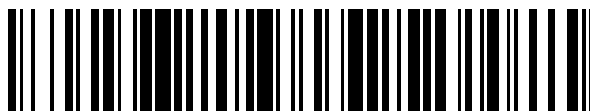


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 698 374**

51 Int. Cl.:

G01N 33/574 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.12.2014 PCT/EP2014/078765**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.06.2015 WO15091962**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2014 E 14815751 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.08.2018 EP 3084443**

54 Título: **Medios y procedimientos de diagnóstico de cáncer pancreático en un sujeto basándose en un panel de metabolitos**

30 Prioridad:

20.12.2013 EP 13198959

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

04.02.2019

73 Titular/es:

**METANOMICS HEALTH GMBH (100.0%)
Tegeler Weg 33
10589 Berlin, DE**

72 Inventor/es:

**KAMLAGE, BEATE;
RESZKA, REGINA;
PETER, ERIK;
KASTLER, JÜRGEN;
SCHATZ, PHILIPP;
KALTHOFF, HOLGER;
SCHNIEWIND, BODO;
MAYERLE, JULIA;
LERCH, MARKUS;
PILARSKY, CHRISTIAN y
GRÜTZMANN, ROBERT**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 698 374 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

Medios y procedimientos de diagnóstico de cáncer pancreático en un sujeto basándose en un panel de metabolitos

La presente invención se refiere al campo de procedimientos de diagnóstico. Específicamente, la presente invención contempla un procedimiento para el diagnóstico del cáncer de páncreas en un sujeto que comprende las etapas de:

5 (a) determinar en una muestra de un sujeto sospechoso de padecer cáncer de páncreas las cantidades de un grupo de biomarcadores, comprendiendo dicho grupo al menos los biomarcadores de una de las combinaciones que se muestran en la Tabla 1a y (b) comparar dichas cantidades de biomarcadores con referencias, de manera que se diagnostique el cáncer de páncreas. La presente invención se refiere adicionalmente a un procedimiento para identificar si un sujeto tiene la necesidad de una terapia para el cáncer de páncreas que comprende las etapas del procedimiento mencionado anteriormente para el diagnóstico del cáncer de páncreas y una etapa adicional de identificación de un sujeto que necesite terapia para el cáncer de páncreas si se diagnostica que dicho sujeto padece el cáncer de páncreas. Además, la presente invención se refiere a un dispositivo para el diagnóstico del cáncer de páncreas en una muestra de un sujeto que comprende: (a) una unidad de análisis de dicha muestra del sujeto que contiene un detector para las cantidades de un grupo de biomarcadores, comprendiendo dicho grupo al menos los biomarcadores de una de las combinaciones que se muestran en la Tabla 1a, permitiendo dicho detector la determinación de cantidades de biomarcadores de dicho grupo de biomarcadores en la muestra; y unida operativamente a la misma, (b) una unidad de evaluación que comprende una unidad de procesamiento de datos y una base de datos, comprendiendo dicha base de datos una referencia almacenada y teniendo dicha unidad de procesamiento de datos incluido tangiblemente un algoritmo para llevar a cabo la comparación de las cantidades de biomarcadores del grupo de biomarcadores determinados por la unidad de análisis y la referencia almacenada y por la generación de una información del resultado basándose en la cual se puede establecer el diagnóstico.

El cáncer pancreático tiene el peor pronóstico de todos los tumores sólidos con tasas de supervivencia a los 5 años de menos del 5 % pero con una incidencia creciente (Everhart 2009, Gastroenterology 136:1134-11449). Existe una demanda reconocida ampliamente para el establecimiento de herramientas y tecnologías innovadoras para la utilización en el punto de atención de biomarcadores y nuevas herramientas de creación de imágenes moleculares para el diagnóstico precoz, estratificación del pronóstico y diagnóstico diferencial del cáncer pancreático. Los avances en estas áreas son cruciales para mejorar el pronóstico de esta enfermedad maligna, ya que la resección quirúrgica temprana en tumores en estadio temprano es actualmente el único medio eficaz de tratamiento de esta funesta enfermedad.

La mortalidad de este tipo de cáncer es la más alta de cualquier tipo de cáncer en Europa y el mundo occidental. La gente muere muy pronto después del diagnóstico debido a la falta de medios para la detección precoz. Los síntomas tempranos son raros y sin una característica. Por lo tanto, los adenocarcinomas pancreáticos (PDAC) se diagnostican comúnmente en un estadio avanzado de la enfermedad. Hasta la fecha, las mejores tecnologías de creación de imágenes para detectar el PDAC es la endoscopia con ultrasonidos (EUS), tomografía computarizada espiral (CT), colangiopancreatografía por resonancia magnética (MRCP) o colangiopancreatografía endoscópica retrógrada (ERCP) (Dewitt 2006, Gastroenterol Hepatol. (4):717-25). Lamentablemente, la resolución de estas tecnologías para detectar lesiones neoplásicas en el páncreas está en el intervalo de 3-10 mm. Por lo tanto, no son capaces de detectar neoplasias pancreáticas en un estadio curable. La concentración sérica de los marcadores tumorales convencionales tales como CA19-9 está aumentada en un subconjunto de pacientes con cáncer pancreático (Fry 2008, Langenbecks Arch Surg. (393): 883-90). Sin embargo, hasta ahora todos los marcadores disponibles carecen de sensibilidad y especificidad tumoral. Por lo tanto, se necesitan urgentemente nuevas estrategias para aumentar la sensibilidad diagnóstica hacia la detección de PDAC muy pequeños en estadio temprano y sus lesiones precursoras (PanIN e IPMN) así como el pronóstico de los subgrupos con tumores avanzados.

