




## Alcances diagnósticos y aplicaciones de la espectrometría de masas MALDI en medicina


### Diagnostic scopes and applications of MALDI mass spectrometry in medicine

Erick Ramírez Muro  
Universidad Cuauhtémoc  
 <https://orcid.org/0009-0000-9700-2595>  
erickrmzm5@gmail.com

Edson Iván González Martínez  
Universidad Cuauhtémoc  
 <https://orcid.org/0009-0006-6471-1890>

Ana Rivas Sordo  
Universidad Cuauhtémoc  
 <https://orcid.org/0009-0005-3894-1548>

Oscar Arturo Bustos Roque  
Universidad Cuauhtémoc  
 <https://orcid.org/0009-0008-8202-6576>

Rusland Enrique Torres Orozco  
Universidad Cuauhtémoc  
 <https://orcid.org/0009-0006-0131-3342>

#### Lux Médica

Universidad Autónoma de Aguascalientes, México

ISSN: 2007-1655

Periodicidad: Cuatrimestral

Vol. 20, núm. 59, 2025

Recepción: 31/12/2024

Aprobación: 30/06/2025

URL: <https://revistas.uaa.mx/index.php/luxmedica>

#### Resumen

**Introducción:** La espectrometría de masas MALDI (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization) ha emergido como una herramienta de vanguardia en el campo de la medicina. Actualmente, su principal aplicación clínica se encuentra en el campo de la microbiología; sin embargo, su capacidad para generar perfiles moleculares detallados sugiere un potencial inminente para aplicaciones clínicas más amplias. **Objetivo:** Este artículo de revisión narrativa tiene como objetivo brindar una perspectiva actualizada acerca de los alcances diagnósticos y aplicaciones de la espectrometría de masas MALDI en el ámbito médico. **Métodos:** Esta revisión narrativa se basó en una búsqueda bibliográfica en PubMed y Google Scholar (2017-2024). La selección de artículos consideró relevancia y calidad metodológica. **Resultados:** MALDI-TOF ha revolucionado la identificación microbiológica superando a los métodos convencionales en rapidez y precisión, además de detectar patrones de resistencia antimicrobiana. En oncología ha mostrado sensibilidad y especificidad superiores que métodos tradicionales en cáncer de ovario (77% y 72%) y de pulmón (92.9% y 91.7%). En diagnóstico prenatal no invasivo permite la detección de ADN fetal con una precisión de 99.66% en trisomía 21. Además, en enfermedades neurodegenerativas ha identificado biomarcadores con alta sensibilidad y especificidad, detectando concentraciones de proteína tau 20 veces mayores que ELISA, consolidando su potencial en medicina personalizada. **Conclusión:** Los avances en proteómica y espectrometría de masas han mejorado el diagnóstico médico al ofrecer mayor precisión y rapidez que los métodos convencionales. Su desarrollo continuo fortalecerá la medicina de precisión, pero su implementación requiere estandarización de protocolos e investigación constante para garantizar resultados reproducibles y confiables.

**Palabras clave:** Espectrometría de masas (MS), Desorción/Ionización Láser Asistida por Matriz (MALDI), Tiempo de vuelo (TOF), Pruebas diagnósticas, Biomarcadores.

## Abstract

**Introduction:** Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Mass Spectrometry (MALDI-MS) has emerged as a cutting-edge tool in the medical field. Currently, its main clinical application is in microbiology; however, its ability to generate detailed molecular profiles suggests an imminent potential for broader clinical applications. **Objective:** This narrative review aims to provide an updated perspective on the diagnostic capabilities and applications of MALDI-MS in medicine. **Methods:** This narrative review was based on a literature search in PubMed and Google Scholar (2017-2024). Article selection was based on relevance and methodological quality. **Results:** MALDI-TOF has revolutionized microbial identification, surpassing conventional methods in speed and accuracy, while also detecting antimicrobial resistance patterns. In oncology, it has demonstrated higher sensitivity and specificity than traditional methods in ovarian cancer (77% and 72%) and lung cancer (92.9% and 91.7%). In non-invasive prenatal diagnosis, it allows the detection of fetal DNA with 99.66% accuracy in trisomy 21. Additionally, in neurodegenerative diseases, it has identified biomarkers with high sensitivity and specificity, detecting tau protein concentrations 20 times higher than ELISA, solidifying its potential in personalized medicine. **Conclusion:** Advances in proteomics and mass spectrometry have improved medical diagnostics by offering greater precision and speed compared to conventional methods. Its continuous development will strengthen precision medicine, but its implementation requires protocol standardization and ongoing research to ensure reproducible and reliable results.

**Keywords:** Mass spectrometry (MS), Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization (MALDI), Time of flight (TOF), Diagnostic tests, Biomarkers.

## Introducción

En la búsqueda constante de técnicas precisas y eficaces para el diagnóstico médico, la espectrometría de masas MALDI-TOF (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-Of-Flight [en español: desorción/ionización láser asistida por una matriz con detección de masas por tiempo de vuelo]) ha emergido como una herramienta de vanguardia en el campo de la medicina, ofreciendo una amplia gama de aplicaciones diagnósticas y analíticas.

La espectrometría de masas MALDI, con su capacidad para generar perfiles moleculares detallados, ha redefinido los límites del diagnóstico clínico al proporcionar una combinación excepcional de sensibilidad, especificidad y corto tiempo de respuesta. Sin embargo, a pesar de sus notables ventajas, la espectrometría de masas MALDI enfrenta desafíos y limitaciones a considerar, como suele ocurrir con toda tecnología emergente.

Este artículo de revisión narrativa tiene como objetivo brindar una perspectiva actualizada acerca de los alcances diagnósticos y aplicaciones de la espectrometría de masas MALDI en el ámbito médico, destacando su potencial para transformar la práctica clínica. Además, busca dar a conocer esta tecnología a un público más amplio en el sector médico, promoviendo su integración en diferentes áreas de diagnóstico y tratamiento, así como a alentar investigaciones futuras que maximicen su aprovechamiento.

## Métodos

La presente revisión narrativa se elaboró a partir de una búsqueda bibliográfica en las bases de datos de PubMed y Google Scholar realizada en mayo del 2024, con un límite de seis años (2017-2024), abarcando los idiomas español e inglés. La búsqueda se efectuó utilizando términos clave relacionados con la espectrometría de masas MALDI-TOF y sus aplicaciones diagnósticas en medicina. Los términos de búsqueda incluían combinaciones de palabras clave como “MALDI-TOF”, “diagnóstico médico”, “espectrometría de masas”, “biomarcadores”, entre otros.

Se incluyeron estudios originales, revisiones sistemáticas, artículos de revisión y metanálisis centrados en aplicaciones diagnósticas de MALDI en medicina humana, con contenido clínicamente relevante, metodológicamente sólido, con información actualizada y completamente accesible. Se excluyeron estudios experimentales en modelos animales o sin aplicación clínica directa, publicaciones en otros idiomas, literatura gris, artículos sin revisión por pares, duplicados o sin disponibilidad de texto completo.

Además de la búsqueda manual en PubMed y Google Scholar, se utilizó la herramienta de inteligencia artificial Elicit como apoyo para la organización y análisis de la literatura científica. Elicit permitió priorizar artículos relevantes mediante el reconocimiento automático de resúmenes, temas clave y nivel de evidencia. Para asegurar la calidad y pertinencia de las fuentes sugeridas, cada resultado fue evaluado manualmente por los autores, verificando su validez metodológica, relevancia temática y adecuación al enfoque clínico del artículo. Sólo se integraron aquellas fuentes que cumplieran con los criterios predefinidos de inclusión, de forma que la intervención de Elicit se complementó con un control humano riguroso en todas las etapas del proceso.

