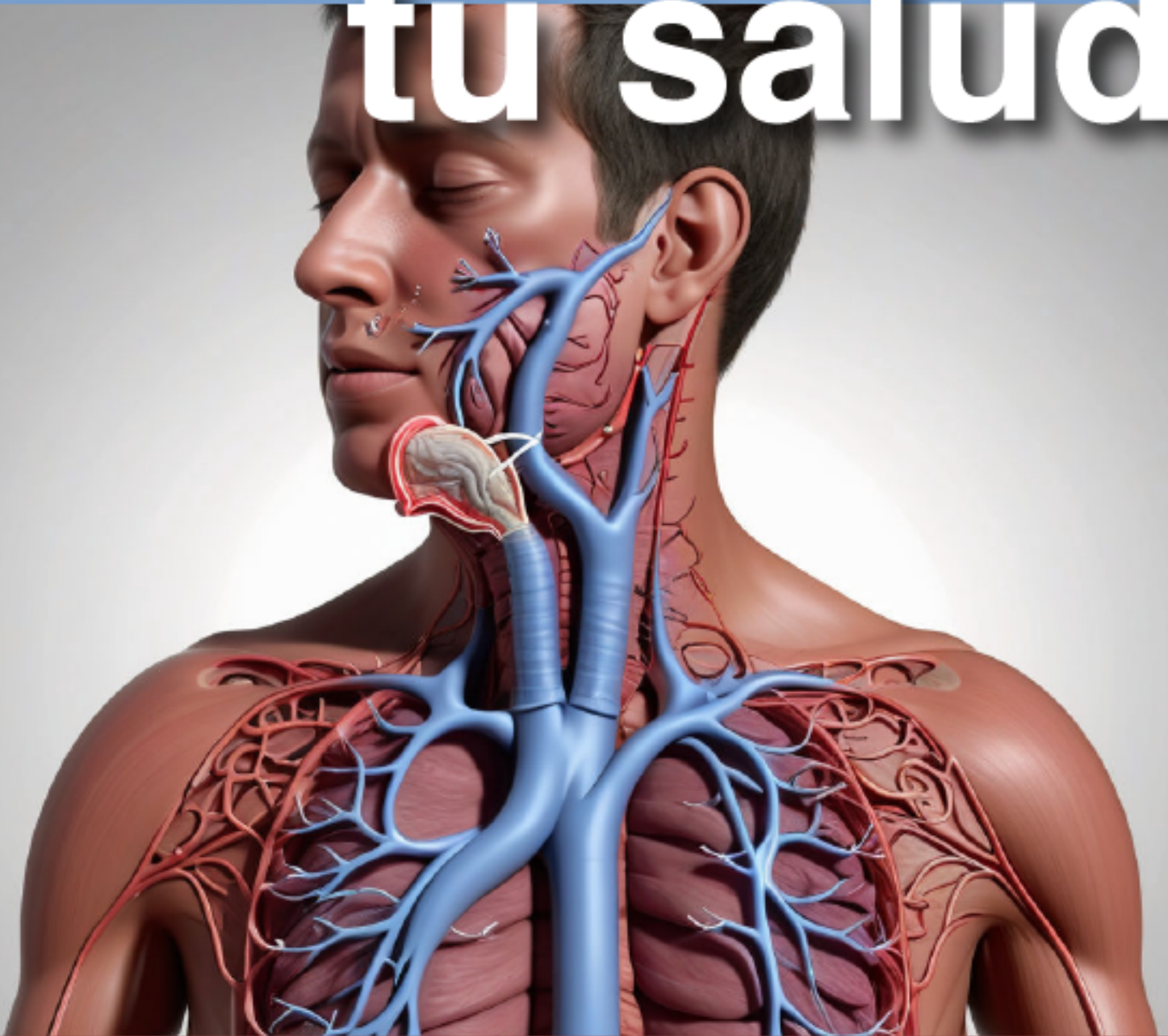


# El aliento: un espejo de tu salud



Maribel Hernández Camarillo, Joshua Campos González,  
Emilio Iturbe Nava, Omar Amador Muñoz

## La importancia del aroma en la salud

Históricamente, el ser humano ha sido consciente de la importancia del aroma. De hecho, el olfato es uno de los sentidos más primitivos que tenemos y ha sido vital para la supervivencia humana, permitiéndonos desde la identificación de alimentos hasta la percepción de peligros potenciales.

