

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 595 205**

51 Int. Cl.:

G01N 33/68 (2006.01)

G06F 19/24 (2011.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.05.2010 PCT/EP2010/056048**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.11.2010 WO10128054**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.05.2010 E 10716347 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.07.2016 EP 2427773**

54 Título: **Método para diagnosticar asfixia**

30 Prioridad:

05.05.2009 EP 09159425

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

28.12.2016

73 Titular/es:

**INFANDX AG (100.0%)
Balthasarstrasse 18
50670 Köln, DE**

72 Inventor/es:

**KELLER, MATTHIAS;
DEIGNER, HANS-PETER;
ENOT, DAVID;
KOHL, MATTHIAS;
SOLBERG, RONNAUG;
SAUGSTAD, OLA DIDRIK y
KOAL, THERESE**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 595 205 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Método para diagnosticar asfixia

- 5 La presente invención se refiere a un método para diagnosticar *in vitro* la asfixia y trastornos relacionados con hipoxia de acuerdo con la reivindicación 1, a un método para estimar *in vitro* la duración de la hipoxia en un paciente de acuerdo con la reivindicación 10 y a un método para supervisar *in vitro* las condiciones hipóxicas de acuerdo con la reivindicación 11.
- 10 La invención se refiere, en general, a biomarcadores de asfixia como herramientas del diagnóstico clínico para la detección precoz de la asfixia, a la supervisión de las terapias y a métodos basados en dichos biomarcadores.

Antecedentes, asfixia

- 15 En los países desarrollados técnicamente, la asfixia perinatal afecta a 3 - 5 de cada 1.000 nacidos vivos, produciéndose posteriormente una encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) moderada o grave en 0,5 - 1 de cada 1.000 nacidos vivos (Levene 1986). La EHI es un problema importante en todo el mundo ya que el 10 - 60 % de los bebés afectados mueren, y al menos un 25 % de los supervivientes tienen secuelas en el desarrollo neurológico a largo plazo (Vannucci 1990). Además, del 5 al 10 % de los recién nacidos requieren algún tipo de asistencia para
- 20 empezar a respirar después del nacimiento. El objetivo de la resucitación y la supervisión de la resucitación mediante marcadores de diagnóstico apropiados es prevenir la muerte y el deterioro del desarrollo neurológico adverso a largo plazo.

- 25 Hasta hace poco tiempo, la terapia se limitaba a medidas preventivas y estrategias de soporte sintomático después de la asfixia. Sin embargo, la asfixia, la hipoxia y los trastornos relacionados son trastornos potencialmente tratables que pueden afectar a la memoria o a otras funciones mentales o a funciones físicas. Ciertos estudios clínicos y experimentales recientes demuestran claramente un efecto beneficioso de la hipotermia como maniobra clínicamente factible que mejora el pronóstico de los neonatos con EHI. Se ha demostrado que un retraso de la hipotermia reduce el potencial neuroprotector o que cuanto antes se inicie la terapia mayor es el efecto positivo. La
- 30 investigación reciente ha demostrado que el uso de oxígeno extra para la resucitación de recién nacidos influirá negativamente tanto en la morbilidad como en la mortalidad. El oxígeno inhibe la síntesis de proteínas y/o aumenta su degradación y también es un potente activador y/o supresor de varios genes. Además, contribuye a la regulación del transporte a través de la membrana, la señalización intracelular y el inicio de la apoptosis.

- 35 Además, en el tratamiento de la enfermedad descompresiva en particular, que se produce después del buceo recreativo o profesional, es común tratar a los pacientes con oxígeno al 100 % en condiciones hiperbáricas en una cámara de presión, para eliminar el exceso de nitrógeno en forma de burbujas después de un accidente de descompresión, que produce síntomas que varían desde picor de la piel a una parálisis completa. En US Navy Treatment Table 6 se publica un protocolo de oxigenoterapia hiperbárica [HBO], que también se usa con ligeras
- 40 modificaciones en las asociaciones médicas de buceo e hiperbáricas alemana (GTÜM) y austriaca (ÖGTH). En estos protocolos de tratamiento, un paciente que padece la enfermedad descompresiva se expone de forma intermitente a una presión máxima de 2,8 bares/2,4 bares (que corresponde a una profundidad de agua de 18 m/14 m) durante varias horas y se repiten los tratamientos durante varias semanas, si es necesario.

- 45 En el estado de la técnica, se sabe lo siguiente en vista del análisis metabolómico.

- 50 Chu *et al.*, Clinical Biochemistry 39 (2006) 203-209 desvelan análisis metabolómicos y bioinformáticos de muestras de orina de neonatos con pruebas clínicas de asfixia severa. Los discriminadores metabolómicos entre un buen pronóstico del neonato y un mal pronóstico del neonato se establecieron usando un análisis de agrupamiento jerárquico. Las concentraciones de ocho ácidos orgánicos presentes en la orina de distintas rutas bioquímicas estaban elevadas y significativamente asociadas con el pronóstico de un problema de desarrollo neurológico con alta sensibilidad y especificidad; el etilmalonato, 3-hidroxi-3-metilglutarato, 2-hidroxi-glutarato y 2-oxo-glutarato se asociaron con un buen pronóstico del neonato, mientras que el glutarato, metilmalonato, 3-hidroxi-butilato y orotato se asociaron con un mal pronóstico.

- 55 El documento WO 2007/003343 desvela un método para el análisis de un perfil de fármaco y/o metabolito en una muestra biológica por medio de espectrometría de masas, que implica patrones internos para investigar múltiples metabolitos en muestras clínicas y la comparación de los datos obtenidos con bases de datos.

- 60 El documento US 2007/003965 desvela un aparato para el análisis cuantitativo de un perfil de fármaco y/o metabolito en una muestra biológica, que comprende un espectrómetro de masas y una base de datos para almacenar los resultados del análisis.

- 65 Mueller *et al.* "Mass Spectrometric Quantifications Of Organic Acids And Acylcarnitines In Early Random Urine Specimens Of Newborns "With Perinatal Complications: Feasibility Study For The Prediction Of The Neuro-,developmental Outcome", La revista de internet de pediatría y neonatología, vol. 7, n.º 2, 2007 desvela técnicas de

GC/MS y MS/MS para la interpretación del metabolismo intermedio en neonatos con complicaciones perinatales (encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) producida por asfixia grave) basándose en 65 parámetros cuantitativos (42 ácidos orgánicos, 22 acilcarnitinas, carnitina libre) y 15 relaciones.

5 Actualmente, no se dispone de ninguna supervisión fiable de las lesiones inducidas por el oxígeno, en particular las lesiones cerebrales, durante la terapia HBO, sólo se dispone de los signos clínicos de la toxicidad del oxígeno en el SNC, tales como espasmos neuromusculares.

10 Por consiguiente, existe la necesidad urgente de un tratamiento oportuno y un diagnóstico precoz de la asfixia, en particular en recién nacidos y, como se ha indicado anteriormente, la necesidad urgente de la supervisión de la terapia dados, por ejemplo, los efectos perjudiciales que se producen después del tratamiento debidos a la administración de un exceso de oxígeno.

15 Estas necesidades se satisfacen mediante un método para diagnosticar *in vitro* la asfixia de acuerdo con la reivindicación 1, un método para estimar *in vitro* la duración de la hipoxia en un paciente sometido a asfixia de acuerdo con la reivindicación 10, y un método para supervisar *in vitro* las condiciones hipóxicas de acuerdo con la reivindicación 11.

20 En particular, la presente invención se refiere a un método para diagnosticar *in vitro* la asfixia, que comprende detectar cuantitativamente en al menos una muestra de sangre humana una pluralidad de compuestos específicos de asfixia que tienen un peso molecular menor de 1.500 Dalton, excepto el lactato, donde los compuestos endógenos específicos de asfixia se seleccionan entre los compuestos n.º 1 a n.º 30 indicados en la Tabla 2 (todas las tablas pueden encontrarse al final de la memoria descriptiva) y en la lista de referencia de la siguiente página, que comprende las etapas de:

- 25 a) seleccionar dichos compuestos;
 b) medir al menos uno de los parámetros seleccionados del grupo que consiste en:
 concentración, nivel o cantidad de cada metabolito individual de dicha pluralidad de metabolitos en dicha
 30 muestra, y usar y almacenar el conjunto de valores obtenidos en una base de datos;
 c) calibrar dichos valores comparando los parámetros de referencia positivos para asfixia y/o negativos para asfixia; y
 35 d) comparar dichos valores medidos en la muestra con los valores calibrados, para evaluar si el paciente es positivo para asfixia o negativo para asfixia.

Marcador 1-30 de Tabla 2	Referencia	Página	Definición
1 Suc	Tab 1 c	48	Suc.EM = Suc = ácido succínico
2 C4	Tab 1 c	43	C4.K1 = C4 = butirilcarnitina /isobutirilcarnitina
3 Lac	Tab 1 c	48	Lac.EM = Lac = lactato
4 C16:1	Tab 1 c	43	C16:1.K1 = C16:1 = hexadecenoilcarnitina [Palmitoleilcarnitina]
5 C16:2	Tab 1 c	43	C16:2.K1 = C16:2 = hexadecadienoilcarnitina
6 Putrescina	Tab 1 c	48	Putrescina.K2 = Putrescina = putrescina
7 C10:2	Tab 1 c	43	C10:2.K1 = C10:2 = decadienoilcarnitina
8 Espermina	Tab 1 c	48	Espermina.K2 = Espermina = espermina
9 Pyr + OAA	Tab 1 c	48	Pyr + OAA.EM = Pyr+OAA = piruvato + oxaloacetato
10 C5:1-DC	Tab 1 c	44	C5:1-DC.K1 = C5:1-DC = glutaconilcarnitina/mesaconilcarnitina (undecanoilcarnitina)
11 Glu/Gln	Tab 1 c	48	Gln.K2 = Gln = glutamina Glu.K2 = Glu = glutamato
12 Espermidina	Tab 1 c	48	Espermidina.K2 = Espermidina = espermidina
13 Gln	Tab 1 c	48	Gln.K2 = Gln = glutamina
14 C18:2	Tab 1 c	43	C18:2.K1 = C18:2 = octadecadienoilcarnitina [linoleilcarnitina]
15 alfa-KGA	Tab 1 c	48	alfa-KGA.EM = alfa-KGA = ácido alfa-cetoglutárico
16 C5	Tab 1 c	43	C5.K1 = C5 = isovalerilcarnitina / 2-metilbutirilcarnitina / valerilcarnitina

Marcador 1-30 de Tabla 2	Referencia	Página	Definición
17 PC ae C40:3	Tab 1 c	46	PC ae C40:3.K1 = PC ae C40:3 = fosfatidilcolina con resto acil-alquilo suma C40:3
18 Asp/Asn	Tab 1 c	48	Asn.K2 = Asn = Asparagina Asp.K2 = Asp = ácido aspártico
19 C14:2	Tab 1 c	43	C14:2.K1 = C14:2 = Tetradecadienoilcarnitina
20 Lys	Tab 1 c	48	Lys.K2= Lys = lisina
21 Fum	Tab 1 c	48	Fum.EM = Fum = ácido fumárico
22 C3	Tab 1 c	43	C3.K1 = C3 = propionilcarnitina
23 Orn/Cit	Tab 1 c	48	Orn.K2 = Orn = aminoácidos ornitina Cit.K2 = Cit = citrulina
24 lysoPC a C16:0.K1	Tab 1 c	47	lysoPC a C16:0.K1 = lysoPC a C16:0 = lisofosfatidilcolina con resto acilo C16:0
25 C18:1.K1	Tab 1 c	43	C18:1.K1 = C18:1 = octadecenoilcarnitina [oleilcarnitina]
26 C14:2-OH.K1	Tab 1 c	43	C14:2-OH.K1 = C14:2-OH = 3-hidroxitetradecadienoilcarnitina
27 Ala.K2	Tab 1 c	47	Ala.K2 = Ala = alanina
28 Pro.K2	Tab 1 c	47	Pro.K2 = Pro = prolina
29 Ala/BCAA	Tab 1 c	47	Ala.K2 = Ala = alanina
30 C16:2-OH.K1	Tab 1 c	43	C16:2-OH.K1 = C16:2-OH = 3- hidroxihexadecadienoilcarnitina

En una realización preferida de la presente invención, el método se caracteriza porque dicha etapa de calibración se realiza

- 5 a) preprocesando matemáticamente dichos valores para reducir los errores técnicos intrínsecos a los procedimientos de medición usados en la reivindicación 1;
- 10 b) seleccionando al menos un algoritmo de clasificación adecuado del grupo que consiste en regresión logística, análisis discriminante (diagonal) lineal o cuadrático (LDA, QDA, DLDA, DQDA), perceptrón, análisis discriminante regularizado (RDA) de centroides reducidos, bosques aleatorios (RF), redes neurales (NN), redes Bayesianas, modelos ocultos de Markov, máquinas de vectores de soporte (SVM), mínimos cuadrados parciales generalizados (GPLS), repartición alrededor de meloides (PAM), programación lógica inductiva (ILP), modelos aditivos generalizados, procesos gaussianos, regresión de mínimos cuadrados regularizados, mapas autoorganizativos (SOM), particionamiento recursivo y árboles de regresión, clasificadores de los K vecinos más cercanos (K-NN), clasificadores difusos, técnica *bagging*, técnica *boosting*, y Bayesiano ingenuo; y aplicando dichos algoritmos clasificadores seleccionados a dichos datos preprocesados de la etapa a);
- 15 c) entrenándose dichos algoritmos clasificadores de la etapa b) en al menos un conjunto de datos de entrenamiento que contienen datos preprocesados procedentes de sujetos que se dividen en clases de acuerdo con sus condiciones patofisiológicas, fisiológicas, de pronóstico o de respuesta relacionadas con la asfixia, para seleccionar una función clasificadora para asignar dichos datos preprocesados a dichas condiciones;
- 20 d) aplicando dichos algoritmos clasificadores entrenados de la etapa c) a un conjunto de datos preprocesados de un sujeto con condiciones patofisiológicas, fisiológicas, de pronóstico o de respuesta relacionadas con la asfixia desconocidas, y usando los algoritmos clasificadores entrenados para predecir la etiqueta de clase de dicho conjunto de datos para diagnosticar el estado de asfixia del sujeto, donde dicha etapa de preprocesamiento matemático de la etapa 2 a) de dichos datos de partida obtenidos en la etapa 1 b) se realiza por un método estadístico seleccionado del grupo que consiste en:
- 25 en el caso de datos de partida obtenidos por espectroscopía óptica (UV, visible, IR, fluorescencia): corrección del efecto de fondo y/o normalización;
- 30 en el caso de datos de partida obtenidos por espectroscopía de masas o espectroscopía de masas acoplada a cromatografía líquida o gaseosa o electroforesis capilar, o por electroforesis en gel 2D, determinación cuantitativa con ELISA o RIA o determinación de concentraciones/cantidades por cuantificación de inmunotransferencias o cuantificación de cantidades de biomoléculas unidas a aptámeros: suavizado, corrección de la línea base, selección de picos y, opcionalmente, transformación adicional de otros datos tal como transformación en logaritmos para realizar una estabilización de las varianzas.
- 35

De acuerdo con la presente invención, el método incluye que la asfixia sea asfixia perinatal.

Además, se prefiere que después del preprocesamiento de la etapa 2 a), se introduzca una etapa adicional de selección de características, para encontrar un subconjunto de características de menor dimensión con el máximo poder discriminatorio entre clases;

y/o que dicha selección de características se realice mediante un enfoque de filtro y/o envoltorio;

y/o donde dicho enfoque de filtro incluye *rankers* y/o métodos de evaluación de subconjuntos de características; y/o donde se aplica dicho enfoque de envoltorio, donde se usa un clasificador para evaluar subconjuntos de atributos.

En una realización preferida de la presente invención, dicho estado patofisiológico corresponde a la etiqueta "enfermo" y dicho estado fisiológico corresponde a la etiqueta "sano" o dicho estado patofisiológico corresponde a diferentes etiquetas de "grados de una enfermedad", "subtipos de una enfermedad", diferentes valores de una "puntuación para una enfermedad definida"; dicho estado de pronóstico corresponde a la etiqueta "bueno", "medio", "malo" o "que responde terapéuticamente" o "que no responde terapéuticamente" o "que responde mal terapéuticamente".

Los datos metabólicos de la presente invención preferentemente se obtienen mediante datos de espectrometría de masas de alta resolución.

Además, se prefiere que dichos compuestos endógenos específicos de asfixia sean metabolitos endógenos específicos de asfixia.

Una aplicación útil particular del método de acuerdo con la presente invención es aquella en la que dicha asfixia es encefalopatía hipóxico-isquémica, en la que se imputan los datos que faltan; en la que los datos de partida de las concentraciones de metabolitos se preprocesan usando la transformación logarítmica;

en la que se usan modelos lineales de efectos mixtos para identificar metabolitos que están presentes de forma diferencial;

en la que se selecciona el bosque aleatorio como algoritmo de clasificación adecuado, el entrenamiento del algoritmo de clasificación que incluye concentraciones de metabolito preprocesadas se realiza con repeticiones *bootstrap* estratificadas, que aplican dicho clasificador de bosque aleatorio entrenado a dicho conjunto de datos de concentración de metabolitos preprocesado de un sujeto que se sospecha que tiene encefalopatía hipóxico-isquémica, y se usa el clasificador entrenado para diagnosticar encefalopatía hipóxico-isquémica.

El método además comprende la inclusión de parámetros de laboratorio convencionales usados comúnmente en química clínica y en unidades de cuidados críticos, en particular, gases sanguíneos, preferentemente oxígeno de sangre arterial, pH sanguíneo, estado basal y lactato, niveles en suero y/o plasma de compuestos bioquímicos de bajo peso molecular usados rutinariamente, enzimas, actividades enzimáticas, receptores de la superficie celular y/o recuentos celulares, en particular recuentos de glóbulos rojos y/o blancos, y recuentos de plaquetas.

Además, la presente invención se refiere a un método para estimar *in vitro* la duración de la hipoxia en un paciente sometido a asfixia, que comprende detectar cuantitativamente, en al menos una muestra de sangre humana, una pluralidad de compuestos endógenos específicos de asfixia que tienen un peso molecular menor de 1.500 Dalton; calibrar los valores detectados preprocesados por medio de análisis de regresión con una duración de hipoxia conocida y aplicar la función de regresión obtenida al conjunto de datos de valores detectados preprocesados de un paciente con hipoxia; y usar la función de regresión para calcular la duración de la hipoxia, donde los compuestos endógenos específicos de asfixia se seleccionan entre los compuestos n.º 1 a n.º 30 indicados en la Tabla 2.

Además, con los métodos de la presente invención, por primera vez se proporciona un método para la supervisión *in vitro* de las condiciones hipóxicas. Dicho método se caracteriza por la detección cuantitativa en al menos una muestra de sangre humana de una pluralidad de compuestos específicos de asfixia; y

el calibrado de los valores detectados preprocesados por medio de entrenamiento de un clasificador de análisis discriminante lineal con conocimiento de las fases de oxigenación y/o lesiones inducidas por oxígeno de un sujeto mamífero y aplicación del clasificador entrenado a dicho conjunto de datos de valores preprocesados de un sujeto con terapia de oxígeno y uso del clasificador entrenado para determinar la fase de oxigenación y/o lesión inducida por oxígeno, donde los compuestos endógenos específicos de asfixia se seleccionan entre los compuestos n.º 1 a n.º 30 indicados en la Tabla 2.

Dicho método de supervisión se caracteriza adicionalmente por que dichas condiciones hipóxicas incluyen asfixia, en particular, asfixia perinatal.

Los métodos de diagnóstico usados actualmente requieren tiempo y un equipo apropiado (MRI; aEEG), con altos costes y a menudo con sensibilidades no satisfactorias. El diagnóstico actual en la rutina clínica se limita a a) información clínica (APGAR), b) uso de información bioquímica básica de pH, lactato y déficit de bases, c) uso de supervisión de la función cerebral (aEEG) o EEG. Sin embargo, este medio de diagnóstico usado tiene limitaciones importantes debido a la reducida área bajo la curva (AUC) y/o al retraso del diagnóstico o a los mayores costes a causa del equipo necesario.

Por lo tanto, existe una urgente necesidad de biomarcadores precoces (inmediatamente después de la asfixia) que permitan un diagnóstico precoz y fiable, la estratificación del riesgo de asfixia per se, la duración y la gravedad de la asfixia y la encefalopatía hipóxico-isquémica inducida por asfixia. Como las diferencias en las concentraciones de metabolitos en los fluidos biológicos y tejidos proporcionan asociaciones con las diversas respuestas fenotípicas, los metabolitos son candidatos de biomarcadores adecuados.

Un logro importante del tratamiento de diagnóstico es discriminar la asfixia transitoria leve y el estrés perinatal de la asfixia grave y/o moderada de larga duración con riesgo de trastornos inducidos por hipoxia.

En una exploración y diagnóstico clásico de pacientes, el médico usa varias herramientas de diagnóstico para diagnosticar en un paciente una cierta enfermedad. Entre estas herramientas, un enfoque de laboratorio de diagnóstico común es la medición de un conjunto de parámetros rutinarios individuales, por ejemplo, en una muestra de sangre. Estos parámetros individuales comprenden, por ejemplo, actividades enzimáticas y concentraciones de enzimas y/o la detección de indicadores metabólicos tales como glucosa y similares. Por lo que respecta a las enfermedades que pueden correlacionarse de forma fácil e inequívoca con un solo parámetro o un pequeño número de parámetros conseguidos por química clínica, estos parámetros han resultado ser herramientas indispensables en la medicina de laboratorio moderna y en el diagnóstico. Suponiendo que pueden proporcionarse valores límite validados de forma excelente, tal como en el caso de la diabetes, en el diagnóstico pueden usarse de forma fiable parámetros químicos clínicos tales como la glucosa en sangre.

En particular, cuando se investigan estados patofisiológicos subyacentes esencialmente a un mecanismo patofisiológico bien conocido del cual resulta el parámetro guía, tal como una alta concentración de glucosa en sangre típicamente refleja un defecto hereditario en el gen de la insulina, dichos parámetros individuales han resultado ser biomarcadores fiables de “sus” enfermedades.

Sin embargo, en situaciones patofisiológicas tales como cánceres o enfermedades desmielinizantes, tales como la esclerosis múltiple, que comparten la ausencia de un parámetro o marcador individual asignable de forma inequívoca, actualmente es difícil o imposible el diagnóstico diferencial a partir de muestras de sangre o de tejidos.

La presente invención proporciona métodos para diagnosticar si un sujeto sufrió asfixia, así como la duración/gravedad inmediatamente después del acontecimiento. Dichos métodos comprenden las etapas de: analizar una muestra de sangre humana para determinar los niveles de una pluralidad de compuestos específicos de asfixia que tienen un peso molecular menor de 1.500 Dalton, excepto lactato, donde los compuestos endógenos específicos de asfixia se seleccionan entre los compuestos n.º 1 a n.º 30 indicados en la Tabla 2; y comparar los niveles de los compuestos endógenos específicos de asfixia – respectivamente un valor/puntuación compuesta generada sometiendo las concentraciones de compuestos endógenos específicos de asfixia presentes en la muestra a un método de clasificación de tal forma que se produce una ecuación que procesa valores de concentración individuales – para obtener una separación entre ambos grupos (enfermos y sanos).

Dichos métodos comprenden las etapas de: analizar una muestra de sangre humana para determinar los niveles de una pluralidad de compuestos específicos de asfixia que tienen un peso molecular menor de 1.500 Dalton, excepto lactato, donde los compuestos endógenos específicos de asfixia se seleccionan entre los compuestos n.º 1 a n.º 30 indicados en la Tabla 2; y comparar los niveles de los compuestos endógenos específicos de asfixia con niveles de referencia positivos para asfixia o negativos para asfixia de los compuestos endógenos específicos de asfixia para determinar si el sujeto está desarrollando asfixia.

La presente invención proporciona una solución al problema descrito anteriormente y, en general, se refiere al uso de datos metabólicos, generados por cuantificación de metabolitos endógenos mediante, pero sin limitación, espectrometría de masas (MS), en particular tecnologías de MS tales como MALDI, ESI, ionización química a presión atmosférica (APCI), y otros métodos, la determinación de concentraciones de metabolitos mediante el uso de tecnologías de MS o métodos alternativos acoplados a separación (LC-MS, GC-MS, CE-MS), la posterior selección de características y/o la combinación de características en clasificadores incluyendo datos moleculares de al menos dos moléculas.

Las concentraciones de los marcadores individuales, analitos y metabolitos, por lo tanto, se miden y comparan con valores de referencia o datos combinados y procesados en puntuaciones, clasificadores, y se comparan con valores de referencia indicando de esta manera estados patológicos etc. con sensibilidades y especificidades superiores en comparación con los procedimientos, parámetros clínicos y biomarcadores conocidos.

Por ejemplo, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para diagnosticar asfixia y/o duración/gravedad que comprende: detectar la presencia o ausencia de una pluralidad de (por ejemplo, 2 o más, 3 o más, 5 o más, 10 o más, etc. medidos juntos en un formato múltiple o de panel) metabolitos específicos de asfixia de acuerdo con el n.º 1 al n.º 30 de la Tabla 2 en una muestra de sangre humana procedente de un sujeto; y diagnosticar la asfixia basándose en la presencia del metabolito específico de asfixia.

En algunas realizaciones, el metabolito específico está presente en muestras de individuos sometidos a asfixia, pero no en muestras de individuos no sometidos a asfixia. En algunas realizaciones, se detectan uno o más marcadores que asfixia adicionales (por ejemplo, en un formato de panel o múltiple) junto con los metabolitos específicos de asfixia.

5 La presente invención proporciona además un método para seleccionar compuestos, que comprende: poner en contacto un animal, un tejido o una célula que contiene un metabolito específico de asfixia con un compuesto de ensayo; y detectar el nivel del metabolito específico de asfixia. En algunas realizaciones, el método comprende además la etapa de comparar el nivel del metabolito específico de asfixia en presencia del compuesto de ensayo o
10 intervención terapéutica en el nivel del metabolito específico de asfixia en ausencia del metabolito específico de asfixia. En algunas realizaciones, la célula está *in vitro*, en un mamífero no humano, o *ex vivo*. En algunas realizaciones, el compuesto de ensayo es una molécula pequeña o un ácido nucleico (por ejemplo, ácido nucleico antisentido, un ARNip o un ARNmi) u oxígeno/xenón o cualquier fármaco neuroprotector que inhiba la expresión de una enzima implicada en la síntesis o degradación de un metabolito específico de asfixia. En algunas realizaciones,
15 el método es un método de alto rendimiento.

En una realización, el biomarcador es un clasificador generado a partir de las concentraciones de metabolito y analito indicadas en el n.º 1 a n.º 30 de la Tabla 2.

20 Otros aspectos, ventajas y realizaciones de la presente invención serán evidentes por la descripción de ejemplos, de las secciones experimentales indicadas a continuación y por medio de los dibujos.

La Fig. 1 es un gráfico que muestra los cambios relativos en la concentración de metabolitos en comparación con el control (valor positivo) o con los animales tratados (valores negativos) después de la asfixia (naranja, inicio de
25 asfixia (SA) vs final de asfixia (EA) y después del procedimiento de resucitación (final de resucitación ER) (verde, EA vs ER) para el conjunto seleccionado de derivados de acil carnitina (detección parcialmente no incluida por los métodos de acuerdo con la presente invención).

* indica los niveles de significado después de la corrección para la multiplicidad de ensayo: valor de q menor de 10^{-3} , ** 10^{-5} y *** 10^{-7} ;

30 la Fig. 2 es un gráfico que muestra los cambios relativos en la concentración de metabolitos en comparación con el control (valor positivo) o con los animales tratados (valores negativos) después de la asfixia (naranja, SA vs EA) y después del procedimiento de resucitación (verde, EA vs ER) para el conjunto seleccionado de metabolitos que no son derivados de acil carnitina (detección parcialmente no incluida por los métodos de acuerdo con la presente invención). * indica los niveles de significado después de la corrección para la multiplicidad del ensayo: valor de q menor de 10^{-3} , ** 10^{-5} y *** 10^{-7} ;

40 la Fig. 3 es un gráfico que muestra los cambios relativos en la concentración de metabolitos en comparación con el control (valor positivo) o con los animales tratados (valores negativos) después de la asfixia (naranja, SA vs EA) y después del procedimiento de resucitación (verde, EA vs ER) para una selección de relaciones de concentración entre metabolitos relacionados biológicamente (detección parcialmente no incluida por los métodos de acuerdo con la presente invención). * indica niveles de significado después de la corrección para la multiplicidad del ensayo: valor de q menor de 10^{-3} , ** 10^{-5} y *** 10^{-7} ;

45 la Fig. 4a muestra un mapa de las muestras (puntuaciones) sobre las dos primeras dimensiones de un análisis de componentes principales usando la lista completa de compuestos proporcionada en la Tabla 1 (cuya detección parcialmente no se incluye por los métodos de acuerdo con la presente invención). Esto ilustra que la fuente principal de variabilidad en los datos metabolómicos está relacionada claramente con el efecto de asfixia;

50 la Fig. 4b muestra un mapa de las muestras (puntuaciones) sobre las dos primeras dimensiones de un análisis de componentes principales después de retirar los 30 metabolitos clasificados como superiores de la lista proporcionada en la Tabla 2. Esto ilustra que la varianza asociada a la combinación lineal de los metabolitos más prominentes es necesaria para la detección precoz de asfixia en el sujeto. Esta declaración se confirma por medio de clasificación multivariante (véase también la Fig. 4c);

55 la Fig. 4c muestra una evaluación del comportamiento de clasificación por medio del método *bootstrapping* repetido usando el bosque aleatorio con diferente número de compuestos/metabolitos (analitos) clasificados como superiores excluidos del modelo. La exclusión de los metabolitos clasificados como superiores se traduce en una pérdida drástica de eficacia en la clasificación y una mayor varianza de sus estimaciones de error.

60 La Fig. 5 muestra curvas de características operativas del receptor: un parámetro clínico individual (ritmo cardiaco, HR), un metabolito predictivo de la Tabla 1 (cuya detección no se incluye por los métodos de acuerdo con la presente invención) y la combinación de estos dos para discriminar sujetos sanos y sujetos sometidos a asfixia;

65

la Fig. 6 muestra un gráfico que demuestra que pueden usarse metabolitos para determinar el tiempo de hipoxia y, por lo tanto, la reoxigenación: duración de hipoxia real frente a ajustada (en minutos, escala logarítmica) para 26 animales a partir de modelos de regresión que implican el marcador usado comúnmente lactato (círculos negros), la relación Gly/BCAA (triángulos rojos) (cuya detección no se incluye por los métodos de acuerdo con la presente invención) y una combinación de tres parámetros metabolómicos (cuadrados verdes) (cuya detección parcialmente no se incluye por los métodos de acuerdo con la presente invención).

La Fig. 7a muestra el efecto de un protocolo de resucitación con el metabolito decadienil-L-carnitina; y

la Fig. 7b muestra el efecto de un protocolo de resucitación con el metabolito propionil-L-carnitina.

Abreviaturas: C4 = butirilcarnitina / isobutirilcarnitina; BCAA=aminoácidos de cadena ramificada; Gly=glucina

"Asfixia", en este contexto, se refiere a cualquier estado patológico asociado a la ausencia de oxígeno, saturación de oxígeno o hipoxia. La asfixia puede inducirse de forma pre/perinatal debido a una falta de suministro de oxígeno por el cordón umbilical o puede deberse a cualquier condición asociada con la incapacidad de respirar y/o una ventilación pulmonar inadecuada tal como ahogo, obstrucción respiratoria, choque eléctrico, lesión o la inhalación de gases tóxicos.