### Historia y principio de MALDI

La espectrometría de masas (MS) fue introducida por primera vez en 1912 por el físico Joseph J. Thomson y el químico Francis W. Aston. Estos instrumentos bioanalíticos detectan y cuantifican péptidos y otras biomoléculas mediante la relación entre la masa y la carga neta ( $m/z$ ) de iones generados a partir de analitos<sup>1,2</sup>.

En 1985 surgió un avance significativo con la propuesta del concepto de desorción/ionización asistida por matriz (MALDI) por Karas y colaboradores, quienes, al adoptar moléculas orgánicas como matrices, facilitaron la desorción/ionización de moléculas bajo la irradiación de un láser ultravioleta<sup>3</sup>.

Posteriormente, en 1988, el analizador de masas de tiempo de vuelo (TOF) fue acoplado al MALDI por Koichi Tanaka, lo que le valió el Premio Nobel de Química en 2002, marcando un hito crucial para el análisis de macromoléculas, especialmente proteínas<sup>3,4</sup>.

La técnica MALDI es un sistema de “ionización suave”, que produce una ionización rápida y efectiva de una amplia gama de biomoléculas (aminoácidos, péptidos, proteínas, oligonucleótidos, oligosacáridos y otras moléculas orgánicas), utilizando una matriz para absorber la energía láser para producir iones con una fragmentación mínima<sup>5</sup>.

Durante la detección de biomoléculas mediante MALDI-MS, la muestra a analizar se coloca en una placa conductora junto con una matriz orgánica. Bajo la irradiación de un láser (usualmente con una longitud de onda en el rango ultravioleta) las moléculas de la matriz absorben la energía del láser, transformando instantáneamente la mezcla sólida de la matriz y el analito a un estado gaseoso. Después de la desorción de la muestra se produce una transferencia de carga, causando la ionización del analito por las colisiones entre las moléculas neutras no cargadas, los iones de la matriz, los protones, los electrones y los cationes metálicos (Figura 1). Posteriormente, los iones producidos son acelerados por un campo eléctrico hacia el analizador de masas para el análisis de sus razones de masa y carga<sup>3,4</sup>.

**Figura 1.** Representación general del principio de desorción/ionización en MALDI-MS



El analito se encuentra encapsulado dentro de una matriz sólida. Al aplicar un pulso de láser UV se genera un proceso de desorción que provoca el paso de las moléculas del estado sólido al gaseoso, liberando así los analitos. Posteriormente, la matriz transfiere protones a los analitos mediante un proceso de ionización, lo que genera iones que son dirigidos al analizador de masas para su detección. La matriz está representada de color verde, mientras que el analito se representa de color azul.

Existen diferentes tipos de analizadores de masas, como los tubos de vuelo TOF, cuadrupolos, trampas de iones, entre otros. Un analizador TOF, que generalmente se acopla a MALDI, acelera los iones a través de un campo eléctrico y, a medida que los iones viajan a través del tubo de vuelo, se separan según su velocidad, que a su vez está determinada por la carga que adquirieron en la desorción. Dado que el voltaje de la fuente de iones y la longitud del tubo de vuelo se mantienen constantes, la relación masa-carga de la molécula analizada se vuelve proporcional al cuadrado del tiempo de vuelo y puede determinarse fácilmente<sup>1,4,5</sup>.

Además de MALDI-TOF, en esta revisión se mencionan diversas técnicas basadas en principios similares, como la espectrometría de masas en tándem (MS/MS), MALDI-Imaging Mass Spectrometry (MALDI-IMS), Quan-TOF y otras metodologías avanzadas. Estas técnicas complementarias amplían las aplicaciones y capacidades de la MS, proporcionando información más detallada y precisa sobre la composición y distribución molecular en diversas muestras biológicas.

### Aplicaciones

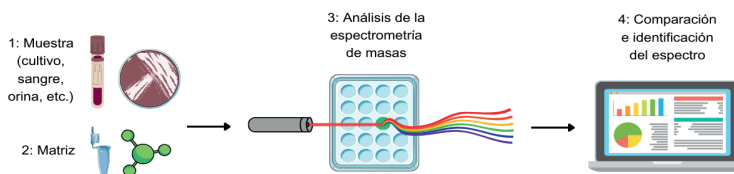
#### Identificación de patógenos

En el entorno clínico, la identificación rápida y confiable de microorganismos es un desafío clave para el diagnóstico y tratamiento oportunos de diversas enfermedades. Los cultivos bacterianos y las pruebas bioquímicas, debido a los largos tiempos de respuesta y los pasos engorrosos, no pueden lograr la identificación rápida y precisa que es necesaria en estos días<sup>3,6</sup>.

La identificación bacteriana mediante MALDI es particularmente una buena opción, ya que resuelve estos problemas. Una sola muestra puede ser identificada en pocos minutos y con una precisión cercana a la secuenciación del gen 16S rRNA, además, hay ahorros importantes en mano de obra y costos de reactivos. En comparación con los métodos de rutina, resultó ser 23-83 horas más rápida para bacterias grampositivas y 34-52 horas más rápida para bacterias gramnegativas, con una precisión de 89% y de 97.8%, respectivamente<sup>1,7</sup>.

La muestra puede ser preparada mediante un cultivo bacteriano puro en agar sólido o mediante fluidos corporales (sangre, orina y esputo) después de protocolos de preparación y extracción. Las muestras preparadas se depositan en la placa objetivo de MALDI, se cubren con una matriz y luego se analizan para obtener su espectro. Después, se obtienen las firmas proteómicas (espectros de masas específicos para cada género y especie) que comprenden todas las proteínas principales, en particular las proteínas ribosómicas. Posteriormente, se utilizan bases de datos comerciales que contienen los espectros de las cepas estándar, y un puntaje de coincidencia producido por un software compara consistentemente los picos de los espectros de masas del aislado clínico con los espectros conocidos en la biblioteca. Los resultados finales de identificación se determinan de acuerdo con la similitud espectral entre las cepas estándar y los analitos (Figura 2)<sup>1,3</sup>.

**Figura 2.** Flujo de trabajo de MALDI-TOF para la identificación microbiológica



El éxito de estos métodos está principalmente relacionado con las bases de datos de microorganismos, las cuales están en constante expansión. En los últimos años, la adquisición de datos para las bibliotecas bacterianas ha demostrado una mayor precisión en la identificación a nivel de género ( $\geq 94.9\%$ ) que los métodos convencionales ( $86.4\%$ )<sup>6,7</sup>.

Actualmente, MALDI-TOF se ha implementado como una herramienta para la identificación de hongos filamentosos, dimórficos y levaduras. Aunque aún no existe un método estandarizado para la identificación de hongos filamentosos, se han empleado combinaciones de métodos que han demostrado resultados exitosos. Esto resalta el potencial de MALDI-TOF para abordar las limitaciones actuales en la micología clínica<sup>3,8</sup>.

### 1.1 Identificación de muestras frescas

Recientemente, gracias a los avances en bioinformática y el uso de la MS/MS se ha logrado identificar directamente microorganismos en muestras de orina, evitando los pasos del cultivo necesarios en la técnica tradicional de MALDI-TOF. Esta innovación ha arrojado resultados muy prometedores<sup>9,10</sup>.