## El aliento como indicador de salud

En el ámbito médico, los aromas de nuestro aliento y otros fluidos corporales se han empleado como indicadores de la condición de salud de los individuos (Phillips., 1992). El tratado acerca del aroma del aliento y las enfermedades descrito por Hipócrates es probablemente el trabajo más antiguo al respecto (Mashir y Dweik., 2009); sin embargo, la identificación de los componentes específicos que dan origen a los aromas tuvo lugar hasta mediados del siglo XIX cuando Nebelthau identificó a la acetona en el aliento de pacientes diabéticos (Hubbard, 1920). Más tarde, en la década de los años 70 Linus Pauling identificó hasta 250 compuestos químicos en el aliento humano dando pauta a la generación de nuevas interrogantes, tales como: ¿todos los compuestos químicos identificados son importantes en términos de salud?, ¿existen los instrumentos adecuados para llevar a cabo su determinación?, ¿se puede emplear el análisis de los aromas que emitimos como método diagnóstico?, ¿cuáles podrían ser las ventajas y desventajas de ello? entre otras.

## El volatiloma del aliento: una huella única

Los avances científicos al respecto han permitido establecer que los aromas que emitimos

son el resultado de la constante y compleja actividad metabólica que ocurre en nuestro interior, por lo que se consideran una huella característica de cada individuo. En términos técnicos, este conjunto de sustancias se denomina **volatiloma**; en él, se incluyen únicamente compuestos orgánicos volátiles (**COVs**) con masas moleculares menores a los 500 Daltons, temperaturas de ebullición menores a los 250 °C y altas presiones de vapor (Tejero Rioseras *et al.*, 2017).

Su presencia en el organismo es extensa debido a su capacidad para cruzar un gran número de membranas biológicas (Amann *et al.*, 2014; Pleil *et al.*, 2013; Sarbach *et al.*, 2013; Schmidt *et al.*, 2013). Además, el tipo de compuestos que se producen y las concentraciones en las que se emiten puede variar a consecuencia de modificaciones genéticas, estímulos fisiopatológicos e incluso ambientales (Nielsen y Jewett., 2014).

## Biomarcadores en el aliento: ¿la clave del diagnóstico?

Cabe mencionar que del total de COVs presentes en los distintos tipos de muestras biológicas sólo son relevantes, en términos de salud, aquellos que podrían potencialmente ser considerados como biomarcadores. Un **biomarcador**, es un compuesto químico generado en el organismo, cuya presencia, ausencia o cambio en su concentración es resultado de los procesos biológicos normales, los procesos patogénicos o bien de los procesos asociados con las respuestas a un medicamento. Se encuentran en tejidos o fluidos corporales y se clasifican con base en su uso; por ejemplo, los **biomarcadores de riesgo** determinan el posible desarrollo de una enfermedad, los **biomarcadores de diagnóstico** identifican a pacientes con una condición particular en su estado de salud y los **biomarcadores predictivos** predicen el futuro o resultado de un padecimiento (Atkinson *et al.*, 2001).