La asociación entre inflamación crónica y el desarrollo de enfermedades malignas se una reconocido durante muchos años. Para el cáncer pancreático esta asociación solo se confirmó recientemente y en una conferencia de consenso acordó una nueva clasificación para la neoplasia intraepitelial pancreática como lesiones precursoras no invasivas (Hruban 2004, Am J Surg Path (28): 977-987). La pancreatitis crónica se define como accesos recurrentes de una enfermedad inflamatoria estéril caracterizada por cambios a menudo progresivo y cambios morfológicos irreversibles, normalmente que producen dolor y una deficiencia permanente de la función pancreática. Con una incidencia de 8,2, una prevalencia de 27,4 por 100.000 de población y un 0,04 % a 5 % de frecuencia en especímenes de autopsia no seleccionados de pancreatitis crónica representa un trastorno frecuente del tracto gastrointestinal. Varias etiologías son responsables del desarrollo de pancreatitis crónica. Se demostró un aumento de riesgo de muerte en los pacientes que sufren pancreatitis crónicas, por cáncer pancreático, en la investigación cooperativa internacional dirigida por AB Lowenfels y colegas como un estudio multicéntrico de cohorte histórica de 2015 pacientes con pancreatitis crónica reclutados de centros clínicos en 6 países en 1993. Este estudio descubrió un riesgo acumulativo de cáncer pancreático en pacientes con pancreatitis crónica de 1,8 % después de 10 años y del 4 % después de 20 años con una relación de incidencia convencionalizada de 14,4. Para los pacientes con un mínimo de dos años de seguimiento, el riesgo de cáncer pancreático era 16,5 veces mayor que el de la población general (Lowenfels 1993, N Engl J Med (328): 1433-1437). La búsqueda de una asociación entre pancreatitis crónica y cáncer pancreático se intensificó cuando en 1996 se descubrió que una mutación puntual única en el tercer exón del gen del tripsinógeno catiónico del cromosoma 7 (7q35) estaba asociada con la pancreatitis hereditaria y se

identificaron y se informó de múltiples semejantes posteriormente. Solo muy recientemente el grupo de estudio EUROPAC presentó su trabajo sobre características genéticas y clínicas en pancreatitis hereditaria. En un modelo de riesgo proporcional multinivel que emplea datos obtenidos del registro europeo de pancreatitis hereditaria este grupo presentaba 112 familias en 14 países (418 individuos afectados) (Howes 2004, *Clinical Gastroenterology and Hepatology* (2): 252-261). El riesgo acumulado (95 % de CI) de cáncer pancreático era un 44,0 % (50 %- 82 %). Un estudio previo también había demostrado un riesgo estimado de supervivencia al cáncer pancreático del 40 % (Lowenfels 2001, *JAMA* 286: 169-170, Lowenfels 1997, *J Natl Cancer Inst* 89: 442-44656).

En el cáncer pancreático los estudios de creación de imágenes no pueden detectar las enfermedades pancreáticas tempranas en un estadio curable, sin embargo, en los antecedentes de estudios de creación de imagen de pancreatitis crónica tales como EUS, CT o MRI disminuían la sensibilidad y especificidad hasta un grado en el que tirar una moneda al aire era igual de fiable. Por lo tanto, la detección de una enfermedad maligna pancreática en una cohorte de alto riesgo sería altamente deseable.

Existen unos cuantos informes de cambios metabólicos en pacientes que padecen enfermedades asociadas con el páncreas. Schrader y col (Schrader 2009, *Pancreas* 38: 416-421) sugiere que los pacientes con cáncer pancreático y pancreatitis crónica presentan cambios significativos en los niveles de aminoácidos séricos. Se ha sugerido que los esfingolípidos de la superficie celular de las células tienen una parte activa en la señalización celular (Pitson 2011, *Trend Biochem Sci* 36:97-107). Se sabe que las ceramidas inducen apoptosis en las células cancerosas. Los bajos niveles de esfingomielina sugiere menos respuesta al tratamiento con gemcitabina (Modrak 2009, *Mol Cancer Res* 7:890-896). Se ha informado de biomarcadores metabólicos únicos adicionales en los documentos WO 2011/151252 y WO 2013/079594. El documento WO 2011/101330 A1 determina marcadores de alto peso molecular para el diagnóstico del cáncer de páncreas. El documento US2012/202188 A1 describe una variedad de biomarcadores de bajo peso molecular de cáncer pancreático y procedimientos para utilizarlos para el diagnóstico de cáncer pancreático.

En conclusión, con una tasa de supervivencia de 5 años del 0,5-5 %, el cáncer pancreático tiene el pronóstico más funesto de todos los tumores humanos y representa la 4ª causa que lidera las muertes mundiales relacionadas con el cáncer. Es por tanto una enfermedad con un impacto socioeconómico principal. El diagnóstico preciso que incluya su diferenciación de pancreatitis y la resección quirúrgica temprana de tumores tempranos actualmente ofrece la única posibilidad realista de mejorar el pronóstico del paciente.

El problema técnico en que se basa la presente invención se puede ver como la provisión de un medio y procedimientos para cumplir las necesidades mencionadas anteriormente. El problema técnico se resuelve por las realizaciones caracterizadas en las reivindicaciones y en el presente documento posteriormente.

Por lo tanto, la presente invención se refiere a un procedimiento para el diagnóstico del cáncer de páncreas en un sujeto que comprende las etapas de:

- (a) determinar en una muestra de un sujeto sospechoso de padecer cáncer de páncreas las cantidades de un grupo de biomarcadores, comprendiendo dicho grupo al menos los biomarcadores de una de las combinaciones que se muestran en la Tabla 1a, y
- (b) comparar dichas cantidades de los biomarcadores con referencias, de esta manera se diagnostica el cáncer de páncreas.