Como se usa en el presente documento, la expresión "metabolito específico de asfixia" se refiere a un metabolito que está presente de forma diferencial o concentrado de forma diferencial en organismos con asfixia en comparación con organismos sin asfixia. Por ejemplo, en algunas realizaciones, los metabolitos específicos de asfixia están presentes en muestras de sangre de individuos con asfixia, pero no en muestras de sangre de individuos sin asfixia.

En otras realizaciones, los metabolitos específicos de asfixia están ausentes en muestras de sangre de individuos con asfixia, pero están presentes en muestras de sangre de individuos sin asfixia. En otras realizaciones adicionales, los metabolitos específicos de asfixia están presentes a diferentes niveles (por ejemplo, superiores o inferiores) en las muestras de sangre de individuos con asfixia en comparación con las muestras de sangre de individuos sin asfixia. Por ejemplo, un metabolito específico de asfixia puede estar presente diferencialmente a cualquier nivel, pero generalmente está presente a un nivel que está aumentado en al menos un 10 %, en al menos un 15 %, en al menos un 20 %, en al menos un 25 %, en al menos un 30 %, en al menos un 35 %, en al menos un 40 %, en al menos un 45 %, en al menos un 50 %, en al menos un 55 %, en al menos un 60 %, en al menos un 65 %, en al menos un 70 %, en al menos un 75 %, en al menos un 80 %, en al menos un 85 %, en al menos un 90 %, en al menos un 95 %, en al menos un 100 %, en al menos un 110 %, en al menos un 120 %, en al menos un 130 %, en al menos un 140 %, en al menos un 150 % o más; o generalmente está presente a un nivel que está reducido en al menos un 5 %, en al menos un 10 %, en al menos un 15 %, en al menos un 20 %, en al menos un 25 %, en al menos un 30 %, en al menos un 35 %, en al menos un 40 %, en al menos un 45 %, en al menos un 50 %, en al menos un 55 %, en al menos un 60 %, en al menos un 65 %, en al menos un 70 %, en al menos un 75 %, en al menos un 80 %, en al menos un 85 %, en al menos un 90 %, en al menos un 95 % o en un 100 % (es decir, está ausente).

Un metabolito específico de asfixia preferentemente está presente de forma diferencial a un nivel que es estadísticamente significativo (por ejemplo, un valor de p menor de 0,001 y/o un valor de q menor de 0,01, según se determina usando Análisis de Varianza, la prueba t de Welch o sus versiones equivalentes no paramétricas). En las secciones de descripción detallada y experimental presentadas más adelante, se describen metabolitos específicos de asfixia ejemplares.

El término "muestra", en la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones, se usa en su sentido más amplio.

Un "nivel de referencia" de un metabolito significa un nivel del metabolito que es indicativo de un estado patológico particular, fenotipo o ausencia del mismo, así como combinaciones de estados de enfermedad, fenotipos o ausencia de los mismos. Un nivel de referencia "positivo" de un metabolito significa un nivel que es indicativo de un estado patológico o fenotipo particular. Un nivel de referencia "negativo" del metabolito significa un nivel que es indicativo de la ausencia de un estado patológico o fenotipo particular. Por ejemplo, un "nivel de referencia positivo para asfixia" de un metabolito significa un nivel de metabolito que es indicativo de un diagnóstico positivo de asfixia en un sujeto y un "nivel de referencia negativo para asfixia" de un metabolito significa un nivel de un metabolito que es indicativo de un diagnóstico negativo de asfixia en un sujeto. Un "nivel de referencia" de un metabolito puede ser una cantidad o concentración absoluta o relativa del metabolito, la presencia o ausencia del metabolito, un intervalo de cantidades o concentraciones del metabolito, una cantidad o concentración mínima y/o máxima del metabolito, una cantidad o concentración media del metabolito y/o una cantidad o concentración mediana del metabolito; y, además, "los niveles de referencia" de combinaciones de metabolitos también pueden ser relaciones de cantidades o concentraciones absolutas o relativas de dos o más metabolitos entre sí o un valor/puntuación compuesta obtenida por clasificación.

- Los niveles de referencia positivos y negativos apropiados de metabolitos para un estado patológico particular, fenotipo o ausencia del mismo pueden determinarse midiendo los niveles de metabolitos deseados en uno o más sujetos apropiados, y dichos niveles de referencia pueden adaptarse a poblaciones específicas de sujetos (por ejemplo, un nivel de referencia puede hacerse corresponder con edades de forma que puedan realizarse comparaciones entre niveles de metabolitos en muestras de sujetos de una cierta edad y niveles de referencia para un estado patológico particular, fenotipo o ausencia del mismo en un cierto grupo de edad). Dichos niveles de referencia también pueden adaptarse a técnicas específicas que se usan para medir niveles de metabolitos en muestras biológicas (por ejemplo, LC-MS, GC-MS, etc.), donde los niveles de metabolitos pueden diferir basándose en la técnica específica que se use.
- Como se usa en el presente documento, el término "célula" se refiere a cualquier célula eucariota o procariota (por ejemplo, células bacterianas tales como *E. coli*, células de levadura, células de mamífero, células de aves, células de anfibio, células vegetales, células de peces y células de insecto), localizadas *in vitro* o *in vivo*.
- Como se usa en el presente documento, el término "procesador" se refiere a un dispositivo que realiza un conjunto de etapas de acuerdo con un programa (por ejemplo, un ordenador digital). Los procesadores, por ejemplo, incluyen Unidades de Procesamiento Central ("CPU"), dispositivos electrónicos o sistemas de recepción, transmisión, almacenamiento y/o manipulación de datos bajo un control programado.
- Como se usa en el presente documento, la expresión "dispositivo de memoria" o "memoria de ordenador" se refiere a cualquier dispositivo de almacenamiento de datos que puede leerse por un ordenador, incluyendo, pero sin limitación, memoria de acceso aleatorio, discos duros, discos magnéticos (flexibles), discos compactos, DVD, cintas magnéticas, memoria flash y similares.
- "Espectrometría de masas" (MS) es una técnica para medir y analizar moléculas, que implica la fragmentación de una molécula diana, después el análisis de los fragmentos basado en sus relaciones de masa/carga para producir un espectro de masas que sirva como "huella molecular". La determinación de la relación de masa/carga de un objeto se realiza por medios de determinación de las longitudes de onda a las que se absorbe energía electromagnética por ese objeto. Hay varios métodos usados comúnmente para determinar la relación entre masa y carga de un ion, midiendo algunos de ellos la interacción de la trayectoria del ion con ondas electromagnéticas, y midiendo otros el tiempo que tarda un ion en desplazarse una distancia dada, o una combinación de ambas cosas. Los datos de estas mediciones de masas de fragmentos pueden buscarse en bases de datos para obtener identificaciones definitivas de moléculas diana. La espectrometría de masas también se usa ampliamente en otras áreas de la química tales como la petroquímica o el control de calidad farmacéutico, entre muchos otros.
- Como se usa en el presente documento, el término "metabolito" indica compuestos orgánicos endógenos que están presentes en la sangre y en extractos obtenidos de la fuente mencionada anteriormente con un peso molecular típicamente por debajo de 1500 Dalton. "Metabólicos", como se entiende dentro del alcance de la presente invención, designa la medición cuantitativa exhaustiva de varios metabolitos (dos mil) mediante métodos tales como, pero sin limitación, espectroscopía de masas, acoplamiento de cromatografía líquida, cromatografía gaseosa y otros métodos de separación, cromatografía con espectroscopía de masas.
- El término "separación" se refiere a la separación de una mezcla compleja en sus proteínas o metabolitos componentes. Las técnicas de separación de laboratorio comunes incluyen electroforesis en gel y cromatografía.
- La expresión "electroforesis capilar" se refiere a una técnica analítica automática que separa moléculas en una solución aplicando voltaje a través de capilares rellenos de tampón. La electroforesis capilar generalmente se usa para separar iones, que se mueven a diferentes velocidades cuando se aplica el voltaje, dependiendo del tamaño y la carga de los iones. Los solutos (iones) se ven como picos según pasan a través de un detector y el área de cada pico es proporcional a la concentración de iones en el soluto, lo cual permite realizar determinaciones cuantitativas de los iones.
- El término "cromatografía" se refiere a un método físico de separación en el que los componentes a separar se distribuyen entre dos fases, una de las cuales es estacionaria (fase estacionaria), mientras que la otra (la fase móvil) se mueve en una dirección definida. Los datos obtenidos con una cromatografía pueden usarse para la manipulación por la presente invención.
- Un "ion" es un objeto cargado formado por la adición de electrones o la retirada de electrones de un átomo.
- Un "espectro de masas" es un gráfico de datos producidos por un espectrómetro de masas, que típicamente contiene valores m/z en el eje x y valores de intensidad en el eje y.
- Un "pico" es un punto en un espectro de masas con un valor de y relativamente alto.
- El término " m/z " se refiere a la cantidad sin dimensión formada dividiendo el número másico de un ion por su número de carga. Durante mucho tiempo se ha denominado la relación "masa a carga".

El término "metabolismo" se refiere a los cambios químicos que se producen dentro de los tejidos de un organismo, incluyendo el "anabolismo" y el "catabolismo". El anabolismo se refiere a la biosíntesis o a la construcción de moléculas y el catabolismo se refiere a la degradación de moléculas.

5 Como se usan en el presente documento, los términos "detectar" o "detección" pueden describir el acto general de descubrir o distinguir o la observación específica de una composición marcada de forma detectable.

Como se usa en el presente documento, el término "fallo clínico" se refiere a un resultado negativo después de un tratamiento de asfixia.

10 Un biomarcador, en este contexto, es una característica que comprende datos de al menos un metabolito que se miden y se evalúan como un indicador de procesos biológicos, procesos patogénicos o respuestas a una intervención terapéutica asociada con asfixia o relacionada con un tratamiento de asfixia. Un biomarcador combinado, como se usa en el presente documento, puede seleccionarse entre al menos dos moléculas endógenas
15 pequeñas y metabolitos.

Descripción detallada de la invención

20 La presente invención se refiere a marcadores de asfixia y su duración/gravedad, así como al efecto de las intervenciones terapéuticas. En realizaciones particulares, la presente invención proporciona metabolitos que están presentes de forma diferencial en la asfixia. Los experimentos realizados durante el transcurso del desarrollo de realizaciones de la presente invención identificaron una serie de metabolitos como metabolitos presentes de forma diferencial en la asfixia frente a la situación normal.

25 La Tabla 2 proporciona metabolitos presentes en plasma, suero u otros fluidos corporales. Los marcadores desvelados encuentran uso como dianas de diagnóstico y terapéuticas.

Aplicaciones de diagnóstico

30 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para diagnosticar asfixia, incluyendo, pero sin limitación, la caracterización del riesgo de asfixia, la fase de asfixia, la duración y gravedad etc., basándose en la presencia de metabolitos específicos de asfixia o sus derivados, precursores, metabolitos, etc. Más adelante se describen métodos de diagnóstico ejemplares.

35 De esta manera, por ejemplo, un método de diagnóstico (o para ayudar al diagnóstico) de si un sujeto tiene asfixia, comprende (1) detectar en al menos una muestra de sangre humana la presencia o ausencia de un nivel diferencial de una pluralidad de compuestos específicos de asfixia que tienen un peso molecular menor de 1.500 Dalton, excepto lactato, donde los compuestos endógenos específicos de asfixia se seleccionan entre los compuestos n.º 1 a n.º 30 indicados en la Tabla 2 y b) diagnosticar la asfixia basándose en la presencia, ausencia o nivel diferencial
40 del metabolito específico de asfixia. Cuando se usa dicho método para ayudar en el diagnóstico de asfixia, los resultados del método pueden usarse junto con otros métodos (o sus resultados) útiles en la determinación clínica de si un sujeto tiene asfixia.

45 Cualquier muestra de mamífero que se sospecha que contiene metabolitos específicos de asfixia se ensaya de acuerdo con los métodos descritos en el presente documento. La muestra es sangre o una fracción de la misma (por ejemplo, plasma, suero).

50 En algunas realizaciones, la muestra del paciente se somete a un procesamiento preliminar diseñado para aislar o enriquecer la muestra con respecto a los metabolitos específicos de asfixia. Para este fin, puede usarse una diversidad de técnicas conocidas para los expertos habituales en la materia incluyendo, pero sin limitación: centrifugación, inmunocaptura; y lisis celular.

55 Los metabolitos pueden detectarse usando cualquier método adecuado incluyendo, pero sin limitación, cromatografía de fase líquida y gaseosa, sola o acoplada a espectrometría de masas (véase, por ejemplo, la sección experimental mostrada más adelante), NMR, inmunoensayos, ensayos químicos, espectroscopía y similares. En algunas realizaciones, se utilizan sistemas comerciales para cromatografía y análisis de NMR.

60 En otras realizaciones, se detectan metabolitos (es decir biomarcadores y derivados de los mismos) usando técnicas de formación de imágenes ópticas tales como espectroscopía de resonancia magnética (MRS), obtención de imágenes por resonancia magnética (MRI), exploraciones CAT, ultrasonidos, formación de imágenes de tejidos basadas en MS o métodos de detección por rayos X (por ejemplo, detección de fluorescencia de rayos x por dispersión de energía).

65 Puede usarse cualquier método adecuado para analizar la muestra biológica con el fin de determinar la presencia, ausencia o nivel o niveles de la pluralidad de metabolitos en la muestra. Los métodos adecuados incluyen cromatografía (por ejemplo, HPLC, cromatografía gaseosa, cromatografía líquida), espectrometría de masas (por

ejemplo, MS, MS-MS), ensayo de inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA), asociación de anticuerpos, otras técnicas inmunoquímicas, reacciones o ensayos bioquímicos o enzimáticos, y combinaciones de los mismos. Además, los niveles de la pluralidad de metabolitos pueden medirse indirectamente, por ejemplo, usando un ensayo que mide el nivel de un compuesto (o compuestos) que se correlaciona con el nivel del biomarcador o biomarcadores que se desean medir.

Los niveles de la pluralidad de metabolitos mencionados pueden determinarse en los métodos de la presente invención. Por ejemplo, en dichos métodos pueden determinarse y usarse los niveles de dos o más metabolitos, tres o más metabolitos, cuatro o más metabolitos, cinco o más metabolitos, seis o más metabolitos, siete o más metabolitos, ocho o más metabolitos, nueve o más metabolitos, diez o más metabolitos, etc., incluyendo una combinación de algunos o todos los metabolitos indicados en el n.º 1 a n.º 30 de la Tabla 2.

La determinación de los niveles de combinaciones de los metabolitos puede permitir una mayor sensibilidad y especificidad en los métodos, tales como el diagnóstico de asfixia y la ayuda en el diagnóstico de asfixia, y puede permitir una mejor diferenciación o caracterización de la asfixia de otros cursos de lesiones cerebrales u otras asfixias que pueden tener metabolitos similares o parcialmente coincidentes con la asfixia (en comparación con un sujeto que no tiene asfixia). Por ejemplo, las relaciones de los niveles de ciertos metabolitos en muestras biológicas pueden permitir una mayor sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de asfixia y ayudar en el diagnóstico de asfixia, y permitir una mejor diferenciación o caracterización de asfixia de otras asfixias u otros trastornos que pueden tener metabolitos similares o parcialmente coincidentes con la asfixia (en comparación con un sujeto que no tiene asfixia).

Análisis de los datos

En algunas realizaciones, se usa un programa de análisis basado en ordenador para traducir los datos de partida generados por el ensayo de detección (por ejemplo, la presencia, ausencia o cantidad de un metabolito específico de asfixia) en datos de valor predictivo para un médico. El médico puede acceder a los datos predictivos usando cualquier medio adecuado. De esta manera, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona la ventaja adicional de que el médico, que probablemente no está entrenado en el análisis de metabolitos, no necesita comprender los datos de partida. Los datos se presentan directamente al médico en su forma más útil. El médico entonces puede utilizar inmediatamente la información para optimizar el cuidado del sujeto.

La presente invención contempla cualquier método capaz de recibir, procesar y transmitir la información hacia y desde los laboratorios que realizan los ensayos, los proveedores de la información, el personal médico y los sujetos. Por ejemplo, en algunas realizaciones de la presente invención, se obtiene una muestra de sangre a partir de un sujeto y se presenta en un servicio de perfilado (por ejemplo, laboratorio clínico en una instalación médica, etc.), localizado en cualquier parte del mundo (por ejemplo, en un país diferente del país en el que reside el sujeto o donde finalmente se usa la información) para generar datos de partida. El sujeto puede acudir a un centro médico para que se le extraiga la muestra y ésta puede enviarse al centro de perfilado, o los sujetos pueden recoger las muestras por sí mismos (por ejemplo, una muestra de plasma) y enviarla directamente a un centro de perfilado. Cuando la muestra comprende la información biológica determinada previamente, la información puede enviarse directamente al servicio de perfilado por el sujeto (por ejemplo, una tarjeta de información que contiene la información puede escanearse por un ordenador y los datos transmitirse a un ordenador del centro de perfilado usando sistemas de comunicación electrónica). Una vez recibida por el servicio de perfilado, la muestra se procesa y se produce un perfil (es decir, perfil metabólico), específico para la información de diagnóstico o pronóstico deseada para el sujeto.

Después se preparan los datos de perfil en un formato adecuado para la interpretación por el médico correspondiente. Por ejemplo, en lugar de proporcionar datos de partida, el formato preparado puede representar un diagnóstico o evaluación del riesgo (por ejemplo, probabilidad de que esté presente asfixia) para el sujeto, junto con recomendaciones para opciones de tratamiento particulares. Los datos pueden presentarse al médico por cualquier método adecuado. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el servicio de perfilado genera un informe que puede imprimirse por el médico (por ejemplo, en el punto de asistencia médica) o presentarse al médico en un monitor de ordenador.

En algunas realizaciones, la información primero se analiza en el punto de asistencia médica o en una instalación regional. Los datos de partida después se envían a una instalación de procesamiento central para el análisis adicional y/o para convertir los datos de partida en información útil para un médico o paciente. La instalación de procesamiento central proporciona la ventaja de la privacidad (todos los datos se almacenan en una instalación central con protocolos de seguridad uniformes), velocidad y uniformidad de análisis de los datos. La instalación de procesamiento central después puede controlar el destino de los datos después del tratamiento del sujeto. Por ejemplo, usando un sistema de comunicación electrónico, la instalación central puede proporcionar datos al médico, al sujeto o a los investigadores.

En algunas realizaciones, el sujeto puede acceder directamente a los datos usando el sistema de comunicación electrónica. El sujeto puede elegir una intervención adicional o asesoramiento basándose en los resultados. En

algunas realizaciones, los datos se usan para uso en investigación. Por ejemplo, los datos pueden usarse para optimizar adicionalmente la inclusión o eliminación de marcadores como indicadores útiles de una condición o estadio particular de una enfermedad.

- 5 Cuando se determina(n) la(s) cantidad(es) o nivel(es) de la pluralidad de metabolitos en la muestra, la(s) cantidad(es) o nivel(es) pueden compararse con niveles de referencia de metabolitos de asfixia, tales como niveles de referencia positivos para asfixia y/o negativos para asfixia, para ayudar en el diagnóstico o para diagnosticar si el sujeto tiene asfixia. Los niveles de la pluralidad de metabolitos en una muestra que corresponde a los niveles de referencia positivos para asfixia (por ejemplo, niveles que son iguales que los niveles de referencia, sustancialmente iguales que los niveles de referencia, superiores y/o inferiores al mínimo y/o máximo de los niveles de referencia, y/o dentro del intervalo de los niveles de referencia) indican un diagnóstico de asfixia en el sujeto. Los niveles de la pluralidad de metabolitos en una muestra que corresponden a los niveles de referencia negativos para asfixia (por ejemplo, niveles que son iguales que los niveles de referencia, sustancialmente iguales que los niveles de referencia, superiores y/o inferiores al mínimo y/o máximo de los niveles de referencia, y/o dentro del intervalo de los niveles de referencia) indican un diagnóstico de ausencia de asfixia en el sujeto. Además, los niveles de la pluralidad de metabolitos que están presentes de forma diferencial (especialmente a un nivel que es estadísticamente significativo) en la muestra en comparación con los niveles de referencia negativos para asfixia, indican un diagnóstico de asfixia en el sujeto. Los niveles de la pluralidad de metabolitos que están presentes de forma diferencial (especialmente a un nivel que es estadísticamente significativo) en la muestra en comparación con los niveles de referencia positivos para asfixia indican un diagnóstico de ausencia de asfixia en el sujeto.

Los niveles de la pluralidad de metabolitos pueden compararse con los niveles de referencia positivos para asfixia y/o negativos para asfixia usando diversas técnicas, incluyendo una comparación sencilla (por ejemplo, una comparación manual) de los niveles de la pluralidad de metabolitos en la muestra biológica con niveles de referencia positivos para asfixia y/o negativos para asfixia. Los niveles de la pluralidad de metabolitos en la muestra biológica también pueden compararse con niveles de referencia positivos para asfixia y/o negativos para asfixia usando uno o más análisis estadísticos (por ejemplo, prueba t, prueba t de Welch, prueba de suma de rangos de Wilcoxon, bosque aleatorio).

Las realizaciones de la presente invención proporcionan ensayos multiplex o en panel que detectan simultáneamente una pluralidad de los marcadores de la presente invención representados en el n.º 1 a n.º 30 de la Tabla 2, solos o en combinación con marcadores de asfixia adicionales conocidos en la técnica. Por ejemplo, en algunas realizaciones, se proporcionan ensayos en panel o ensayos en combinación que detectan 2 o más, 3 o más, 4 o más, 5 o más, 6 o más, 7 o más, 8 o más, 9 o más, 10 o más, 15 o más, 20 o más, 30 o más, 40 o más marcadores en un solo ensayo. En algunas realizaciones, los ensayos son automáticos o de alto rendimiento.

La presente invención se refiere al uso de marcadores indicados en la Tabla 2 (n.º 1 a n.º 30) para el diagnóstico de asfixia y su duración/ gravedad cuando dicho sujeto mamífero es un ser humano, y dicha muestra biológica una muestra de sangre.

En algunas realizaciones, se incluyen marcadores de asfixia adicionales en ensayos múltiples o en panel. Los marcadores se seleccionan por su valor predictivo solos o en combinación con los marcadores metabólicos descritos en el presente documento.

45 Parte experimental

Los siguientes ejemplos se proporcionan para demostrar e ilustrar adicionalmente ciertos aspectos y realizaciones preferidas de la presente invención y no deben considerarse limitantes del alcance de la misma.

50 Analítica general:

Se realizaron análisis de preparación de muestras y metabólicos en BIOCRATES life sciences AG, Innsbruck, Austria. Se usó una plataforma de metabolómica dirigida de alto rendimiento, sensible, muy robusta y de múltiples parámetros que consistía en métodos de análisis de inyección de flujo (FIA)-MS/MS y LC-MS/MS para la cuantificación simultánea de una amplia serie de metabolitos endógenos, particularmente acilcarnitinas, esfingomielinas, hexosas, glicerofosfolípidos, aminoácidos, aminos biogénicas, ácidos biliares, eicosanoides y ácidos orgánicos pequeños (metabolismo de energía) en plasma. Todos los procedimientos (manipulación de muestras, analítica) se realizaron por colaboradores desconocedores de los grupos.

60 *Acilcarnitinas, esfingomielinas, hexosas, glicerofosfolípidos (FIA-MS/MS)*

Para determinar la concentración de acilcarnitinas, esfingomielinas y glicerofosfolípidos en homogeneizados cerebrales y en plasma, se preparó el kit Absolute/DQ p150 (Biocrates Life Sciences AG) como se describe en el protocolo del fabricante. En resumen, se añadieron 10 µl de homogeneizado cerebral al centro del filtro en la placa superior del kit de 96 pocillos, y las muestras se secaron usando un evaporador de nitrógeno (VLM Laboratories). Posteriormente, se añadieron 20 µl de una solución al 5 % de fenil-isotiocianato para la derivatización. Después de

la incubación, las manchas del filtro se secaron de nuevo usando un evaporador. Los metabolitos se extrajeron usando 300 µl de una solución de acetato amónico 5 mM en metanol. Los extractos se obtuvieron por centrifugación en la placa inferior de 96 pocillos profundos seguido de una etapa de dilución con 600 µl de disolvente de proceso de MS del kit. Se realizó un análisis de espectrometría de masas en un instrumento de espectrometría de masas en tándem API4000 QTrap® (Applied Biosystems/MDS Analytical Technologies) equipado con una fuente de ionización de electro-nebulización (ESI) usando el método de adquisición de análisis proporcionado en el kit Absolute/DQ. Se aplicó el método FIA-MS/MS convencional para todas las mediciones con dos inyecciones posteriores de 20 µl (una para el análisis en modo positivo y otra para el análisis en modo negativo). Se usó detección de monitorización de reacción múltiple (MRM) para la cuantificación aplicando el algoritmo de análisis de espectros integrado en el software MetIQ (Biocrates Life Sciences AG). Los valores de concentración para 148 metabolitos (todos los analitos determinados con los kit metabolómicos aparte de los aminoácidos, que se determinaron por un método diferente) obtenidos por calibración interna se exportaron para un análisis estadístico exhaustivo.

Aminoácidos, aminas biogénicas (LC-MS/MS)

Se analizaron cuantitativamente aminoácidos y aminas biogénicas por LC-MS/MS de fase inversa para obtener la separación cromatográfica de metabolitos isobáricos (con los mismos pares de iones por MRM) para la cuantificación individual realizada por calibración externa y mediante el uso de patrones internos. Se necesitan 10 µl de volumen de muestra (plasma, homogeneizado cerebral) para el análisis usando el siguiente procedimiento de preparación de muestras. Se añadieron muestras sobre manchas en filtro situadas en una placa de 96 pocillos solvinert (los patrones internos se pusieron y secaron con nitrógeno previamente), fijadas encima de una placa de 96 pocillos profundos (placa de captura). Se añadieron 20 µl de reactivo de derivatización de fenil-isotiocianato al 5 %. Las muestras derivatizadas se extrajeron después de la incubación por metanol acuoso en la placa de captura. Se analizaron los extractos de muestra por LC-ESI-MS/MS en modo de detección MRM positivo con un instrumento de espectrometría de masas en tándem API4000 QTrap® (Applied Biosystems/MDS Analytical Technologies). Las concentraciones de metabolitos individuales analizadas (software Analyst 1.4.2, Applied Biosystems) se exportaron para un análisis estadístico exhaustivo.

Ácidos biliares (LC-MS/MS)

Se aplicó un método de análisis LC-MS/MS de fase inversa altamente selectivo en modo de detección MRM negativo para determinar la concentración de ácidos biliares en muestras de plasma. Las muestras se extrajeron mediante la técnica de mancha en filtro secada en un formato de placa de 96 pocillos, que es muy adecuado para el análisis de alto rendimiento. Para conseguir una cuantificación de alta precisión, se aplicaron patrones internos y calibración externa. En resumen, se extrajeron patrones internos y un volumen de muestra de 20 µl situados sobre manchas de filtro y simultáneamente se precipitó la proteína con metanol acuoso. Estos extractos de muestra se midieron por LC-ESI-MS/MS con un instrumento de espectrometría de masas en tándem API4000 QTrap® (Applied Biosystems/MDS Analytical Technologies). Los datos de los ácidos biliares se cuantificaron con el software Analyst 1.4.2 (Applied Biosystems) y finalmente se exportaron para un análisis estadístico exhaustivo.

Prostanoides, ácidos grasos oxidados (LC-MS/MS)

Se analizaron prostanoides – un término que resume las prostaglandinas (PG), tromboxanos (TX) y prostaciclina – y metabolitos de ácidos grasos oxidados en extractos de plasma por LC-ESI-MS/MS [Unterwurzacher et al. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46 (11): 1589-1597] y en extractos de homogeneizado cerebral mediante extracción en fase sólida (SPE)-LC-MS/MS en línea [Unterwurzacher et al. *Rapid Commun Mass Spec submitted*] con un instrumento de espectrometría de masas en tándem API4000 QTrap® (Applied Biosystems/MDS Analytical Technologies) en modo de detección MRM negativo. La preparación de la muestra fue la misma para los homogeneizados tanto de plasma como de cerebro. En resumen, a manchas en filtro en una placa de 96 pocillos se le añadieron patrón interno; 20 µl de plasma u homogeneizados de tejido y se extrajeron con metanol acuoso; los extractos individuales después se analizaron. Los datos de los prostanoides y ácidos grasos oxidados se cuantificaron con el software Analyst 1.4.2 (Applied Biosystems) y finalmente se exportaron para el análisis estadístico.

Metabolismo de energía (Ácidos Orgánicos) (LC-MS/MS)

Para el análisis cuantitativo de los intermedios del metabolismo de energía (glicólisis, ciclo de citrato, ruta de pentosa fosfato, ciclo de urea) se usó el método de cromatografía líquida de interacción hidrófila (HILIC)-ESI-MS/MS en modo de detección MRM negativo altamente selectivo. La detección MRM se realizó usando un instrumento de espectrometría de masas en tándem API4000 QTrap® (Applied Biosystems/MDS Analytical Technologies). Se precipitaron las proteínas de un volumen de muestra de 20 µl (plasma, homogeneizado cerebral) y se extrajeron simultáneamente con metanol acuoso en un formato de placa de 96 pocillos. Se usaron patrones internos (relación de patrón externo a interno) y calibración externa para una cuantificación de alta precisión. Los datos se cuantificaron con el software Analyst 1.4.2 (Applied Biosystems) y finalmente se exportaron para el análisis estadístico.

En las Tablas mostradas a continuación, la Tabla 1a y 1b resumen los metabolitos analizados y las abreviaturas respectivas; los glicerofosfolípidos se diferencian adicionalmente con respecto a la presencia de enlaces éster (a) y éter (e) en el resto de glicerol, significando las dos letras (aa, ea, o ee) que la primera y la segunda posición del armazón de glicerol están unidas a un resto de ácido graso, mientras que una sola letra (a o e) indica un enlace con únicamente un resto de ácido graso; por ejemplo, PC_{ea}33:1 denota una fosfatidilcolina plasmalógena con 33 carbonos en las dos cadenas laterales de ácidos grasos y un solo doble enlace en una de ellas.

Ejemplos

Se sometieron lechones a asfixia. Para “imitar” la asfixia en el nacimiento, se expuso la sangre entera a hipoxia sometiendo a los lechones a ventilación con oxígeno al 8 % y CO₂ añadido para conseguir hipercarbia. Se usó hipotensión para producir lesiones isquémicas y se produjeron como resultado de la hipoxia hipercárbica.

Procedimiento experimental:

La National Animal Research Authority, (NARA), aprobó el protocolo experimental. Los animales se cuidaron y se manejaron de acuerdo con las Directrices Europeas para el Uso de Animales Experimentales. El Consejo Noruego para Investigación Animal aprobó el protocolo experimental. Los animales se cuidaron y se manejaron de acuerdo con las Directrices Europeas para el Uso de Animales Experimentales, certificado por FELASA (Federación de la Asociación Científica Europea de Animales de Laboratorio). En el estudio se incluyeron treinta y cuatro cerdos Noroc recién nacidos (LYxLD) (de 12–36 h de edad). Además, se tenía un grupo de referencia que consistía en 6 cerdos recién nacidos que se sometieron a todos los procedimientos.