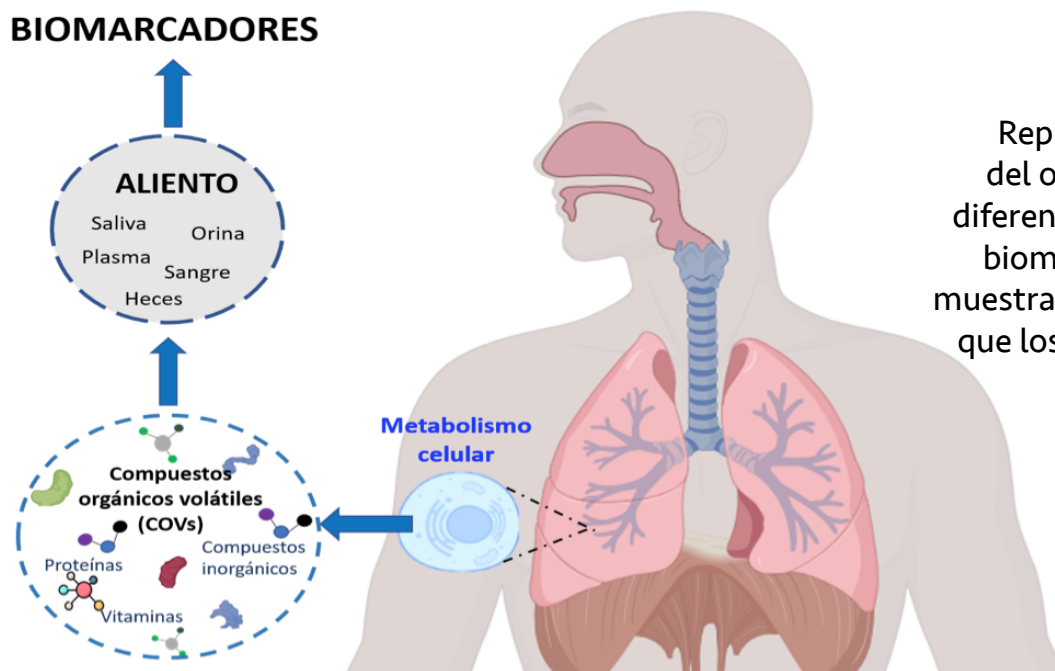
Las muestras biológicas comúnmente empleadas para identificar biomarcadores son diversas, incluyen el aliento, la saliva, la orina, las heces, la sangre, el esputo y la piel. El análisis del aliento considerado como **breatómica** (por "breath", aliento en inglés) ha cobrado relevancia ya que muestra de forma directa lo que ocurre en el sistema pulmonar y de manera indirecta lo que pasa en el torrente sanguíneo. Este campo de investigación ha despertado cada vez mayor interés para estudiar **el cáncer pulmonar, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el asma** e incluso infecciones virales como **la influenza y el COVID-19** (Grassin-Delye *et al.*, 2021) (Figura 1).

Es importante precisar que el análisis de los compuestos volátiles presentes en el aliento y su posible asociación con los padecimientos representa un reto importante. Primero porque el aliento es una mezcla compleja de compuestos generados en el interior del organismo (**compuestos endógenos**) y de compuestos externos (**compuestos exógenos**) como los generados por el consumo de alimentos o bebidas,

de productos de higiene bucal, los asociados a la actividad fumadora y todos aquellos introducidos al organismo a través del proceso de respiración (Amann *et al.*, 2014). Segundo, porque su composición puede variar entre individuos debido a factores como el género, la dieta, el estilo de vida, el uso de medicamentos e incluso por la presencia de otras enfermedades, y tercero, porque la concentración de los COVs en las muestras biológicas y particularmente en el aliento, oscila entre las partes por millón (ppm=mg/L) y las partes por trillón (ppt = ng/mL) (Pauling *et al.*, 1971; Miekisch *et al.*, 2003).

## Avances tecnológicos en el análisis del aliento

Entonces, ¿por qué insistimos en utilizar el aliento como posible fuente de biomarcadores? La respuesta a esta pregunta radica en las ventajas que ello ofrece. Entre ellas destacan su carácter no invasivo, la facilidad de tener alto número de mediciones, el incremento en la se-



**Figura 1.** Representación del origen de los diferentes tipos de biomarcadores y muestras biológicas que los contienen.

guridad del paciente al disminuir la exposición a la radiación empleada por otras técnicas diagnósticas; así como, la rapidez de los resultados (Mashir y Dweik., 2009).

Además, los avances tecnológicos para el análisis del aliento han incrementado la eficiencia, la reproducibilidad, la sensibilidad y la selectividad en la determinación de los compuestos presentes en el aliento. Un ejemplo es la cromatografía de gases acoplada a la espectrometría de masas (CG-EM), que sin duda es la de mayor uso, con respecto a otras tecnologías (Glish y Vachet., 2003). Sin embargo, se requiere un tratamiento previo de la muestra, como la colecta y posterior transferencia de los analitos al instrumento, lo que incrementa los tiempos para obtener los resultados, pérdidas en la transferencia de los compuestos al instrumento y contaminación cruzada, además, sólo se puede conocer el tipo y la cantidad integrada de COVs presentes en esa muestra, como una especie de “foto instantánea”, lo que tiene limitaciones. En este sentido, las técnicas denominadas “continuas” se prefieren sobre las “no continuas” porque evitan los problemas descritos y reducen los tiempos de análisis. La transferencia de protón acoplada a la espectrometría de masas (PTR-MS, por sus siglas en inglés), es un ejemplo de este tipo de metodologías que ha cobrado relevancia para el estudio en continuo de COVs en el aliento humano (Figura 2).