El procedimiento al que se hace referencia de acuerdo con la presente invención incluye un procedimiento que consiste esencialmente en las etapas mencionadas anteriormente o un procedimiento que incluye etapas adicionales. Sin embargo, se tiene que entender que el procedimiento, en una realización preferida, es un procedimiento que se lleva a cabo *ex vivo*, es decir, no se practica en el cuerpo humano o animal. El procedimiento se puede asistir, preferentemente, por automatización.

El término "diagnóstico" como se utiliza en el presente documento se refiere a la evaluación de si un sujeto padece un cáncer pancreático, o no. Como entenderán los expertos en la técnica, dicha evaluación, aunque se preferiría que así fuera, puede habitualmente no ser correcta en el 100 % de los sujetos investigados. Sin embargo, el término, necesita que una parte estadísticamente significativa de los sujetos pueda evaluarse correctamente y, por lo tanto, diagnosticarse. Si una parte es estadísticamente significativa se puede determinar sin problemas adicionales por el experto en la técnica utilizando distintas herramientas de evaluación estadística bien conocidas, por ejemplo, la determinación de los intervalos de confianza, la determinación del valor p, ensayo T de Student, ensayo de Mann-Whitney, etc. Los detalles se encuentran en Dowdy y Wearden, *Statistics for Research*, John Wiley & Sons, New York 1983. Los intervalos de confianza preferidos son al menos del 50 %, al menos del 60%, al menos del 70 %, al menos del 80 %, al menos del 90 % o al menos del 95 %. Los valores de p son preferentemente 0,2, 0,1, o 0,05.

El término incluye el diagnóstico individual de cáncer pancreático o sus síntomas, así como el control continuo de un paciente. El control, es decir, el diagnóstico de la presencia o ausencia de cáncer pancreático o los síntomas que lo acompañan en distintos momentos, incluye el control de pacientes que se sabe que padecen cáncer pancreático, así como el control de los sujetos que se sabe que tienen riesgo de desarrollar un cáncer pancreático. Además, el control se puede utilizar también para determinar si un paciente se ha tratado satisfactoriamente o si al menos los

síntomas del cáncer pancreático pueden mejorarse con el tiempo con una cierta terapia.

Además, el término también comprende, preferentemente, el diagnóstico diferencial del cáncer pancreático, y más preferentemente, la diferenciación entre cáncer pancreático y pancreatitis. Pancreatitis como se utiliza en el presente documento se refiere a una inflamación del páncreas. Habitualmente, la causa de la hepatitis es la activación de las enzimas pancreáticas, por ejemplo, tripsina, en el páncreas más que en el intestino delgado. La pancreatitis puede producirse como una enfermedad aguda que se produce repentinamente y dura unos pocos días c como una enfermedad crónica que persiste durante muchos años. Preferentemente, la pancreatitis a la que se hace reverencia de acuerdo con la presente invención es la pancreatitis crónica. Los síntomas típicos de pancreatitis se pueden encontrar en los libros de texto de referencia convencionales mencionados anteriormente y engloban un dolor abdominal superior grave que irradia desde la espalda, náuseas y vómitos. La diferenciación entre el cáncer pancreático y la pancreatitis se consigue preferentemente aplicando los procedimientos de la presente invención a una muestra de un sujeto del que se sabe o es sospechoso de padecer pancreatitis y comparando las cantidades de biomarcadores medidas con referencias, por lo que se diagnostica el cáncer pancreático. En una realización preferida adicional, dicho diagnóstico del cáncer pancreático da lugar al a diferenciación de si la persona que sabe o se sospecha que padece pancreatitis padece adicionalmente un cáncer pancreático.

La expresión “cáncer pancreático” o “cáncer de páncreas”, como se utiliza en el presente documento se refiere a neoplasias que se derivan de las células pancreáticas, preferentemente, de las células pancreáticas epiteliales. Por lo tanto, preferentemente, cáncer pancreático como se utiliza en el presente documento es un adenocarcinoma pancreático. Los síntomas que acompañan el cáncer pancreático se conocen bien por los libros de texto de medicina tales como el de Stedmen o Pschyrembl e incluyen dolor abdominal grave, dolor de espalda menor, y en algunos casos ictericia.

El término “biomarcador” como se utiliza en el presente documento, se refiere a una especie molecular que sirve como indicador para una enfermedad o efecto al que se hace referencia en la presente memoria descriptiva. Dicha especie molecular puede ser un metabolito en sí, que se encuentra en una muestra de un sujeto. Además, el biomarcador también puede ser una especie molecular que se derive de dicho metabolito. En tal caso, el metabolito actual se modificará químicamente en la muestra o durante el procedimiento de determinación y, como resultado de dicha modificación, la especie químicamente diferente, es decir, el analito, será la especie molecular determinada. Se tiene que entender que, en tal caso, el analito representa el metabolito actual y tiene el mismo potencial como indicador para la afección médica respectiva.

Además, un biomarcador de acuerdo con la presente invención no se corresponde necesariamente con una especie molecular. Más bien, el biomarcador puede comprender estereoisómeros o enantiómeros de un compuesto. Adicionalmente, un biomarcador también puede representar la suma de isómeros de una clase biológica de moléculas isoméricas. Dichos isómeros presentarán características analíticas idénticas en algunos casos y no son, por lo tanto, distinguibles mediante distintos procedimientos analíticos, incluyendo los que se aplican en los Ejemplos adjuntos descritos posteriormente. Sin embargo, los isómeros compartirán al menos parámetros de la fórmula con sumas idénticas y, por lo tanto, en el caso de, por ejemplo, los lípidos una longitud de cadena idéntica y un número idéntico de enlaces dobles en los ácidos grasos y/o los restos esfingo básicos.