En la MS/MS, los iones seleccionados se fragmentan y se someten a un segundo análisis, generando espectros de fragmentación más detallados. Este procedimiento de fragmentación y reanálisis proporciona una huella digital única de los péptidos. Después, mediante softwares especializados se analizan los espectros de masas obtenidos para deducir las secuencias de aminoácidos de los péptidos, identificando así patrones de fragmentación y reconstruyendo las secuencias de estas moléculas.

Las secuencias de péptidos predichas se comparan con una base de datos, permitiendo la asignación de los péptidos a proteínas específicas de patógenos. Esta estrategia también podría aplicarse al análisis de otras muestras clínicas, como hemocultivos y muestras de heces. Sin embargo, el análisis directo de muestras puede estar sujeto a niveles bajos de confianza debido a interferencias polimicrobianas o de proteínas humanas<sup>10</sup>.

### 1.2 Detección de resistencia antimicrobiana

Además de la identificación de patógenos, también es necesario evaluar la resistencia antimicrobiana de un patógeno para guiar el tratamiento. MALDI-TOF MS se ha utilizado para detectar la actividad de  $\beta$ -lactamasas y carbapenemasas en distintas especies bacterianas. Los productos de degradación después de la hidrólisis del antibiótico muestran una diferencia en la masa molecular en comparación con la molécula de antibiótico original, lo cual se representa en los picos de los espectros de masa generados por MALDI. Esta aplicación tiene una sensibilidad de 90-95% para detectar carbapenemasas y de 90% para  $\beta$ -lactamasas, aunque ambas requieren de una incubación de 1-2 horas<sup>3,8,11</sup>.

### Diagnóstico, estadificación y pronóstico del cáncer

Recientemente la implementación de MALDI en la investigación oncológica ha demostrado avances y actualizaciones en el diagnóstico, pronóstico, tratamiento y estadiaje de diferentes cánceres.

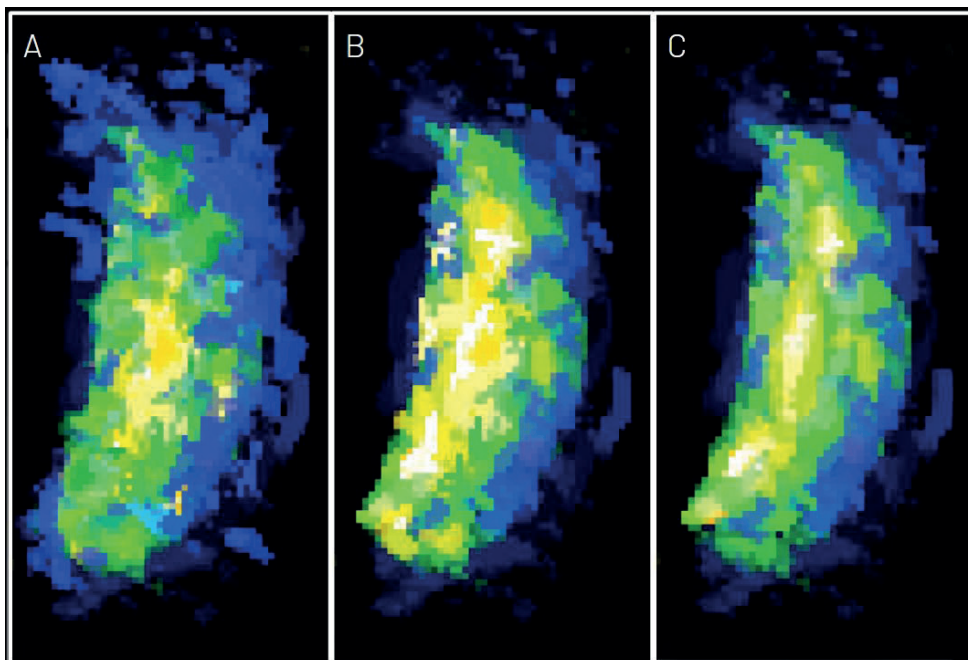
Debido a que el tejido canceroso contiene toda la información sobre los cambios proteómicos y genéticos, es una muestra ideal para MALDI-TOF. Su abordaje es versátil, utilizando muestras de fácil manejo como fluidos corporales (e.j. orina, sangre, fluido seminal, saliva). Este método determina la distribución y presencia de moléculas de interés con una preparación mínima<sup>12,13</sup>.

Células sin características histológicamente cancerígenas pueden ya presentar cambios moleculares potencialmente metastáticos. MALDI-IMS puede generar imágenes confiables de la distribución espacial de varias biomoléculas, peptidoglucanos, lípidos e incluso metabolitos y biomarcadores que dan una visión más detallada de la muestra oncológica, dando la posibilidad de proporcionar un diagnóstico y tratamiento tempranos<sup>13,14</sup>.

La complementación de MALDI con IMS brinda una técnica analítica que utiliza la sensibilidad de la MS junto con la información de distribución espacial para proporcionar un tipo de cartografía de distribución molecular en una muestra. Se realiza un ráster con el rayo láser sobre la muestra de tejido, muestreando puntos o píxeles multiplex y generando una imagen morfológica 2D de perfiles de iones. Se puede utilizar un código de colores para simplificar el reconocimiento de patrones según la intensidad y tipo de color en la imagen, tal como se muestra en la Figura 3<sup>14-16</sup>.



**Figura 3.** Imágenes representativas de MALDI-IMS en tejido pulmonar



Estas imágenes muestran la distribución espacial de péptidos que corresponden a ApoE (A =  $m/z$  968.55, B =  $m/z$  948.52) y ApoA1 (C =  $m/z$  1031.51). El color amarillo corresponde a una alta intensidad, mientras que el color azul a una baja intensidad<sup>17</sup>.

### 2.1. Clasificación, Diferenciación y Estadificación

MALDI ha conseguido diferenciar entre cáncer de pulmón de células no pequeñas y metástasis en pulmón. Además, los patrones proteómicos en muestras de tejidos de cáncer de pulmón de células no pequeñas obtenidos por MALDI-TOF permiten distinguir entre individuos de alto y bajo riesgo de recidivas, evitando el sobretratamiento en estos últimos. También permite discernir entre epitelio normal, alveolar o bronquial, y en caso de tener lesiones preinvasores determinar si serán de alto o bajo riesgo<sup>18</sup>.

Al utilizar MALDI-TOF se ha logrado diagnosticar mieloma múltiple al detectar proteínas Bence-Jones en muestras de orina, obteniendo una especificidad de 100% y una sensibilidad de 95.24%, superando métodos diagnósticos de electroforesis de proteínas e inmunofijación<sup>3,14</sup>.

Por medio de MALDI se revelaron perfiles específicos entre carcinoma y mucosa gástrica normal con precisión celular, en contraste con histología convencional, que sólo logró reconocer macroscópicamente dos regiones sospechosas. Al estudiar niveles de glicanos salivales por medio de MALDI-TOF en muestras de pacientes con cáncer gástrico y gastritis atrófica de pacientes sanos, se ha logrado distinguir entre estos según las alteraciones de N-glicanos y O-glicano en saliva<sup>12,14,19</sup>.

La búsqueda de N-glicanos en tejido pancreático con MALDI-IMS ayuda a diferenciar entre tejido normal y tejido pancreático tumoral. Patrones de N-glicanos también podrían ayudar a discernir entre hiperplasia estromal prostática y metaplasia glandular con MALDI<sup>20</sup>.