La espectrometría de masas (EM, ó MS por sus siglas en inglés) es una técnica analítica donde las moléculas neutras se ionizan, adquieren carga y entonces son detectadas. La MS acoplada a una técnica de transferencia protónica (PTR, por sus siglas en inglés) detecta COVs ionizados por la aceptación de un ion  $H^+$  a partir de su reacción con un ion hidronio ( $H_3O^+$ ), que funge como agente ionizante. Es importante mencionar que este tipo de reacciones no son

altamente energéticas por lo que una vez que el compuesto se ha ionizado tiende a permanecer en dicha condición; es decir, no se fragmenta y en consecuencia los espectros de masas obtenidos son sencillos de interpretar pues reflejan la masa del compuesto incrementada en una unidad. Adicionalmente, las familias de compuestos capaces de ionizarse a través de este modo son diversas e incluyen, alcoholes, aldehídos, cetonas, éteres, aminas, ésteres, ácidos y compuestos aromáticos; compuestos que poseen una afinidad protónica mayor a la del agua y por ende pueden ionizarse; a diferencia de los alcanos que no pueden ser determinados a través de esta técnica. Además, el PTR-MS permite análisis casi inmediatos lo que es favorable si se desean monitorear cambios en la concentración de algún compuesto en tiempos muy cortos (Lindinger *et al.*, 1998).

Si comparamos la CG-EM y el PTR-MS, uno podría preguntarse “¿es recomendable usar ambas técnicas para analizar el aliento?” Piénsalo de esta manera: la CG-EM es excepcional en descifrar qué compuestos están presentes en la muestra basándose en su separación y fragmentación, mientras que, el PTR-MS destaca al identificar COVs de manera rápida y directa. Además, en aquellos instrumentos de PTR-MS, donde el filtro de masas es un tiempo de vuelo (TOF por sus siglas en inglés), la resolución para distinguir diferentes COVs con la misma masa nominal es muy alta, además de que pueden detectarse hasta partes por trillón. Así que, combinando ambas técnicas, aseguramos un análisis más completo y detallado del volatiloма del aliento. El análisis complementario no solo brinda una comprensión más completa del volatiloма, sino que también potencia la confiabilidad de los resultados, lo cual es vital en un campo donde la precisión y exactitud son fundamentales para determinar diagnósticos certeros y tratamientos eficaces, la aplicación conjunta de



múltiples técnicas analíticas es fundamental.