Un metabolito como se utiliza en el presente documento se refiere al menos desde una molécula de un metabolito específico hasta una pluralidad de moléculas de dicho metabolito específico. Se tiene que entender adicionalmente que un grupo de metabolitos significa una pluralidad de moléculas químicamente diferentes en la que por cada metabolito puede estar presente desde al menos una molécula hasta una pluralidad de moléculas. Un metabolito de acuerdo con la presente invención engloba todas las clases de compuestos químicos orgánicos o inorgánicos incluyendo los que están compuestos por material biológico tales como organismos. Preferentemente, el metabolito de acuerdo con la presente invención es un compuesto de molécula pequeña. Más preferentemente, en el caso de que se considere una pluralidad de metabolitos, dicha pluralidad de metabolitos representa un metaboloma, es decir, la colección de metabolitos que están comprendidos por un organismo, un órgano, un tejido, un fluido corporal o una célula en un momento específico y en condiciones específicas.

En la Tabla 11a, se muestran paneles de biomarcador central que se aplican ventajosamente en el procedimiento de la presente invención (los denominados “paneles centrales”). En una realización preferida, se determina la lisofosfatidiletanolamina (C22:5) además de la lisofosfatidiletanolamina (C18:2), y la dirección de cambio de la lisofosfatidiletanolamina (C22:5) en el cáncer pancreático con respecto a la pancreatitis es hacia abajo. En una realización preferida adicional, los esfingolípidos, incluyendo las esfingomielinas y las ceramidas, comprende una base esfingo que comprende dos restos hidroxilo (es decir, comprenden una base d-esfingo), de las cuales ambas o, preferentemente una, pueden estar esterificadas, por ejemplo, preferentemente a un resto de ácido fosfórico o un grupo químico que comprende el mismo. En una realización preferida, la ceramida es una ceramida de la Tabla 1b y la esfingomielina es una esfingomielina de la Tabla 1b. En una realización preferida adicional, la base esfingo fosforilada es la esfingosina-1-fosfato (d16:1), una esfingosina-1-fosfato (d17:1), una esfingodienina-1-fosfato (d18:2), o una base esfingo fosforilada de la Tabla 1b, y la dirección de cambio en el cáncer pancreática con respecto a la pancreatitis es hacia abajo, respectivamente. Las esfingomielinas, ceramidas y/o bases esfingo fosforiladas que se van a utilizar en el presente documento se enumeran en la Tabla 1b.

Los grupos preferidos (paneles) de biomarcadores que comprenden los biomarcadores mencionados anteriormente de los paneles centrales se muestran en cada una de las Tablas 2 a 15. Estos grupos de biomarcadores se pueden determinar preferentemente como grupos de biomarcadores de acuerdo con la presente invención.

Además de los biomarcadores específicos mencionados en la memoria descriptiva, se pueden determinar, preferentemente, otros marcadores, así como en los procedimientos de la presente invención. Dichos biomarcadores pueden ser metabolitos biomarcadores y preferentemente los que se muestran en la Tabla 16 o pueden incluir biomarcadores peptídicos o polipeptídicos o glicósidos tales como el antígeno CA 19-9. Preferentemente, el antígeno CA 19-9 puede determinarse de acuerdo con la presente invención de manera numérica, es decir teniendo en cuenta sus cantidades absolutas, o de manera relativa, es decir, determinando si la cantidad que se encuentra en un paciente está por debajo o por encima de un cierto nivel de umbral, preferentemente, un umbral como se especifica en los Ejemplos posteriores. El cómo se puede determinar numérica o relativamente el CA 19-9 se describe, preferentemente, en los Ejemplos adjuntos, posteriormente.

El término "muestra" como se utiliza en el presente documento se refiere a muestras de fluidos corporales, preferentemente, sangre, plasma, suero, saliva u orina, o muestras derivadas, por ejemplo, de biopsias, de células, tejidos u órganos, en particular del páncreas. Más preferentemente, la muestra es una muestra de sangre, plasma o suero, más preferentemente, una muestra de plasma. Las muestras biológicas se pueden derivar de un sujeto como se especifica en cualquier parte del presente documento.

Las muestras mencionadas anteriormente se pretratan, preferentemente antes de utilizarse por el procedimiento de la presente invención. Como se describe con más detalle posteriormente, dicho pretratamiento puede incluir tratamientos necesarios para liberar o separar los compuestos o para eliminar el material excesivo o los residuos. Las técnicas adecuadas comprenden la centrifugación, extracción, fraccionamiento, ultrafiltración, precipitación proteica seguido por filtración y purificación y/o enriquecimiento de compuestos. Además, se llevan a cabo otros pretratamientos con el fin de proporcionar los compuestos en una forma o concentración adecuadas para el análisis de compuestos. Por ejemplo, se si utiliza en el procedimiento de la presente invención la cromatografía de gases acoplada con espectrometría de masas, se necesitará derivar los compuestos antes de dicha cromatografía de gases. Los pretratamientos adecuados y necesarios dependen del medio que se utilice para llevar a cabo el procedimiento de la invención y son bien conocidos por el experto en la técnica. Las muestras pretratadas como se ha descrito anteriormente también están comprendidas en el término "muestra" como se utiliza de acuerdo con la presente invención.