Preparación quirúrgica y anestesia

La anestesia se indujo administrando Sevofluran 5 % (Sevorane, Abbott); se canuló una vena de la oreja, los lechones recibieron pentobarbital sódico 15 mg/kg y Fentanyl 50 µg/kg por vía intravenosa como una inyección en embolada. Los lechones se intubaron por vía oral y después se pusieron sobre su lomo y se lavaron para realizar procedimientos estériles. La anestesia se mantuvo por infusión continua de Fentanyl (50 µg · kg⁻¹ h⁻¹) y Midazolam (0,25 mg · kg⁻¹ h⁻¹) en mezclas, dando 1 ml/kg/h para cada fármaco aplicado por una bomba de infusión IVAC P2000. Cuando fue necesario, se añadió una embolada de Fentanyl (10 µg/kg), Midazolam (1 mg/kg) o Pentobarbital (2,5 mg/kg) (definiéndose la necesidad de la medicación como estremecimiento, activación en el respirador, aumento de tono evaluado por movimientos pasivos de las extremidades, aumento de la presión sanguínea y/o pulso). Se administró una infusión IV continua (Salidex: solución salina al 0,3 % y glucosa al 3,5 %, 10 ml · kg⁻¹ · h⁻¹) hasta la hipoxia y a partir de 15 minutos después del inicio de la resucitación y a lo largo de todo el experimento.

Los lechones se ventilaron con un ventilador controlado por presión (Babylog 8000+; Drägerwerk, Lübeck, Alemania). Se consiguieron la normoventilación (tensión arterial de dióxido de carbono (PaCO₂) 4,5–5,5 kPa) y un volumen tidal de 6-8 ml/kg ajustando la presión de inspiración máxima o el ritmo de ventilación. El ritmo de ventilación fue de 15-40 respiraciones/min. A lo largo de todo el experimento, se mantuvo constante el tiempo de inspiración de 0,4 s y una presión espiratoria final positiva de 4,5 cm de H₂O. La fracción inspirada de O₂ y el valor tidal final de CO₂ se controló de forma continua (Datex Normocap Oxy; Datex, Helsinki, Finlandia).

La arteria femoral izquierda se canuló con catéteres de polietileno (Porex PE-50, diámetro interno 0,58 mm; Porex Ltd Hythe, Kent, Reino Unido). La presión sanguínea arterial media (MABP) se midió continuamente en la arteria femoral izquierda usando sistemas MP150-CE de BioPac. La temperatura rectal se mantuvo entre 38,5 y 39,5 °C con una manta calefactora y una lámpara de calor radiante. Se dejó una hora de estabilización después de la cirugía. Al final del experimento, a los lechones se les administró una sobredosis de 150 mg/kg de pentobarbital por vía intravenosa.

(Enucleación del ojo a 15 (30 Gr 3) y 60 min)

Protocolo experimental:

Se consiguió hipoxemia por ventilación con una mezcla de gas de O₂ al 8 % en N₂ hasta que la presión sanguínea arterial media se redujo a 20 mm Hg o el exceso de base (BE) alcanzó -20 mM. Se añadió CO₂ durante la hipoxemia con la intención de conseguir una PaCO₂ de 8,0 - 9,5 kPa, para imitar la asfixia perinatal. Antes de iniciar la resucitación, los lechones hipóxicos se distribuyeron aleatoriamente en bloques para la resucitación con oxígeno al 21 % o al 100 % durante 15 min y después ventilación con aire ambiente durante 45 min (grupos 1 y 2), o para recibir oxígeno al 100 % durante 60 min (grupo 3). Después de iniciar la reoxigenación, los lechones se mantuvieron normocápnicos (PaCO₂ 4,5 - 5,5 kPa). A lo largo de todo el experimento, hubo una vigilancia continua de las mediciones de presión sanguínea, saturación, pulso, temperatura y gases en sangre. La hemoglobina se midió en un HemoCue Hb 201+ (HemoCue AB, Angelholm, Suecia) en el punto inicial y al final. El estado ácido/base arterial corregido con respecto a la temperatura y la glucosa se midieron regularmente a lo largo del experimento en un Blood Gas Analyzer 860 (Ciba Corning Diagnostics, Midfield, Mass., Estados Unidos). Se extrajeron muestras de sangre para Metabolomics antes de iniciar la hipoxia, al final de la hipoxia y 60 min después de iniciar la

reoxigenación, y se manipularon de acuerdo con el protocolo de Biocrates. Se prepararon plasma o suero de acuerdo con un protocolo estándar y después se almacenaron a menos 70 °C hasta el análisis posterior. Todas las muestras de sangre obtenidas del catéter de la arteria femoral se reemplazaron por solución salina a 1,5 veces el volumen extraído. Una hora después del final de la hipoxia, los animales recibieron una sobredosis de pentobarbital (150 mg/kg iv). El personal del estudio y el personal del laboratorio desconocían el porcentaje de oxígeno administrado por resucitación.

Analítica:

El perfil de metabolitos establecidos como diana por ESI MS/MS se realizó en Biocrates Life Sciences, Austria. La técnica se describe con detalle por la patente de Estados Unidos 20070004044 (accesible online en <http://www.freepatentsonline.com/20070004044.html>). En resumen, se usa un esquema de perfilado dirigido para seleccionar cuantitativamente metabolitos de molécula pequeña conocidos usando monitorización de reacción múltiple, pérdida neutra y exploraciones de iones precursores. La cuantificación de los metabolitos de la muestra biológica se consigue por referencia a patrones internos apropiados. El método ha resultado estar de acuerdo con el título 21 del Código de Regulaciones Federales, parte 11, y se ha usado en el pasado en diferentes aplicaciones académicas e industriales (2, 17). Se usó un método LC-MS/MS e inyección de flujo metabolómico dirigida de alto rendimiento sensible, muy robusta y multiparamétrica, para la cuantificación simultánea de intermedios endógenos, particularmente aminoácidos, aminos biogénicas, acilcarnitinas, esfingomielinas, hexosas, glicerofosfolípidos, ácidos orgánicos pequeños y eicosanoides en muestras cerebrales, lo que permitió la determinación de una amplia serie de analitos diana. Todos los procedimientos (manipulación de muestras, analíticas) se realizaron por colaboradores desconocedores de los grupos.

Determinación y cuantificación de oxisteroles en muestras biológicas por LC-MS/MS

Los oxisteroles se determinan por HPLC-espectrómetro de masas en tándem (HPLC-API-MS/MS) en modo de detección positiva usando un modo de reacción múltiple (MRM).

Se pusieron muestras de 20 µl, calibradores o mezcla de patrón interno en una placa de captura y se precipitaron las proteínas por la adición de 200 µl de acetonitrilo y centrifugación. Se transfirieron 180 µl de los sobrenadantes apropiados a una nueva placa de filtro con manchas de filtro de 7 mm y se secaron bajo una corriente de nitrógeno. Los analitos se hidrolizaron por la adición de 100 µl de KOH 0,35 M en EtOH al 95 % seguido de una incubación de 2 h en la oscuridad. La mezcla de reacción se secó y se lavó tres veces con 200 µl de agua. Los oxisteroles se extrajeron con 100 µl de MeOH acuoso al 90 %. Se inyectaron 20 µl de la muestra extraída en el sistema de HPLC-MS/MS. La separación cromatográfica y la detección se realizan usando una columna de HPLC Zorbax Eclipse XDB C18, 150 x 2,0 mm, 3,5 µm a un caudal de 0,3 ml/min seguido de ionización de electronebulización en el espectrómetro de masas en tándem API4000. Para la cuantificación, se usó el software Analyst Quantitation de Applied Biosystems.

Análisis estadístico:

Todos los cálculos estadísticos se han realizado usando el software estadístico R (R: A Language and Environment for Statistical Computing, R Development Core Team, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2008, ISBN 3-900051-07-0).

Los analitos que se detectaron en al menos el 15 % de las muestras se seleccionaron para análisis adicionales dando como resultado una lista de 213 compuestos/metabolitos junto con 28 sumas y relaciones de compuesto/metabolito conocidas (Tabla 2).

Los datos metabólicos están censurados por el lado izquierdo debido a que el umbral de los datos del espectrómetro de masas hace que no se detecten algunos picos/señales. Por una combinación de dinamismo de rutas metabólicas, interacción molecular de muestras complejas y eficacia global del protocolo analítico, el reemplazo de datos ausentes por medio de un algoritmo multivariante se prefiere a una imputación ingenua por un valor pre-especificado similar tal como, por ejemplo, cero. En este caso, las concentraciones de metabolito ausentes se reemplazan por el valor medio de las 6 muestras más parecidas a aquella en la que está ausente la medición (impute: imputation for microarray data, Hastie T., Tibshirani R., Narasimhan B. y Chu G., R, versión del paquete 1.14.0).

A excepción de la determinación del cambio en veces (FC), todos los análisis estadísticos se realizan sobre datos preprocesados - es decir, transformados en logaritmos. Se usa la función gls en el paquete nlme (nlme: Linear and Nonlinear Mixed Effects Models, Pinheiro J., Bates D., DebRoy S., Sarkar D. y the R Core team, 2008, R, versión del paquete 3.1-90) para calcular los modelos lineales que especifican dentro del grupo de tratamiento la estructura de heteroscedasticidad y en caso contrario los parámetros por defecto. Los valores de p resultantes se ajustan por el método descrito en Benjamini and Hochberg (Benjamini Y. and Hochberg Y., Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing, Journal of the Royal Statistical Society Series B, 1995, 57, 289-300) conduciendo a los denominados valores de q.

Los resultados para comparar la asfixia con ausencia de asfixia se proporcionan en la Tabla 2. Los resultados de las

comparaciones SA (inicio de la asfisia) vs. EA (final de la asfisia) y EA vs ER (final de la resucitación) se presentan en las Figuras 1 a 3, donde se establece un valor de q umbral de 0,001 para seleccionar analitos. Los cambios en veces representados se calculan a partir de la concentración original de relación media entre dos puntos de tiempo y se presentan como cambios en comparación con el grupo de control (valores positivos) o con el grupo tratado (valores negativos).

Las propiedades de sensibilidad/especificidad de un clasificador que comprende un analito o una combinación de analitos se resumen en términos de área bajo la curva (AUC) de características operativas del receptor. La función colAUC (caTools: Tools: moving window statistics, GIF, Base64, ROC AUC, etc., Tuszynski J., 2008, R, versión del paquete 1.9) se usa para calcular y representar curvas ROC. El comportamiento de marcadores individuales, así como de combinaciones de marcadores se evalúa por clasificación mediante bosque aleatorio a través del paquete R aportado de bosque aleatorio (Classification and Regression by randomForest, Liaw A. and Wiener M., R News, 2002 2(3): 18-22). Las capacidades predictivas de los modelos se calculan usando el método *bootstrap* estratificado (B=20) que se repitió 5 veces para obtener una estimación de comportamiento y su varianza asociada (FIEmpro: Flow Injection Electrospray Mass Spectrometry Processing: data processing, classification modelling and variable selection in metabolite fingerprinting, Beckmann M., Enot D. and Lin W., 2007, R versión del paquete 1.1-0).

En la Tabla 2, los analitos y metabolitos individuales (cuya detección parcialmente no está incluida por los métodos de acuerdo con la presente invención) se clasifican de acuerdo con su poder discriminativo en términos de AUC para distinguir la asfisia de la ausencia de asfisia. Además, se proporcionan valores de p , valores de q (es decir, valores de p ajustados) y cambios en veces. Si se desea información adicional, véanse también las Figs. 1-3.

Debido al alto poder predictivo para distinguir entre asfisia y ausencia de asfisia de varios analitos y metabolitos considerados individualmente (véase la Tabla 2), que se confirma por el análisis de componentes principales (PCA) con y sin los 30 metabolitos clasificados como superiores (véanse las Figs. 4a y 4b), se emplea una estrategia hacia atrás (*backward*) para decidir sobre una subserie de características óptimas. Se construyen modelos sucesivos mediante la eliminación iterativa de metabolitos de acuerdo con una puntuación de relevancia calculada por medio de una prueba t ; es decir, mediante un denominado método filtro/ranker. En cada etapa, la precisión de la clasificación se calcula por *bootstrapping* (véase la Fig. 4c).

Además, las curvas de características operativas del receptor (ROC) representadas en la Fig. 5 proporcionan pruebas de que la combinación de un metabolito predictivo (por ejemplo, Leu) de la Tabla 1 con un parámetro clínico individual (por ejemplo, el ritmo cardiaco) proporciona una forma de aumentar la sensibilidad y especificidad para distinguir la asfisia de la ausencia de asfisia.

Para evaluar la duración de la hipoxia, se usan modelos de regresión (como se ha descrito anteriormente). En la Tabla 4 se proporciona una lista completa de los resultados. En la Fig. 6 se representa la duración de hipoxia real frente a la ajustada que implica el marcador usado comúnmente lactato (asteriscos grises), la relación Gly/BCAA y una combinación de tres parámetros metabolómicos. Como los resultados de la Fig. 6 demuestran, el poder predictivo de la relación Gly/BCAA y la combinación de tres parámetros metabolómicos claramente es mayor que la del lactato. En particular, la combinación de los tres parámetros metabolómicos conduce a un ajuste casi perfecto de la duración de la hipoxia.

Para probar la eficacia de la reoxigenación, se seleccionaron tres grupos de animales después de inducir asfisia experimentalmente como se ha descrito anteriormente:

- Grupo 1: 21 % O_2 , 15 min
- Grupo 2: 100 % O_2 , 15 min, seguido de 45 min con 21 % O_2
- Grupo 3: 100 % O_2 , 60 min.

Los análisis de regresión se continuaron por análisis post hoc usando el método de diferencia significativa honesta de Tukey. Los resultados de la Tabla 5, por ejemplo, indican que las relaciones de concentración C10:2 en el grupo 3 son significativamente mayores que en el grupo 1 y que las relaciones de concentración C3 son significativamente mayores en el grupo 2 que en el grupo 1 (véanse las Figs. 7a y 7b, Tabla 5). Sin conseguir un significado estadístico adecuado, el comportamiento de C3 puede prolongarse a varios compuestos análogos a C3 parcialmente debido a un grado relativo de correlación entre concentraciones y/o relación metabólica. En la Tabla 5 se proporciona una lista de todos los resultados de los análisis post hoc.

Finalmente, se realizan análisis discriminantes lineales (LDA). Debido al pequeño tamaño de muestra (de 7 a 10 lechones por grupo), se examinan modelos que incluyen no más de dos características para limitar el sobreajuste y, por consiguiente, evitar la interpretación excesivamente optimista. Los modelos se comparan de acuerdo con el *bootstrap* .632+, la precisión (con B=20) se promedia en 5 ensayos independientes. Las precisiones de los clasificadores construidos usando sólo C10:2 o sólo C3 son del 58 % y 48 % respectivamente. Estas precisiones pueden aumentarse a un 73 % combinando C3 y C10:2. Estos resultados demuestran que las combinaciones de analitos ofrecen una descripción significativa de diferencias en el grupo de resucitación con una mayor potencia discriminativa que los analitos individuales.

Tabla 1a: nombre común y sistemático de compuestos

Código BC	Nombre común	Nombre sistemático
Suc.EM	Ácido succínico (succinato)	Ácido butanodioico
Lac.EM	Lactato	Ácido propanoico, 2-hidroxi-
C4.K1	Butirilcarnitina / Isobutirilcarnitina	3-butaniloiloxi-4-trimetilamonio-butanoato (L)
Fum.EM	Ácido fumárico	Ácido 2-butenodioico (E)-N-(3-alfa,7-alfa,12-alfa-trihidroxicolan-24-oi)glicina
GCA.BA	Ácido glicocólico	
C16:2.K1	Hexadecadienoilcarnitina	La longitud de la cadena y el número de dobles enlaces se determina por la masa medida, pero no se especifica la posición y la isomería cis-trans de los dobles enlaces (generalmente los dobles enlaces son cis)
Putrescine.K2	Putrescina	Putrescina (1,4-butanodiamina)
Glu/Gln		
C16:1.K1	Hexadecenoilcarnitina [Palmitoleilcarnitina]	La longitud de la cadena y el número de dobles enlaces se determina por la masa medida, pero no se especifica la posición y la isomería cis-trans de los dobles enlaces (generalmente los dobles enlaces son cis)
C10:2.K1	Decadienoilcarnitina	La longitud de la cadena y el número de dobles enlaces se determina por la masa medida, pero no se especifica la posición y la isomería cis-trans de los dobles enlaces (generalmente los dobles enlaces son cis)
TCDCA.BA	Ácido tauroquenodesoxicólico	Ácido etanosulfónico, 2-(((3alfa,5beta,7alfa)-3,7-dihidroxi-24-oxocolan-24-il)amino)-
GCDCA.BA	Ácido glicoquenodesoxicólico	Glicina, N-((3alfa,5beta,7alfa)-3,7-dihidroxi-24-oxocolan-24-il)-
Spermidine.K2	Espermidina	1,4-butanodiamina, N-(3-aminopropil)-
C18:2.K1	Octadecadienoilcarnitina [Linoleilcarnitina]	La longitud de la cadena y el número de dobles enlaces se determina por la masa medida, pero no se especifica la posición y la isomería (Z)-(E) de dobles enlaces
CA.BA	Ácido cólico	Ácido colan-24-oico, 3,7,12-trihidroxi-
C5.K1	Isovalerilcarnitina / 2-metilbutirilcarnitina/ valerilcarnitina	(3alfa,5beta,7alfa,12alfa)- 3 ácidos grasos C5 con la misma masa que restos (ramificado / no ramificado)
Spermine.K2	Espermina	1,4-Butanodiamina, N,N'-bis(3-aminopropil)-
Pyr + OAA.EM	Piruvato + Oxaloacetato	
C5:1-DC.K1	Triglicilcarnitina / 3-metil-Crotonilcarnitina	2 ácidos grasos C5 con un doble enlace como restos
C3.K1	Propionilcarnitina	Propionilcarnitina
Lys.K2	Lisina	L-Lisina
alpha-KGA.EM	Ácido alfa-cetoglutárico	Ácido pentanodioico, 2-oxo
C18:1.K1	Octadecenoilcarnitina [Oleilcarnitina]	La longitud de la cadena y el número de dobles enlaces se determina por la masa medida, pero no se especifica la posición y la isomería cis-trans de los dobles enlaces (generalmente los dobles enlaces son cis)
C14:2.K1	Tetradecadienoilcarnitina	La longitud de la cadena y el número de dobles enlaces se determina por la masa medida, pero no se especifica la posición y la isomería cis-trans de los dobles enlaces (generalmente los dobles enlaces son cis)
Asp/Asn		
Putrescine/Orn		
Gln.K2	Glutamina	L-Glutamina
UDCA.BA	Ácido ursodesoxicólico	Ácido colan-24-oico, 3,7-dihidroxi-, (3alfa,5beta,7beta)-
PC ae C40:3.K1		Glicerofosfolina con composición química estimada (2 restos)

ES 2 595 205 T3

Código BC	Nombre común	Nombre sistemático
Serotonin.K2 Orn/Cit	Serotonina	indol-5-ol, 3-(2-aminoetil)-
Ala.K2	Alanina	L-Alanina
C14.K1	Tetradecanoilcarnitina	Requisito: ácido graso no ramificado: sólo es posible el ácido mirístico (CAS-n.º: 544-63-8)
Ala/BCAA		
His.K2	Histidina	L-Histidina
lysoPC a C16:0.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (1 resto acilo)
lysoPC a C17:0.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (1 resto acilo)
C12.K1	Dodecanoilcarnitina [Laurilcarnitina]	Requisito: ácido graso no ramificado: sólo es posible el ácido laúrico (CAS-n.º: 143-07-7)
Pro.K2	Prolina	L-Prolina
Serotonin/Trp	Serotonina/Triptófano	
C14:2-OH.K1	3-Hidroxitetradecadienoilcarnitina	La longitud de la cadena y el número de dobles enlaces se determina por la masa medida, pero no se especifica la posición del grupo OH y la posición de la isomería cis-trans de los dobles enlaces
Glu.K2	Glutamato	Ácido L-Glutámico
C16:2-OH.K1	3-hidroxihexadecadienoilcarnitina	La longitud de la cadena y el número de dobles enlaces se determina por la masa medida, pero no se especifica la posición del grupo OH y la posición de la isomería cis-trans de los dobles enlaces
Histamine.K2	Histamina	2-imidazol-4-etilamina
PC ae C30:0.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (2 restos)
C14:1.K1	Tetradecenoilcarnitina [Miristoleilcarnitina]	La longitud de la cadena y el número de dobles enlaces se determina por la masa medida, pero no se especifica la posición y la isomería cis-trans de los dobles enlaces (en general los dobles enlaces son cis)
SumLyso		
Phe.K2	Fenilalanina	L-fenilalanina
lysoPC a C18:0.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (1 resto acilo)
PC aa C42:4.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (2 restos acilo)
PC ae C38:4.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (2 restos)
PC aa C40:3.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (2 restos acilo)
AA.PA	Ácido Araquidónico	Ácido 5,8,11,14-eicosatetraenoico,
C5:1.K1	Tigililcarnitina / 3-Metilcrotonilcarnitina	2 ácidos grasos C5 (todo-Z)-con un doble enlace como restos
Met-SO.K2	Metionina-sulfóxido	Ácido butírico, 2-amino-4-(metilsulfinil)-
Spermine/Spermidine		
C16+C18/C0		
C16.K1	Hexadecanoilcarnitina [Palmitoilcarnitina]	Palmitoilcarnitina (requisito: ácido graso no ramificado)
lysoPC a C16:1.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (1 resto acilo)
PC aa C40:4.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (2 restos acilo)
Asn.K2	Asparagina	L-Asparagina
C9.K1	Nonanoilcarnitina [Pelargonilcarnitina]	Nonanoilcarnitina (requisito: ácido graso no ramificado)
PC ae C42:5.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (2 restos)
C6 (C4:1-DC).K1	Hexanoilcarnitina [Caproilcarnitina]	La masa de los restos posibles: ácido caproico y ácido fumárico es similar (116.1)

ES 2 595 205 T3

Código BC	Nombre común	Nombre sistemático
PC aa C40:6.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (2 restos acilo)
Val.K2	Valina	L-Valina
SumSFA		
PC ae C40:5.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (2 restos)
PC ae C42:4.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (2 restos)
PC ae C40:6.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (2 restos)
Leu.K2	Leucina	L-Leucina
C2.K1	Acetilcarnitina	1-Propanaminio, 2-(acetiloxi)-3-carboxi-N,N,N-trimetil-, sal interna
PC aa C40:5.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (2 restos acilo)
PC ae C42:3.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (2 restos)
PC ae C40:4.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (2 restos)
Asp.EM	Ácido aspártico	Ácido L-aspártico
CDCA.BA	Ácido quenodesoxicólico	Ácido colan-24-oico, 3,7-dihidroxi-, (3alfa,5beta,7alfa)-
PC aa C38:6.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (2 restos acilo)
SM (OH) C16:1.K1	Hidroxiesfingomielina con resto acilo, suma C16:1	Hidroxiesfingomielina con composición química estimada
PC ae C38:5.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (2 restos)
C18:1-OH.K1	3-hidroxiocetadecenoilcarnitina [3-hidroxiocetadecenoilcarnitina]	La longitud de la cadena y el número de dobles enlaces se determina por la masa medida, pero no se especifica la posición del grupo OH y la posición de la isomería cis-trans del doble enlace
Orn/Arg		
C16:1-OH.K1	3-hidroxihexadecenoilcarnitina [3-hidroxihexadecenoilcarnitina]	La longitud de la cadena y el número de dobles enlaces se determina por la masa medida, pero no se especifica la posición del grupo OH y la posición de la isomería cis-trans de los dobles enlaces
C18.K1	Octadecanoilcarnitina [Estearilcarnitina]	Estearilcarnitina (requisito: ácido graso no ramificado)
PC aa C36:6.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (2 restos acilo)
SM C26:1.K1		Hidroxiesfingomielina con composición química estimada
PC aa C42:5.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (2 restos acilo)
C14:1-OH.K1	3-hidroxitetradecenoilcarnitina [3-hidroxitetradecenoilcarnitina]	La longitud de la cadena y el número de dobles enlaces se determina por la masa medida, pero no se especifica la posición y la isomería cis-trans de los dobles enlaces (generalmente los dobles enlaces son cis)
PC aa C38:4.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (2 restos acilo)
SumPC+Lyso		
PC ae C36:4.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (2 restos)
Hex.EM	Hexosa	Suma de aldohexosas y cetoheptosas
LCA.BA	Ácido litocólico	Ácido colan 24 oico, 3-hidroxi-, (3alfa,5beta)-
PC aa C36:4.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (2 restos)
SumPC		
SumPUFA		
PC aa C40:2.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (2 restos acilo)

ES 2 595 205 T3

Código BC	Nombre común	Nombre sistemático
Met.K2	Metionina	L-Metionina
PC ae C38:3.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (2 restos)
PC ae C32:2.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (2 restos)
Cit.K2	Citrulina	L-citrulina (L-Ornitina, N5-(aminocarbonil)-)
PC ae C30:1.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (2 restos)
PC ae C42:2.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (2 restos)
Kyn/Trp		
Orn.K2	Ornitina	L-Ornitina
PC ae C38:6.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (2 restos)
lysoPC a C20:4.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (1 resto acilo)
PC ae C40:1.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (2 restos)
Asp.K2	Aspartato	ácido L-aspártico
PC aa C30:2.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (2 restos acilo)
PC aa C28:1.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (2 restos acilo)
Gly/BCAA		
PC aa C38:5.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (2 restos acilo)
PC ae C34:1.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (2 restos)
PC aa C38:3.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (2 restos acilo)
C16-OH.K1	3-hidroxihexadecanolicarnitina [3-hidroxipalmitoilcarnitina]	La longitud de la cadena se determina por la masa medida, pero no se especifica la posición del grupo OH
SM (OH) C14:1.K1		Hidroxiesfingomielina con composición química estimada
PC ae C44:4.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (2 restos)
PC ae C38:1.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (2 restos)
SumSM		
SumMUFA		
PC ae C40:2.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (2 restos)
lysoPC a C24:0.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (1 resto acilo)
OH-Kyn.K2	Hidroxikinurenina	3-Hidroxikinurenina
SM (OH) C22:1.K1		Hidroxiesfingomielina con composición química estimada
PC ae C32:1.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (2 restos)
SM C16:1.K1		La longitud de la cadena y el número de dobles enlaces se determina por la masa medida, pero no se especifica la posición y la isomería cis-trans de los dobles enlaces (generalmente los dobles enlaces son cis)
PC ae C30:2.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (2 restos)
Ala/Lys		
Tyr.K2	Tirosina	L-Tirosina
PC ae C34:0.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (2 restos)

ES 2 595 205 T3

Código BC	Nombre común	Nombre sistemático
PC ae C36:0.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (2 restos)
SM (OH) C22:2.K1		Hidroxiesfingomielina con composición química estimada
lysoPC a C28:0.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (1 resto acilo)
C12:1.K1	Dodecenoilcarnitina	La longitud de la cadena y el número de dobles enlaces se determina por la masa medida, pero no se especifica la posición y la isomería cis-trans de los dobles enlaces (generalmente los dobles enlaces son cis)
PC aa C34:4.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (2 restos acilo)
SM C26:0.K1	Esfingomielina con resto acilo, suma C26:0	Esfingomielina con composición química estimada
SM (OH) C24:1.K1	Hidroxiesfingomielina con resto acilo, suma C24:1	Hidroxiesfingomielina con composición química estimada
SM C16:0.K1	Esfingomielina con resto acilo, suma C16:0	Esfingomielina con composición química estimada
Ile.K2	Isoleucina	L-Isoleucina
C5-DC (C6-OH).K1		Acilcarnitina con composición estimada; la masa de 2 posibles restos es similar
PC aa C38:0.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (2 restos acilo)
PC aa C34:2.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (2 restos acilo)
Cit/Arg Ser.K2	Serina	L-Serina
PC ae C36:5.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (2 restos)
PC ae C34:2.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (2 restos)
PC ae C36:3.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (2 restos)
C3-OH.K1	Hidroxiopropionilcarnitina	La longitud de la cadena se determina por la masa medida, pero no se especifica la posición de grupo OH
PC ae C42:1.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (2 restos)
H1.K1		Suma de aldohexosas y cetoheptosas
PC ae C36:2.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (2 restos)
SM C22:3.K1	Esfingomielina con resto acilo, suma C22:3	Esfingomielina con composición química estimada
SM C24:1.K1	Esfingomielina con resto acilo, suma C24:1	Esfingomielina con composición química estimada
C4-OH (C3-DC).K1	3-hidroxiibutirilcarnitina	Acilcarnitina con composición estimada: la masa de 2 posibles restos es similar
PC aa C40:1.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (2 restos acilo)
PC aa C32:3.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (2 restos acilo)
PC aa C42:1.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (2 restos acilo)
PC aa C36:5.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (2 restos acilo)
PC aa C42:6.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (2 restos acilo)
DHA.PA	Ácido docosahexaenoico	Ácido 4,7,10,13,16,19-docosahexaenoico, (todo Z)
SM C20:2.K1	Esfingomielina con resto acilo, suma C20:2	Esfingomielina con composición química estimada
C4:1.K1	Butenoilcarnitina	La longitud de la cadena se determina por la masa medida, pero no se especifica la posición del doble enlace

ES 2 595 205 T3

Código BC	Nombre común	Nombre sistemático
SM C24:0.K1	Esfingomielina con resto acilo, suma C24:0	Esfingomielina con composición química estimada
PC ae C38:0.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (2 restos)
Kyn/OHKyn Arg.K2	Arginina	L-Arginina
DMA total.K2 PC aa C34:3.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (2 restos acilo)
PC ae C38:2.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (2 restos)
PUFA/MUFA PC aa C42:0.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (2 restos acilo)
SM C18:1.K1		Esfingomielina con composición química estimada
PC aa C32:2.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (2 restos)
lysoPC a C18:2.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (1 resto acilo)
PC ae C44:3.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (2 restos)
PC ae C40:0.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (2 restos)
Xle.K2	Leucina + Isoleucina	
PC aa C24:0.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (2 restos acilo)
PC aa C38:1.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (2 restos acilo)
SM C18:0.K1		Esfingomielina con composición química estimada
PC aa C42:2.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (2 restos acilo)
lysoPC a C20:3.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (1 resto acilo)
PC ae C36:1.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (2 restos)
C3:1.K1	Propenoilcarnitina	
lysoPC a C18:1.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (1 resto acilo)
C8:1.K1	Octenoilcarnitina	La longitud de la cadena y el número de dobles enlaces se determina por la masa medida, pero no se especifica la posición y la isomería cis-trans de los dobles enlaces (en general los dobles enlaces son cis)
C8.K1	Octanoilcarnitina [Caprililcarnitina]	
PC aa C30:0.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (2 restos acilo)
PC ae C44:5.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (2 restos)
lysoPC a C14:0.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (1 resto acilo)
Creatinine.K2	Creatinina	4H-imidazol-4-ona, 2-amino-1,5-dihidro-1-metil-
C0.K1	Carnitina (libre)	Hidróxido de (3-carboxi-2-hidroxiopropil)trimetilamonio, sal interna
Thr.K2	Treonina	L-treonina (ácido (2S,3R)-2-amino-3-hidroxi-butanoico)
Phe/Tyr Gly.K2	Glicina	Glicina
PC aa C26:0.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (2 restos acilo)
C5-OH (C3-DC-M).K1	3-Hidroxiisovalerilcarnitina / 3-hidroxi-2-metilbutirilo	Acilcarnitina con composición estimada: la masa de 2 posibles restos es similar
PC aa C34:1.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (2 restos acilo)