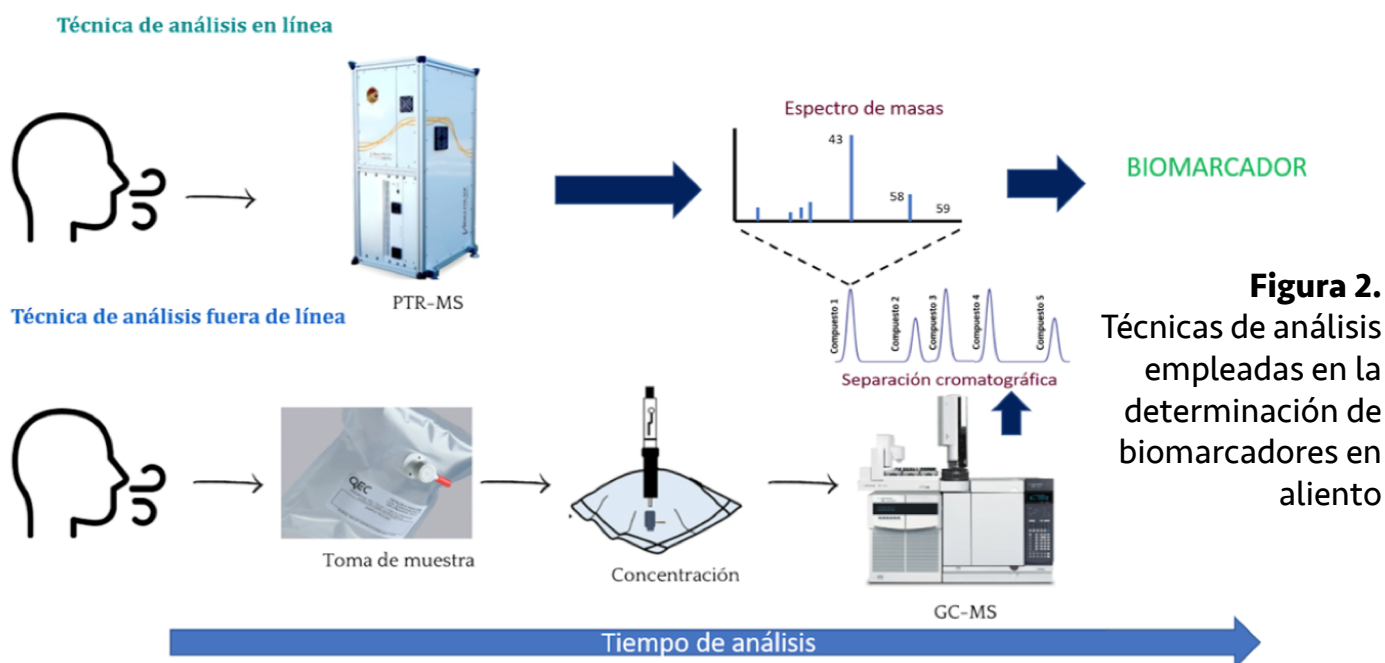
## Perspectivas futuras y conclusiones

En conclusión, el estudio del aliento humano ha evolucionado significativamente desde las observaciones iniciales de Hipócrates hasta la implementación de técnicas avanzadas como la CG-EM y PTR-TOF-MS. Mediante estas técnicas se han identificado diversos compuestos que se han convertido en pilares en el mundo del diagnóstico. Por ejemplo, la presencia de acetona en el aliento puede estar asociada con la diabetes; el sulfuro de dimetilo ha demostrado relación con la disfunción hepática y la trimetilamina puede indicar una enfermedad metabólica llamada trimetilaminuria (Velásquez y González., 2006). Estos son solo algunos ejemplos de compuestos que, gracias a técnicas avanzadas, han sido correlacionados con condiciones médicas específicas.

A medida que la ciencia avanza, es probable que las puertas a diagnósticos más rápidos, precisos y menos invasivos sigan abriéndose, potenciando una medicina más personalizada y efectiva.

## Referencias

- Amann, A., Costello, B.L., Miekisch, W., Schubert, J., Buszewski, B., Pleil, J., Ratcliffe, N., & Risby, T. (2014). The human volatilome: volatile organic compounds (VOCs) in exhaled breath, skin emanations, urine, feces and saliva. *Journal of Breath Research*, 8(3):034001. <https://doi.org/10.1088/1752-7155/8/3/034001>
- Atkinson, A.J., Colburn, W.A., DeGruttola, V.G., & Demets, D. (2001) Biomarkers & surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 69(3), 89-95. <https://doi.org/10.1067/mcp.2001.113989>
- Glish, G.V., & Vachet, R.W. (2003). The basics of mass spectrometry in the twenty- first century. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2(2),140-150. <https://doi.org/10.1038/nrd1011>
- Grassin-Delyle, S., Roquencourt, C., Moine, P., Saffroy, G., Carn, S., Heming, N., Fleuriet, J., Salvator, H., Naline, E., Couderc, L.J., Devillier, P., Thévenot, E., & Annane, D. (2021). Metabolomics of exhaled breath in critically ill COVID-19 patients: A pilot study. *EBioMedicine*, 63:103154. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.103154>
- Hubbard, R.S. (1920). Determination of acetone in expired air. *Journal of Biological Chemistry*, 43(1):57-65. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)86314-1](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)86314-1)



