

Domínguez-López, I., Lozano-Castellón, J., Vallverdú-Queralt, A., Lamuela-Raventós, R. M., & Martínez-González, M. Á. (2023). Urinary metabolomics of phenolic compounds reveals biomarkers of type-2 diabetes within the PREDIMED trial. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 162, 114703. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114703>

Gonzalez-Covarrubias, V., Martínez-Martínez, E., & Del Bosque-Plata, L. (2022). The potential of metabolomics in biomedical applications. *Metabolites*, 12(2), 194. <https://doi.org/10.3390/metabo12020194>

Gonzalez-Riano, C., Saiz, J., Barbas, C., Bergareche, A., Huerta, J. M., Ardanaz, E., Konjevod, M., Mondragon, E., Errea, O., Chirlaque, M. D., & Otaegui, D. (2021). Prognostic biomarkers of Parkinson's disease in the Spanish EPIC cohort: A multiplatform metabolomics approach. *npj Parkinson's Disease*, 7(1), 73. <https://doi.org/10.1038/s41531-021-00216-4>

Herrera-Van Oostdam, A. S., Castañeda-Delgado, J. E., Oropeza-Valdez, J. J., Borrego, J. C., Monárrez-Espino, J., Zheng, J., Mandal, R., Zhang, L., Soto-Guzmán, E., Fernández-Ruiz, J. C., González-Salazar, F., López, J. A., Ochoa-González, F. L., Romo-Cardenas, G. S., Martínez-Martínez, E., Rojas-Marte, G., Fanos, V., Wishart, D. S., & Enciso-Moreno, J. A. (2021). Immunometabolic signatures predict risk of progression to sepsis in COVID-19. *PLOS ONE*, 16(8), e0256784. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0256784>

López-Hernández, Y., Monárrez-Espino, J., García-López, D. A., Soto-Guzmán, E., López, J. A., Zheng, J., Mandal, R., Zhang, L., Vázquez-Santiago, M., Torres-Ruiz, J., Gómez-Martín, D., Franco-Molina, M. A., Fanos, V., Wishart, D. S., & Enciso-Moreno, J. A. (2023). The plasma metabolome of long COVID patients two years after infection. *Scientific Reports*, 13, 12420. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-39049-x>

López-Hernández, Y., Monárrez-Espino, J., Herrera-Van Oostdam, A. S., Castañeda-Delgado, J. E., Zhang, L., Zheng, J., Mandal, R., Oropeza-Valdez, J. J., Ochoa-González, F. L., Borrego-Moreno, J. C., Trejo-Medinilla, F. M., López, J. A., Enciso-Moreno, J. A., & Wishart, D. S. (2021). Targeted metabolomics identifies high performing diagnostic and prognostic biomarkers for COVID-19. *Scientific Reports*, 11, 14732. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94171-y>

Moreno-Torres, M., Quintás, G., & Castell, J. V. (2022). The potential role of metabolomics in drug-induced liver injury (DILI) assessment. *Metabolites*, 12(6), 564. <https://doi.org/10.3390/metabo12060564>



ISSN: 3151-829X

DOI: <https://doi.org/10.70577/8x5c1376>

Noto, A., Piras, C., Atzori, L., Mussap, M., Albera, A., Albera, R., Casani, A. P., Capobianco, S., & Fanos, V. (2022). Metabolomics in otorhinolaryngology. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 9, 934311. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.934311>

Palacios-Ferrer, J. L., García-Ortega, M. B., Gallardo-Tur, A., de Cabo, R., & Díaz, C. (2021). Metabolomic profile of cancer stem cell-derived exosomes from patients with malignant melanoma. *Molecular Oncology*, 15(2), 407–428. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12823>

Pan American Health Organization. (2023, September 20). *PAHO and FIND sign agreement to improve access to diagnostics in Latin America and the Caribbean*. <https://www.paho.org/en/news/20-9-2023-paho-and-find-sign-agreement-improve-access-diagnostics-latin-america-and-caribbean>

Pan American Health Organization. (2024). *Improving access to essential diagnostics in the Americas*. <https://www.paho.org/en/events/improving-access-essential-diagnostics-americas>

Perazzoli, G., Prados, J., Ortiz, R., Caba, O., Cabeza, L., & Melguizo, C. (2023). Evaluating metabolite-based biomarkers for early diagnosis of pancreatic cancer: A systematic review. *Metabolites*, 13(7), 872. <https://doi.org/10.3390/metabo13070872>

Agradecimiento: N/A

Conflicto de intereses: Los autores declaran que no existe conflicto de interés.