En el estudio de perfiles de N-glicanos séricos en pacientes con cáncer de mama utilizando MALDI-TOF se pueden reconocer eficientemente los pacientes con carcinoma ductal invasivo, con un intervalo de confianza de 95%. MALDI-TOF permite diferenciar pacientes ya estadificados con cáncer de mama de controles sanos con 82.3% de especificidad y 84.1% de sensibilidad. Señales específicas de N-glicanos en cáncer de mama son dominantes en etapas tempranas, en lugar de etapas terminales<sup>21</sup>.

La técnica de MALDI-TOF MS fue utilizada para el prediagnóstico del cáncer de próstata, mediante el análisis de huellas de péptidos en suero, logrando establecer un modelo de diagnóstico precoz de cáncer de próstata<sup>20,22</sup>.

Para un método de detección temprana no invasiva del cáncer de ovario se ha utilizado MALDI-TOF para identificar 44 proteínas salivales, donde 3 son específicas como biomarcador de la enfermedad. Esto fue comprobado más adelante por medio de Western blotting, recalcando la importancia de su sobreexpresión como nuevos marcadores en tejido canceroso<sup>19,23</sup>. Debido a la relación de *Fusobacterium nucleatum* y sus subespecies con el desarrollo de cáncer colorrectal y adenoma colorrectal, se ha estudiado la posibilidad de identificar en saliva de pacientes la presencia de esta bacteria por MALDI-TOF. Se detectaron 150 proteínas pertenecientes a *F. nucleatum* en muestras clínicas, sin la necesidad de cultivo y aislamiento previo permitiendo investigar su asociación en el inicio de cáncer colorrectal<sup>19</sup>.

## 2.2 Supervivencia

MALDI-TOF identifica los biomarcadores específicos para identificar si se trata de cáncer de mama HER2 (receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano) positivo o negativo, proporcionando información vital para su pronóstico y tratamiento<sup>21</sup>.

En el adenocarcinoma pancreático ductal, MALDI posibilita la cuantificación e identificación del contenido de colágeno y sus fragmentos (como COL1A1, COL1A2 y COL3A1), cuyos niveles influyen en el crecimiento y modulación tumoral, además de asociarse con un pronóstico desfavorable<sup>24</sup>.

## 2.3 Marcadores de metástasis

En cáncer gástrico se ha identificado la proteína m/z 8406 como marcador exclusivo de células cancerosas, además de correlacionarla con peor supervivencia para el paciente<sup>21</sup>.

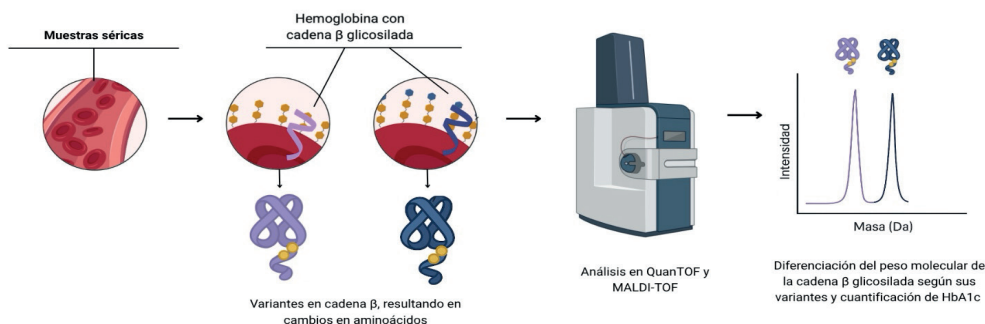
En estudios lipídicos con MALDI-IMS se han encontrado 10 lípidos expresados distintivamente en un meduloblastoma con metástasis en comparación con uno sin metástasis. Esto permitiría entender la progresión del meduloblastoma identificando estas moléculas como nuevos biomarcadores de metástasis<sup>14,21</sup>.

Se ha empleado MALDI-IMS para analizar la composición proteómica del adenocarcinoma ductal pancreático y su tejido metastásico, con 90% de precisión al diferenciar entre estos dos. Con MALDI-TOF-IMS se han asociado histonas 1.3 con metástasis linfática y COL2A1 y miosina-11 como indicadores pronósticos de angiogénesis. La sobreexpresión de COL4A3 ha mostrado correlación con el tamaño del tumor, grado más elevado, la presencia de metástasis e invasión en cáncer pancreático y otros múltiples tipos de cáncer<sup>24</sup>.

### *Diagnóstico de enfermedades metabólicas*

La hemoglobina glicosilada (HbA1C) juega un papel importante en el diagnóstico y seguimiento del control de la diabetes, sin embargo, su cuantificación tradicional no siempre es precisa y confiable debido a la presencia de más de 1,300 variantes de la hemoglobina (Hb). Estas variantes surgen, ya que en la glicosilación de la Hb hay cambios en los aminoácidos, provocando distintos pesos en la cadena  $\beta$  de la globina. Por medio de QuanTOF se midieron los niveles de HbA1C de una muestra sérica, después en MALDI-TOF se compararon los picos de los espectros de la hemoglobina antes y después de glicosilarse, encontrando distintos pesos en la cadena  $\beta$  de la globina según la variante. Esta técnica ofrece la ventaja de bajar los costos de procedimientos, simplificar los procesos de análisis y cuantificación, sin embargo, no es capaz de discriminar a todas las variantes cuando existen varias con masas muy similares<sup>25,26</sup>.

**Figura 4.-** Flujo de la cuantificación de los niveles de hemoglobina glicosilada



Se observa el flujo de la cuantificación de los niveles de hemoglobina glicosilada utilizando QuanTOF y MALDI-TOF con la identificación de las variantes de hemoglobina, que con ligeras modificaciones en sus aminoácidos generan picos con masas distintos.

Gracias a un análisis sanguíneo realizado por MALDI-TOF se ha identificado que los niveles del fibrinógeno, C3 y C4 y del complemento, se asocian en si el paciente tiene un buen o un mal control metabólico, sin tener que requerir a otros auxiliares diagnósticos. Por lo que si la MS nos indica un mal control metabólico se deberá referir al paciente con un médico especialista para brindar un control metabólico más personalizado. Además, mediante la MS es posible detectar el péptido C con el objetivo de realizar un diagnóstico diferencial entre la DM tipo 1 y tipo 2<sup>27,28</sup>.

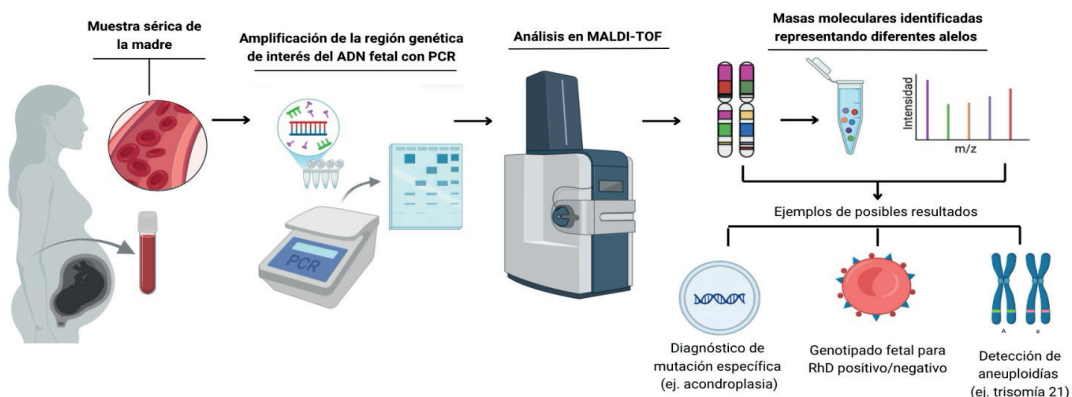
#### Diagnóstico prenatal

En la actualidad existen múltiples técnicas que permiten un diagnóstico prenatal, todas estas con la desventaja de ser muy invasivas y con riesgo de generar un aborto espontáneo, sin embargo, MALDI-TOF se ha convertido en un nuevo método de diagnóstico prenatal no invasivo.