La muestra también puede pretratarse, preferentemente, por fraccionamiento lipídico. El fraccionamiento lipídico como se utiliza en el presente contexto se refiere a un procedimiento como se describe, preferentemente, en los Ejemplos adjuntos posteriormente. En particular, el fraccionamiento lipídico se puede conseguir extrayendo los lípidos totales del suero, preferentemente, del plasma por extracción líquida/líquida, utilizando cloroformo/metanol. Los extractos lipídicos obtenidos de esta manera se fraccionan posteriormente por cromatografía líquida de fase normal (NPLC) en once grupos lipídicos diferentes de acuerdo con Christie (Journal of Lipid Research (26), 1985, 507-512). Las fracciones se analizaron por LC-MS/MS utilizando ionización por electropulverizador (ESI) e ionización química a presión atmosférica (APCI) con detección de control de reacción múltiple específica (MRM) de las transiciones de ésteres de Colesterol (CE), esteroides libres (FS), esfingomielinas (SM), y ceramidas (CER), respectivamente. Las esfingosinas y esfingosina-1-fosfato (SP) se analizaron mediante LC-MS/MS utilizando ionización con electropulverizador (ESI) con detección de control de reacción múltiple específica (MRM) de las transiciones como se describe en Schmidt H et al., Prostaglandins & other Lipid Mediators 81(2006), 162-170. Las fracciones se analizaron posteriormente por GC-MS después de la derivación con TMSH (hidróxido de trimetil sulfonio), dando lugar a los ésteres de ácidos grasos (FAME) correspondientes con los restos acilo de los lípidos separados por clases. Las concentraciones de FAME a partir de C14 a C24 se determinaron en cada fracción. Preferentemente, el fraccionamiento lipídico se utilizó para la determinación de ceramidas y esfingomielinas como biomarcadores de acuerdo con la presente invención.

El término "sujeto" como se utiliza en el presente documento se refiere, preferentemente, a mamíferos. Más preferentemente el sujeto es un primate y más preferentemente, un ser humano. El sujeto, preferentemente, es sospechoso de padecer un cáncer pancreático, es decir, puede haber mostrado ya alguno o todos los síntomas asociados con la enfermedad. Además, el sujeto puede padecer también preferentemente o será sospechoso de padecer pancreatitis y preferentemente, muestra un aumento del CA19-9 con respecto a los controles sanos. Preferentemente, el sujeto, sin embargo, aparte de las enfermedades y trastornos mencionados anteriormente está aparentemente sano. Dicho sujeto, preferentemente tiene un aumento del riesgo de desarrollar cáncer pancreático (Brand RE y col. Gut. 2007;56:1460-9). Más preferentemente, dicho sujeto que tiene un aumento del riesgo tiene uno o más parientes que padecen pancreatitis, y/o tiene una predisposición genética definida a desarrollar pancreatitis. En otra realización, el "sujeto" como se utiliza en el presente documento es un ser humano de tipo sanguíneo de Lewis negativo.

La expresión "determinación de la cantidad" como se utiliza en el presente documento se refiere a la determinación de al menos un rasgo característico de un biomarcador que se va a determinar por el procedimiento de la presente invención en la muestra. Los rasgos característicos de acuerdo con la presente invención son rasgos que caracterizan las propiedades físicas y/o químicas incluyendo las propiedades bioquímicas de un biomarcador.

Dichas propiedades incluyen, por ejemplo, el peso molecular, viscosidad, densidad, carga eléctrica, giro, actividad óptica, color, fluorescencia, quimioluminiscencia, composición elemental, estructura química, capacidad para reaccionar con otros compuestos, capacidad para desencadenar una respuesta en un sistema de lectura biológico (por ejemplo, la inducción de un indicador genético) y similares. Los valores de dichas propiedades pueden servir como rasgos característicos y se pueden determinar por técnicas bien conocidas en la técnica. Además, el rasgo característico puede ser cualquier rasgo que se derive de los valores de las propiedades físicas y/o químicas de un biomarcador por operaciones convencionales, por ejemplo, cálculos matemáticos, tales como multiplicación, división o cálculo logarítmico. Más preferentemente, el al menos un rasgo característico permite la determinación y/o identificación química de dicho biomarcador y su cantidad. En consecuencia, el valor característico, preferentemente, también comprende la información relacionada con la abundancia del biomarcador del que se deriva el valor característico. Por ejemplo, un valor característico de un biomarcador puede ser un pico en un espectro de masas, Dicho pico contiene información característica del biomarcador, es decir, la información m/z , así como un valor de identidad que se relaciona con la abundancia de dicho biomarcador (es decir, su cantidad) en la muestra.

Como se ha expuesto anteriormente, cada biomarcador comprendido en una muestra puede determinarse, preferentemente, de acuerdo con la presente invención cuantitativa o semi-cuantitativamente. Para la determinación cuantitativa se determinará la cantidad absoluta o precisa, o se determinará la cantidad relativa del biomarcador basándose en el valor determinado por el rasgo característico al que se hace referencia anteriormente en el presente documento. La cantidad relativa se puede determinar en el caso en el que la cantidad precisa de un biomarcador pueda o no determinarse. En cuyo caso, se puede determinar si la cantidad en que está presente el biomarcador aumenta o disminuye con respecto a una segunda muestra que comprende dicho biomarcador en una segunda cantidad. En una realización preferida dicha segunda muestra que comprende dicho biomarcador será una referencia calculada como se especifica en otra parte del presente documento. El análisis cuantitativo de un biomarcador, por lo tanto, también incluye al que se haga referencia a veces como el análisis semi-cuantitativo de un biomarcador.