**Figura 2.** Técnicas de análisis empleadas en la determinación de biomarcadores en aliento

- Lindinger, W., Hansel, A., & Jordan, A. (1998). Proton-transfer-reaction mass spectrometry (PTR-MS): on line monitoring of volatile organic compounds at pptv levels. *Chemical Society Reviews*, 27, 347-354. <https://doi.org/10.1039/A827347Z>
- Mashir, A., & Dweik, R.A. (2009). Exhaled breath analysis: The new interface between medicine and engineering. *Advanced Powder Technology*, 20(5):420-425. <https://doi.org/10.1016/j.appt.2009.05.003>
- Miekisch, W., Schubert, J.K., Vagts, D.A. & Geiger, K. (2001). Analysis of volatile disease markers in blood. *Clinical Chemistry*, 47, 1053-1060.
- Nielsen, J., & Jewett, M.C (2007). The role of metabolomics in systems biology. In: Nielsen, J., Jewett, M.C. (eds) *Metabolomics. Topics in Current Genetics*, vol 18. Springer, Berlin, Heidelberg. [https://doi.org/10.1007/4735\\_2007\\_0228](https://doi.org/10.1007/4735_2007_0228)
- Pauling, L., Robinson, A.B., Teranishi, R., & Cary P. (1971). Quantitative analysis of urine vapor and breath by Gas-Liquid Partition Chromatography *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 68(10):2374-2376. <https://doi.org/10.1073/pnas.68.10.2374>
- Phillips, M. (1992). Breath Tests in Medicine. *Scientific American*, 267(1), 74-79.
- Pleil, J.D., Stiegel, M.A., & Risby, T.H. (2013). Clinical breath analysis: discriminating between human endogenous compounds and exogenous (environmental) chemical confounders. *Journal of Breath Research*, 7(1):017107. <https://doi.org/10.1088/1752-7155/7/1/017107>
- Sarbach, C., Stevens, P., Whiting, J., Puget, P., Humbert, M., Cohen-Kaminsky, S., & Postaire, E. (2013). Evidence of endogenous volatile organic compounds as biomarkers of diseases in alveolar breath. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 71(4), 203-215. <https://doi.org/10.1016/j.pharma.2013.05.002>
- Schmidt, F.M., Vaittinen, O., Metsälä, M., Lehto, M., Forsblom, C., Groop P.H., & Halonen L. (2013). Ammonia in breath and emitted from skin. *Journal of Breath Research*, 7(1):017109. <https://doi.org/10.1088/1752-7155/7/1/017109>
- Tejero Rioseras, A., Garcia Gomez, D., Ebert B. E., Blank, L. M., Ibáñez A.J., & Sinues, P.M. (2017). Comprehensive Real-time Analysis of the Yeast Volatilome. *Scientific reports*, 7(1):14236. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-14554-y>
- Velásquez G.M.E., y González B.O. (2006). Diagnóstico y tratamiento de la halitosis. *Acta odontológica venezolana*, 44(83), 383-398.

## Autores

**M en C. Maribel Hernández Camarillo.** Maestra en Ciencias Químicas y alumna del Doctorado en Ciencias Químicas en el ICAYCC, UNAM. Realiza investigación enfocada en la determinación de posibles biomarcadores en cultivos de líneas celulares de cáncer de pulmón y en el aliento de pacientes con cáncer pulmonar a través del sistema PTR-TOF-MS empleando ionización con hidrogeno. E-mail: [maribelhc@comunidad.unam.mx](mailto:maribelhc@comunidad.unam.mx)

**Lic. en Química Joshua Campos González.** Estudiante del Posgrado en Ciencias Químicas en el ICAYCC, UNAM. Realiza investigación acerca del volatilo de cultivos celulares de cáncer de mama y del aliento de pacientes con cáncer pulmonar, empleando CG-EM y PTR-TOF-MS empleando ionización con oxígeno. E-mail: [joshcampq@gmail.com](mailto:joshcampq@gmail.com)

**Lic. en Química Emilio Iturbe Nava.** Estudiante del Posgrado en Ciencias Químicas en el ICAYCC, UNAM. Realiza investigación enfocada en la determinación de los componentes químicos de vapeadores y su relación con pacientes de cáncer de pulmón empleando CG-MS y PTR-MS. E-mail: [emilio.iturbe7@gmail.com](mailto:emilio.iturbe7@gmail.com) Teléfono de contacto: 55-8813-0567

**Dr. Omar Amador Muñoz.** -Investigador Titular B del Grupo de Especiación Química de Aerosoles Orgánicos Atmosféricos en el ICAYCC de la UNAM. SNI II. Sus líneas de investigación abarcan el diagnóstico de los contaminantes orgánicos atmosféricos tóxicos regulados (COAT-NR), el desarrollo de tecnologías limpias para la determinación de COAT-NR y el diagnóstico temprano de enfermedades crónico degenerativas aplicando tecnologías no invasivas, rápidas, selectivas y sensibles. Correo electrónico [oam@atmosfera.unam.mx](mailto:oam@atmosfera.unam.mx)