El diagnóstico prenatal no invasivo se ha desarrollado basándose en la existencia de material genético proveniente del feto en la circulación materna, llamado ADN fetal libre (cff-DNA) en el plasma materno<sup>29</sup>.

Al utilizar el cff-ADN, MALDI-TOF puede detectar trastornos genéticos que sólo afecten a un gen (por ejemplo, acondroplasia), realizar genotipado del grupo sanguíneo fetal y detectar aneuploidías fetales en el plasma de la madre (como el síndrome de Down). El enfoque combina PCR para extender la secuencia de ADN de interés y MALDI-TOF para el análisis. Cada producto de extensión tiene una masa molecular única, lo que da como resultado señales separadas analizadas por MALDI-TOF MS para diferenciar firmemente entre alelos que difieren tan sólo en una base<sup>30</sup>.

**Figura 5.** Representación esquemática del uso de MALDI-TOF en diagnóstico prenatal no invasivo





### *Enfermedades neurodegenerativas*

La MS es capaz de detectar posibles biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer (EA) en el líquido cefalorraquídeo (LCR) e inclusive en muestras de sangre. Actualmente, se considera que el LCR es el mejor fluido para obtener biomarcadores de la EA, sin embargo, es un método invasivo.

A pesar de que el plasma sanguíneo tenga una menor concentración de proteínas a comparación del LCR, es posible obtener y analizar biomarcadores con la MS. Debido a la alteración de la barrera hematoencefálica en la EA, las proteínas del cerebro enfermo pueden transportarse a la circulación periférica permitiendo su análisis<sup>31,32</sup>.

Los biomarcadores proteicos obtenidos del plasma, APO A-1, kininógeno-1, AHSG y afamina, estuvieron disminuidos demostrando efectos protectores ante la EA, al contrario de la APO-A4 y la cadena gamma del fibrinógeno que aumentaron sus concentraciones y causan propensión a la EA<sup>32,33</sup>.

### *Análisis de vesículas extracelulares para el diagnóstico de enfermedades*

La MS permite detectar vesículas extracelulares (VE) en diversos fluidos corporales (sangre, orina, saliva, lágrimas, etcétera), lo que las posiciona como biomarcadores útiles para el diagnóstico y pronóstico de enfermedades. En diabetes las VE están relacionadas con complicaciones renales, neurológicas y vasculares, siendo posibles biomarcadores junto con proteínas como albúmina y uromodulina, utilizando MALDI-TOF en combinación con la cromatografía nanolíquida.

En el sistema nervioso central las VE pueden atravesar la barrera hematoencefálica, lo que sugiere su futuro potencial como biomarcadores de enfermedades neurodegenerativas. En cardiología las proteínas como RBP4 y APOA4, detectadas por MALDI-TOF, se asocian con miocarditis infecciosa y aneurismas coronarios. Además, las VE en lágrimas y orina revelan biomarcadores como la acuoporina 2 y la nefrilepsina, útiles para diagnosticar enfermedades oftálmicas y renales, respectivamente<sup>34</sup>.

### *Identificación de ácidos nucleicos*

El análisis de ácidos nucleicos es una aplicación destacada de MALDI-TOF MS en el ámbito clínico. Se utiliza principalmente para la genotipificación de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP), el estudio de la metilación del ADN y la detección de enfermedades genéticas hereditarias.

La detección de SNP permite predecir riesgos de enfermedades específicas y rastrear genes heredados, habiéndose identificado diferencias étnicas en SNP relacionados con enfermedad coronaria en poblaciones israelíes. Por otro lado, la metilación del ADN, asociada a la tumorigénesis, se considera un biomarcador prometedor para diversos tipos de cáncer, con métodos de alta sensibilidad para su detección<sup>3</sup>.

## **7.1 Detección de variantes de SARS-CoV-2**

En el contexto de la pandemia por COVID-19, MALDI-TOF MS demostró su utilidad como herramienta complementaria para el diagnóstico molecular del SARS-CoV-2. En 2020 se implementó una estrategia basada en PCR acoplada a MALDI-TOF para detectar fragmentos del virus, enfocándose en el gen ORF1ab y el gen N de la proteína de la nucleocápside. Esta combinación mostró alta precisión, sensibilidad y especificidad en la detección del patógeno. Posteriormente, a finales de 2021, se desarrolló una técnica de minisequenciación por PCR múltiplex, también basada en MALDI-TOF, que permitió identificar variantes del SARS-CoV-2, incluyendo Alfa (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Épsilon (B.1.429), Iota (B.1.526) y Delta (B.1.617.2)<sup>3</sup>.

## **Resultados y discusión**

El principal uso de la espectrometría de masas en medicina hoy en día es en la identificación de microorganismos. Una sola muestra puede ser identificada en pocos minutos y con una precisión cercana a la secuenciación del gen 16S rRNA. MALDI-TOF es capaz de analizar muestras frescas o fluidos corporales directamente, eliminando la necesidad de cultivos y pruebas bioquímicas. Además, su capacidad para identificar perfiles de resistencia antimicrobiana aporta información esencial para el tratamiento (Tabla 1).

MALDI-TOF MS presenta múltiples ventajas en el ámbito diagnóstico, entre las que destacan la reducción significativa del tiempo de trabajo técnico y del tiempo de respuesta, así como un bajo costo por muestra en comparación con métodos como la PCR o la identificación bioquímica convencional. Ha demostrado ser capaz de reducir el tiempo necesario para obtener un diagnóstico microbiológico hasta en 24 horas frente a los sistemas bioquímicos automáticos convencionales. Además, requiere menor capacitación especializada y no necesita áreas exclusivas para evitar contaminación por ácidos nucleicos. A diferencia de la PCR, cuya eficacia puede verse comprometida por mutaciones en las secuencias diana o alta homología entre especies, MALDI-TOF ofrece una identificación robusta sin necesidad de pasos adicionales.

No obstante, una de sus principales limitaciones radica en su dependencia de la calidad y cobertura de la base de datos utilizada, lo que puede afectar la precisión diagnóstica en casos de microorganismos poco representados. Asimismo, a pesar de su alta sensibilidad, requiere una biomasa mínima de entre  $10^2$  y  $10^4$  células para lograr una identificación precisa, lo que puede implicar la necesidad de subcultivos en especies de crecimiento lento, limitando su aplicación directa en ciertas muestras clínicas<sup>1,3,7,9-11,35</sup>.

MALDI-TOF tiene el potencial de revolucionar el diagnóstico de cáncer en etapas iniciales. Métodos rutinarios actuales como la ecografía transvaginal y la medición de CA125 sérico presentan limitaciones en la detección temprana del cáncer de ovario, con tasas de positividad de 30-40%. MALDI-TOF ha mostrado una sensibilidad de 77% y especificidad 72%.

La MS supera a técnicas tradicionales (Tabla 1) detectando biomarcadores de baja abundancia y bajo peso molecular sin depender de anticuerpos individuales, como es en el caso de técnicas de la inmunohistoquímica. En el caso de cáncer de pulmón se logró una sensibilidad de 92.90% y una especificidad de 91.70% frente a biomarcadores tradicionales individuales que suelen presentar sensibilidades y especificidades menores en etapas tempranas.