Además, la determinación como se utiliza en el procedimiento de la presente invención incluye, preferentemente, la utilización de una etapa de separación del compuesto antes de la etapa de análisis a la que se hace referencia anteriormente. Preferentemente, dicha etapa de separación del compuesto da lugar a una separación resuelta en el tiempo de los metabolitos que comprenden la muestra. Las técnicas adecuadas para la separación que se van a utilizar preferentemente de acuerdo con la presente invención, por lo tanto, incluyen todas las técnicas de separación cromatográfica tal como cromatografía líquida (LC), cromatografía líquida de altas prestaciones (HPLC), cromatografía de gases (GC), cromatografía de capa fina, cromatografía de exclusión por tamaño o de afinidad. Estas técnicas son bien conocidas en la técnica y se pueden aplicar por el experto sin mayor problema. Más preferentemente se consideran la LC y/o GC como las técnicas cromatográficas del procedimiento de la presente invención. Los dispositivos adecuados para dicha determinación de biomarcadores se conocen bien en la técnica. Preferentemente, se utiliza la espectrometría de masas, en particular la cromatografía de gases espectrometría de masas (GC-MS), cromatografía líquida espectrometría de masas (LC-MS), infusión directa espectrometría de masas o espectrometría de masas con resonancia de ion ciclotrónico transformada de Fourier (FT-ICR-MS), electroforesis capilar espectrometría de masa (CE-MS), cromatografía líquida de altas prestaciones acoplada a una espectrometría de masas (HPLC-MS), espectrometría de masas tetrapolar, y espectrometrías de masas acopladas secuencialmente, tal como MS-MS, o MS-MS-MS, plasma acoplado inductivamente espectrometría de masas (ICP-MS), pirólisis espectrometría de masas (Py-MS), espectrometría de masas con movilidad de iones o espectrometría de masas con tiempo de vuelo (TOF). Más preferentemente, se utilizan LC-MS y/o GC-MS como se describe con detalle posteriormente. Dichas técnicas se desvelan, por ejemplo, en Nissen 1995, Journal of Chromatography A, 703: 37-57, documento US 4.540.884 o documento US 5.397.894. Como alternativa o además de las técnicas de espectrometría de masas, se pueden utilizar las siguientes técnicas para la determinación de compuestos: resonancia magnética nuclear (NMR), creación de imágenes por resonancia magnética (MRI), análisis infrarrojos transformado de Fourier (FT-IR), espectroscopia de rayos ultravioletas (UV), índice de refracción (RI), detección fluorescente, detección radioquímica, detección electroquímica, dispersión de la luz (LS), espectroscopia dispersante de Raman o detección de ionización de llama (FID). Estas técnicas son bien conocidas por el experto en la técnica y puede aplicarlas sin mayor problema. El procedimiento de la presente invención será, preferentemente, asistido mediante automatización. Por ejemplo, el procesamiento de muestras o el pretratamiento puede automatizarse mediante robótica. La automatización como se describe en el presente documento anteriormente permite el uso del procedimiento de la presente invención en estrategias de alto rendimiento.

Además, el al menos un biomarcador se puede determinar también por un ensayo químico o biológico específico. Dicho ensayo comprenderá medios que permitan detectar específicamente el al menos un biomarcador en la muestra. Preferentemente, dichos medios son capaces de reconocer la estructura química del biomarcador o son capaces de identificar específicamente el biomarcador basándose en su capacidad para reaccionar con otros compuestos o su capacidad para desencadenar una respuesta en un sistema de lectura biológico (por ejemplo, la inducción de un indicador genético). Los medios que son capaces de reconocer específicamente la estructura química de un biomarcador son preferentemente los anticuerpos u otras proteínas que interactúan específicamente con estructuras químicas tales como receptores o enzimas, o aptámeros. Los anticuerpos específicos, por ejemplo, se pueden obtener utilizando el biomarcador como antígeno por procedimientos bien conocidos en la técnica. Como se hace referencia en el presente documento a anticuerpos incluyen los anticuerpos tanto policlonales como

monoclonales, así como fragmentos de los mismos, tales como fragmentos Fv, Fab, y F(ab)2 que son capaces de unirse con el antígeno o hapteno. La presente invención también incluye anticuerpos híbridos humanizados en los que las secuencias de aminoácidos de un anticuerpo donante no humano que presenta una especificidad de antígeno deseada se combinan con secuencias de un anticuerpo receptor humano. Además, se engloban los anticuerpos de cadena sencilla. Las secuencias donantes habitualmente incluirán al menos los restos de aminoácidos de unión al antígeno del donante, pero puede comprender también otros restos de aminoácidos estructural y/o funcionalmente relevantes del anticuerpo donante. Dichos híbridos se pueden preparar por varios procedimientos bien conocidos en la técnica. Las proteínas adecuadas que son capaces de reconocer específicamente el biomarcador son, preferentemente, enzimas que están implicadas en la conversión metabólica de dicho biomarcador. Dichas enzimas pueden utilizarse como una base para generar oligopéptidos que reconozcan específicamente el biomarcador. Estos oligopéptidos comprenderán, por ejemplo, los dominios o bolsillos de unión de la enzima para dicho biomarcador. Los ensayos basados en anticuerpos y/o enzimas adecuados puede ser el RIA (radioinmunoensayo), ELISA (ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas), ensayos inmunoenzimáticos en sándwich, inmunoensayos de electroquimioluminiscencia en sándwich (ECLIA), fluoroinmunoensayo de lantánido potenciado por disociación (DELFLIA) o inmunoensayos de fase sólida. Además, el biomarcador también se puede determinar basándose en su capacidad para reaccionar con otros compuestos, es decir, por reacción química específica. Adicionalmente, el biomarcador se puede determinar en una muestra debido a su capacidad para desencadenar una respuesta en un sistema de lectura biológico. La respuesta biológica se detectará como una lectura que indique la presencia y/o cantidad del biomarcador comprendido en la muestra. La respuesta biológica puede ser, por ejemplo, la inducción de expresión genética o una respuesta fenotípica de una célula o un organismo. En una realización preferida la determinación del al menos un biomarcador es un procedimiento cuantitativo, por ejemplo, que permita también la determinación de la cantidad de al menos un biomarcador en la muestra.