ES 2 595 205 T3

Código BC	Nombre común	Nombre sistemático
lysoPC a C28:1.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (1 resto acilo)
Met-SO/Met C10:1.K1	Decenoilcarnitina	La longitud de la cadena y el número de dobles enlaces se determina por la masa medida, pero no se especifica la posición y la isomería cis-trans de los dobles enlaces (en general los dobles enlaces son cis)
PC aa C36:0.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (2 restos acilo)
SDMA.K2	Dimetilarginina Simétrica	N,N'-dimetil-L-arginina
Trp.K2	Triptófano	L-triptófano
PC ae C34:3.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (2 restos)
PC aa C36:2.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (2 restos acilo)
PC aa C36:1.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (2 restos acilo)
Kyn.K2	Kinurenina	Ácido alfa-2-diamino-gamma-oxobencenobutírico
PC aa C32:1.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (2 restos)
C7-DC.K1	Pimelilcarnitina	
SDMA/ADMA		
PUFA/SFA		
Arg.EM	Arginina	L-Arginina
PC aa C36:3.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (2 restos acilo)
13S-HODE.PA	Ácido 13(S)-hidroxi-9Z,11E-octadecadienoico	
PC ae C44:6.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (2 restos)
lysoPC a C6:0.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (1 resto acilo)
ADMA.K2	Dimetilarginina asimétrica	N,N-dimetil-L-arginina
PC aa C32:0.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (2 restos)
SumSMOH/SumSM		
MUFA/SFA		
PC ae C42:0.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (2 restos)
C6:1.K1	Hexenoilcarnitina	La longitud de la cadena y el número de dobles enlaces se determina por la masa medida, pero no se especifica la posición y la isomería cis-trans de los dobles enlaces (generalmente los dobles enlaces son cis)
lysoPC a C26:1.K1		Glicerofosfocolina con composición química estimada (1 resto acilo)
C12-DC.K1	Dodecanodioilcarnitina	
C10.K1	Decanoilcarnitina [Caprilcarnitina] (Fumarilcarnitina)	La longitud de la cadena se determina por la masa medida, la condición de ácido graso no ramificado: ácido cáprico como resto Glicerofosfocolina con composición química estimada (1 resto acilo)
lysoPC a C26:0.K1		

Tabla 1b: Números CAS y especies de compuestos con la misma estructura

Código BC	Número de registro CAS	Especies con la misma estructura:
Suc.EM	110-15-6	
Lac.EM	50-21-5	Ácido (s)-2-hidroxi-propanoico, N.º CAS:79-33-4; Ácido (r)-2-hidroxi-propanoico, N.º CAS: 10326-41-7
C4.K1	25576-40-3	3-butanoiloxi-4-trimetilamonio-butanoato (D) N.º CAS: 25518-46-1

ES 2 595 205 T3

Código BC	Número de registro CAS	Especies con la misma estructura:
Fum.EM	110-17-8	Ácido (Z)-2-Butenodioico (ácido maleico), N.º CAS: 110-16-7
GCA.BA	475-31-0	
C16:2.K1	110-60-1	
Putrescina.K2		
Glu/Gln	516-35-8	Ácido tauroursodesoxicólico (Ácido etanosulfónico, 2-(((3-alfa,5-beta,7-beta)-3,7-dihidroxi-24-oxocolan-24-il)amino)-), N.º CAS: 14605-22-2
C16:1.K1		
C10:2.K1		
TCDCA.BA		
GCDCA.BA	640-79-9	Glicina, N-((3alfa,5beta,7beta)-3,7-dihidroxi-24-oxocolan-24-il)-, N.º CAS: 2273-95-2
Espermidina.K2	124-20-9	(11 estereocentros = 2048 isómeros, uno es ácido cólico natural), ácido alocólico N.º CAS: 2464-18-8; ácido ursocólico N.º CAS: 2955-27-3
C18:2.K1	81-25-4	
CA.BA	71-44-3	
C5.K1	56-87-1	DL-Lisina N.º CAS: 70-54-2; D-Lisina N.º CAS: 923-27-3
Espermina.K2		
Pyr + OAA.EM	328-50-7	
C5:1-DC.K1	56-85-9	DL-Glutamina N.º CAS: 6899-04-3; D-Glutamina N.º CAS: 5959-95-5
C3.K1		
Lys.K2	128-13-2	Cenodiol (ácido colan-24-oico, 3,7-dihidroxi-, (3alfa,5beta,7alfa)-) N.º CAS: 474-25-9; ácido colan-24-oico, 3,7-dihidroxi-, (3beta,5beta,7alfa)- N.º CAS: 566-24-5; ácido ursodesoxicólico (ácido colan-24-oico, 3,7-dihidroxi-, (3beta,5beta,7beta)-) N.º CAS: 78919-26-3
alfa-KGA.EM	50-67-9	
C18:1.K1		
C14:2.K1	56-41-7	DL-Alanina N.º CAS: 302-72-7; D-Alanina N.º CAS: 338-69-2; beta-Alanina N.º CAS: 107-95-9
Asp/Asn	71-00-1	DL-Histidina N.º CAS: 4998-57-6; D-Histidina N.º CAS: 351-50-8 ¡La posición y el carácter de residuo (a/e) no son claros! (m(lysoPC a C16.0) = m(lysoPC e C17.0))
Putrescina/Orn		
Gln.K2	147-85-3	
UDCA.BA	56-86-0	Ácido DL-glutámico N.º CAS: 617-65-2; Ácido D-glutámico N.º CAS: 6893-26-1
PC ae C40:3.K1	51-45-6	
Serotonin.K2		
Orn/Cit	63-91-2	DL-Fenilalanina N.º CAS: 150-30-1; D-Fenilalanina N.º CAS: 673-06-3
Ala.K2		
C14.K1	506-32-1	Ácido 8,11,14,17-eicosatetranoico N.º CAS: 2091-26-1; Ácido 5,11,14,17-eicosatetranoico N.º CAS: 2271-31-0; Ácido 5,8,11,14-eicosatetranoico N.º CAS: 7771-44-0; teóricamente es posible como combinación de dobles enlaces E y Z.
Ala/BCAA		
His.K2	C5:1.K1	
lysoPC a C16:0.K1		
lysoPC a C17:0.K1		
C12.K1		
Pro.K2		
Serotonin/Trp		
C14:2-OH.K1		
Glu.K2		
C16:2-OH.K1		
Histbiogénica.K2		
PC ae C30:0.K1		
C14:1.K1		
SumaLyso		
Phe.K2		
lysoPC a C18:0.K1		
PC aa C42:4.K1		
PC ae C38:4.K1		
PC aa C40:3.K1		
AA.PA		
C5:1.K1		

ES 2 595 205 T3

Código BC	Número de registro CAS	Especies con la misma estructura:
Met-SO.K2	62697-73-8	S-Óxido de metionina (sulfóxido de L-metionina) N.º CAS: 3226-65-1; ácido butanoico, 2-amino-4-(metilsulfinilo)-, (S-(R*,S*))- N.º CAS:50896-98-5
Espermina/Espermidina C16+C18/C0 C16.K1	1935-18-8	Palmitoil-D(+)-carnitina N.º CAS: 2364-66-1; Palmitoil-L(-)-carnitina N.º CAS: 2364-67-2
lysoPC a C16:1.K1 PC aa C40:4.K1 Asn.K2 C9.K1	70-47-3	DL-Asparagina N.º CAS: 3130-87-8; D-Asparagina N.º CAS: 2058-58-4
PC ae C42:5.K1 C6 (C4:1-DC).K1 PC aa C40:6.K1 Val.K2	72-18-4	DL-Valina N.º CAS: 516-06-3; D-Valina N.º CAS: 640-68-6
SumaSFA PC ae C40:5.K1 PC ae C42:4.K1 PC ae C40:6.K1	61-90-5 14992-62-2	DL-Leucina N.º CAS: 328-39-2; D-Leucina N.º CAS: 328-38-1 R-Acetilcarnitina N.º CAS:3040-38-8
Leu.K2 C2.K1 PC aa C40:5.K1 PC ae C42:3.K1 PC ae C40:4.K1	56-84-8 474-25-9	Ácido aspártico N.º CAS: 617-45-8; Ácido D-aspártico N.º CAS: 1783-96-6 8 isómeros posibles (3a,5a,7a; 3a,5a,7b; 3a,5b,7a; 3a,5b,7b; 3b,5a,7a; 3b,5a,7b; 3b,5b,7a; 3b,5b,7b); encontrado con números CAS: ácido colan-24-oico, 3,7-dihidroxi-, (3alfa,5beta,7beta)- (ácido ursodesoxicólico) N.º CAS: 128-13-2; ácido colan-24-oico, 3,7-dihidroxi-, (3beta,5beta,7alfa)- N.º CAS: 566-24-5; ácido colan-24-oico, 3,7-dihidroxi-, (3beta,5beta,7beta)- (ácido isoursodesoxicólico) N.º CAS: 78919-26-3
Asp.EM CDCA.BA		
PC aa C38:6.K1 SM (OH) C16:1.K1 PC ae C38:5.K1 C18:1-OH.K1 Orn/Arg C16:1-OH.K1 C18.K1 PC aa C36:6.K1 SM C26:1.K1 PC aa C42:5.K1 C14:1-OH.K1 PC aa C38:4.K1 SumaPC+Lyso PC ae C36:4.K1 Hex.EM		8 Aldohexosas (Forma D) mas comunes en la naturaleza: D-Glucosa, D-Galactosa y D-Manosa, 4 Cetohehexosas (Forma D): D-Psicosa, D-Fructosa, D-Sorbosa, D-Tagatosa
LCA.BA	434-13-9	Ácido Colan-24-oico, 3-hidroxi-, (3beta,5beta)- (ácido isolitocolico) N.º CAS: 1534-35-6; ácido colan-24-oico, 3-hidroxi-, (3beta,5alfa)- (9Cl) (ácido Aloisolitocolico) N.º CAS:2276-93-9
PC aa C36:4.K1 SumaPC SumaPUFA PC aa C40:2.K1 Met.K2	63-68-3	DL-Metionina N.º CAS:59-51-8; D-Metionina N.º CAS: 348-67-4
PC ae C38:3.K1 PC ae C32:2.K1 Cit.K2	372-75-8	Ácido DL-2-amino-5-ureidovalérico N.º CAS:627-77-0
PC ae C30:1.K1 PC ae C42:2.K1 Kyn/Trp Orn.K2	70-26-8	DL-Ornitina N.º CAS: 616-07-9; D-Ornitina N.º CAS: 348-66-3
PC ae C38:6.K1 lysoPC a C20:4.K1		

ES 2 595 205 T3

Código BC	Número de registro CAS	Especies con la misma estructura:
PC ae C40:1.K1 Asp.K2	56-84-8	Ácido D,L-aspartico N.º CAS: 617-45-8; Ácido D-aspartico N.º CAS: 1783-96-6
PC aa C30:2.K1 PC aa C28:1.K1 Gly/BCAA PC aa C38:5.K1 PC ae C34:1.K1 PC aa C38:3.K1 C16-OH.K1 SM (OH) C14:1.K1 PC ae C44:4.K1 PC ae C38:1.K1 SumaSM SumaMUFA PC ae C40:2.K1 lysoPC a C24:0.K1 OH-Kyn.K2	484-78-6	L-3-hidroxiquinurenina N.º CAS: 606-14-4; 5-hidroxiquinurenina N.º CAS: 720-00-3
SM (OH) C22:1.K1 PC ae C32:1.K1 SM C16:1.K1 PC ae C30:2.K1 Ala/Lys Tyr.K2 PC ae C34:0.K1 PC ae C36:0.K1 SM (OH) C22:2.K1 lysoPC a C28:0.K1 C12:1.K1 PC aa C34:4.K1 SM C26:0.K1 SM (OH) C24:1.K1 SM C16:0.K1 Ile.K2	60-18-4	DL-Tirosina N.º CAS: 556-03-6; D-Tirosina N.º CAS: 556-02-5
C5-DC (C6-OH).K1 PC aa C38:0.K1 PC aa C34:2.K1 Cit/Arg Ser.K2 PC ae C36:5.K1 PC ae C34:2.K1 PC ae C36:3.K1 C3-OH.K1 PC ae C42:1.K1 H1.K1	73-32-5	DL-Isoleucina N.º CAS: 443-79-8; Alo-L-Isoleucina N.º CAS: 1509-34-8; Alo-D-Isoleucina N.º CAS: 1509-35-9; Alo-DL-Isoleucina N.º CAS: 3107-04-8
PC ae C36:2.K1 SM C22:3.K1 SM C24:1.K1 C4-OH (C3-DC).K1 PC aa C40:1.K1 PC aa C32:3.K1 PC aa C42:1.K1 PC aa C36:5.K1 PC aa C42:6.K1 DHA.PA	56-45-1	DL-Serina N.º CAS: 302-84-1; D-Serina N.º CAS: 312-84-5
SM C20:2.K1 C4:1.K1 SM C24:0.K1	6217-54-5	No se especifica la isomería cis-trans de los dobles enlaces: N.º CAS: 25167-62-8;

ES 2 595 205 T3

Código BC Número de Especies con la misma estructura:
registro CAS

C10.K1
lysoPC a C26:0.K1

Tabla 1c: Compuestos y familias química

Nombre en series de datos	Nombre de lab.	Nombre explícito	Familia química
C0.K1	C0	Carnitina (libre) Decanoilcarnitina [Caprilcarnitina]	ac.carnitinas
C10.K1	C10(C4:1-DC)	(Fumarilcarnitina)	ac.carnitinas
C10:1.K1	C10:1	Decenoilcarnitina	ac.carnitinas
C10:2.K1	C10:2	Decadienoilcarnitina	ac.carnitinas
C12.K1	C12	Dodecanoilcarnitina [Laurilcarnitina]	ac.carnitinas
C12-DC.K1	C12-DC	Dodecanodioilcarnitina	ac.carnitinas
C12:1.K1	C12:1	Dodecenoilcarnitina	ac.carnitinas
C14.K1	C14	Tetradecanoilcarnitina [Miristilcarnitina]	ac.carnitinas
C14:1.K1	C14:1	Tetradecenoilcarnitina [Miristoleilcarnitina]	ac.carnitinas
C14:1-OH.K1	C14:1-OH	3-Hidroxitetradecenoilcarnitina [3-Hidroxi- Hidroxi-3-miristoleilcarnitina]	ac.carnitinas
C14:2.K1	C14:2	Tetradecadienoilcarnitina	ac.carnitinas
C14:2-OH.K1	C14:2-OH	3-Hidroxitetradecadienoilcarnitina	ac.carnitinas
C16.K1	C16	Hexadecanoilcarnitina [Palmitoilcarnitina]	ac.carnitinas
C16-OH.K1	C16-OH	3-Hidroxihexadecanoilcarnitina [3- Hidroxi-3-palmitoilcarnitina]	ac.carnitinas
C16:1.K1	C16:1	Hexadecenoilcarnitina [Palmitoleilcarnitina]	ac.carnitinas
C16:1-OH.K1	C16:1-OH	3-Hidroxihexadecenoilcarnitina [3- Hidroxi-3-palmitoleilcarnitina]	ac.carnitinas
C16:2.K1	C16:2	Hexadecadienoilcarnitina	ac.carnitinas
C16:2-OH.K1	C16:2-OH	3-Hidroxihexadecadienoilcarnitina	ac.carnitinas
C18.K1	C18	Octadecanoilcarnitina [Estearilcarnitina]	ac.carnitinas
C18:1.K1	C18:1	Octadecenoilcarnitina [Oleilcarnitina]	ac.carnitinas
C18:1-OH.K1	C18:1-OH	3-Hidroxioctadecenoilcarnitina [3- Hidroxi-3-oleilcarnitina]	ac.carnitinas
C18:2.K1	C18:2	Octadecadienoilcarnitina [Linoleilcarnitina]	ac.carnitinas
C2.K1	C2	Acetilcarnitina	ac.carnitinas
C3.K1	C3	Propionilcarnitina	ac.carnitinas
C3-OH.K1	C3-OH	Hidroxipropionilcarnitina	ac.carnitinas
C3:1.K1	C3:1	Propenoilcarnitina	ac.carnitinas
C4.K1	C4	Butirilcarnitina / Isobutirilcarnitina	ac.carnitinas
C4-OH (C3-DC).K1	C4-OH (C3-DC)	3-Hidroxibutirilcarnitina	ac.carnitinas
C4:1.K1	C4:1	Butenoilcarnitina Isovalerilcarnitina / 2-Metilbutirilcarnitina / Valerilcarnitina	ac.carnitinas
C5.K1	C5	Glutarilcarnitina	ac.carnitinas
C5-DC (C6-OH).K1	C5-DC (C6-OH)	3-Hidroxiisovalerilcarnitina / 3-Hidroxi-2- metilbutirilo	ac.carnitinas
C5-OH (C3-DC-M).K1	C5-OH (C3-DC-M)		ac.carnitinas
C5:1.K1	C5:1	Tigililcarnitina / 3-Metil-crotonilcarnitina Glutaconilcarnitina / Mesaconilcarnitina (Undecanoilcarnitina)	ac.carnitinas
C5:1-DC.K1	C5:1-DC		ac.carnitinas
C6 (C4:1-DC).K1	C6	Hexanoilcarnitina [Caproilcarnitina]	ac.carnitinas
C6:1.K1	C6:1	Hexenoilcarnitina	ac.carnitinas
C7-DC.K1	C7-DC	Pimelilcarnitina	ac.carnitinas
C8.K1	C8	Octanoilcarnitina [Caprililcarnitina]	ac.carnitinas
C8:1.K1	C8:1	Octenoilcarnitina	ac.carnitinas
C9.K1	C9	Nonanoilcarnitina [Pelargonilcarnitina]	ac.carnitinas
H1.K1	H1	Hexosas	azúcares
SM (OH) C14:1.K1	SM (OH) C14:1	Hidroxiesfingomielina con resto acilo suma	esfingolípidos

ES 2 595 205 T3

Nombre en series de datos	Nombre de lab.	Nombre explícito	Familia química
		C14:1	
SM (OH) C16:1.K1	SM (OH) C16:1	Hidroxiesfingomielina con resto acilo suma C16:1	esfingolípidos
SM (OH) C22:1.K1	SM (OH) C22:1	Hidroxiesfingomielina con resto acilo suma C22:1	esfingolípidos
SM (OH) C22:2.K1	SM (OH) C22:2	Hidroxiesfingomielina con resto acilo suma C22:2	esfingolípidos
SM (OH) C24:1.K1	SM (OH) C24:1	Hidroxiesfingomielina con resto acilo suma C24:1	esfingolípidos
SM C16:0.K1	SM C16:0	esfingomielina con resto acilo suma C16:0	esfingolípidos
SM C16:1.K1	SM C16:1	esfingomielina con resto acilo suma C16:1	esfingolípidos
SM C18:0.K1	SM C18:0	esfingomielina con resto acilo suma C18:0	esfingolípidos
SM C18:1.K1	SM C18:1	esfingomielina con resto acilo suma C18:1	esfingolípidos
SM C20:2.K1	SM C20:2	esfingomielina con resto acilo suma C20:2	esfingolípidos
SM C22:3.K1	SM C22:3	esfingomielina con resto acilo suma C22:3	esfingolípidos
SM C24:0.K1	SM C24:0	esfingomielina con resto acilo suma C24:0	esfingolípidos
SM C24:1.K1	SM C24:1	esfingomielina con resto acilo suma C24:1	esfingolípidos
SM C26:0.K1	SM C26:0	esfingomielina con resto acilo suma C26:0	esfingolípidos
SM C26:1.K1	SM C26:1	esfingomielina con resto acilo suma C26:1	esfingolípidos
PC aa C24:0.K1	PC aa C24:0	Fosfatidilcolina con resto diacilo suma C24:0	glicerofosfolípidos
PC aa C26:0.K1	PC aa C26:0	Fosfatidilcolina con resto diacilo suma C26:0	glicerofosfolípidos
PC aa C28:1.K1	PC aa C28:1	Fosfatidilcolina con resto diacilo suma C28:1	glicerofosfolípidos
PC aa C30:0.K1	PC aa C30:0	Fosfatidilcolina con resto diacilo suma C30:0	glicerofosfolípidos
PC aa C30:2.K1	PC aa C30:2	Fosfatidilcolina con resto diacilo suma C30:2	glicerofosfolípidos
PC aa C32:0.K1	PC aa C32:0	Fosfatidilcolina con resto diacilo suma C32:0	glicerofosfolípidos
PC aa C32:1.K1	PC aa C32:1	Fosfatidilcolina con resto diacilo suma C32:1	glicerofosfolípidos
PC aa C32:2.K1	PC aa C32:2	Fosfatidilcolina con resto diacilo suma C32:2	glicerofosfolípidos
PC aa C32:3.K1	PC aa C32:3	Fosfatidilcolina con resto diacilo suma C32:3	glicerofosfolípidos
PC aa C34:1.K1	PC aa C34:1	Fosfatidilcolina con resto diacilo suma C34:1	glicerofosfolípidos
PC aa C34:2.K1	PC aa C34:2	Fosfatidilcolina con resto diacilo suma C34:2	glicerofosfolípidos
PC aa C34:3.K1	PC aa C34:3	Fosfatidilcolina con resto diacilo suma C34:3	glicerofosfolípidos
PC aa C34:4.K1	PC aa C34:4	Fosfatidilcolina con resto diacilo suma C34:4	glicerofosfolípidos
PC aa C36:0.K1	PC aa C36:0	Fosfatidilcolina con resto diacilo suma C36:0	glicerofosfolípidos
PC aa C36:1.K1	PC aa C36:1	Fosfatidilcolina con resto diacilo suma C36:1	glicerofosfolípidos
PC aa C36:2.K1	PC aa C36:2	Fosfatidilcolina con resto diacilo suma C36:2	glicerofosfolípidos
PC aa C36:3.K1	PC aa C36:3	Fosfatidilcolina con resto diacilo suma C36:3	glicerofosfolípidos
PC aa C36:4.K1	PC aa C36:4	Fosfatidilcolina con resto diacilo suma C36:4	glicerofosfolípidos
PC aa C36:5.K1	PC aa C36:5	Fosfatidilcolina con resto diacilo suma C36:5	glicerofosfolípidos
PC aa C36:6.K1	PC aa C36:6	Fosfatidilcolina con resto diacilo suma C36:6	glicerofosfolípidos
PC aa C38:0.K1	PC aa C38:0	Fosfatidilcolina con resto diacilo suma C38:0	glicerofosfolípidos
PC aa C38:1.K1	PC aa C38:1	Fosfatidilcolina con resto diacilo suma C38:1	glicerofosfolípidos
PC aa C38:3.K1	PC aa C38:3	Fosfatidilcolina con resto diacilo suma C38:3	glicerofosfolípidos
PC aa C38:4.K1	PC aa C38:4	Fosfatidilcolina con resto diacilo suma C38:4	glicerofosfolípidos
PC aa C38:5.K1	PC aa C38:5	Fosfatidilcolina con resto diacilo suma C38:5	glicerofosfolípidos
PC aa C38:6.K1	PC aa C38:6	Fosfatidilcolina con resto diacilo suma C38:6	glicerofosfolípidos
PC aa C40:1.K1	PC aa C40:1	Fosfatidilcolina con resto diacilo suma C40:1	glicerofosfolípidos
PC aa C40:2.K1	PC aa C40:2	Fosfatidilcolina con resto diacilo suma C40:2	glicerofosfolípidos
PC aa C40:3.K1	PC aa C40:3	Fosfatidilcolina con resto diacilo suma C40:3	glicerofosfolípidos
PC aa C40:4.K1	PC aa C40:4	Fosfatidilcolina con resto diacilo suma C40:4	glicerofosfolípidos
PC aa C40:5.K1	PC aa C40:5	Fosfatidilcolina con resto diacilo suma C40:5	glicerofosfolípidos
PC aa C40:6.K1	PC aa C40:6	Fosfatidilcolina con resto diacilo suma C40:6	glicerofosfolípidos
PC aa C42:0.K1	PC aa C42:0	Fosfatidilcolina con resto diacilo suma C42:0	glicerofosfolípidos
PC aa C42:1.K1	PC aa C42:1	Fosfatidilcolina con resto diacilo suma C42:1	glicerofosfolípidos

ES 2 595 205 T3

Nombre en series de datos	Nombre de lab.	Nombre explícito	Familia química
PC aa C42:2.K1	PC aa C42:2	Fosfatidilcolina con resto diacilo suma C42:2	glicerofosfolípidos
PC aa C42:4.K1	PC aa C42:4	Fosfatidilcolina con resto diacilo suma C42:4	glicerofosfolípidos
PC aa C42:5.K1	PC aa C42:5	Fosfatidilcolina con resto diacilo suma C42:5	glicerofosfolípidos
PC aa C42:6.K1	PC aa C42:6	Fosfatidilcolina con resto diacilo suma C42:6	glicerofosfolípidos
PC ae C30:0.K1	PC ae C30:0	Fosfatidilcolina con resto acil-alquilo suma C30:0	glicerofosfolípidos
PC ae C30:1.K1	PC ae C30:1	Fosfatidilcolina con resto acil-alquilo suma C30:1	glicerofosfolípidos
PC ae C30:2.K1	PC ae C30:2	Fosfatidilcolina con resto acil-alquilo suma C30:2	glicerofosfolípidos
PC ae C32:1.K1	PC ae C32:1	Fosfatidilcolina con resto acil-alquilo suma C32:1	glicerofosfolípidos
PC ae C32:2.K1	PC ae C32:2	Fosfatidilcolina con resto acil-alquilo suma C32:2	glicerofosfolípidos
PC ae C34:0.K1	PC ae C34:0	Fosfatidilcolina con resto acil-alquilo suma C34:0	glicerofosfolípidos
PC ae C34:1.K1	PC ae C34:1	Fosfatidilcolina con resto acil-alquilo suma C34:1	glicerofosfolípidos
PC ae C34:2.K1	PC ae C34:2	Fosfatidilcolina con resto acil-alquilo suma C34:2	glicerofosfolípidos
PC ae C34:3.K1	PC ae C34:3	Fosfatidilcolina con resto acil-alquilo suma C34:3	glicerofosfolípidos
PC ae C36:0.K1	PC ae C36:0	Fosfatidilcolina con resto acil-alquilo suma C36:0	glicerofosfolípidos
PC ae C36:1.K1	PC ae C36:1	Fosfatidilcolina con resto acil-alquilo suma C36:1	glicerofosfolípidos
PC ae C36:2.K1	PC ae C36:2	Fosfatidilcolina con resto acil-alquilo suma C36:2	glicerofosfolípidos
PC ae C36:3.K1	PC ae C36:3	Fosfatidilcolina con resto acil-alquilo suma C36:3	glicerofosfolípidos
PC ae C36:4.K1	PC ae C36:4	Fosfatidilcolina con resto acil-alquilo suma C36:4	glicerofosfolípidos
PC ae C36:5.K1	PC ae C36:5	Fosfatidilcolina con resto acil-alquilo suma C36:5	glicerofosfolípidos
PC ae C38:0.K1	PC ae C38:0	Fosfatidilcolina con resto acil-alquilo suma C38:0	glicerofosfolípidos
PC ae C38:1.K1	PC ae C38:1	Fosfatidilcolina con resto acil-alquilo suma C38:1	glicerofosfolípidos
PC ae C38:2.K1	PC ae C38:2	Fosfatidilcolina con resto acil-alquilo suma C38:2	glicerofosfolípidos
PC ae C38:3.K1	PC ae C38:3	Fosfatidilcolina con resto acil-alquilo suma C38:3	glicerofosfolípidos
PC ae C38:4.K1	PC ae C38:4	Fosfatidilcolina con resto acil-alquilo suma C38:4	glicerofosfolípidos
PC ae C38:5.K1	PC ae C38:5	Fosfatidilcolina con resto acil-alquilo suma C38:5	glicerofosfolípidos
PC ae C38:6.K1	PC ae C38:6	Fosfatidilcolina con resto acil-alquilo suma C38:6	glicerofosfolípidos
PC ae C40:0.K1	PC ae C40:0	Fosfatidilcolina con resto acil-alquilo suma C40:0	glicerofosfolípidos
PC ae C40:1.K1	PC ae C40:1	Fosfatidilcolina con resto acil-alquilo suma C40:1	glicerofosfolípidos
PC ae C40:2.K1	PC ae C40:2	Fosfatidilcolina con resto acil-alquilo suma C40:2	glicerofosfolípidos
PC ae C40:3.K1	PC ae C40:3	Fosfatidilcolina con resto acil-alquilo suma C40:3	glicerofosfolípidos
PC ae C40:4.K1	PC ae C40:4	Fosfatidilcolina con resto acil-alquilo suma C40:4	glicerofosfolípidos
PC ae C40:5.K1	PC ae C40:5	Fosfatidilcolina con resto acil-alquilo suma C40:5	glicerofosfolípidos
PC ae C40:6.K1	PC ae C40:6	Fosfatidilcolina con resto acil-alquilo suma C40:6	glicerofosfolípidos
PC ae C42:0.K1	PC ae C42:0	Fosfatidilcolina con resto acil-alquilo suma	glicerofosfolípidos