Si bien MALDI-TOF ha demostrado una alta sensibilidad y especificidad en la detección temprana de cáncer de ovario y pulmón, su aplicación clínica aún enfrenta importantes desafíos. La caracterización precisa de subregiones tumorales y metabolitos clínicamente relevantes sigue siendo limitada, en gran parte debido a la sensibilidad de la técnica a las condiciones de preparación tisular. La preservación ideal de metabolitos mediante congelación a  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  representa un procedimiento costoso y poco accesible en muchos entornos hospitalarios. Alternativamente, la fijación en formol y la inclusión en parafina, aunque más común, genera entrecruzamientos proteicos que dificultan la detección de proteínas intactas.

Para superar estas barreras es indispensable optimizar protocolos de preparación, implementar controles de calidad basados en tejidos de referencia y complementar MALDI-TOF con otras técnicas como MALDI-IMS. Asimismo, la incorporación de algoritmos de aprendizaje automático y herramientas estadísticas avanzadas será crucial para interpretar con mayor precisión los datos de biomarcadores y avanzar hacia un diagnóstico oncológico más robusto, reproducible y aplicable a gran escala<sup>3,18,36-38</sup>.

El ADN fetal en la sangre materna abre un nuevo abanico de posibilidades en el diagnóstico prenatal no invasivo. Se ha analizado en estudios que existe una sensibilidad general (95.4%) y la especificidad (98.6%) al utilizar MALDI TOF en la identificación del género fetal y en este mismo se menciona que se ha obtenido 99.66% de precisión en el diagnóstico de la trisomía 21. Sin embargo, su implementación enfrenta importantes desafíos técnicos y operativos. En etapas tempranas del embarazo el ADN fetal libre en el plasma materno representa apenas entre 3% y 10% del total de ADN circulante, lo que complica la detección de variantes maternas o mutaciones de novo.

Además, la metodología requiere una serie de pasos técnicos —incluyendo la extracción de ADN, PCR, desalinización, reacción de extensión e ionización— que aumentan el tiempo de procesamiento, los costos y el riesgo de pérdida o contaminación de la muestra (Tabla 1). Aunque MALDI-TOF podría ser rentable en contextos con alto volumen de pruebas, en países como México su implementación a gran escala sigue siendo limitada debido a la baja frecuencia de estudios genéticos prenatales en instituciones públicas. Estos aspectos evidencian la necesidad de optimizar los flujos de trabajo, reducir la complejidad técnica y generar políticas de salud que promuevan el acceso equitativo a tecnologías diagnósticas avanzadas<sup>30</sup>.

Es posible hacer el diagnóstico no invasivo de enfermedades neurodegenerativas, con altas sensibilidades (72-87%) y especificidades (59-65%), obtenidas al evaluar 4 péptidos asociados con el Alzheimer. Se pueden obtener grandes concentraciones de biomarcadores para su análisis, como en el caso de la proteína tau, de la cual se encontraron 20 veces concentraciones más altas con la MS frente a otros métodos como ELISA<sup>31,32</sup>.

**Tabla 1.** Comparación entre las aplicaciones clínicas de MALDI-TOF y otras técnicas diagnósticas convencionales en distintas áreas de la medicina

Aplicación	Ventajas MALDI-ToF	Otras técnicas	Desventajas MALDI-ToF	Comentarios	Referencias
Microbiología	<p>Precisión en la identificación de 96% de los aislamientos bacterianos, con 87% a nivel de especie y 8% a nivel de género.</p> <p>Sensibilidad y especificidad superior a 95% en la detección de carbapenemasas y betalactamasas.</p> <p>La identificación bacteriana se obtiene en apenas 5 minutos después del pretratamiento de la muestra.</p>	<p>Los métodos bioquímicos tienen tiempos de identificación bacteriana de entre 24 a 48 horas y una precisión en la identificación del género bacteriano de 86.4%</p>	<p>Su precisión depende en gran medida de la pureza del cultivo y la cantidad adecuada de biomasa bacteriana.</p>	<p>Puede identificar tanto la especie bacteriana como su perfil de resistencia en menos de una hora.</p> <p>Es posible analizar y preparar grandes conjuntos de muestras en paralelo en tiempo récord.</p>	1,3,7,9–11,35
Oncología	<p>Cáncer de ovario: Sensibilidad de 77% y especificidad de 72% para la detección temprana.</p>	<p>La ecografía transvaginal tiene una sensibilidad de 63% y especificidad de 68.5%.</p> <p>El inmunoensayo para CA 125 tiene una sensibilidad de 50-88%; especificidad de 83%</p>	<p>La detección de biomarcadores depende del tipo de preparación tisular; la congelación a -80 °C preserva metabolitos pero es poco accesible, mientras que la fijación en formol compromete la detección de proteínas intactas.</p>	<p>MALDI-TOF ofrece una capacidad mayor de diagnóstico en etapas tempranas del cáncer.</p>	3,18,36–38
	<p>Cáncer de pulmón: Aplicándolo en etapas iniciales del cáncer tiene una sensibilidad de 92.90% y especificidad de 91.70%</p>	<p>Antígeno carcinoembrionario en etapas tempranas de cáncer por inmunoensayo de electroquimioluminiscencia:</p> <p>-Sensibilidad de 56.7%</p> <p>-Especificidad de 89%</p>		<p>MALDI-TOF permite distinguir entre individuos de alto y bajo riesgo de recidivas.</p>	
Diabetes Mellitus	<p>Identifica variantes de la hemoglobina glicosilada sin que se vea afectada por interferencias comunes (bilirrubina, triglicéridos, HbA1c lábil).</p> <p>El procesamiento de las muestras es de 15 segundos aproximadamente.</p> <p>Puede calcular tasas de glicación de cadenas <math>\alpha</math> y <math>\beta</math>, lo que aporta valor diagnóstico adicional.</p>	<p>La cromatografía líquida de alta resolución identifica variantes de la hemoglobina glucosilada con pesos muy semejantes, pero con mayores interferencias.</p>	<p>La MS no distingue entre variantes de hemoglobina con diferencias de 1 Da (HbC, HbD, HbE, HbG), lo que limita su precisión en diabetes; esto se atribuye a la escasa investigación y aplicación clínica de la técnica.</p>	<p>En comparación con la cromatografía líquida-espectrometría de masa, MALDI-ToF ofrece ventajas como menor costo de instrumentación, preparación de muestras más sencilla y análisis más simple.</p>	25,26