Como se ha descrito anteriormente, dicha determinación del al menos un biomarcador puede comprender, preferentemente, espectrometría de masas (MS). La espectrometría de masas como se utiliza en el presente documento engloba todas las técnicas que permitan la determinación del peso molecular, (es decir, la masa) o una variable de masas que se corresponde con un compuesto, es decir, un biomarcador, que se va a determinar de acuerdo con la presente invención. Preferentemente, la espectrometría de masas como se utiliza en el presente documento se refiere a GC-MS, LC-MS, espectrometría de masas de infusión directa, FT-ICR-MS, CE-MS, HPLC-MS espectrometría de masas tetrapolar, cualquiera de las espectrometrías de masas acopladas secuencialmente tal como MS-MS o MS-MS-MS, ICP-MS, Py-MS, TOF o cualquier estrategia combinada que utilice las técnicas mencionadas anteriormente. Es bien conocido por el experto en la técnica cómo aplicar estas técnicas. Además, existen dispositivos adecuados disponibles en el mercado. Más preferentemente, la espectrometría de masas como se utiliza en el presente documento se refiere a LC-MS y/o GC-MS, es decir, a espectrometría de masas que está unida operativamente a una etapa anterior de separación cromatográfica. Más preferentemente, la espectrometría de masas, como se utiliza en el presente documento engloba la MS tetrapolar. Más preferentemente, dicha MS tetrapolar se lleva a cabo de la siguiente manera: a) selección de un cociente de masa/carga (m/z) de un ion creado por ionización en un primer tetrapolo analítico del espectrofotómetro de masas, b) fragmentación del ion seleccionado en la etapa a) aplicando una corriente de aceleración en un tetrapolo adicional posterior que se llena con un gas de colisión y actúa como cámara de colisión, c) selección de un cociente de masa/carga de un ion creado por el procedimiento de fragmentación de la etapa b) en un tetrapolo adicional posterior, de manera que las etapas a) a c) del procedimiento se llevan a cabo al menos una vez y el análisis del cociente de masa/carga de todos los iones presentes en la mezcla de sustancias como resultado del procedimiento de ionización, por lo que el tetrapolo se llena con gas de colisión pero no se aplica la corriente de aceleración durante el análisis. Los detalles de dicha espectrometría de masas más preferido que se va a utilizar de acuerdo con la presente invención se pueden encontrar en el documento WO 03/073464.

Más preferentemente, dicha espectrometría de masas es cromatografía líquida (LC) MS y/o cromatografía de gases (GC) MS. La cromatografía líquida como se utiliza en el presente documento se refiere a todas las técnicas que permiten la separación de compuestos (es decir, metabolitos) en una fase líquida o supercrítica. La cromatografía se caracteriza porque los compuestos en una fase en una fase móvil pasan a través de una fase estacionaria. Cuando los compuestos pasan a través de la fase estacionaria a diferentes velocidades se separan en el tiempo ya que cada compuesto individual tiene su tiempo de retención específica (es decir, el tiempo que necesita el compuesto para pasar a través del sistema). La cromatografía líquida como se utiliza en el presente documento también incluye la HPLC. Los dispositivos para cromatografía líquida están disponibles en el mercado, por ejemplo, Agilent Technologies, EE. UU. La cromatografía de gases como se aplica de acuerdo con la presente invención, en principio opera de manera comparable a la cromatografía de líquidos. Sin embargo, más de tener los compuestos (es decir los metabolitos) en una fase líquida móvil que pasa a través de la fase estacionaria, los compuestos estarán presentes en un volumen gaseoso. Los compuestos pasan por la columna que puede contener materiales de soporte sólido como fase estacionaria o las paredes de las cuales pueden servir o están recubiertas con la fase estacionaria. De nuevo cada compuesto tiene un tiempo específico que es necesario para pasar a través de la columna. Además, en el caso de la cromatografía de gases se considera preferentemente que los compuestos se deriven antes de la cromatografía de gases. Las técnicas de derivación adecuadas son bien conocidas en la técnica. Preferentemente, la derivación de acuerdo con la presente invención se refiere a metoximación y trimetilsililación de, preferentemente, compuestos polares y la transmetilación, metoximación y trimetilsililación de, preferentemente, compuestos no polares (es decir, lipófilos).

El término “referencia” se refiere a valores de rasgos característicos de cada uno de los biomarcadores que pueden correlacionarse con una afección médica, es decir, la presencia o ausencia de enfermedad, estado de enfermedades o un efecto al que se hace referencia en el presente documento. Preferentemente, una referencia es un valor umbral (por ejemplo, una cantidad o relación de cantidades) para un biomarcador de manera que los valores que se encuentran en una muestra que se va a investigar que sean mayores o esencialmente idénticas al umbral son indicativos de la presencia de una afección médica mientras que los que son menores son indicativos de la ausencia de la afección médica. Se entenderá que también preferentemente, una referencia puede ser un valor de un umbral para un biomarcador de manera que los valores que se encuentran en una muestra que se va a investigar que sean menores o idénticos que el umbral son indicativos de la presencia de una afección médica mientras que los que son mayores son indicativos de la ausencia de la afección médica.

De acuerdo con el procedimiento de la presente invención mencionado anteriormente, una referencia es, preferentemente, una referencia obtenida de una muestra de un sujeto o grupo de sujetos que se sabe que padecen cáncer pancreático. En tal caso, un valor para el al menos un biomarcador que se encuentra en la muestra de ensayo que sea esencialmente idéntico es indicativo de la presencia de la enfermedad.