ES 2 595 205 T3

Nombre en series de datos	Nombre de lab.	Nombre explícito	Familia química
		C42:0	
PC ae C42:1.K1	PC ae C42:1	Fosfatidilcolina con resto acil-alquilo suma C42:1	glicerofosfolípidos
PC ae C42:2.K1	PC ae C42:2	Fosfatidilcolina con resto acil-alquilo suma C42:2	glicerofosfolípidos
PC ae C42:3.K1	PC ae C42:3	Fosfatidilcolina con resto acil-alquilo suma C42:3	glicerofosfolípidos
PC ae C42:4.K1	PC ae C42:4	Fosfatidilcolina con resto acil-alquilo suma C42:4	glicerofosfolípidos
PC ae C42:5.K1	PC ae C42:5	Fosfatidilcolina con resto acil-alquilo suma C42:5	glicerofosfolípidos
PC ae C44:3.K1	PC ae C44:3	Fosfatidilcolina con resto acil-alquilo suma C44:3	glicerofosfolípidos
PC ae C44:4.K1	PC ae C44:4	Fosfatidilcolina con resto acil-alquilo suma C44:4	glicerofosfolípidos
PC ae C44:5.K1	PC ae C44:5	Fosfatidilcolina con resto acil-alquilo suma C44:5	glicerofosfolípidos
PC ae C44:6.K1	PC ae C44:6	Fosfatidilcolina con resto acil-alquilo suma C44:6	glicerofosfolípidos
lysoPC a C14:0.K1	lysoPC a C14:0	Lisofosfatidilcolina con resto acilo C14:0	glicerofosfolípidos
lysoPC a C16:0.K1	lysoPC a C16:0	Lisofosfatidilcolina con resto acilo C16:0	glicerofosfolípidos
lysoPC a C16:1.K1	lysoPC a C16:1	Lisofosfatidilcolina con resto acilo C16:1	glicerofosfolípidos
lysoPC a C17:0.K1	lysoPC a C17:0	Lisofosfatidilcolina con resto acilo C17:0	glicerofosfolípidos
lysoPC a C18:0.K1	lysoPC a C18:0	Lisofosfatidilcolina con resto acilo C18:0	glicerofosfolípidos
lysoPC a C18:1.K1	lysoPC a C18:1	Lisofosfatidilcolina con resto acilo C18:1	glicerofosfolípidos
lysoPC a C18:2.K1	lysoPC a C18:2	Lisofosfatidilcolina con resto acilo C18:2	glicerofosfolípidos
lysoPC a C20:3.K1	lysoPC a C20:3	Lisofosfatidilcolina con resto acilo C20:3	glicerofosfolípidos
lysoPC a C20:4.K1	lysoPC a C20:4	Lisofosfatidilcolina con resto acilo C20:4	glicerofosfolípidos
lysoPC a C24:0.K1	lysoPC a C24:0	Lisofosfatidilcolina con resto acilo C24:0	glicerofosfolípidos
lysoPC a C26:0.K1	lysoPC a C26:0	Lisofosfatidilcolina con resto acilo C26:0	glicerofosfolípidos
lysoPC a C26:1.K1	lysoPC a C26:1	Lisofosfatidilcolina con resto acilo C26:1	glicerofosfolípidos
lysoPC a C28:0.K1	lysoPC a C28:0	Lisofosfatidilcolina con resto acilo C28:0	glicerofosfolípidos
lysoPC a C28:1.K1	lysoPC a C28:1	Lisofosfatidilcolina con resto acilo C28:1	glicerofosfolípidos
lysoPC a C6:0.K1	lysoPC a C6:0	Lisofosfatidilcolina con resto acilo C6:0	glicerofosfolípidos
Gly.K2	Gly	Glicina	aminoácidos
Ala.K2	Ala	Alanina	aminoácidos
Ser.K2	Ser	Serina	aminoácidos
Pro.K2	Pro	Prolina	aminoácidos
Val.K2	Val	Valina	aminoácidos
Thr.K2	Thr	Treonina	aminoácidos
Xle.K2	Ile	Isoleucina	aminoácidos
Leu.K2	Leu	Leucina	aminoácidos
Ile.K2	Ile	Isoleucina	aminoácidos
Asn.K2	Asn	Asparagina	aminoácidos
Asp.K2	Asp	Ácido aspártico	aminoácidos
Gln.K2	Gln	Glutamina	aminoácidos
Glu.K2	Glu	Glutamato	aminoácidos
Met.K2	Met	Metionina	aminoácidos
His.K2	His	Histidina	aminoácidos
Phe.K2	Phe	Fenilalanina	aminoácidos
Arg.K2	Arg	Arginina	aminoácidos
Cit.K2	Cit	Citrulina	aminoácidos
Tyr.K2	Tyr	Tirosina	aminoácidos
Trp.K2	Trp	Triptófano	aminoácidos
Orn.K2	Orn	Ornitina	aminoácidos

ES 2 595 205 T3

Nombre en series de datos	Nombre de lab.	Nombre explícito	Familia química
Lys.K2	Lys	Lisina	aminoácidos
ADMA.K2	ADMA	Dimetilarginina asimétrica	amina biogénica
SDMA.K2	SDMA	Dimetilarginina simétrica	amina biogénica
DMA total.K2	totalDMA	Dimetilarginina total	amina biogénica
Histamina.K2	Histamine	Histamina	amina biogénica
Met-SO.K2	Metionina-Sulfóxido	Metionina-Sulfóxido	aminoácidos
Kyn.K2	Quinurenina	Quinurenina	amina biogénica
OH-Kyn.K2	Hidroxiquinurenina	Hidroxiquinurenina	amina biogénica
Putrescina.K2	Putrescina	Putrescina	amina biogénica
Espermidina.K2	Espermidina	Espermidina	amina biogénica
Espermina.K2	Espermina	Espermina	amina biogénica
Serotonina.K2	Serotonin	Serotonina	amina biogénica
Creatinina.K2	Creatinine	Creatinina	amina biogénica
Lac.EM	Lac	Lactato	ácido
Fum.EM	Fum	Ácido fumárico	ácido
Asp.EM	Asp	Ácido aspártico	aminoácidos
Arg.EM	Arg	Arginina	aminoácidos
Pyr + OAA.EM	Pyr+OAA	Piruvato + Oxaloacetato	ácido
Suc.EM	Suc	Ácido succínico	ácido
alfa-KGA.EM	alfa-KGA	Ácido alfa-cetoglutárico	ácido
Hex.EM	Hex	Hexosa (p.ej., Glucosa)	azúcares
TCDCA.BA	TCDCA	Ácido taurochenodeoxicólico	ácido biliar
GCA.BA	GCA	Ácido Glicocólico	ácido biliar
CA.BA	CA	Ácido cólico	ácido biliar
UDCA.BA	UDCA	Ácido ursodeoxicólico	ácido biliar
CDCA.BA	CDCA	Ácido quenodeoxicólico	ácido biliar
GCDCA.BA	GCDCA	Ácido glicoquenodeoxicólico	ácido biliar
LCA.BA	LCA	Ácido litocólico	ácido biliar
13S-HODE.PA	13S-HODE	Ácido 13(S)-hidroxi-9Z,11E-octadecadienoico	prostaglandina
DHA.PA	DHA	Ácido docosahexaenoico	prostaglandina
AA.PA	AA	Ácido araquidónico	prostaglandina
22ROHC	22-R-Hidroxicolesterol	Colest-5-eno-3,22-diol, (3beta,22R)-	Compuesto de colesterol
24SOHC	24-S-Hidroxicolesterol	Colest-5-eno-3,24-diol, (3beta,24S)-	Compuesto de colesterol
25OHC	25-Hidroxicolesterol	Colest-5-eno-3beta,25-diol	Compuesto de colesterol
27OHC	27-Hidroxicolesterol	Colest-5-eno-3,26,diol, (3beta,25R)-	Compuesto de colesterol
20aOHC	20α-Hidroxicolesterol	Colest-5-eno-3beta,20-diol, (20S)-	Compuesto de colesterol
22SOHC	22S-Hidroxicolesterol	Colest-5-eno-3,22-diol, (3beta,22S)-	Compuesto de colesterol
24,25EC	24,25-Epoxicolesterol	Colestan-3-ol, 24,25-epoxi-, (3alfa,5beta)-	Compuesto de colesterol
3B,5a,6BTHC	Trihidroxicolestano	Colestan-3beta,5alfa,6beta-triol	Compuesto de colesterol
7aOHC	7α-Hidroxicolesterol	Colest-5-eno-3,7-diol, (3beta,7alfa)-	Compuesto de colesterol
7KC	7-Cetocolesterol	Colest-5-en-7-ona, 3-hidroxi-, (3-beta)-	Compuesto de colesterol
5B,6B,EC	5β,6β-Epoxicolesterol	Colestan-3-ol, 5,6-epoxi-, (3beta,5beta,6beta)-	Compuesto de colesterol
5a,6a,EC	5α,6α-Epoxicolesterol	Colestan-3-ol, 5,6-epoxi-, (3beta,5alfa,6alfa)-	Compuesto de colesterol
4BOHC	4β-Hidroxicolesterol	Colest-5-eno-3,4-diol, (3beta,4beta)-	Compuesto de colesterol

ES 2 595 205 T3

Nombre en series de datos	Nombre de lab.	Nombre explícito	Familia química
Desmosterol	Desmosterol	Colesa-5,24-dien-3-ol, (3beta)-	Compuesto de colesterol
7DHC	7-Dehidrochol-esterol	Colesa-5,7-dien-3-ol, (3beta)-	Compuesto de colesterol
Colestenona	Colestenona	Colest-5-en-3-one	Compuesto de colesterol
Lanosterol	Lanosterol	Lanosta-8,24-dien-3-ol, (3beta)-	Compuesto de colesterol
24DHLan	24-Dihidrolanosterol	(3beta)-Lanost-8-en-3-ol	Compuesto de colesterol

Tabla 2 Rangos de los analitos y metabolitos individuales.

N.º Analito	valor de p	valor de q	cambio en veces	AUC
1 Suc	0,00E+00	0,00E+00	-5696,32	1,00
2 C4	0,00E+00	0,00E+00	-414,86	1,00
3 Lac	0,00E+00	0,00E+00	-1192,31	1,00
4 C16:1	2,66E-15	2,66E-14	-217,65	1,00
5 C16:2	5,55E-16	1,11E-14	-280,00	0,99
6 Putrescina	5,45E-13	5,99E-12	-360,57	0,99
7 C10:2	2,55E-15	2,66E-14	90,20	0,99
8 Espermina	1,07E-11	3,93E-11	-175,44	0,99
9 Pyr + OAA	7,12E-11	7,12E-11	-177,05	0,99
10 C5:1-DC	1,37E-12	9,11E-12	-112,50	0,98
11 Glu/Gln	2,06E-13	5,77E-12	298,09	0,98
12 Espermidina	6,11E-12	3,36E-11	-337,86	0,98
13 Gln	7,87E-08	1,44E-06	-112,10	0,97
14 C18:2	3,18E-14	2,54E-13	-225,18	0,97
15 alfa-KGA	5,01E-11	6,26E-11	-187,63	0,96
16 C5	3,03E-12	1,73E-11	-248,87	0,96
17 PC ae C40:3	3,63E-09	3,34E-07	57,58	0,96
18 Asp/Asn	1,70E-08	1,58E-07	191,33	0,95
19 C14:2	7,71E-11	3,85E-10	-203,03	0,95
20 Lys	2,36E-06	9,82E-06	-277,31	0,95
21 Fum	0,00E+00	0,00E+00	-852,86	0,94
22 C3	1,31E-10	5,74E-10	-286,23	0,94
23 Orn/Cit	1,52E-08	1,58E-07	-100,98	0,94
24 lysoPC a C16:0.K1	1,98E-08	9,11E-07	80,78	0,93
25 C18:1.K1	1,43E-10	5,74E-10	-277,89	0,93
26 C14:2-OH.K1	9,66E-08	2,97E-07	-39,73	0,92
27 Ala.K2	1,56E-07	1,44E-06	-155,53	0,92
28 Pro.K2	1,73E-07	1,44E-06	-85,34	0,92
29 Ala/BCAA	3,95E-08	2,77E-07	-102,36	0,92
30 C16:2-OH.K1	5,14E-07	1,37E-06	-30,77	0,91

ES 2 595 205 T3

N.º Analito	valor de p	valor de q	cambio en veces	AUC
31 lysoPC a C17:0.K1	8,11E-08	2,49E-06	98,90	0,91
32 His.K2	7,51E-07	3,82E-06	-114,09	0,91
33 PC ae C30:0.K1	2,70E-06	6,21E-05	58,30	0,91
34 SumLiso	5,75E-07	2,68E-06	31,94	0,91
35 Putrescina/Orn	8,86E-08	4,96E-07	-250,65	0,91
36 Phe.K2	7,64E-07	3,82E-06	-55,79	0,91
37 C12.K1	2,09E-08	7,61E-08	-68,63	0,90
38 TCDCA.BA	4,69E-07	1,64E-06	-507,88	0,89
39 lysoPC a C18:0.K1	6,00E-06	6,39E-05	72,70	0,88
40 PC ae C42:5.K1	5,50E-06	6,39E-05	27,28	0,88
41 SumSFA	9,69E-06	3,39E-05	26,85	0,88
42 GCDCA.BA	1,17E-06	2,73E-06	-706,02	0,88
43 Asn.K2	2,18E-05	6,80E-05	-54,57	0,87
44 C6 (C4:1-DC).K1	2,23E-06	5,58E-06	-27,10	0,87
45 PC aa C40:3.K1	1,26E-05	1,16E-04	74,34	0,87
46 PC ae C38:4.K1	5,92E-06	6,39E-05	73,56	0,87
47 C9.K1	4,06E-06	9,56E-06	-38,05	0,86
48 Leu.K2	2,11E-04	5,26E-04	-35,04	0,86
49 Val.K2	3,45E-05	9,59E-05	-46,32	0,86
50 lysoPC a C16:1.K1	3,78E-06	6,39E-05	48,21	0,86
51 C14.K1	7,65E-08	2,55E-07	-161,22	0,86
52 Espermina/Espermidina	4,86E-06	1,95E-05	77,81	0,85
53 PC aa C40:4.K1	2,57E-05	1,97E-04	69,07	0,85
54 C18:1-OH.K1	4,32E-05	9,09E-05	-31,10	0,85
55 C5:1.K1	2,70E-07	7,72E-07	-39,33	0,85
56 C2.K1	8,46E-05	1,69E-04	-51,90	0,85
57 Glu.K2	1,75E-05	6,27E-05	112,21	0,84
58 PC ae C38:5.K1	3,72E-04	1,43E-03	39,85	0,84
59 AA.PA	2,31E-04	6,92E-04	88,68	0,84
60 PC aa C42:4.K1	6,25E-06	6,39E-05	86,78	0,84
61 PC aa C38:6.K1	7,04E-05	4,99E-04	47,20	0,83
62 SumPC+Liso	9,62E-05	2,69E-04	28,81	0,83
63 PC ae C40:6.K1	2,46E-04	1,08E-03	58,76	0,83
64 PC ae C40:4.K1	2,43E-05	1,97E-04	50,81	0,83
65 SM C26:1.K1	3,75E-05	5,63E-04	30,27	0,83
66 PC aa C40:6.K1	1,42E-04	7,68E-04	70,46	0,83
67 SM (OH) C16:1.K1	6,24E-04	4,68E-03	54,87	0,83
68 PC ae C40:5.K1	1,23E-04	7,68E-04	65,13	0,82
69 PC ae C42:4.K1	1,31E-04	7,68E-04	66,61	0,82

ES 2 595 205 T3

N.º Analito	valor de p	valor de q	cambio en veces	AUC
70 Orn/Arg	1,52E-04	3,54E-04	-50,90	0,82
71 PC ae C36:4.K1	4,39E-04	1,61E-03	43,98	0,82
72 PC aa C40:5.K1	3,11E-04	1,30E-03	68,04	0,82
73 PC aa C40:2.K1	1,41E-04	7,68E-04	19,89	0,82
74 GCA.BA	5,07E-08	3,55E-07	-1090,38	0,81
75 SumPUFA	2,46E-04	5,29E-04	30,54	0,81
76 SumPC	2,77E-04	5,54E-04	31,55	0,81
77 C14:1-OH.K1	3,40E-04	5,95E-04	-49,02	0,81
78 PC aa C38:4.K1	2,22E-04	1,05E-03	43,70	0,81
79 Serotonin/Trp	8,72E-05	2,69E-04	172,55	0,81
80 C14:1.K1	3,35E-05	7,44E-05	-105,36	0,81
81 PC aa C36:6.K1	1,73E-04	8,85E-04	51,15	0,81
82 PC ae C30:1.K1	6,69E-04	2,30E-03	38,62	0,80
83 C16:1-OH.K1	1,13E-04	2,15E-04	-49,02	0,80
84 PC ae C38:3.K1	3,35E-04	1,34E-03	36,15	0,80
85 PC ae C38:6.K1	1,90E-03	4,73E-03	38,08	0,80
86 Orn.K2	3,78E-04	8,58E-04	-33,69	0,80
87 PC ae C32:2.K1	2,09E-03	4,85E-03	39,84	0,79
88 SumSM	1,39E-03	2,16E-03	16,91	0,79
89 PC ae C38:1.K1	8,82E-04	2,80E-03	23,52	0,79
90 PC ae C34:1.K1	8,62E-04	2,80E-03	30,70	0,79
91 PC aa C36:4.K1	2,29E-04	1,05E-03	38,45	0,78
92 PC aa C30:2.K1	1,42E-03	4,16E-03	35,49	0,78
93 C16-OH.K1	3,42E-04	5,95E-04	-15,56	0,78
94 SumMUFA	7,92E-04	1,48E-03	19,84	0,78
95 PC ae C30:2.K1	2,99E-03	6,26E-03	18,49	0,78
96 PC aa C28:1.K1	2,61E-03	5,58E-03	36,44	0,78
97 lysoPC a C24:0.K1	1,45E-03	4,16E-03	16,81	0,78
98 PC ae C42:3.K1	1,61E-03	4,34E-03	71,88	0,78
99 Kyn/Trp	1,11E-03	1,82E-03	38,72	0,78
100 Serotonina.K2	6,15E-04	1,69E-03	226,02	0,77
101 C12:1.K1	2,04E-03	3,26E-03	-13,07	0,77
102 Met-SO.K2	9,96E-04	2,08E-03	104,16	0,77
103 lysoPC a C28:0.K1	2,04E-03	4,85E-03	13,52	0,77
104 PC ae C40:2.K1	1,44E-03	4,16E-03	27,36	0,77
105 C16+C18/C0	1,42E-04	3,54E-04	-99,53	0,77
106 PC aa C38:5.K1	1,75E-03	4,46E-03	36,62	0,76
107 PC ae C36:0.K1	2,39E-03	5,23E-03	24,93	0,76
108 UDCA.BA	1,01E-03	1,77E-03	-269,98	0,76

ES 2 595 205 T3

N.º Analito	valor de p	valor de q	cambio en veces	AUC
109 SM (OH) C22:1.K1	1,81E-03	4,91E-03	27,15	0,76
110 PC aa C42:5.K1	6,74E-04	2,30E-03	57,93	0,76
111 Cit.K2	1,05E-02	1,38E-02	48,41	0,76
112 SM (OH) C22:2.K1	2,59E-03	5,55E-03	27,12	0,76
113 SM (OH) C24:1.K1	1,56E-03	4,91E-03	15,39	0,76
114 C16.K1	5,45E-04	9,08E-04	-97,85	0,76
115 PC ae C34:0.K1	2,32E-03	5,20E-03	28,79	0,75
116 PC aa C38:3.K1	1,67E-03	4,39E-03	37,57	0,75
117 Asp.EM	1,08E-03	2,09E-03	78,57	0,75
118 Gly/BCAA	9,57E-04	1,68E-03	36,18	0,75
119 PC aa C42:1.K1	3,25E-03	6,50E-03	13,03	0,75
120 PC ae C36:5.K1	7,76E-03	1,27E-02	26,17	0,75
121 lysoPC a C20:4.K1	1,58E-03	4,34E-03	44,44	0,75
122 PC ae C36:3.K1	3,82E-03	7,32E-03	25,64	0,74
123 PC ae C36:2.K1	5,88E-03	1,02E-02	20,16	0,74
124 PC ae C32:1.K1	3,19E-03	6,50E-03	32,59	0,74
125 Met.K2	2,21E-03	3,69E-03	51,90	0,74
126 PC aa C38:0.K1	3,51E-03	6,88E-03	27,68	0,74
127 SM (OH) C14:1.K1	1,84E-02	1,97E-02	38,66	0,74
128 C5-DC (C6-OH).K1	4,17E-03	6,18E-03	-28,57	0,74
129 SM C22:3.K1	3,70E-03	6,16E-03	23,10	0,74
130 Asp.K2	5,09E-03	7,96E-03	46,91	0,74
131 SM C26:0.K1	1,31E-03	4,91E-03	15,09	0,74
132 PC ae C40:1.K1	4,91E-03	9,22E-03	48,11	0,74
133 PC aa C40:1.K1	2,11E-03	4,85E-03	9,62	0,74
134 PUFA/MUFA	1,00E-02	1,34E-02	7,80	0,74
135 C18.K1	1,84E-02	2,54E-02	-70,54	0,74
136 C3-OH.K1	2,34E-03	3,60E-03	-21,05	0,73
137 Tyr.K2	6,81E-03	9,52E-03	-34,18	0,73
138 PC aa C36:5.K1	6,94E-03	1,16E-02	22,53	0,73
139 Ser.K2	1,83E-03	3,27E-03	-18,88	0,72
140 PC ae C42:2.K1	5,45E-03	1,00E-02	50,72	0,72
141 SM C24:1.K1	1,96E-03	4,91E-03	14,69	0,72
142 SM C16:1.K1	4,62E-03	6,31E-03	34,79	0,72
143 PC ae C38:2.K1	9,29E-03	1,42E-02	15,20	0,72
144 Ala/Lys	3,30E-03	4,86E-03	33,04	0,72
145 PC ae C40:0.K1	8,10E-03	1,29E-02	13,45	0,72
146 Histamina.K2	1,56E-02	2,45E-02	119,64	0,72
147 C4-OH (C3-DC).K1	1,76E-02	2,52E-02	-28,30	0,72

ES 2 595 205 T3

N.º Analito	valor de p	valor de q	cambio en veces	AUC
148 PC ae C44:4.K1	2,49E-02	3,18E-02	40,91	0,72
149 Xle.K2	6,86E-03	9,52E-03	-11,85	0,71
150 SM C24:0.K1	3,11E-03	5,84E-03	13,86	0,71
151 PC ae C34:2.K1	6,59E-03	1,12E-02	29,21	0,71
152 SM C18:1.K1	1,85E-02	1,97E-02	19,23	0,71
153 C8.K1	2,62E-02	3,38E-02	-7,69	0,71
154 SM C16:0.K1	4,37E-03	6,31E-03	29,12	0,71
155 C8:1.K1	2,16E-02	2,88E-02	8,09	0,71
156 PC aa C42:0.K1	1,46E-02	2,03E-02	18,21	0,71
157 PC aa C42:2.K1	8,09E-03	1,29E-02	8,94	0,71
158 DMA total.K2	1,29E-02	2,45E-02	-21,58	0,71
159 PC aa C32:3.K1	1,18E-02	1,78E-02	27,73	0,71
160 PC ae C42:1.K1	1,23E-02	1,82E-02	30,08	0,70
161 PC ae C36:1.K1	1,96E-02	2,57E-02	16,68	0,70
162 PC aa C42:6.K1	5,71E-03	1,01E-02	25,85	0,70
163 24,25,EPC	7,99E-01	8,07E-01	12,79	0,70
164 SM C20:2.K1	1,97E-02	1,97E-02	27,85	0,70
165 Cit/Arg	1,80E-02	2,29E-02	31,23	0,70
166 lysoPC a C20:3.K1	8,27E-03	1,29E-02	12,94	0,70
167 PC ae C38:0.K1	1,25E-02	1,83E-02	26,76	0,69
168 Kyn/OHKyn	6,67E-03	9,34E-03	-20,64	0,69
169 PC aa C30:0.K1	1,87E-02	2,50E-02	12,41	0,69
170 PC aa C32:2.K1	1,53E-02	2,09E-02	20,96	0,69
171 PC aa C34:2.K1	1,30E-02	1,87E-02	31,29	0,69
172 PC aa C38:1.K1	5,70E-03	1,01E-02	9,65	0,69
173 PC ae C44:3.K1	2,75E-02	3,42E-02	23,94	0,69
174 PC aa C34:4.K1	1,61E-02	2,18E-02	34,70	0,69
175 Hex.EM	4,11E-01	4,94E-01	-58,08	0,68
176 PC aa C24:0.K1	1,98E-02	2,57E-02	23,18	0,67
177 DHA.PA	4,14E-01	4,14E-01	29,63	0,67
178 Desmosterol	6,94E-02	3,39E-01	27,78	0,67
179 PC aa C26:0.K1	1,23E-01	1,37E-01	3,05	0,66
180 Ile.K2	7,40E-02	8,89E-02	34,37	0,66
181 C5-OH (C3-DC-M).K1	1,25E-01	1,52E-01	7,30	0,66
182 OH-Kyn.K2	1,55E-02	2,45E-02	36,61	0,66
183 24SOHC	7,83E-02	3,39E-01	-14,88	0,66
184 C3:1.K1	3,81E-02	4,76E-02	20,00	0,66
185 lysoPC a C18:2.K1	2,87E-02	3,52E-02	26,65	0,66
186 lysoPC a C18:1.K1	2,73E-02	3,42E-02	18,24	0,66

ES 2 595 205 T3

N.º Analito	valor de p	valor de q	cambio en veces	AUC
187 PC ae C44:5.K1	2,34E-01	2,53E-01	17,90	0,65
188 SM C18:0.K1	1,92E-02	1,97E-02	22,56	0,65
189 Creatinina.K2	6,20E-01	6,20E-01	-17,92	0,65
190 lysoPC a C14:0.K1	1,39E-02	1,97E-02	4,70	0,65
191 H1.K1	4,94E-01	4,94E-01	-32,61	0,64
192 5a,6a,EPC	2,58E-01	4,79E-01	17,09	0,64
193 lysoPC a C28:1.K1	9,06E-02	1,06E-01	5,15	0,64
194 24DHLan	7,05E-01	8,07E-01	-48,05	0,63
195 27OHC	3,37E-01	5,31E-01	8,09	0,63
196 4BOHC	2,07E-01	4,78E-01	6,74	0,62
197 C0.K1	2,50E-01	2,94E-01	14,29	0,62
198 Met-SO/Met	1,71E-01	2,09E-01	5,92	0,62
199 PC aa C34:1.K1	5,28E-02	6,30E-02	7,59	0,62
200 25OHC	1,81E-01	4,78E-01	-7,93	0,61
201 PUFA/SFA	2,83E-01	3,30E-01	5,28	0,61
202 SDMA.K2	1,18E-01	1,62E-01	-4,80	0,61
203 5B,6B,EPC	4,66E-01	6,06E-01	6,39	0,60
204 C7-DC.K1	3,24E-01	3,60E-01	-7,14	0,60
205 Trp.K2	7,47E-02	8,89E-02	-0,48	0,60
206 PC aa C34:3.K1	1,04E-01	1,19E-01	27,33	0,60
207 PC aa C32:1.K1	1,12E-01	1,26E-01	4,43	0,60
208 PC ae C34:3.K1	1,05E-01	1,19E-01	4,96	0,59
209 CDCA.BA	3,81E-01	3,81E-01	-81,76	0,59
210 PC aa C36:2.K1	1,31E-01	1,44E-01	7,07	0,59
211 Colesstenona	5,20E-02	3,39E-01	17,96	0,58
212 PC aa C36:3.K1	2,89E-01	3,05E-01	6,38	0,58
213 LCA.BA	2,05E-01	2,40E-01	-57,99	0,58
214 Gly.K2	4,32E-01	4,70E-01	14,56	0,58
215 PC ae C44:6.K1	2,52E-01	2,69E-01	2,62	0,57
216 13S-HODE.PA	2,15E-01	3,23E-01	-3,40	0,57
217 7aOHC	3,68E-01	5,31E-01	7,07	0,57
218 CA.BA	4,71E-03	6,60E-03	-581,92	0,57
219 PC aa C36:1.K1	7,48E-02	8,82E-02	1,18	0,57
220 C10:1.K1	3,18E-01	3,60E-01	9,43	0,57
221 7DHC	2,21E-01	4,78E-01	15,98	0,57
222 C4:1.K1	3,98E-01	4,31E-01	30,36	0,57
223 SumSMOH/SumSM	6,05E-01	6,28E-01	-3,64	0,56
224 Kyn.K2	5,90E-01	6,20E-01	12,50	0,56
225 Phe/Tyr	8,25E-01	8,25E-01	16,64	0,56

N.º Analito	valor de p	valor de q	cambio en veces	AUC
226 lysoPC a C26:1.K1	5,91E-01	6,05E-01	1,56	0,56
227 PC aa C32:0.K1	3,93E-01	4,11E-01	-0,61	0,56
228 PC ae C42:0.K1	4,01E-01	4,14E-01	-0,46	0,55
229 PC aa C36:0.K1	4,85E-02	5,87E-02	0,77	0,55
230 MUFA/SFA	4,20E-01	4,71E-01	1,34	0,55
231 Lanosterol	8,07E-01	8,07E-01	-3,53	0,55
232 Arg.K2	9,53E-01	9,53E-01	29,91	0,54
233 lysoPC a C26:0.K1	9,87E-01	9,87E-01	1,56	0,54
234 SDMA/ADMA	5,49E-01	5,92E-01	12,14	0,54
235 ADMA.K2	3,78E-01	4,62E-01	1,32	0,53
236 C12-DC.K1	4,22E-01	4,44E-01	1,12	0,53
237 C6:1.K1	6,12E-01	6,12E-01	3,57	0,52
238 lysoPC a C6:0.K1	6,14E-01	6,20E-01	-7,69	0,52
239 Arg.EM	8,76E-01	9,13E-01	-12,65	0,51
240 Thr.K2	2,52E-01	2,87E-01	15,28	0,51
241 C10.K1	5,87E-01	6,02E-01	1,77	0,51

Tabla 3: Analitos derivados de colesterol

La numeración de los compuestos de colesterol en la tabla 3 es evidente a partir de la fórmula estructural numerada que se muestra a continuación. Los compuestos listados en la tabla 3 (cuya detección no se incluye parcialmente por los métodos de acuerdo con la presente invención) son particularmente útiles para evaluar la duración de la hipoxia y/o para evaluar el estado de oxigenación de los sujetos después y/o durante la resucitación (véanse las tablas 4 y 5)

5

Código BC	Nombre común	Nombre sistemático	Número de Registro CAS
22ROHC	22-R-Hidroxicolesterol	Colest-5-eno-3,22-diol, (3beta,22R)-	17954-98-2
24SOHC	24-S-Hidroxicolesterol	Colest-5-eno-3,24-diol, (3beta,24S)-	474-73-7
25OHC	25-Hidroxicolesterol	Colest-5-eno-3beta,25-diol	2140-46-7
27OHC	27-Hidroxicolesterol	Colest-5-eno-3,26,diol, (3beta,25R)-	20380-11-4
20aOHC	20α-Hidroxicolesterol	Colest-5-eno-3beta,20-diol, (20S)-	516-72-3
22SOHC	22S-Hidroxicolesterol	Colest-5-eno-3,22-diol, (3beta,22S)-	22348-64-7
24,25EC	24,25-Epoxicolesterol	Colestan-3-ol, 24,25-epoxi-, (3alfa,5beta)-	68138-65-8
3B,5a,6BTHC	3β,5α,6β-Trihidroxicolestano	Colestan-3beta,5alfa,6beta-triol	1253-84-5
7aOHC	7α-Hidroxicolesterol	Colest-5-eno-3,7-diol, (3beta,7alfa)-	566-26-7
7KC	7-Cetocolesterol	Colest-5-en-7-ona, 3-hidroxi-, (3-beta)-	566-28-9
5B,6B,EC	5β,6β-Epoxicolesterol	Colestan-3-ol, 5,6-epoxi-, (3beta,5beta,6beta)-	4025-59-6
5a,6a,EC	5α,6α-Epoxicolesterol	Colestan-3-ol, 5,6-epoxi-, (3beta,5alfa,6alfa)-	2953-38-0
4BOHC	4β-Hidroxicolesterol	Colest-5-eno-3,4-diol, (3beta,4beta)-	17320-10-4
Desmosterol	Desmosterol	Colesta-5,24-dien-3-ol, (3beta)-	313-04-2
7DHC	7-Dehidrocolesterol	Colesta-5,7-dien-3-ol, (3beta)-	434-16-2
Colestenona	Colestenona	Colest-5-en-3-ona	601-54-7
Lanosterol	Lanosterol	Lanosta-8,24-dien-3-ol, (3beta)-	79-63-0
24DHLan	24-Dihidrolanosterol	(3beta)-Lanost-8-en-3-ol	79-62-9

ES 2 595 205 T3

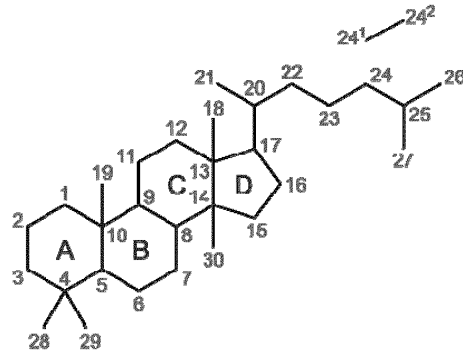


Tabla 4: Duración de la hipoxia: se proporcionan los valores de p y valores de q (es decir, valores ajustados de p) de los análisis de regresión.