Diagnóstico prenatal	Sensibilidad de 95.4% y especificidad de 98.6% para identificación del género fetal; 99.6% de precisión en el diagnóstico de trisomía 21.	99% de sensibilidad y especificidad utilizando técnicas tradicionales invasivas como amniocentesis.	En etapas tempranas el ADN fetal libre representa sólo 3–10% del total circulante, lo que complica su detección. El análisis requiere múltiples pasos técnicos que elevan costos, tiempos y riesgo de pérdida o contaminación de la muestra.	MALDI-TOF ofrece una técnica no invasiva fiable comparada con las técnicas invasoras tradicionales.	30
Enfermedad de Alzheimer	Detecta biomarcadores como p-tau en concentraciones hasta 20 veces mayores que ELISA. Permite identificar péptidos sin fragmentación, obteniendo señales de mayor calidad. Puede analizar plasma directamente si la muestra es pura, reduciendo tiempos y costos.	ELISA presenta menor sensibilidad para p-tau y no detecta eficazmente A $\beta$ en plasma. Tiene limitaciones para el análisis completo de péptidos.	La sensibilidad y especificidad varían según el biomarcador; por ejemplo, PPC11 tiene alta sensibilidad (83%) pero baja especificidad (36%), mientras que FAC muestra lo opuesto. Se requieren combinaciones de biomarcadores para mejorar el rendimiento diagnóstico.	Combinando biomarcadores (como AB40/AB42 o FBC/AHSG/FAC/PPC11), la sensibilidad alcanza hasta 87% y la especificidad hasta 71.9%, lo que mejora la utilidad diagnóstica de MALDI en fases tempranas.	31,32
Análisis de vesículas extracelulares	Enfermedad de kawasaki: Permite el análisis de exosomas séricos, identificando perfiles proteicos específicos asociados a aneurismas coronarios.	Angiotomografía coronaria: Alta sensibilidad diagnóstica, pero requiere sedación o anestesia y expone al paciente a radiación ionizante.	Falta de estandarización en los métodos de aislamiento y en los materiales de matriz, especialmente en muestras <1000 Da. Requiere muestras altamente purificadas para obtener datos confiables y diagnósticos precisos.	MALDI-TOF ofrece una alternativa no invasiva para el monitoreo molecular de la enfermedad, con potencial para seguimiento longitudinal y sin riesgos asociados.	34,39–41
	Nefropatía diabética: Alta precisión en la identificación del tamaño de vesículas extracelulares, correlacionado con el grado de daño renal. Uso como biomarcadores tempranos en pacientes con diabetes.	Microscopía electrónica de transmisión: Alta resolución morfológica, pero no identifica proteínas específicas. Requiere equipo costoso y tiene tiempos largos de preparación y análisis.		MALDI-TOF permite una caracterización más funcional de las vesículas con menor complejidad operativa, lo que favorece su aplicabilidad clínica futura.	

A pesar de los avances significativos en el uso de MALDI-TOF MS para el análisis de ácidos nucleicos, su implementación clínica aún enfrenta desafíos importantes. La técnica muestra alta precisión en aplicaciones como la genotipificación de SNP, la detección de metilación del ADN y la identificación de variantes virales, como se demostró durante la pandemia de COVID-19 con la detección eficaz del SARS-CoV-2 y sus principales linajes mediante estrategias acopladas a PCR. Sin embargo, su capacidad analítica está limitada a secuencias cortas (20-30 nucleótidos), lo que restringe su utilidad en estudios genómicos amplios o en variantes estructurales complejas. Además, el diseño de cebadores específicos para discriminar entre estados genotípicos de SNP puede ser técnicamente exigente y propenso a errores. En el caso del SARS-CoV-2, si bien la detección de variantes ha demostrado ser eficiente, la técnica depende de mutaciones previamente caracterizadas, lo cual limita su capacidad para identificar nuevas variantes emergentes. A esto se suman barreras operativas como la necesidad de equipamiento especializado, personal capacitado y flujos de trabajo con múltiples pasos preanalíticos que, si no se automatizan, prolongan el tiempo

de procesamiento y elevan los costos. Estos factores resaltan la necesidad de continuar optimizando los protocolos y herramientas bioinformáticas para ampliar el alcance clínico y adaptabilidad de la espectrometría de masas en el análisis genético<sup>3</sup>.

A pesar de sus múltiples ventajas, la implementación clínica de MALDI-TOF enfrenta desafíos técnicos, económicos y regulatorios, como la falta de protocolos estandarizados, bases de datos robustas y marcos normativos claros. Sin embargo, estos obstáculos son superables mediante el desarrollo de investigaciones multicéntricas y la integración con tecnologías complementarias como MALDI-IMS, inteligencia artificial y espectrometría en tándem.

La estandarización de bases de datos y su vinculación con herramientas automatizadas puede reducir la necesidad de pruebas adicionales, optimizar la selección temprana de terapias dirigidas, acortar las estancias hospitalarias y disminuir significativamente los costos del sistema de salud.

En este contexto, las limitaciones actuales pueden verse como obstáculos transitorios frente al amplio potencial clínico de la espectrometría de masas MALDI. Su progresiva validación y adopción podrían consolidarla como una herramienta clave en la medicina personalizada del futuro.

### Conclusión

Los genes son la unidad fundamental de la herencia, pero su funcionalidad se manifiesta a través de las proteínas, que son los actores esenciales en la biología. Los avances en proteómica y espectrometría de masas han transformado el diagnóstico médico, ofreciendo mayor precisión y rapidez que los métodos convencionales. Se prevé que su desarrollo continuo fortalezca la medicina de precisión y optimice la atención clínica. Para ampliar su aplicación es fundamental la estandarización de protocolos y la continua investigación, lo que garantizará resultados más reproducibles y confiables.

### Referencias

1. Chong YK, Ho CC, Leung SY, Lau SKP, Woo PCY. Clinical Mass Spectrometry in the Bioinformatics Era: A Hitchhiker's Guide. *Computational and Structural Biotechnology Journal*. Elsevier B.V.; 2018; 16:316-34.
2. Sinha A, Mann M. A beginner's guide to mass spectrometry-based proteomics. *Biochem (Lond)* [Internet]. 9 de septiembre de 2020; 42(5):64-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1042/BIO20200057>
3. Li D, Yi J, Han G, Qiao L. MALDI-TOF Mass Spectrometry in Clinical Analysis and Research. *ACS Measurement Science Au*. American Chemical Society; 2022; 2: 385-404.
4. Dudley E. MALDI Profiling and Applications in Medicine. *Advances in experimental medicine and biology*. NLM (Medline); 2019; 1140: 27-43.
5. Darie-Ion L, Whitham D, Jayathirtha M, Rai Y, Neagu AN, Darie CC, et al. Applications of MALDI-MS/MS-Based Proteomics in Biomedical Research. *Molecules*. MDPI; 2022; 27.
6. Greco V, Piras C, Pieroni L, Ronci M, Putignani L, Roncada P, et al. Applications of MALDI-TOF mass spectrometry in clinical proteomics. *Expert Review of Proteomics*. Taylor and Francis Ltd; 2018; 15:683-96.
7. Israr MZ, Bernieh D, Salzano A, Cassambai S, Yazaki Y, Suzuki T. Matrix-assisted laser desorption ionization (MALDI) mass spectrometry (MS): Basics and clinical applications. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. De Gruyter; 2020; 58:883-96.
8. Oviaño M, Rodríguez-Sánchez B. MALDI-TOF mass spectrometry in the 21st century clinical microbiology laboratory. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. Elsevier Doyma; 2021; 39:192-200.
9. Oros D, Cepernja M, Zucko J, Cindric M, Hozic A, Skrlin J, et al. Identification of pathogens from native urine samples by MALDI-TOF/TOF tandem mass spectrometry. *Clin Proteomics*. 23 de junio de 2020; 17(1).
10. Svetličić E, Dončević L, Ozdanovac L, Janeš A, Tustonić T, Štajduhar A, et al. Direct Identification of Urinary Tract Pathogens by MALDI-TOF/TOF Analysis and De Novo Peptide Sequencing. *Molecules*. 1 de septiembre de 2022; 27(17).
11. Neonakis IK, Spandidos DA. Detection of carbapenemase producers by matrix-as-