N.º Analito	Duración de la hipoxia		Efecto del género		Interacción	
	valor de p	valor de q	valor de p	valor de q	valor de p	valor de q
1 C0.K1	1,20E-01	3,42E-01	4,06E-01	7,11E-01	6,50E-01	8,76E-01
2 C10.K1	4,45E-04	2,54E-03	2,64E-01	5,48E-01	9,96E-01	9,96E-01
3 C10:1.K1	3,67E-01	6,56E-01	8,79E-01	9,50E-01	7,96E-01	9,22E-01
4 C10:2.K1	1,93E-02	7,99E-02	4,35E-01	7,20E-01	9,79E-01	9,88E-01
5 C12.K1	2,50E-10	5,00E-09	2,25E-01	5,06E-01	4,95E-01	7,61E-01
6 C12-DC.K1	5,73E-01	8,19E-01	5,07E-01	7,61E-01	8,73E-01	9,50E-01
7 C12:1.K1	8,39E-02	2,72E-01	9,22E-01	9,70E-01	8,72E-01	9,50E-01
8 C14.K1	4,55E-05	2,87E-04	2,65E-01	5,48E-01	8,87E-01	9,50E-01
9 C14:1.K1	2,93E-07	2,71E-06	4,31E-01	7,20E-01	2,08E-01	4,81E-01
10 C14:1-OH.K1	1,27E-01	3,45E-01	7,73E-01	9,09E-01	3,30E-01	6,09E-01
11 C14:2.K1	1,37E-11	3,29E-10	4,09E-01	7,11E-01	7,87E-02	2,62E-01
12 C14:2-OH.K1	8,50E-05	5,10E-04	2,55E-01	5,48E-01	8,55E-01	9,50E-01
13 C16.K1	1,50E-09	1,64E-08	2,01E-01	4,72E-01	7,16E-01	8,91E-01
14 C16-OH.K1	6,72E-03	3,10E-02	8,93E-02	2,75E-01	9,34E-01	9,70E-01
15 C16:1.K1	1,27E-11	3,29E-10	1,61E-01	4,04E-01	3,02E-01	6,04E-01
16 C16:1-OH.K1	3,88E-05	2,59E-04	2,58E-01	5,48E-01	7,21E-01	8,91E-01
17 C16:2.K1	7,57E-10	1,14E-08	4,71E-02	1,61E-01	5,70E-03	2,74E-02
18 C16:2-OH.K1	3,13E-05	2,21E-04	6,45E-01	8,76E-01	6,35E-01	8,75E-01
19 C18.K1	2,31E-07	2,31E-06	2,28E-01	5,06E-01	8,01E-01	9,22E-01
20 C18:1.K1	7,52E-10	1,14E-08	7,26E-01	8,91E-01	3,30E-01	6,09E-01
21 C18:1-OH.K1	9,40E-04	4,90E-03	1,03E-01	3,01E-01	6,33E-01	8,75E-01
22 C18:2.K1	2,31E-13	9,25E-12	4,42E-01	7,20E-01	4,60E-02	1,61E-01
23 C2.K1	5,82E-06	4,66E-05	8,88E-02	2,75E-01	5,14E-01	7,61E-01
24 C3.K1	1,10E-09	1,47E-08	6,99E-01	8,91E-01	9,38E-01	9,70E-01
25 C3-OH.K1	1,94E-01	4,72E-01	2,58E-02	1,00E-01	1,61E-01	4,04E-01
26 C3:1.K1	3,28E-01	6,09E-01	5,00E-01	7,61E-01	7,03E-01	8,91E-01
27 C4.K1	1,11E-16	1,33E-14	3,14E-01	6,09E-01	2,80E-01	5,70E-01
28 C4-OH (C3-DC).K1	8,26E-01	9,35E-01	3,27E-01	6,09E-01	7,50E-01	8,91E-01
29 C4:1.K1	2,35E-02	9,42E-02	7,41E-01	8,91E-01	7,48E-01	8,91E-01

ES 2 595 205 T3

N.º Analito	Duración de la hipoxia		Efecto del género		Interacción	
	valor de p	valor de q	valor de p	valor de q	valor de p	valor de q
30 C5.K1	8,76E-14	5,26E-12	5,13E-01	7,61E-01	5,51E-01	7,96E-01
31 C5-DC (C6-OH).K1	6,34E-04	3,46E-03	6,64E-01	8,85E-01	1,23E-01	3,44E-01
32 C5-OH (C3-DC-M).K1	1,84E-02	7,90E-02	1,33E-01	3,54E-01	7,23E-01	8,91E-01
33 C5:1.K1	7,94E-06	5,96E-05	7,38E-01	8,91E-01	2,00E-01	4,72E-01
34 C5:1-DC.K1	1,36E-09	1,63E-08	8,07E-01	9,22E-01	5,49E-01	7,96E-01
35 C6 (C4:1-DC).K1	1,07E-06	9,15E-06	4,47E-01	7,20E-01	9,80E-01	9,88E-01
36 C6:1.K1	4,60E-02	1,61E-01	6,20E-01	8,75E-01	4,26E-01	7,20E-01
37 C7-DC.K1	4,62E-01	7,30E-01	9,02E-01	9,58E-01	7,31E-01	8,91E-01
38 C8.K1	1,06E-02	4,71E-02	3,50E-01	6,37E-01	8,74E-01	9,50E-01
39 C8:1.K1	4,50E-01	7,20E-01	1,03E-01	3,01E-01	9,80E-01	9,88E-01
40 C9.K1	4,35E-03	2,17E-02	1,47E-01	3,83E-01	4,01E-02	1,50E-01
41 H1.K1	7,56E-01	7,56E-01	6,85E-01	7,56E-01	9,38E-02	1,88E-01
42 SM (OH) C14:1.K1	6,56E-01	9,83E-01	8,53E-02	2,74E-01	8,62E-01	9,83E-01
43 SM (OH) C16:1.K1	7,23E-01	9,83E-01	2,50E-02	1,28E-01	7,19E-01	9,83E-01
44 SM (OH) C22:1.K1	9,49E-01	9,83E-01	2,63E-02	1,28E-01	8,25E-01	9,83E-01
45 SM (OH) C22:2.K1	7,18E-01	9,83E-01	1,71E-02	1,28E-01	7,63E-01	9,83E-01
46 SM (OH) C24:1.K1	9,44E-01	9,83E-01	3,98E-02	1,49E-01	5,66E-01	9,83E-01
47 SM C16:0.K1	8,55E-01	9,83E-01	1,13E-02	1,27E-01	6,25E-01	9,83E-01
48 SM C16:1.K1	9,87E-01	9,87E-01	2,77E-02	1,28E-01	9,04E-01	9,83E-01
49 SM C18:0.K1	6,78E-01	9,83E-01	3,22E-03	7,26E-02	6,72E-01	9,83E-01
50 SM C18:1.K1	6,68E-01	9,83E-01	3,23E-03	7,26E-02	7,82E-01	9,83E-01
51 SM C20:2.K1	2,45E-01	7,36E-01	5,15E-02	1,78E-01	7,36E-01	9,83E-01
52 SM C22:3.K1	3,88E-01	9,70E-01	3,41E-01	9,34E-01	7,30E-01	9,83E-01
53 SM C24:0.K1	6,33E-01	9,83E-01	1,05E-02	1,27E-01	9,61E-01	9,83E-01
54 SM C24:1.K1	9,22E-01	9,83E-01	3,73E-02	1,49E-01	8,22E-01	9,83E-01
55 SM C26:0.K1	3,53E-01	9,34E-01	2,84E-02	1,28E-01	8,05E-01	9,83E-01
56 SM C26:1.K1	9,05E-01	9,83E-01	1,97E-02	1,28E-01	7,54E-01	9,83E-01
57 PC aa C24:0.K1	5,00E-01	9,34E-01	5,18E-01	9,34E-01	4,05E-01	9,09E-01
58 PC aa C26:0.K1	5,02E-01	9,34E-01	9,24E-01	9,72E-01	3,51E-01	8,72E-01
59 PC aa C28:1.K1	8,74E-01	9,72E-01	3,64E-02	6,32E-01	7,57E-01	9,72E-01
60 PC aa C30:0.K1	1,75E-01	6,99E-01	6,74E-02	6,32E-01	8,89E-01	9,72E-01
61 PC aa C30:2.K1	9,40E-01	9,72E-01	9,56E-03	6,32E-01	7,30E-01	9,72E-01
62 PC aa C32:0.K1	2,77E-01	8,25E-01	4,08E-01	9,09E-01	6,77E-01	9,72E-01
63 PC aa C32:1.K1	6,07E-02	6,32E-01	1,31E-01	6,89E-01	5,88E-01	9,49E-01
64 PC aa C32:2.K1	9,12E-02	6,43E-01	6,88E-02	6,32E-01	5,52E-01	9,46E-01
65 PC aa C32:3.K1	1,10E-01	6,43E-01	4,36E-02	6,32E-01	5,15E-01	9,34E-01
66 PC aa C34:1.K1	1,02E-01	6,43E-01	7,20E-01	9,72E-01	8,46E-01	9,72E-01
67 PC aa C34:2.K1	1,93E-01	7,39E-01	7,46E-01	9,72E-01	8,37E-01	9,72E-01

ES 2 595 205 T3

N.º Analito	Duración de la hipoxia		Efecto del género		Interacción	
	valor de p	valor de q	valor de p	valor de q	valor de p	valor de q
68 PC aa C34:3.K1	7,32E-02	6,32E-01	5,99E-01	9,51E-01	8,79E-01	9,72E-01
69 PC aa C34:4.K1	3,80E-02	6,32E-01	5,39E-01	9,46E-01	8,16E-01	9,72E-01
70 PC aa C36:0.K1	2,83E-01	8,25E-01	5,80E-01	9,49E-01	8,57E-01	9,72E-01
71 PC aa C36:1.K1	3,22E-01	8,25E-01	5,33E-01	9,46E-01	8,63E-01	9,72E-01
72 PC aa C36:2.K1	2,94E-01	8,25E-01	7,88E-01	9,72E-01	9,20E-01	9,72E-01
73 PC aa C36:3.K1	2,99E-01	8,25E-01	7,65E-01	9,72E-01	1,00E+00	1,00E+00
74 PC aa C36:4.K1	1,46E-01	6,89E-01	4,50E-01	9,14E-01	9,20E-01	9,72E-01
75 PC aa C36:5.K1	6,47E-02	6,32E-01	7,99E-01	9,72E-01	9,66E-01	9,87E-01
76 PC aa C36:6.K1	7,10E-02	6,32E-01	2,20E-01	7,68E-01	9,04E-01	9,72E-01
77 PC aa C38:0.K1	9,22E-01	9,72E-01	4,12E-02	6,32E-01	7,63E-01	9,72E-01
78 PC aa C38:1.K1	5,56E-01	9,48E-01	1,03E-01	6,43E-01	9,94E-01	9,98E-01
79 PC aa C38:3.K1	4,04E-01	9,09E-01	1,51E-01	6,89E-01	8,42E-01	9,72E-01
80 PC aa C38:4.K1	1,41E-01	6,89E-01	2,99E-01	8,25E-01	8,55E-01	9,72E-01
81 PC aa C38:5.K1	2,68E-01	8,25E-01	1,57E-01	6,89E-01	8,19E-01	9,72E-01
82 PC aa C38:6.K1	6,80E-02	6,32E-01	1,68E-01	6,89E-01	8,87E-01	9,72E-01
83 PC aa C40:1.K1	8,29E-01	9,72E-01	6,76E-02	6,32E-01	2,18E-01	7,68E-01
84 PC aa C40:2.K1	5,45E-01	9,46E-01	3,17E-01	8,25E-01	8,81E-01	9,72E-01
85 PC aa C40:3.K1	4,30E-01	9,09E-01	1,67E-01	6,89E-01	9,39E-01	9,72E-01
86 PC aa C40:4.K1	9,83E-02	6,43E-01	9,00E-02	6,43E-01	7,72E-01	9,72E-01
87 PC aa C40:5.K1	1,24E-01	6,84E-01	1,55E-01	6,89E-01	9,08E-01	9,72E-01
88 PC aa C40:6.K1	1,14E-01	6,43E-01	7,60E-02	6,36E-01	7,06E-01	9,72E-01
89 PC aa C42:0.K1	8,02E-01	9,72E-01	2,59E-02	6,32E-01	4,33E-01	9,09E-01
90 PC aa C42:1.K1	9,22E-01	9,72E-01	2,17E-01	7,68E-01	4,92E-01	9,34E-01
91 PC aa C42:2.K1	5,88E-01	9,49E-01	5,93E-01	9,50E-01	6,37E-01	9,67E-01
92 PC aa C42:4.K1	7,69E-01	9,72E-01	3,32E-02	6,32E-01	9,13E-01	9,72E-01
93 PC aa C42:5.K1	3,40E-01	8,53E-01	2,93E-02	6,32E-01	6,68E-01	9,72E-01
94 PC aa C42:6.K1	3,04E-01	8,25E-01	1,15E-02	6,32E-01	5,75E-01	9,49E-01
95 PC ae C30:0.K1	6,22E-01	9,60E-01	4,99E-02	6,32E-01	9,08E-01	9,72E-01
96 PC ae C30:1.K1	5,44E-01	9,46E-01	1,09E-01	6,43E-01	9,71E-01	9,89E-01
97 PC ae C30:2.K1	3,20E-01	8,25E-01	5,14E-01	9,34E-01	4,41E-01	9,09E-01
98 PC ae C32:1.K1	2,78E-01	8,25E-01	8,16E-02	6,43E-01	7,74E-01	9,72E-01
99 PC ae C32:2.K1	3,08E-01	8,25E-01	6,41E-02	6,32E-01	8,00E-01	9,72E-01
100 PC ae C34:0.K1	2,18E-01	7,68E-01	4,90E-01	9,34E-01	8,41E-01	9,72E-01
101 PC ae C34:1.K1	2,10E-01	7,68E-01	1,62E-01	6,89E-01	7,94E-01	9,72E-01
102 PC ae C34:2.K1	4,93E-01	9,34E-01	1,64E-01	6,89E-01	8,12E-01	9,72E-01
103 PC ae C34:3.K1	6,45E-01	9,71E-01	1,13E-01	6,43E-01	9,39E-01	9,72E-01
104 PC ae C36:0.K1	6,07E-01	9,53E-01	2,77E-01	8,25E-01	8,38E-01	9,72E-01

ES 2 595 205 T3

N.º Analito	Duración de la hipoxia		Efecto del género		Interacción	
	valor de p	valor de q	valor de p	valor de q	valor de p	valor de q
105 PC ae C36:1.K1	4,45E-01	9,10E-01	2,66E-01	8,25E-01	7,32E-01	9,72E-01
106 PC ae C36:2.K1	5,72E-01	9,49E-01	3,60E-01	8,72E-01	7,19E-01	9,72E-01
107 PC ae C36:3.K1	5,84E-01	9,49E-01	1,79E-01	7,06E-01	9,09E-01	9,72E-01
108 PC ae C36:4.K1	4,41E-01	9,09E-01	6,99E-02	6,32E-01	7,69E-01	9,72E-01
109 PC ae C36:5.K1	5,95E-01	9,50E-01	4,74E-02	6,32E-01	9,08E-01	9,72E-01
110 PC ae C38:0.K1	4,90E-02	6,32E-01	1,97E-01	7,43E-01	6,29E-01	9,60E-01
111 PC ae C38:1.K1	8,91E-01	9,72E-01	9,21E-02	6,43E-01	7,85E-01	9,72E-01
112 PC ae C38:2.K1	4,27E-01	9,09E-01	1,70E-01	6,89E-01	9,83E-01	9,94E-01
113 PC ae C38:3.K1	5,04E-01	9,34E-01	8,04E-02	6,43E-01	7,62E-01	9,72E-01
114 PC ae C38:4.K1	2,40E-01	8,16E-01	2,99E-01	8,25E-01	9,90E-01	9,97E-01
115 PC ae C38:5.K1	4,13E-01	9,09E-01	1,38E-01	6,89E-01	9,82E-01	9,94E-01
116 PC ae C38:6.K1	6,77E-01	9,72E-01	1,29E-01	6,89E-01	8,81E-01	9,72E-01
117 PC ae C40:0.K1	4,12E-02	6,32E-01	3,70E-01	8,74E-01	8,74E-01	9,72E-01
118 PC ae C40:1.K1	3,08E-01	8,25E-01	7,33E-01	9,72E-01	9,16E-01	9,72E-01
119 PC ae C40:2.K1	7,50E-01	9,72E-01	5,36E-02	6,32E-01	6,90E-01	9,72E-01
120 PC ae C40:3.K1	5,43E-01	9,46E-01	7,38E-01	9,72E-01	6,76E-01	9,72E-01
121 PC ae C40:4.K1	4,36E-01	9,09E-01	6,20E-02	6,32E-01	7,60E-01	9,72E-01
122 PC ae C40:5.K1	3,64E-01	8,73E-01	1,86E-01	7,24E-01	8,68E-01	9,72E-01
123 PC ae C40:6.K1	4,39E-01	9,09E-01	3,18E-02	6,32E-01	9,15E-01	9,72E-01
124 PC ae C42:0.K1	5,02E-01	9,34E-01	4,39E-01	9,09E-01	6,30E-01	9,60E-01
125 PC ae C42:1.K1	5,07E-01	9,34E-01	5,49E-01	9,46E-01	6,78E-01	9,72E-01
126 PC ae C42:2.K1	3,23E-01	8,25E-01	2,96E-01	8,25E-01	8,31E-01	9,72E-01
127 PC ae C42:3.K1	5,11E-01	9,34E-01	3,39E-01	8,53E-01	8,72E-01	9,72E-01
128 PC ae C42:4.K1	7,50E-01	9,72E-01	8,97E-02	6,43E-01	5,88E-01	9,49E-01
129 PC ae C42:5.K1	8,73E-01	9,72E-01	1,38E-01	6,89E-01	9,05E-01	9,72E-01
130 PC ae C44:3.K1	8,55E-01	9,72E-01	2,43E-01	8,16E-01	3,15E-01	8,25E-01
131 PC ae C44:4.K1	4,18E-01	9,09E-01	3,55E-01	8,72E-01	5,68E-01	9,49E-01
132 PC ae C44:5.K1	7,46E-01	9,72E-01	2,55E-01	8,25E-01	9,29E-01	9,72E-01
133 PC ae C44:6.K1	4,55E-01	9,18E-01	3,14E-01	8,25E-01	8,37E-01	9,72E-01
134 lysoPC a C14:0.K1	5,48E-01	9,46E-01	3,73E-01	8,74E-01	4,15E-01	9,09E-01
135 lysoPC a C16:0.K1	1,99E-01	7,43E-01	1,14E-01	6,43E-01	6,84E-01	9,72E-01
136 lysoPC a C16:1.K1	2,75E-01	8,25E-01	2,28E-01	7,88E-01	6,48E-01	9,71E-01
137 lysoPC a C17:0.K1	1,07E-01	6,43E-01	1,64E-01	6,89E-01	9,61E-01	9,86E-01
138 lysoPC a C18:0.K1	7,28E-02	6,32E-01	2,61E-01	8,25E-01	6,22E-01	9,60E-01
139 lysoPC a C18:1.K1	1,41E-01	6,89E-01	5,71E-01	9,49E-01	4,72E-01	9,34E-01
140 lysoPC a C18:2.K1	1,92E-02	6,32E-01	6,55E-01	9,71E-01	4,88E-01	9,34E-01
141 lysoPC a C20:3.K1	1,63E-01	6,89E-01	2,91E-01	8,25E-01	4,15E-01	9,09E-01

ES 2 595 205 T3

N.º Analito	Duración de la hipoxia		Efecto del género		Interacción	
	valor de p	valor de q	valor de p	valor de q	valor de p	valor de q
142 lysoPC a C20:4.K1	2,97E-02	6,32E-01	4,10E-01	9,09E-01	6,07E-01	9,53E-01
143 lysoPC a C24:0.K1	6,28E-01	9,60E-01	5,06E-01	9,34E-01	3,57E-01	8,72E-01
144 lysoPC a C26:0.K1	8,58E-01	9,72E-01	4,20E-02	6,32E-01	3,07E-04	8,49E-02
145 lysoPC a C26:1.K1	8,58E-01	9,72E-01	3,74E-01	8,74E-01	2,71E-01	8,25E-01
146 lysoPC a C28:0.K1	9,40E-01	9,72E-01	6,54E-01	9,71E-01	7,03E-01	9,72E-01
147 lysoPC a C28:1.K1	1,09E-01	6,43E-01	1,54E-01	6,89E-01	3,32E-02	6,32E-01
148 lysoPC a C6:0.K1	9,54E-01	9,82E-01	2,95E-01	8,25E-01	5,09E-01	9,34E-01
149 Gly.K2	1,01E-01	2,91E-01	5,08E-01	8,75E-01	4,91E-01	8,75E-01
150 Ala.K2	1,73E-09	1,30E-07	6,32E-01	8,79E-01	1,56E-01	4,05E-01
151 Ser.K2	7,38E-05	1,12E-03	8,45E-02	2,54E-01	5,43E-01	8,79E-01
152 Pro.K2	5,49E-04	3,43E-03	8,23E-01	8,79E-01	5,50E-01	8,79E-01
153 Val.K2	3,74E-04	3,43E-03	8,32E-01	8,79E-01	8,61E-01	8,97E-01
154 Thr.K2	9,93E-06	2,48E-04	4,89E-02	1,53E-01	3,71E-01	7,52E-01
155 Xle.K2	7,48E-05	1,12E-03	6,99E-01	8,79E-01	7,22E-01	8,79E-01
156 Leu.K2	4,46E-04	3,43E-03	8,11E-01	8,79E-01	5,13E-01	8,75E-01
157 Ile.K2	5,16E-04	3,43E-03	2,69E-01	6,50E-01	7,86E-01	8,79E-01
158 Asn.K2	1,02E-04	1,27E-03	5,68E-01	8,79E-01	4,61E-01	8,75E-01
159 Asp.K2	2,97E-02	1,11E-01	7,88E-01	8,79E-01	4,86E-02	1,53E-01
160 Gln.K2	7,86E-07	2,95E-05	4,44E-01	8,75E-01	8,04E-01	8,79E-01
161 Glu.K2	8,31E-04	4,79E-03	6,28E-01	8,79E-01	7,27E-01	8,79E-01
162 Met.K2	1,08E-01	2,99E-01	7,97E-01	8,79E-01	7,75E-01	8,79E-01
163 His.K2	1,15E-03	6,19E-03	7,81E-01	8,79E-01	7,14E-01	8,79E-01
164 Phe.K2	9,99E-03	4,16E-02	6,48E-01	8,79E-01	5,99E-01	8,79E-01
165 Arg.K2	4,72E-01	8,75E-01	9,99E-01	9,99E-01	6,71E-01	8,79E-01
166 Cit.K2	4,39E-04	3,43E-03	4,31E-02	1,47E-01	6,61E-01	8,79E-01
167 Tyr.K2	3,96E-03	1,98E-02	2,69E-01	6,50E-01	6,36E-01	8,79E-01
168 Trp.K2	8,19E-03	3,61E-02	3,25E-01	7,18E-01	7,28E-01	8,79E-01
169 Orn.K2	2,58E-02	1,02E-01	7,83E-01	8,79E-01	9,33E-01	9,51E-01
170 Lys.K2	4,85E-04	3,43E-03	9,38E-01	9,51E-01	2,99E-01	7,01E-01
171 ADMA.K2	5,07E-01	6,03E-01	1,37E-01	5,67E-01	3,95E-01	6,03E-01
172 SDMA.K2	3,17E-01	5,77E-01	4,32E-01	6,03E-01	2,94E-01	5,77E-01
173 DMA total.K2	5,78E-02	2,73E-01	2,83E-01	5,77E-01	3,04E-01	5,77E-01
174 Histamina.K2	2,53E-01	5,77E-01	2,22E-02	1,46E-01	8,06E-01	8,10E-01
175 Met-SO.K2	3,62E-01	7,52E-01	3,46E-01	7,41E-01	1,31E-01	3,52E-01
176 Kyn.K2	4,95E-01	6,03E-01	7,10E-01	7,56E-01	2,55E-01	5,77E-01
177 OH-Kyn.K2	1,19E-02	9,83E-02	1,73E-01	5,72E-01	2,47E-01	5,77E-01
178 Putrescina.K2	3,21E-12	1,06E-10	1,58E-01	5,72E-01	2,04E-01	5,77E-01
179 Spermidina.K2	1,42E-11	2,34E-10	4,52E-01	6,03E-01	4,43E-01	6,03E-01

ES 2 595 205 T3

N.º Analito	Duración de la hipoxia		Efecto del género		Interacción	
	valor de p	valor de q	valor de p	valor de q	valor de p	valor de q
180 Espermina.K2	4,25E-07	4,68E-06	8,10E-01	8,10E-01	5,12E-01	6,03E-01
181 Serotonina.K2	5,51E-01	6,27E-01	2,83E-02	1,55E-01	5,74E-01	6,32E-01
182 Creatinina.K2	4,92E-01	6,03E-01	3,45E-01	5,77E-01	3,50E-01	5,77E-01
183 Lac.EM	5,52E-08	1,66E-07	8,67E-01	9,27E-01	7,86E-01	9,07E-01
184 Fum.EM	4,66E-15	3,50E-14	1,12E-03	2,80E-03	3,64E-03	7,80E-03
185 Asp.EM	4,83E-03	2,27E-02	4,25E-02	1,47E-01	6,82E-01	8,79E-01
186 Arg.EM	3,25E-01	7,18E-01	4,93E-01	8,75E-01	5,98E-01	8,79E-01
187 Pyr + OAA.EM	3,37E-09	1,26E-08	5,44E-01	6,80E-01	2,50E-02	4,69E-02
188 Suc.EM	0,00E+00	0,00E+00	5,27E-01	6,80E-01	4,74E-01	6,80E-01
189 alfa-KGA.EM	3,24E-12	1,62E-11	9,27E-01	9,27E-01	4,07E-01	6,79E-01
190 Hex.EM	5,80E-01	7,56E-01	1,64E-02	9,82E-02	8,89E-02	1,88E-01
191 TCDCA.BA	8,54E-02	3,60E-01	3,33E-01	7,29E-01	7,79E-01	8,18E-01
192 GCA.BA	6,18E-04	1,30E-02	3,46E-01	7,29E-01	6,70E-02	3,60E-01
193 CA.BA	3,94E-03	4,13E-02	4,57E-01	7,29E-01	2,71E-01	7,29E-01
194 UDCA.BA	4,86E-01	7,29E-01	6,03E-01	8,18E-01	4,60E-01	7,29E-01
195 CDCA.BA	4,18E-01	7,29E-01	7,58E-01	8,18E-01	7,33E-01	8,18E-01
196 GCDCA.BA	8,56E-02	3,60E-01	2,36E-01	7,29E-01	7,24E-01	8,18E-01
197 LCA.BA	7,55E-01	8,18E-01	9,15E-01	9,15E-01	4,26E-01	7,29E-01
198 13S-HODE.PA	8,87E-03	2,66E-02	3,93E-01	5,89E-01	6,88E-01	7,56E-01
199 DHA.PA	4,37E-05	3,93E-04	3,27E-01	5,89E-01	6,86E-01	7,56E-01
200 AA.PA	3,50E-03	1,57E-02	2,84E-01	5,89E-01	7,56E-01	7,56E-01
201 Orn/Cit	5,23E-05	5,49E-04	2,75E-01	7,00E-01	7,15E-01	9,60E-01
202 Orn/Arg	1,12E-01	4,29E-01	7,96E-01	9,60E-01	4,99E-01	8,50E-01
203 Cit/Arg	9,27E-04	7,08E-03	1,31E-01	4,45E-01	8,44E-01	9,60E-01
204 Glu/Gln	9,06E-09	1,90E-07	7,53E-01	9,60E-01	5,93E-01	8,90E-01
205 Asp/Asn	6,21E-06	1,04E-04	8,31E-01	9,60E-01	9,16E-02	3,85E-01
206 Ala/Lys	2,45E-02	1,21E-01	8,99E-01	9,60E-01	9,03E-01	9,60E-01
207 Phe/Tyr	7,58E-01	9,60E-01	3,46E-02	1,61E-01	1,53E-01	4,60E-01
208 Serotonin/Trp	9,58E-01	9,81E-01	2,13E-02	1,12E-01	5,52E-01	8,75E-01
209 Kyn/Trp	1,01E-02	6,52E-02	3,57E-01	7,37E-01	5,06E-01	8,50E-01
210 Kyn/OHKyn	3,96E-05	4,75E-04	1,50E-01	4,60E-01	3,19E-01	7,06E-01
211 Putrescina/Orn	7,74E-09	1,90E-07	5,42E-01	8,75E-01	2,90E-01	7,06E-01
212 Espermina/Espermidina	3,14E-10	1,32E-08	8,99E-01	9,60E-01	6,67E-01	9,33E-01
213 SDMA/ADMA	3,77E-01	7,37E-01	9,18E-01	9,64E-01	4,17E-01	7,62E-01
214 Met-SO/Met	1,36E-03	9,55E-03	1,15E-04	1,07E-03	1,58E-02	9,49E-02
215 Ala/BCAA	2,93E-05	4,10E-04	5,85E-01	8,90E-01	2,98E-01	7,06E-01
216 Gly/BCAA	2,29E-04	1,93E-03	8,01E-01	9,60E-01	9,92E-01	9,92E-01
217 SumLiso	1,92E-01	5,04E-01	6,93E-01	9,54E-01	6,10E-01	8,98E-01

ES 2 595 205 T3

N.º Analito	Duración de la hipoxia		Efecto del género		Interacción	
	valor de p	valor de q	valor de p	valor de q	valor de p	valor de q
218 SumPC+Liso	3,15E-01	7,06E-01	1,72E-01	4,91E-01	8,92E-01	9,60E-01
219 SumPC	3,67E-01	7,37E-01	1,32E-01	4,45E-01	8,07E-01	9,60E-01
220 SumSM	9,87E-01	9,92E-01	1,79E-02	1,00E-01	8,99E-01	9,60E-01
221 SumSMOH/SumSM	6,55E-01	9,33E-01	5,63E-01	8,76E-01	6,43E-01	9,31E-01
222 C16+C18/C0	3,66E-13	3,07E-11	7,48E-01	9,60E-01	3,76E-01	7,37E-01
223 SumMUFA	4,11E-01	7,62E-01	8,22E-02	3,64E-01	8,15E-01	9,60E-01
224 SumPUFA	3,54E-01	7,37E-01	1,18E-01	4,31E-01	8,53E-01	9,60E-01
225 SumSFA	4,72E-01	8,44E-01	1,81E-01	4,91E-01	9,31E-01	9,65E-01
226 PUFA/SFA	3,11E-01	7,06E-01	1,48E-01	4,60E-01	5,48E-01	8,75E-01
227 PUFA/MUFA	1,81E-01	4,91E-01	8,41E-01	9,60E-01	8,47E-01	9,60E-01
228 MUFA/SFA	4,84E-01	8,46E-01	9,72E-02	3,89E-01	4,08E-01	7,62E-01
229 24SOHC	7,72E-03	3,01E-01	2,70E-01	7,32E-01	7,79E-01	9,40E-01
230 25OHC	1,96E-01	7,32E-01	2,83E-01	7,32E-01	8,43E-01	9,40E-01
231 27OHC	9,35E-02	6,60E-01	7,55E-01	9,40E-01	3,05E-01	7,32E-01
232 24,25,EPC	8,07E-01	9,40E-01	9,78E-01	9,78E-01	8,80E-01	9,53E-01
233 7aOHC	5,26E-01	8,20E-01	7,71E-01	9,40E-01	5,20E-01	8,20E-01
234 5B,6B,EPC	3,79E-02	6,37E-01	8,27E-01	9,40E-01	7,84E-01	9,40E-01
235 5a,6a,EPC	4,90E-02	6,37E-01	2,42E-01	7,32E-01	3,64E-01	7,48E-01
236 4BOHC	2,53E-01	7,32E-01	4,84E-01	8,20E-01	2,78E-01	7,32E-01
237 Desmosterol	4,51E-01	8,20E-01	3,37E-01	7,32E-01	3,27E-01	7,32E-01
238 7DHC	9,67E-01	9,78E-01	8,06E-01	9,40E-01	9,85E-02	6,60E-01
239 Colestenona	1,50E-01	7,32E-01	1,61E-01	7,32E-01	9,32E-01	9,78E-01
240 Lanosterol	3,38E-01	7,32E-01	4,61E-01	8,20E-01	1,02E-01	6,60E-01
241 24DHLan	8,05E-01	9,40E-01	5,02E-01	8,20E-01	7,60E-01	9,40E-01

Tabla 5: Eficacia de la reoxigenación; se presentan los valores de p obtenidos por los análisis post hoc a través de la diferencia significativa honesta de Tukey y cambios en veces (FC).

N.º	Analito	Grupo 2 vs Grupo 1		Grupo 3 vs Grupo 1		Grupo 3 vs Grupo 2	
		valor de p	FC	valor de p	FC	valor de p	FC
1	C0.K1	5,97E-01	3,69	9,45E-01	2,03	5,85E-01	-1,63
2	C10.K1	3,58E-02	-13,23	1,96E-01	-19,82	3,23E-01	-5,82
3	C10:1.K1	9,82E-02	-16,54	1,18E-01	-9,49	8,95E-01	6,43
4	C10:2.K1	7,47E-02	-10,34	5,50E-05	-35,89	1,43E-02	-23,15
5	C12.K1	1,81E-01	-18,26	2,14E-01	-11,95	7,38E-01	5,63
6	C12-DC.K1	1,24E-02	-11,02	3,70E-01	-1,67	4,45E-02	9,20
7	C12:1.K1	1,91E-01	-32,41	4,66E-01	-29,57	3,94E-01	2,19
8	C14.K1	2,54E-01	-10,73	5,20E-01	-11,26	4,05E-01	-0,48
9	C14:1.K1	1,20E-01	-18,98	3,27E-01	-16,79	3,83E-01	1,87
10	C14:1-OH.K1	3,14E-01	-21,43	5,58E-01	-19,58	7,40E-01	1,55

ES 2 595 205 T3

N.º	Analito	Grupo 2 vs Grupo 1		Grupo 3 vs Grupo 1		Grupo 3 vs Grupo 2	
		valor de p	FC	valor de p	FC	valor de p	FC
11	C14:2.K1	8,47E-01	-9,02	9,64E-01	-11,17	7,50E-01	-1,97
12	C14:2-OH.K1	2,17E-01	-18,97	5,81E-02	-31,91	4,79E-01	-10,88
13	C16.K1	3,48E-02	-20,63	3,31E-01	-16,32	2,11E-01	3,71
14	C16-OH.K1	4,31E-03	-27,27	9,38E-01	5,63	2,55E-02	34,44
15	C16:1.K1	8,39E-02	-48,01	6,82E-01	3,49	1,11E-01	53,17
16	C16:1-OH.K1	1,17E-03	-33,94	4,52E-02	-26,51	4,32E-01	5,87
17	C16:2.K1	3,22E-01	-22,45	1,96E-01	-13,72	9,02E-01	7,67
18	C16:2-OH.K1	3,22E-01	-12,50	7,80E-01	10,25	1,32E-01	24,03
19	C18.K1	7,08E-02	-8,90	5,61E-01	-3,52	3,74E-01	5,20
20	C18:1.K1	1,09E-01	-15,69	4,42E-01	-1,86	3,05E-01	13,58
21	C18:1-OH.K1	4,31E-01	-3,13	4,07E-01	0,56	8,16E-02	3,70
22	C18:2.K1	2,64E-02	-68,58	5,23E-01	4,02	3,39E-02	75,36
23	C2.K1	6,70E-02	-20,30	8,78E-01	-0,81	7,91E-02	19,33
24	C3.K1	6,77E-05	-57,28	8,73E-02	-18,34	9,21E-02	32,91
25	C3-OH.K1	1,89E-01	18,68	7,75E-01	1,64	8,43E-02	-16,77
26	C3:1.K1	1,28E-02	-33,33	9,42E-03	-44,29	7,85E-01	-8,22
27	C4.K1	1,63E-03	-38,40	2,62E-01	-10,63	7,16E-02	25,10
28	C4-OH (C3-DC).K1	4,55E-02	-26,53	3,98E-01	-5,44	1,81E-01	20,00
29	C4:1.K1	3,09E-02	-37,28	2,28E-02	-38,70	6,70E-01	-1,03
30	C5.K1	9,51E-03	-25,60	8,32E-01	5,69	2,60E-02	32,74
31	C5-DC (C6-OH).K1	3,29E-01	-12,50	7,62E-01	-5,05	3,15E-01	7,09
32	C5-OH (C3-DC-M).K1	5,76E-01	-2,88	5,30E-01	1,60	1,93E-01	4,52
33	C5:1.K1	5,30E-02	-5,00	5,80E-02	-10,46	9,23E-01	-5,20
34	C5:1-DC.K1	2,07E-01	-14,29	4,84E-01	-1,19	5,45E-01	12,94
35	C6 (C4:1-DC).K1	2,58E-02	-5,33	1,62E-01	-8,29	7,87E-01	-2,81
36	C6:1.K1	5,45E-01	-18,13	4,85E-01	-13,19	8,69E-01	4,36
37	C7-DC.K1	2,97E-01	-25,06	5,93E-01	-13,33	6,46E-01	10,34
38	C8.K1	3,14E-01	-4,50	4,07E-02	-8,43	6,04E-01	-3,76
39	C8:1.K1	6,09E-01	6,20	6,47E-01	-2,41	9,26E-01	-8,77
40	C9.K1	5,34E-01	-3,24	1,46E-01	-33,99	5,25E-02	-29,79
41	H1.K1	5,96E-02	-30,86	1,21E-01	-28,48	3,60E-01	1,85
42	SM (OH) C14:1.K1	2,18E-01	-13,25	7,03E-01	-5,82	5,75E-01	7,02
43	SM (OH) C16:1.K1	8,88E-01	3,79	5,24E-01	0,19	5,16E-01	-3,60
44	SM (OH) C22:1.K1	3,64E-01	-9,63	2,79E-01	-10,07	6,60E-01	-0,40
45	SM (OH) C22:2.K1	1,76E-01	-12,55	7,68E-01	-4,62	2,98E-01	7,58
46	SM (OH) C24:1.K1	6,53E-03	-9,97	3,14E-01	-1,87	2,65E-01	7,95
47	SM C16:0.K1	8,51E-01	-1,91	6,16E-01	2,84	5,47E-01	4,81
48	SM C16:1.K1	1,50E-01	-12,17	5,36E-01	0,11	5,99E-01	12,30
49	SM C18:0.K1	3,23E-01	-12,17	5,96E-01	-3,10	8,79E-01	-3,10

ES 2 595 205 T3

N.º	Analito	Grupo 2 vs Grupo 1		Grupo 3 vs Grupo 1		Grupo 3 vs Grupo 2	
		valor de p	FC	valor de p	FC	valor de p	FC
50	SM C18:1.K1	1,29E-01	-8,62	5,47E-01	-3,60	6,56E-01	4,85
51	SM C20:2.K1	8,29E-01	3,95	7,57E-01	2,84	6,69E-01	-1,08
52	SM C22:3.K1	2,12E-01	-5,77	1,84E-02	-18,67	4,13E-01	-12,19
53	SM C24:0.K1	3,40E-02	-15,31	2,54E-01	-6,48	6,26E-01	8,29
54	SM C24:1.K1	6,55E-02	-9,89	9,01E-02	-6,74	6,96E-01	2,95
55	SM C26:0.K1	4,60E-01	-8,98	4,30E-01	-6,01	9,94E-01	2,80
56	SM C26:1.K1	2,34E-01	-14,78	2,05E-01	-5,84	8,88E-01	8,45
57	PC aa C24:0.K1	3,84E-01	-15,71	2,09E-02	-28,59	1,72E-01	-11,13
58	PC aa C26:0.K1	4,06E-01	-6,93	3,39E-01	-5,17	9,52E-01	1,67
59	PC aa C28:1.K1	3,20E-01	-5,36	4,89E-01	-0,11	7,47E-01	5,24
60	PC aa C30:0.K1	6,67E-01	4,73	9,89E-01	0,62	6,31E-01	-4,09
61	PC aa C30:2.K1	7,55E-02	-13,43	6,59E-01	-6,99	3,59E-01	6,03
62	PC aa C32:0.K1	7,76E-01	10,58	9,73E-01	1,26	8,07E-01	-9,20
63	PC aa C32:1.K1	7,13E-01	2,50	5,42E-01	-2,05	4,48E-01	-4,60
64	PC aa C32:2.K1	9,51E-01	-0,42	3,79E-01	-11,20	3,99E-01	-10,73
65	PC aa C32:3.K1	6,84E-01	4,65	4,71E-01	1,70	8,49E-01	-2,90
66	PC aa C34:1.K1	8,05E-01	8,71	8,50E-01	1,26	7,13E-01	-7,36
67	PC aa C34:2.K1	8,35E-01	3,84	4,01E-01	-4,76	7,14E-01	-8,78
68	PC aa C34:3.K1	9,70E-01	10,93	5,05E-01	-6,99	5,55E-01	-18,69
69	PC aa C34:4.K1	5,73E-01	8,62	5,77E-01	0,29	3,23E-01	-8,30
70	PC aa C36:0.K1	6,59E-01	2,93	2,08E-01	-6,14	4,59E-01	-9,25
71	PC aa C36:1.K1	7,98E-01	5,27	3,39E-01	-2,95	5,72E-01	-8,37
72	PC aa C36:2.K1	7,19E-01	0,95	5,12E-01	-6,01	8,70E-01	-7,02
73	PC aa C36:3.K1	6,90E-01	-0,33	1,29E-01	-14,05	4,89E-01	-13,67
74	PC aa C36:4.K1	7,58E-01	1,58	6,37E-02	-9,08	4,14E-01	-10,81
75	PC aa C36:5.K1	9,29E-01	8,56	1,09E-01	-8,28	2,10E-01	-17,55
76	PC aa C36:6.K1	7,29E-01	1,20	3,95E-01	-5,64	6,73E-01	-6,91
77	PC aa C38:0.K1	6,14E-01	-1,84	1,56E-01	-6,71	3,98E-01	-4,78
78	PC aa C38:1.K1	9,51E-01	-4,41	9,08E-01	-2,59	9,32E-01	1,77
79	PC aa C38:3.K1	3,39E-01	-0,24	2,32E-01	-6,52	8,60E-01	-6,27
80	PC aa C38:4.K1	8,37E-01	2,06	2,72E-01	-2,55	4,58E-01	-4,67
81	PC aa C38:5.K1	6,82E-01	-2,13	2,39E-01	-9,70	4,91E-01	-7,41
82	PC aa C38:6.K1	8,58E-01	-0,51	3,32E-01	-5,70	6,30E-01	-5,16
83	PC aa C40:1.K1	4,36E-01	7,80	5,34E-01	-2,02	2,39E-01	-9,98
84	PC aa C40:2.K1	3,07E-01	0,24	5,16E-01	-5,48	8,16E-01	-5,72
85	PC aa C40:3.K1	1,83E-01	-3,37	1,53E-01	-8,86	7,13E-01	-5,31
86	PC aa C40:4.K1	9,88E-01	0,16	6,91E-01	-4,25	7,68E-01	-4,42
87	PC aa C40:5.K1	6,79E-01	4,03	7,96E-01	0,35	6,05E-01	-3,67

ES 2 595 205 T3

N.º	Analito	Grupo 2 vs Grupo 1		Grupo 3 vs Grupo 1		Grupo 3 vs Grupo 2	
		valor de p	FC	valor de p	FC	valor de p	FC
88	PC aa C40:6.K1	8,44E-01	6,89	4,16E-01	-3,43	4,62E-01	-10,56
89	PC aa C42:0.K1	3,49E-01	-9,67	3,85E-01	-11,90	8,93E-01	-2,03
90	PC aa C42:1.K1	2,53E-01	-3,22	1,40E-01	-8,46	5,85E-01	-5,08
91	PC aa C42:2.K1	1,75E-01	-0,92	1,32E-02	-16,95	3,15E-01	-15,88
92	PC aa C42:4.K1	7,62E-01	-2,84	6,98E-01	-4,76	9,00E-01	-1,87
93	PC aa C42:5.K1	8,23E-01	-4,68	1,46E-01	-3,06	3,65E-01	1,57
94	PC aa C42:6.K1	4,21E-01	5,75	9,48E-01	3,27	4,35E-01	-2,41
95	PC ae C30:0.K1	1,23E-02	-17,00	4,61E-03	-12,79	7,98E-01	3,74
96	PC ae C30:1.K1	6,85E-01	-2,72	5,23E-01	-7,48	7,25E-01	-4,63
97	PC ae C30:2.K1	4,65E-02	-10,18	1,27E-01	-5,99	6,50E-01	3,94
98	PC ae C32:1.K1	9,51E-01	2,66	5,70E-01	1,04	6,99E-01	-1,60
99	PC ae C32:2.K1	6,40E-01	-1,76	4,07E-01	-1,33	2,91E-01	0,42
100	PC ae C34:0.K1	9,93E-01	7,76	1,03E-01	-5,20	2,84E-01	-13,36
101	PC ae C34:1.K1	5,29E-01	-9,08	4,01E-01	-4,86	7,81E-01	4,02
102	PC ae C34:2.K1	7,25E-01	0,26	6,04E-01	1,51	8,50E-01	1,24
103	PC ae C34:3.K1	3,24E-01	-5,08	2,80E-01	-0,89	9,11E-01	4,15
104	PC ae C36:0.K1	8,66E-01	0,37	6,26E-01	-3,43	8,01E-01	-3,81
105	PC ae C36:1.K1	7,81E-01	3,56	6,38E-01	-1,89	8,46E-01	-5,52
106	PC ae C36:2.K1	5,68E-01	-6,67	2,28E-01	-8,67	6,77E-01	-1,87
107	PC ae C36:3.K1	4,77E-01	-6,30	1,23E-01	-5,15	4,69E-01	1,09
108	PC ae C36:4.K1	2,76E-01	-2,68	1,55E-01	-6,92	6,44E-01	-4,13
109	PC ae C36:5.K1	5,90E-01	-3,89	6,26E-01	-2,83	9,64E-01	1,02
110	PC ae C38:0.K1	5,91E-01	0,79	2,15E-01	-9,00	5,21E-01	-9,86
111	PC ae C38:1.K1	3,09E-01	-1,76	2,20E-01	-11,73	7,06E-01	-9,79
112	PC ae C38:2.K1	9,16E-01	1,65	4,51E-01	-3,24	5,84E-01	-4,95
113	PC ae C38:3.K1	5,73E-01	-2,21	6,05E-01	-4,80	9,90E-01	-2,54
114	PC ae C38:4.K1	6,87E-01	1,95	4,54E-02	-5,50	2,09E-01	-7,56
115	PC ae C38:5.K1	4,93E-01	2,56	7,84E-02	-6,69	3,15E-01	-9,42
116	PC ae C38:6.K1	5,96E-01	-0,81	1,05E-01	-5,68	3,48E-01	-4,83
117	PC ae C40:0.K1	2,93E-01	1,69	4,40E-01	-1,82	1,20E-01	-3,55
118	PC ae C40:1.K1	2,17E-01	-8,35	3,00E-02	-14,06	4,49E-01	-5,27
119	PC ae C40:2.K1	8,52E-01	-1,50	3,82E-01	-10,33	4,28E-01	-8,70
120	PC ae C40:3.K1	1,44E-01	-6,44	2,98E-02	-16,15	2,69E-01	-9,13
121	PC ae C40:4.K1	8,50E-01	-0,05	9,89E-02	-5,93	3,18E-01	-5,87
122	PC ae C40:5.K1	7,99E-01	-1,71	3,46E-01	-3,68	4,75E-01	-1,94
123	PC ae C40:6.K1	4,63E-01	3,96	8,68E-01	3,15	6,50E-01	-0,79
124	PC ae C42:0.K1	6,04E-01	-1,91	7,65E-01	-0,59	7,57E-01	1,31

ES 2 595 205 T3

N.º	Analito	Grupo 2 vs Grupo 1		Grupo 3 vs Grupo 1		Grupo 3 vs Grupo 2	
		valor de p	FC	valor de p	FC	valor de p	FC
125	PC ae C42:1.K1	3,43E-01	-4,77	4,93E-02	-12,84	5,00E-01	-7,70
126	PC ae C42:2.K1	4,85E-01	9,84	2,72E-01	-1,05	9,16E-01	-10,99
127	PC ae C42:3.K1	1,73E-01	-2,97	5,52E-01	-2,03	5,10E-01	0,92
128	PC ae C42:4.K1	3,21E-01	-5,97	9,07E-01	1,50	5,38E-01	7,56
129	PC ae C42:5.K1	2,03E-02	-8,84	2,94E-02	-11,09	8,12E-01	-2,06
130	PC ae C44:3.K1	1,95E-01	-16,11	2,31E-01	-11,48	8,62E-01	4,16
131	PC ae C44:4.K1	8,93E-01	-4,44	6,69E-02	-13,79	1,11E-01	-8,95
132	PC ae C44:5.K1	8,50E-01	-0,72	2,71E-01	-8,89	2,91E-01	-8,12
133	PC ae C44:6.K1	3,94E-01	0,56	1,48E-02	-19,11	1,60E-01	-19,78
134	lysoPC a C14:0.K1	1,52E-01	0,82	1,39E-01	-1,03	9,17E-01	-1,85
135	lysoPC a C16:0.K1	1,79E-01	-8,36	1,38E-01	-17,69	6,94E-01	-8,61
136	lysoPC a C16:1.K1	4,57E-01	-2,29	1,56E-01	-17,42	4,47E-01	-14,79
137	lysoPC a C17:0.K1	7,21E-01	-4,83	3,73E-01	-32,79	5,33E-01	-26,68
138	lysoPC a C18:0.K1	5,14E-02	-13,17	2,85E-02	-26,65	6,09E-01	-11,91
139	lysoPC a C18:1.K1	4,43E-01	-10,48	1,47E-01	-13,27	4,60E-01	-2,53
140	lysoPC a C18:2.K1	5,70E-01	-1,41	2,85E-01	-8,20	7,45E-01	-6,70
141	lysoPC a C20:3.K1	3,12E-01	-21,77	3,79E-01	-9,00	8,15E-01	11,72
142	lysoPC a C20:4.K1	5,08E-01	-25,92	2,16E-01	-24,53	5,87E-01	1,12
143	lysoPC a C24:0.K1	9,82E-02	-6,30	2,99E-02	-18,39	9,75E-01	-11,37
144	lysoPC a C26:0.K1	1,87E-01	-8,04	5,80E-01	-6,59	2,44E-01	1,36
145	lysoPC a C26:1.K1	8,21E-01	1,12	3,68E-01	-2,90	5,49E-01	-4,05
146	lysoPC a C28:0.K1	1,34E-01	-9,33	7,46E-01	-5,50	3,10E-01	3,63
147	lysoPC a C28:1.K1	8,53E-02	-12,56	7,90E-01	5,34	1,31E-01	18,57
148	lysoPC a C6:0.K1	8,36E-02	-59,18	4,60E-02	-173,79	5,89E-01	-72,00
149	Gly.K2	6,91E-01	-3,90	3,46E-01	-19,98	6,46E-01	-15,48
150	Ala.K2	6,84E-01	-5,15	8,34E-01	3,21	7,75E-01	8,52
151	Ser.K2	6,55E-01	-13,56	1,28E-01	-25,39	2,88E-01	-10,42
152	Pro.K2	1,52E-01	-3,22	3,82E-01	-4,89	4,49E-01	-1,62
153	Val.K2	1,95E-01	-3,82	4,52E-01	-4,01	4,53E-01	-0,19
154	Thr.K2	3,40E-01	-9,40	4,40E-01	-10,53	8,99E-01	-1,03
155	Xle.K2	1,60E-01	-5,31	4,77E-01	-19,90	4,91E-01	-13,86
156	Leu.K2	2,12E-01	-15,34	4,12E-01	-26,01	6,35E-01	-9,25
157	Ile.K2	1,41E-01	-10,99	2,92E-01	-19,53	6,99E-01	-7,69
158	Asn.K2	2,18E-01	2,98	4,24E-01	-7,78	5,77E-01	-10,99
159	Asp.K2	6,89E-02	-70,92	9,15E-01	-26,93	7,11E-02	34,66
160	Gln.K2	8,28E-01	-5,18	9,06E-01	-4,29	8,99E-01	0,86
161	Glu.K2	1,70E-01	-16,38	2,99E-01	-19,80	5,71E-01	-2,94
162	Met.K2	2,42E-02	-46,09	3,18E-02	-59,04	7,54E-01	-8,86

ES 2 595 205 T3

N.º	Analito	Grupo 2 vs Grupo 1		Grupo 3 vs Grupo 1		Grupo 3 vs Grupo 2	
		valor de p	FC	valor de p	FC	valor de p	FC
163	His.K2	9,82E-01	3,35	7,02E-01	-9,02	7,23E-01	-12,67
164	Phe.K2	1,64E-01	-8,75	4,82E-01	-6,79	3,20E-01	1,83
165	Arg.K2	3,61E-01	-9,48	3,27E-01	-18,87	9,80E-01	-8,57
166	Cit.K2	1,44E-01	-12,89	1,73E-01	-18,41	9,39E-01	-4,89
167	Tyr.K2	1,98E-01	-8,33	2,31E-01	-6,08	8,79E-01	2,12
168	Trp.K2	6,26E-01	-4,96	9,67E-01	-1,61	6,64E-01	3,30
169	Orn.K2	6,17E-01	2,27	1,61E-01	-18,38	1,11E-01	-21,07
170	Lys.K2	3,21E-01	-12,76	8,22E-01	9,28	2,57E-01	23,23
171	ADMA.K2	4,97E-02	-26,79	1,48E-01	-17,95	4,23E-01	7,49
172	SDMA.K2	2,45E-01	-5,59	3,35E-01	-15,63	6,03E-01	-9,51
173	DMA total.K2	2,31E-01	-33,17	2,31E-01	-17,06	7,57E-01	13,77
174	Histamina.K2	3,53E-01	-35,36	2,38E-01	-27,19	9,89E-01	6,42
175	Met-SO.K2	2,36E-01	-41,82	6,31E-01	-18,47	4,92E-01	19,71
176	Kyn.K2	7,91E-01	3,17	8,30E-01	1,58	6,78E-01	-1,57
177	OH-Kyn.K2	1,53E-01	-11,26	3,29E-01	-16,21	7,25E-01	-4,45
178	Putrescina.K2	4,78E-01	-14,07	7,29E-01	-0,93	2,58E-01	13,02
179	Espermidina.K2	5,72E-01	-3,47	5,35E-02	40,24	9,52E-02	45,12
180	Espermina.K2	3,75E-01	-9,70	2,79E-01	63,28	1,85E-03	79,12
181	Serotonina.K2	2,61E-01	-83,99	1,77E-01	-74,22	9,73E-01	5,61
182	Creatinina.K2	1,55E-01	-16,47	4,39E-01	-13,49	4,74E-01	2,62
183	Lac.EM	8,43E-01	-18,46	9,11E-01	-14,73	6,68E-01	3,25
184	Fum.EM	7,20E-02	-214,43	8,16E-02	-101,23	5,13E-01	56,25
185	Asp.EM	1,75E-01	-19,83	1,18E-01	-82,39	7,62E-01	-52,21
186	Arg.EM	3,47E-01	-5,31	5,73E-01	-22,10	8,39E-01	-15,94
187	Pyr + OAA.EM	9,13E-02	-19,37	7,31E-01	5,96	1,28E-01	26,49
188	Suc.EM	6,12E-02	-191,05	1,83E-01	-76,47	2,76E-01	64,92
189	alfa-KGA.EM	1,88E-01	-83,12	1,17E-02	-92,84	7,30E-01	-5,31
190	Hex.EM	1,08E-01	-13,33	1,96E-01	-10,36	3,88E-01	2,69
191	TCDCA.BA	6,44E-01	10,96	3,79E-02	114,26	1,84E-01	93,09
192	GCA.BA	5,37E-01	-12,87	2,44E-01	49,49	4,11E-02	68,73
193	CA.BA	2,40E-02	-117,69	3,36E-01	-57,06	6,52E-02	38,60
194	UDCA.BA	3,72E-01	-35,25	9,26E-01	-16,69	2,75E-01	15,90
195	CDCA.BA	3,30E-02	-187,92	2,24E-01	-63,25	2,57E-01	76,36
196	GCDCA.BA	6,70E-01	1,14	2,00E-01	41,56	4,46E-01	39,97
197	LCA.BA	6,02E-01	-16,44	9,35E-01	3,86	3,66E-01	20,93
198	13S-HODE.PA	9,42E-01	-2,53	2,18E-01	72,20	2,09E-01	76,56
199	DHA.PA	9,31E-01	-5,99	9,31E-01	-4,42	8,59E-01	1,50
200	AA.PA	1,04E-01	28,00	6,09E-01	11,97	2,41E-01	-14,31

ES 2 595 205 T3

N.º	Analito	Grupo 2 vs Grupo 1		Grupo 3 vs Grupo 1		Grupo 3 vs Grupo 2	
		valor de p	FC	valor de p	FC	valor de p	FC
201	Orn/Cit	1,10E-01	31,05	8,38E-01	-0,80	1,46E-01	-32,10
202	Orn/Arg	1,34E-01	25,38	7,82E-01	8,07	6,30E-02	-16,02
203	Cit/Arg	6,85E-01	-17,97	7,05E-01	-12,25	9,48E-01	5,09
204	Glu/Gln	2,91E-01	6,21	4,42E-01	-2,87	6,66E-01	-9,26
205	Asp/Asn	1,02E-01	-30,37	6,26E-01	21,61	6,92E-02	58,55
206	Ala/Lys	5,10E-01	-7,97	5,38E-01	-4,50	2,06E-01	3,32
207	Phe/Tyr	5,62E-01	-7,44	3,12E-01	4,31	1,97E-01	12,06
208	Serotonin/Trp	3,14E-01	-110,30	1,97E-01	-71,38	9,79E-01	22,71
209	Kyn/Trp	8,00E-01	-2,32	8,81E-01	1,70	9,06E-01	4,07
210	Kyn/OHKyn	1,30E-01	17,62	2,21E-01	30,22	8,28E-01	10,71
211	Putrescina/Orn	4,32E-01	-39,18	3,45E-01	9,58	1,06E-01	52,52
212	Espermina/Espermidina	5,14E-02	-39,58	1,48E-01	-35,59	4,12E-01	2,94
213	SDMA/ADMA	3,48E-01	15,88	3,77E-01	5,59	7,98E-01	-9,74
214	Met-SO/Met	4,28E-01	-3,63	1,12E-02	20,89	2,42E-01	25,29
215	Ala/BCAA	2,60E-01	18,55	3,57E-01	10,57	6,82E-01	-7,21
216	Gly/BCAA	2,28E-01	21,97	6,82E-01	15,36	3,67E-01	-5,73
217	SumLiso	4,74E-02	-20,90	2,82E-02	-21,95	8,18E-01	-0,87
218	SumPC+Liso	2,70E-01	-3,76	8,26E-02	-10,76	5,53E-01	-6,75
219	SumPC	4,77E-01	1,00	1,40E-01	-7,31	5,40E-01	-8,39
220	SumSM	1,50E-01	-7,55	3,73E-01	-4,99	8,18E-01	2,43
221	SumSMOH/SumSM	5,94E-01	-0,27	8,18E-01	0,16	5,92E-01	0,44
222	C16+C18/C0	9,39E-02	-29,71	4,59E-01	-3,61	2,30E-01	25,20
223	SumMUFA	2,47E-01	-2,35	1,90E-01	-5,80	7,79E-01	-3,36
224	SumPUFA	3,28E-01	-2,39	1,28E-01	-8,94	6,30E-01	-6,39
225	SumSFA	7,68E-02	-8,94	3,66E-02	-14,46	5,93E-01	-5,07
226	PUFA/SFA	2,71E-01	6,76	2,00E-01	5,69	9,72E-01	-1,01
227	PUFA/MUFA	9,54E-01	-0,89	3,17E-01	-0,83	3,70E-01	0,05
228	MUFA/SFA	1,80E-01	0,32	5,74E-02	4,47	6,54E-01	4,13
229	24SOHC	6,91E-02	-24,12	2,19E-04	-70,17	8,62E-03	-37,11
230	25OHC	5,60E-02	-18,40	8,37E-04	-59,28	9,86E-02	-34,53
231	27OHC	3,32E-02	-22,36	1,61E-02	-22,72	8,30E-01	-0,29
232	24,25,EPC	3,06E-01	-37,01	2,45E-03	-92,73	9,73E-03	-40,67
233	7aOHC	7,83E-02	24,50	1,28E-01	36,14	7,20E-01	9,36
234	5B,6B,EPC	1,67E-01	14,26	2,04E-02	49,53	1,65E-01	30,87
235	5a,6a,EPC	4,59E-01	16,71	6,71E-02	31,18	1,94E-01	12,40
236	4BOHC	4,96E-02	-17,82	2,26E-02	-22,85	4,57E-01	-4,26
237	Desmosterol	9,73E-01	30,36	8,19E-01	18,46	7,87E-01	-10,05
238	7DHC	2,55E-01	51,11	9,03E-01	1,48	2,49E-01	-48,91

ES 2 595 205 T3

N.º	Analito	Grupo 2 vs Grupo 1		Grupo 3 vs Grupo 1		Grupo 3 vs Grupo 2	
		valor de p	FC	valor de p	FC	valor de p	FC
239	Colestenona	4,96E-01	5,98	7,89E-01	29,61	6,26E-01	22,30
240	Lanosterol	9,61E-01	2,92	7,67E-03	-109,37	4,04E-03	-115,49
241	24DHLan	6,89E-01	-3,62	6,57E-01	-142,35	2,32E-01	-133,88

REIVINDICACIONES

1. Un método para el diagnóstico precoz *in vitro* de la asfixia, caracterizado por la detección cuantitativa en al menos una muestra de sangre humana de una pluralidad de compuestos específicos de asfixia que tienen un peso molecular menor de 1.500 Dalton, excepto lactato, donde los compuestos endógenos específicos de asfixia se seleccionan entre los compuestos n.º 1 a n.º 30 indicados en la Tabla 2, que comprende las etapas de:
- seleccionar dichos compuestos;
 - medir al menos uno de los parámetros seleccionados del grupo que consiste en: concentración, nivel o cantidad de cada metabolito individual de dicha pluralidad de metabolitos en dicha muestra; y usar y almacenar el conjunto de valores obtenido en una base de datos;
 - calibrar dichos valores comparando los parámetros de referencia positivos para asfixia y/o negativos para asfixia;
 - comparar dichos valores medidos en la muestra con los valores calibrados, para evaluar si el paciente es positivo para asfixia o negativo para asfixia.
2. Método de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que dicha etapa de calibración se realiza
- preprocesando matemáticamente dichos valores para reducir los errores técnicos intrínsecos a los procedimientos de medición usados en la reivindicación 1;
 - seleccionando al menos un algoritmo de clasificación adecuado del grupo que consiste en regresión logística, análisis discriminante (diagonal) lineal o cuadrático (LDA, QDA, DLDA, DQDA), perceptrón, análisis discriminante regularizado (RDA) de centroides reducidos, bosques aleatorios (RF), redes neurales (NN), redes Bayesianas, modelos ocultos de Markov, máquinas de vectores de soporte (SVM), mínimos cuadrados parciales generalizados (GPLS), repartición alrededor de meloides (PAM), programación lógica inductiva (ILP), modelos aditivos generalizados, procesos gaussianos, regresión de mínimos cuadrados regularizados, mapas autoorganizativos (SOM), particionamiento recursivo y árboles de regresión, clasificadores de los K vecinos más cercanos (K-NN), clasificadores difusos, técnica *bagging*, técnica *boosting*, y Bayesiano ingenuo; y aplicando dichos algoritmos clasificadores seleccionados a dichos datos preprocesados de la etapa a);
 - entrenándose dichos algoritmos clasificadores de la etapa b) en al menos un conjunto de datos de entrenamiento que contienen datos preprocesados procedentes de sujetos que se dividen en clases de acuerdo con sus condiciones patofisiológicas, fisiológicas, de pronóstico o de respuesta relacionadas con la asfixia, para seleccionar una función clasificadora para asignar dichos datos preprocesados a dichas condiciones;
 - aplicando dichos algoritmos clasificadores entrenados de la etapa c) a un conjunto de datos preprocesados de un sujeto con condiciones patofisiológicas, fisiológicas, de pronóstico o de respuesta relacionadas con la asfixia desconocidas, y usando los algoritmos clasificadores entrenados para predecir la etiqueta de clase de dicho conjunto de datos para diagnosticar el estado de asfixia del sujeto,
- donde dicha etapa de preprocesamiento matemático de la etapa 2 a) de dichos datos de partida obtenidos en la etapa 1 b) se realiza por un método estadístico seleccionado del grupo que consiste en:
- en el caso de datos de partida obtenidos por espectroscopía óptica (UV, visible, IR, fluorescencia): corrección del efecto de fondo y/o normalización;
 - en el caso de datos de partida obtenidos por espectroscopía de masas o espectroscopía de masas acoplada a cromatografía líquida o gaseosa o electroforesis capilar, o por electroforesis en gel 2D, determinación cuantitativa con ELISA o RIA o determinación de concentraciones/cantidades por cuantificación de inmunotransferencias o cuantificación de cantidades de biomoléculas unidas a aptámeros: suavizado, corrección de la línea base, selección de picos y, opcionalmente, transformación adicional de otros datos tal como transformación en logaritmos para realizar una estabilización de las varianzas.
3. Método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizado por que dicha asfixia es asfixia perinatal.
4. Método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que después del preprocesamiento de la etapa 2 a) se inserta una etapa adicional de selección de características, para encontrar una subserie de características de menor dimensión con el máximo poder discriminatorio entre conjuntos; y/o y/o dicha selección de características se realiza mediante un enfoque de filtro y/o envoltorio; y/o donde dicho enfoque de filtro incluye *rankers* y/o métodos de evaluación de subconjuntos de características; y/o donde se aplica dicho enfoque de envoltorio, en el que se usa un clasificador para evaluar subconjuntos de atributos.
5. Método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que dicho estado patofisiológico corresponde a la etiqueta "enfermo" y dicho estado fisiológico corresponde a la etiqueta "sano" o dicho estado patofisiológico corresponde a diferentes etiquetas de "grados de una enfermedad", "subtipos de una enfermedad", diferentes valores de una "puntuación para una enfermedad definida"; dicho estado de pronóstico

corresponde a la etiqueta “bueno”, “medio”, “malo” o “que responde terapéuticamente” o “que no responde terapéuticamente” o “que responde mal terapéuticamente”.