- sisted laser desorption-ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS). *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. Springer Verlag; 2019; 38:1795-801.
12. Ciocan-Cartita CA, Jurj A, Buse M, Gulei D, Braicu C, Raduly L, et al. The relevance of mass spectrometry analysis for personalized medicine through its successful application in cancer “Omics”. *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2019; 20.
  13. Sousa P, Silva L, Luís C, Câmara JS, Perestrelo R. MALDI-TOF MS: A Promising Analytical Approach to Cancer Diagnostics and Monitoring. *Separations*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023; 10.
  14. Berghmans E, Boonen K, Maes E, Mertens I, Pauwels P, Baggerman G. Implementation of Maldi mass spectrometry imaging in cancer proteomics research: Applications and challenges. *Journal of Personalized Medicine*. MDPI AG; 2020; 10:1-12.
  15. Casadonte R, Longuespée R, Kriegsmann J, Kriegsmann M. MALDI IMS and Cancer Tissue Microarrays. En: *Advances in Cancer Research*. Academic Press Inc.; 2017: 173-200.
  16. Banerjee S. Empowering Clinical Diagnostics with Mass Spectrometry. *ACS Omega*. 11 de febrero de 2020; 5(5):2041-8.
  17. Schürmann J, Gottwald J, Rottenbacher G, Tholey A, Röcken C. MALDI mass spectrometry imaging unravels organ and amyloid-type specific peptide signatures in pulmonary and gastrointestinal amyloidosis. *Proteomics Clin Appl*. 1 de noviembre de 2021; 15(6).
  18. Song Y, Xu X, Wang N, Zhang T, Hu C. MALDI-TOF-MS analysis in low molecular weight serum peptidome biomarkers for NSCLC. *J Clin Lab Anal*. 1 de abril de 2022; 36(4).
  19. Zambonin C, Aresta A. MALDI-TOF/MS Analysis of Non-Invasive Human Urine and Saliva Samples for the Identification of New Cancer Biomarkers. *Molecules*. MDPI; 2022; 27.
  20. Drake RR, Powers TW, Jones EE, Bruner E, Mehta AS, Angel PM. MALDI Mass Spectrometry Imaging of N-Linked Glycans in Cancer Tissues. En: *Advances in Cancer Research*. Academic Press Inc.; 2017: 85-116.
  21. Lee SB, Bose S, Ahn SH, Son BH, Ko BS, Kim HJ, et al. Breast cancer diagnosis by analysis of serum N-glycans using MALDI-TOF mass spectroscopy. *PLoS One*. 1 de abril de 2020; 15(4).
  22. Sun J, Yu G, Yang Y, Qiao L, Xu B, Ding C, et al. Evaluation of prostate cancer based on MALDI-TOF MS fingerprinting of nanoparticle-treated serum proteins/peptides. *Talanta*. 1 de diciembre de 2020; 220.
  23. Li K, Pei Y, Wu Y, Guo Y, Cui W. Performance of matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF-MS) in diagnosis of ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Ovarian Research*. BioMed Central Ltd.; 2020; 13.
  24. Gonçalves JPL, Bollwein C, Schlitter AM, Kriegsmann M, Jacob A, Weichert W, et al. MALDI-MSI: A Powerful Approach to Understand Primary Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Metastases. *Molecules*. 1 de agosto de 2022; 27(15).
  25. Xu A, Xie W, Wang Y, Ji L. Potential of MALDI-TOF mass spectrometry to overcome the interference of hemoglobin variants on HbA1c measurement. *Clin Chem Lab Med*. 2020; 59(1):233-9.
  26. Xu A, Wang Y, Li J, Liu G, Li X, Chen W, et al. Evaluation of MALDI-TOF MS for the measurement of glycated hemoglobin. *Clinica Chimica Acta*. 1 de noviembre de 2019; 498:154-60.
  27. Wan MH, Wang Y, Zhan L, Fan J, Hu TY. MALDI-TOF mass spectrometry-based quantification of C-peptide in diabetes patients. *European Journal of Mass Spectrometry*. 1 de febrero de 2020; 26(1):55-62.
  28. Zawada A, Naskręt D, Matuszewska E, Kokot Z, Grzymisławski M, Zozulińska-Ziółkiewicz D, et al. Maldi-tof protein profiling reflects changes in type 1 diabetes patients depending on the increased amount of adipose tissue, poor control of diabetes and the presence of chronic complications. *Int J Environ Res Public Health*. 1 de marzo de 2021; 18(5):1-13.

29. Mortazavipour MM, Mahdian R, Shahbazi S. The current applications of cell-free fetal DNA in prenatal diagnosis of single-gene diseases: A review. *International Journal of Reproductive BioMedicine (IJRM)* [Internet]. 6 de septiembre de 2022; 20(8):613-26. Disponible en: <https://knepublishing.com/index.php/ijrm/article/view/11751>
30. Breveglieri G, D'Aversa E, Finotti A, Borgatti M. Non-invasive Prenatal Testing Using Fetal DNA. *Mol Diagn Ther* [Internet]. 2 de abril de 2019; 23(2):291-9. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s40291-019-00385-2>
31. Korecka M, Shaw LM. Mass spectrometry-based methods for robust measurement of Alzheimer's disease biomarkers in biological fluids. *Journal of Neurochemistry*. John Wiley and Sons Inc. 2021; 159: 211-33.
32. Kitamura Y, Usami R, Ichihara S, Kida H, Satoh M, Tomimoto H, et al. Plasma protein profiling for potential biomarkers in the early diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurol Res*. 4 de marzo de 2017; 39(3):231-8.
33. Abe K, Shang J, Shi X, Yamashita T, Hishikawa N, Takemoto M, et al. A New Serum Biomarker Set to Detect Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease by Peptidome Technology. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2020; 73(1):217-27.
34. Aresta AM, De Vietro N, Zambonin C. Analysis and Characterization of the Extracellular Vesicles Released in Non-Cancer Diseases Using Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization/Mass Spectrometry. *International journal of molecular sciences*. 2024; 25.
35. Calderaro A, Chezzi C. MALDI-TOF MS: A Reliable Tool in the Real Life of the Clinical Microbiology Laboratory. *Microorganisms*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). 2024; 12.
36. He MJ, Pu W, Wang X, Zhang W, Tang D, Dai Y. Comparing DESI-MSI and MALDI-MSI Mediated Spatial Metabolomics and Their Applications in Cancer Studies. *Frontiers in Oncology*. Frontiers Media S.A. 2022; 12.
37. Kalsi J, Gentry-Maharaj A, Ryan A, Singh N, Burnell M, Massingham S, et al. Performance characteristics of the ultrasound strategy during incidence screening in the UK collaborative trial of ovarian cancer screening (UKCTOCS). *Cancers (Basel)*. 1 de febrero de 2021; 13(4):1-13.
38. Wei SJ, Wang LP, Wang JY, Ma JX, Chuan F Bin, Zhang YD. Diagnostic Value of Imaging Combined with Tumor Markers in Early Detection of Lung Cancer. *Front Surg*. 26 de noviembre de 2021; 8.
39. Xie XF, Chu HJ, Xu YF, Hua L, Wang ZP, Huang P, et al. Proteomics study of serum exosomes in Kawasaki disease patients with coronary artery aneurysms. *Cardiol J*. 2019; 26(5):584-93.
40. Chandra T, Podberesky DJ, Romberg EK, Tang ER, Iyer RS, Epelman M. Optimization of pediatric body CT angiography: What radiologists need to know. *American Journal of Roentgenology*. 1 de septiembre de 2020; 215(3):726-35.
41. Gu D, Chen Y, Masucci M, Xiong C, Zou H, Holthofer H. Potential urine biomarkers for the diagnosis of prediabetes and early diabetic nephropathy based on ISN CKHDP program. *Clin Nephrol*. 2021; 93:S129-33.