- 5 6. Método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por que dichos datos metabólicos son datos de espectrometría de masas de alto rendimiento.
7. Método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por que dichos compuestos endógenos específicos de asfixia son metabolitos endógenos específicos de asfixia.
- 10 8. Método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado por que dicha asfixia es encefalopatía hipóxico-isquémica,
en el que se imputan los datos que faltan;
en el que los datos de partida de las concentraciones de metabolitos se preprocesan usando la transformación
15 logarítmica;
en el que se usan modelos lineales de efectos mixtos para identificar metabolitos que están presentes de forma
diferencial;
en el que se selecciona el bosque aleatorio como algoritmo de clasificación adecuado, el entrenamiento del
algoritmo de clasificación que incluye concentraciones de metabolito preprocesadas se realiza con replicaciones
20 *bootstrap* estratificadas, que aplican dicho clasificador de bosque aleatorio entrenado a dicho conjunto de datos de
concentración de metabolitos preprocesado de un sujeto que se sospecha que tiene encefalopatía hipóxico-
isquémica, y se usa el clasificador entrenado para diagnosticar encefalopatía hipóxico-isquémica.
- 25 9. Método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por que el método comprende
además la inclusión de parámetros de laboratorio convencionales usados comúnmente en la química clínica y en
unidades de cuidados críticos, en particular gases sanguíneos, preferentemente oxígeno de sangre arterial, pH de la
sangre, estado base, y lactato, niveles en suero y/o plasma de compuestos bioquímicos de bajo peso molecular
usados rutinariamente, enzimas, actividades enzimáticas, receptores de la superficie celular y/o recuento de células,
en particular recuento de glóbulos rojos y/o blancos, y recuentos de plaquetas.
- 30 10. Método para estimar *in vitro* la duración de hipoxia en un paciente sometido a asfixia, caracterizado por la
detección cuantitativa, en al menos una muestra de sangre humana, de una pluralidad de compuestos endógenos
específicos de asfixia que tienen un peso molecular menor de 1.500 Dalton; y el calibrado de los valores detectados
preprocesados por medio de análisis de regresión con una duración de hipoxia conocida y aplicación de la función
de regresión obtenida al conjunto de datos de valores detectados preprocesados de un paciente con hipoxia; y uso
35 de la función de regresión para calcular la duración de la hipoxia, donde los compuestos endógenos específicos de
asfixia se seleccionan entre los compuestos n.º 1 a n.º 30 indicados en la Tabla 2.
- 40 11. Método para supervisar *in vitro* las condiciones hipóxicas, caracterizado por la detección cuantitativa, en al
menos una muestra de sangre humana, de una pluralidad de compuestos específicos de asfixia; y el calibrado de los
valores detectados preprocesados por medio de entrenamiento de un clasificador de análisis discriminante lineal con
conocimiento de las fases de oxigenación y/o lesiones inducidas por oxígeno de un sujeto mamífero y aplicación del
clasificador entrenado a dicho conjunto de datos de valores preprocesados de un sujeto con terapia de oxígeno y
uso del clasificador entrenado para determinar la fase de oxigenación y/o lesión inducida por oxígeno, donde los
45 compuestos endógenos específicos de asfixia se seleccionan entre los compuestos n.º 1 a n.º 30 indicados en la
Tabla 2.
12. Método de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizado por que dichas condiciones hipóxicas incluyen asfixia,
en particular asfixia perinatal.

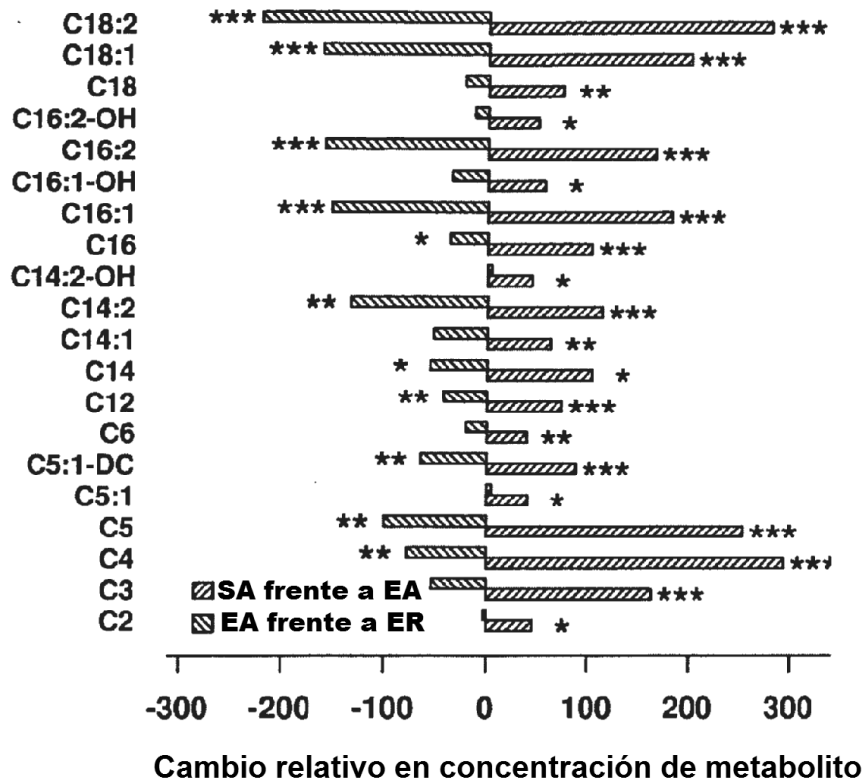


Fig. 1

Cambios relativos en la concentración de metabolitos en comparación con el control (valor positivo) o con los animales tratados (valores negativos) después de la asfixia (negro, inicio de asfixia (SA) vs final de asfixia (EA) y después de la resucitación (final de resucitación ER) (gris, EA vs ER) para el conjunto seleccionado de derivados de acil carnitina. * indica los niveles de significado después de la corrección para la multiplicidad de ensayo: valor de q menor de 10^{-3} , ** 10^{-5} y *** 10^{-7}

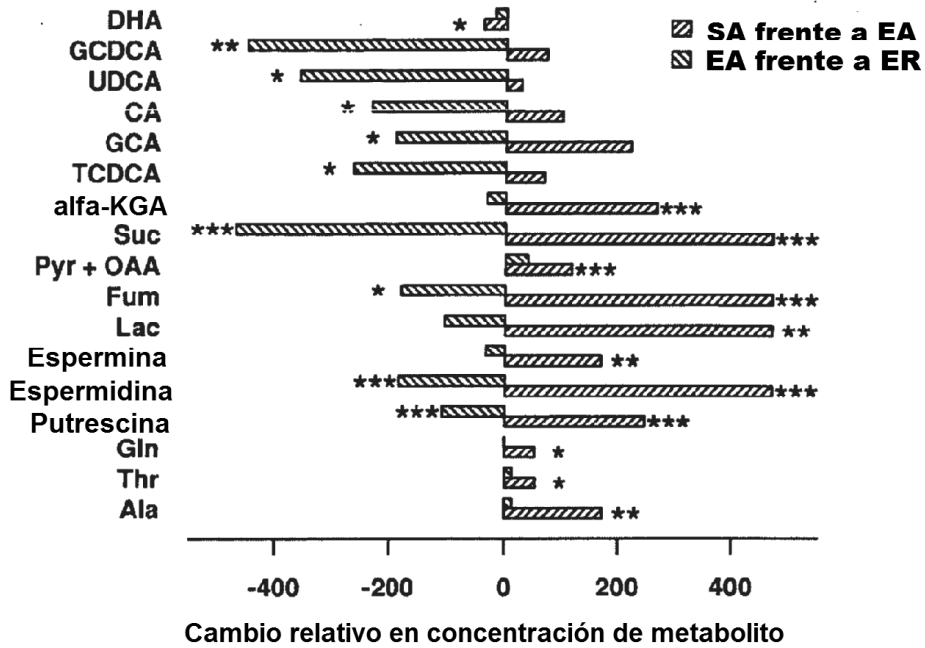


Fig. 2

Cambios relativos en la concentración de metabolitos en comparación con el control (valor positivo) o con los animales tratados (valores negativos) después de la asfixia (gris, SA vs EA) y después del procedimiento de resucitación (negro, EA vs ER) para el conjunto seleccionado de metabolitos que no son derivados de acil carnitina. * indica los niveles de significado después de la corrección para la multiplicidad del ensayo: valor de q menor de 10^{-3} , ** 10^{-5} y *** 10^{-7}

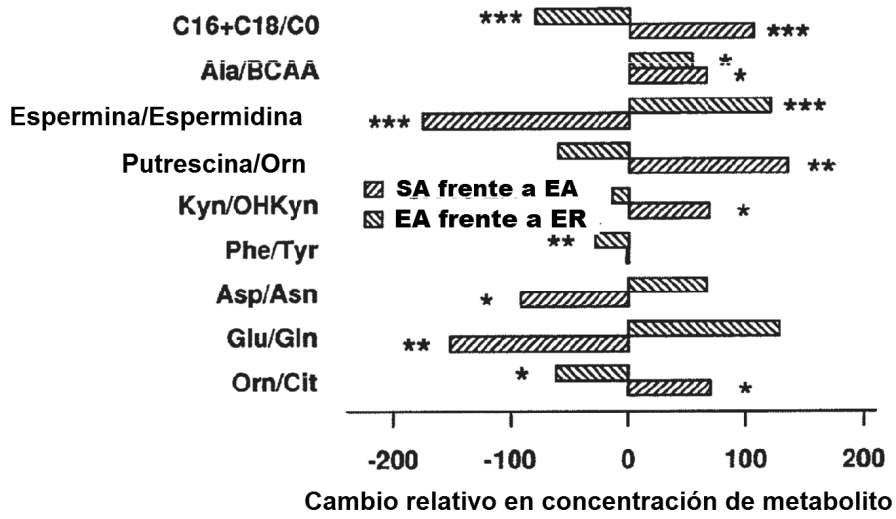
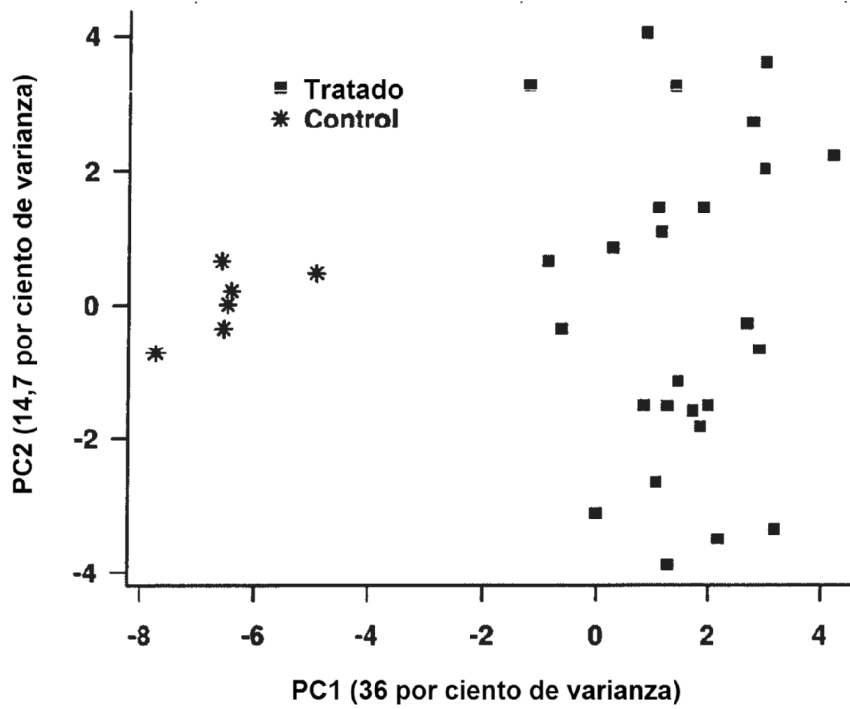


Fig. 3

Cambios relativos en la concentración de metabolitos en comparación con el control (valor positivo) o con los animales tratados (valores negativos) después de la asfixia (negro, SA vs EA) y después del procedimiento de resucitación (verde, EA vs ER) para una selección de relaciones de concentración entre metabolitos relacionados biológicamente. * indica niveles de significado después de la corrección para la multiplicidad del ensayo: valor de q menor de 10^{-3} , ** 10^{-5} y *** 10^{-7}

**Fig. 4 a**

Mapa de las muestras (puntuaciones) sobre las dos primeras dimensiones de un análisis de componentes principales usando la lista completa de analitos proporcionada en la Tabla 1. Esto ilustra que la fuente principal de variabilidad en los datos metabolómicos está relacionada claramente con el efecto de asfixia.

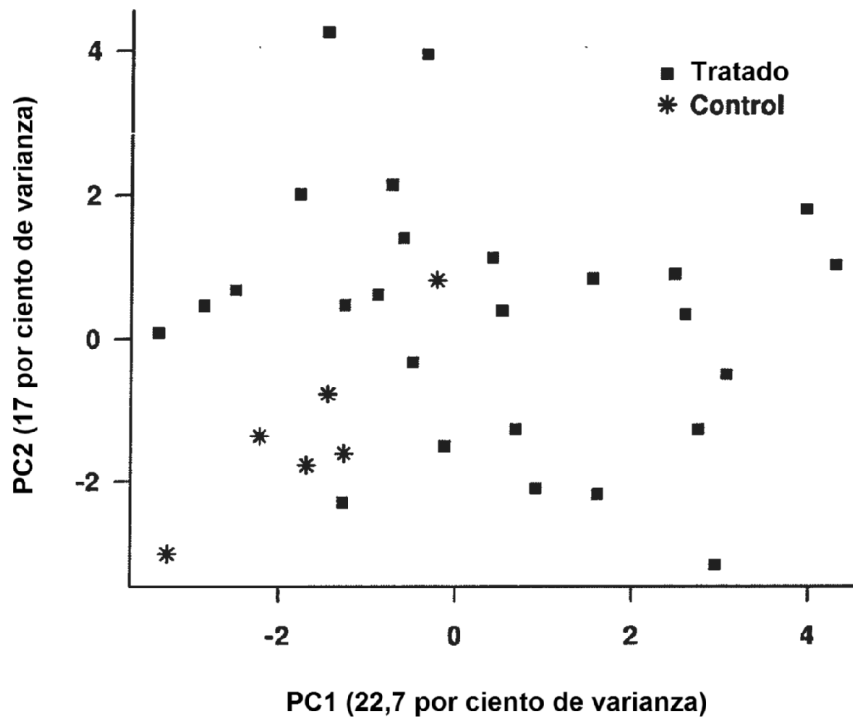
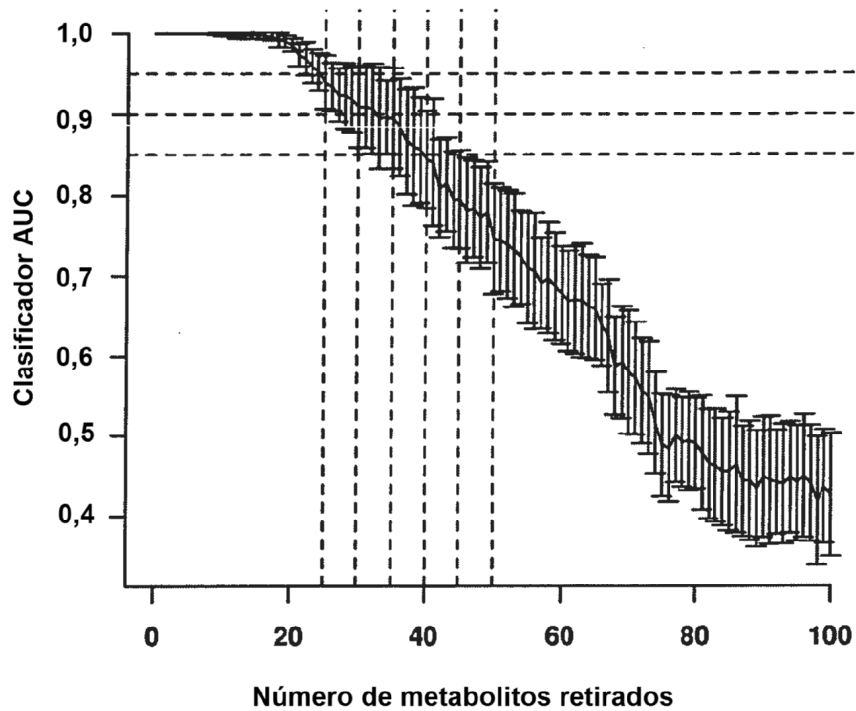


Fig. 4b

Mapa de las muestras (puntuaciones) sobre las dos primeras dimensiones de un análisis de componentes principales después de retirar los 30 metabolitos clasificados como superiores de la lista proporcionada en la Tabla 2. Esto ilustra que la varianza asociada a la combinación lineal de los metabolitos más prominentes es necesaria para la detección precoz de asfixia en el sujeto. Esta declaración se confirma por medio de clasificación multivariante (Fig. 4c)

**Fig. 4c**

Evaluación del comportamiento de clasificación por medio del método *bootstrapping* repetido usando el bosque aleatorio con diferente número de analitos clasificados como superiores excluidos del modelo. La exclusión de los metabolitos clasificados como superiores se traduce en una pérdida drástica de eficacia en la clasificación y una mayor varianza de sus estimaciones de error.

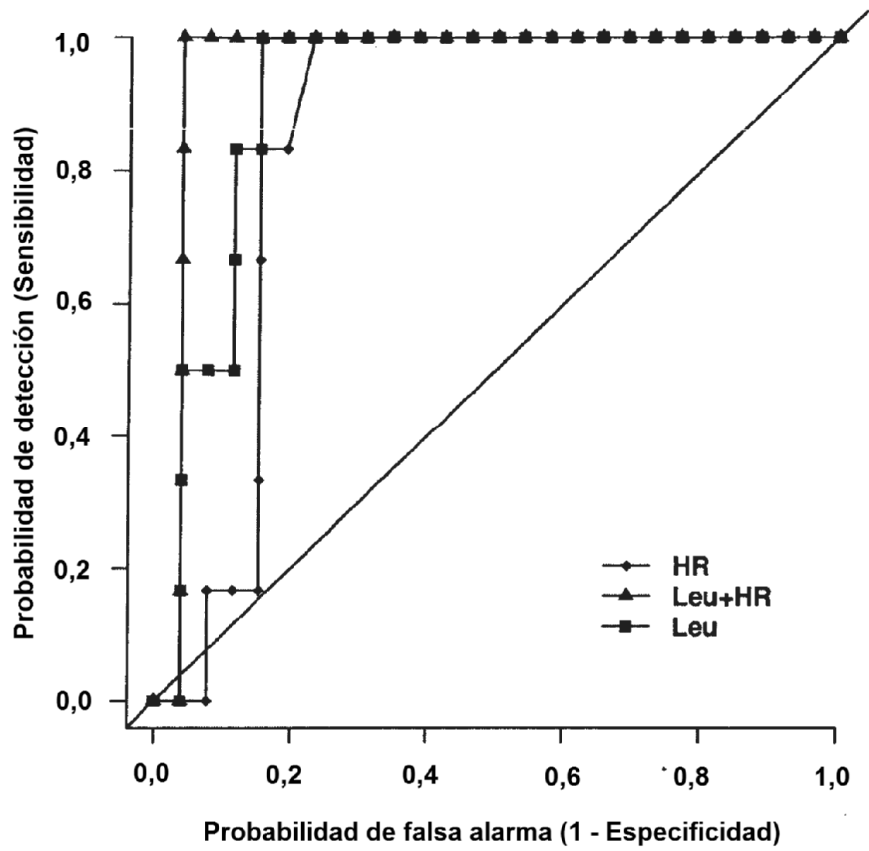


Fig. 5

Curvas de características operativas del receptor: un parámetro clínico individual (ritmo cardiaco, HR), un metabolito predictivo de la tabla 1 y la combinación de estos dos para discriminar sujetos sanos y sujetos sometidos a asfixia.

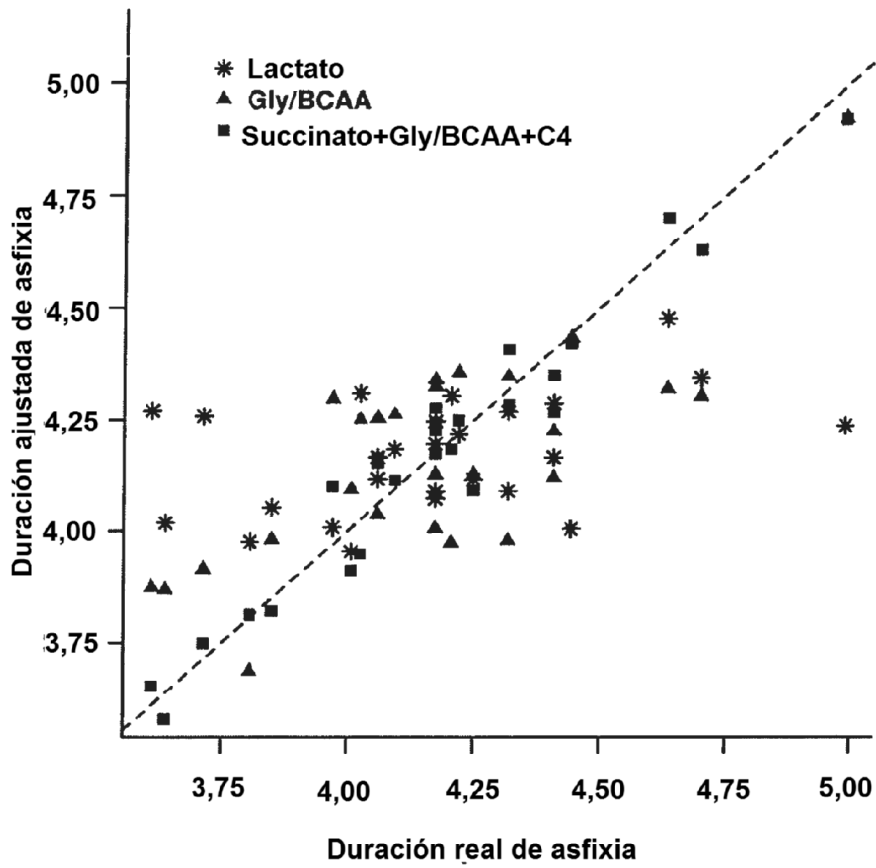


Fig. 6

Pueden usarse metabolitos para determinar el tiempo de hipoxia y, por lo tanto, la reoxigenación: duración de hipoxia real frente a ajustada (en minutos, escala logarítmica) para 26 animales a partir de modelos de regresión que implican el marcador usado comúnmente lactato (asteriscos grises), la relación Gly/BCAA (triángulos negros) y una combinación de tres parámetros metabolómicos (cuadrados negros). Abreviaturas: C4 = butirilcarnitina / isobutirilcarnitina; BCAA=aminoácidos de cadena ramificada; Gly=glicina

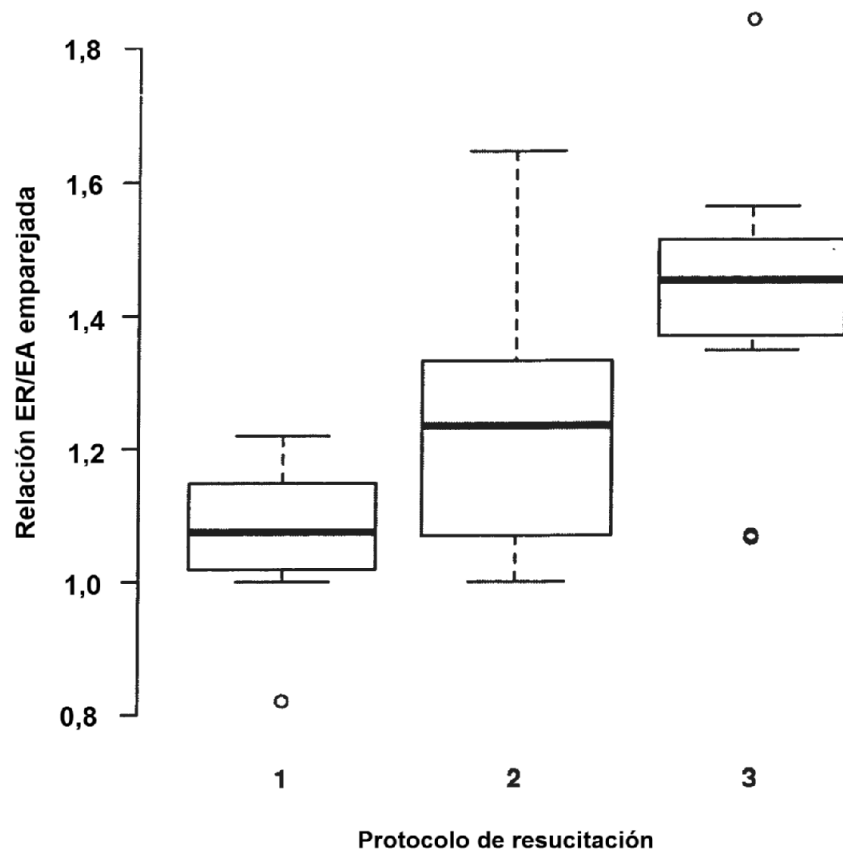


Fig. 7a: Decadienil-L-carnitina

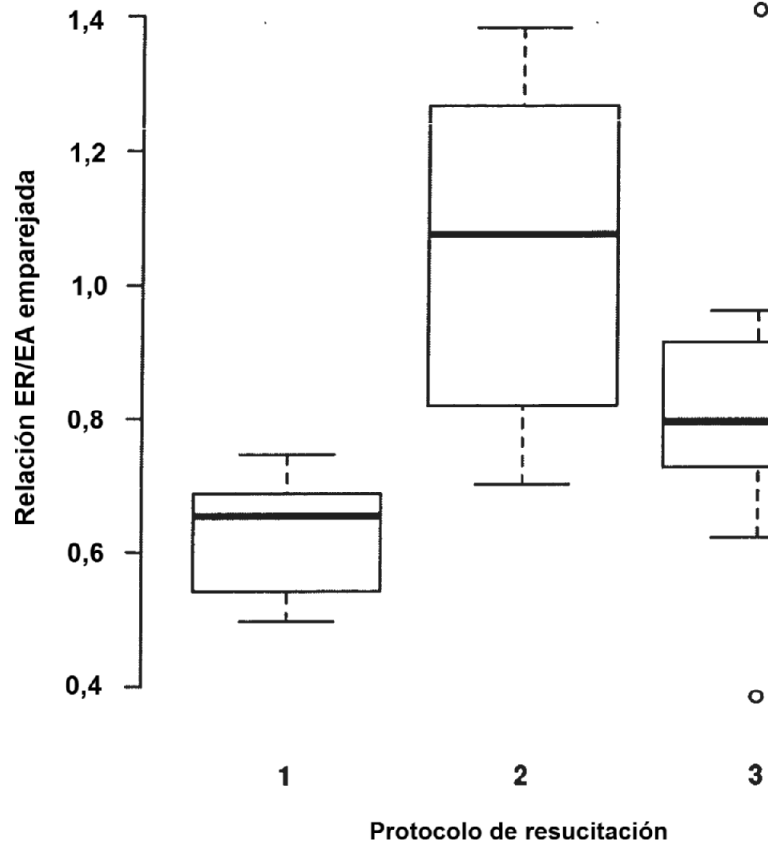


Fig. 7b: Propionil-L-carnitina