Además, la referencia, también preferentemente, podría ser de un sujeto o grupo de sujetos que se sabe que no padecen cáncer pancreático, preferentemente, un sujeto aparentemente sano o un grupo de estos o un sujeto que se sabe que padece pancreatitis o un grupo de estos. En tal caso, un valor para el al menos un biomarcador que se encuentra en la muestra de ensayo que esté alterado con respecto a la referencia es indicativo de la presencia de enfermedad. Los mismo se aplica *mutatis mutandis* para una referencia que sea, más preferentemente, el promedio o media del valor relativo o el valor de un grado de cambio de el al menos un biomarcador en una población de individuos (que comprende el sujeto que se va a investigar). Los valores relativos o grados de cambio del al menos un biomarcador de dichos individuos de la población se pueden determinar como se especifica en otra parte del presente documento. Se conoce bien en la técnica cómo calcular un valor de referencia adecuado, preferentemente, el promedio o media. La población de sujetos a la que se hace referencia anteriormente comprenderá una pluralidad de sujetos, preferentemente, al menos 5, 10, 50, 100, 1.000 o 10.000 sujetos. Se tiene que entender que el sujeto que se va a diagnosticar de la presente invención y los sujetos de dicha pluralidad de sujetos son de la misma especie.

El valor de un biomarcador de la muestra de ensayo y el valor de la referencia son esencialmente idénticos, si los valores para los rasgos característicos y, en el caso de determinación cuantitativa, los valores de intensidad son esencialmente idénticos. Esencialmente idéntico significa que la diferencia entre dos valores es, preferentemente, no significativa y se caracteriza porque los valores para la intensidad están entre al menos el intervalo entre un 1 y 99 percentil, 5 y 95 percentil, 10 y 90 percentil, 20 y 80 percentil, 30 y 70 percentil, 40 y 60 percentil del valor de referencia, preferentemente, el 50, 60, 70, 80, 90 o 95 percentil del valor de referencia. El ensayo estadístico para determinar si dos cantidades son esencialmente idénticas se conoce bien en la técnica y también se describen en cualquier lugar del presente documento.

Una diferencia que se observa para dos valores, por otro parte, será estadísticamente significativo. Una diferencia en el valor relativo o absoluto, preferentemente, es significativo fuera del intervalo entre el 45 y 55 percentil, 40 y 60 percentil, 30 y 70 percentil, 20 y 80 percentil, 10 y 90 percentil, 5 y 95 percentil, 1 y 99 percentil del valor de referencia. Los cambios relativos preferidos de las medianas o grados de cambio se describen en las Tablas adjuntas, así como en los Ejemplos. En las Tablas posteriores, se indica un cambio relativo preferido de los biomarcadores como “arriba” para un aumento y “abajo” para una disminución. El grado de cambio se expresa como un valor del área bajo la curva (AUC) en las tablas posteriores. Se indican las referencias preferidas de los cambios relativos o grados de cambio mencionados anteriormente en las Tablas posteriores también. Se entenderá que estos cambios se observan, preferentemente en comparación con las referencias indicadas en las Tablas respectivas, posteriormente.

Más preferentemente, una “referencia” para un biomarcador se obtendrá determinando los valores de al menos un rasgo característicos de dicho biomarcador del grupo de biomarcadores en un grupo de sujetos de referencia, es decir, un grupo de sujetos que se sabe que padecen la enfermedad o afección, un grupo de sujetos que se sabe que no padecen dicha enfermedad o afección, una población que comprende el sujeto que se va a investigar un grupo de muestras de biopsias de tejidos de tejido afectado por la enfermedad o tejido aparentemente sano y calcular la referencia por medidas estadísticas apropiadas incluyendo las que se hace referencia en cualquier parte del presente documento, tal como la mediana, el promedio, cuantiles, PLS-DA, procedimientos de regresión logística, ANOVA, clasificación de forest aleatoria u otras que dan un valor de umbral. El valor de umbral debería tener en consideración los ajustes clínicos deseados de sensibilidad y especificidad del ensayo de diagnóstico o pronóstico. Las cantidades del umbral que se van a utilizar como referencias pueden determinarse, preferentemente, aplicando la eficacia diagnóstica (ROC) (véase especialmente Zweig 1993, Clin. Chem. 39:561-577). El gráfico ROC es un gráfico de todos los pares de sensibilidad/especificidad que resultan de la variación continua del umbral de decisión sobre el intervalo completo de datos observados. La actuación clínica de un procedimiento de diagnóstico depende de su precisión, es decir, de su capacidad para colocar correctamente sujetos respecto a un cierto pronóstico o diagnóstico. El gráfico ROC indica el solapamiento entre dos distribuciones representando la sensibilidad frente a 1-especificidad para el intervalo completo de umbrales adecuados para hacer una distinción. Sobre el eje y está la sensibilidad, o la fracción de positivos verdaderos, que se define como la relación del número de los resultados del

ensayo positivos verdaderos respecto al producto del número de positivos verdaderos y el número de falsos negativos en los resultados del ensayo. También se hace referencia a esto como la positividad en presencia de una enfermedad o afección. Se calcula solamente a partir del subgrupo afectado. Sobre el eje x está la fracción de falsos positivos, o 1-especificidad que se define como la relación del número de resultados falsos positivos respecto al producto del número de resultados negativos verdaderos y el número de falsos positivos. Es un índice de la especificidad y se calcula completamente del subgrupo no afectado. Debido a que las fracciones de positivos verdaderos y falsos se calculan completamente por separado, utilizando los resultados del ensayo de dos subgrupos diferentes, utilizando los resultados de ensayo de dos subgrupos diferentes, el gráfico ROC es independiente de la prevalencia del evento en la cohorte. Cada punto del gráfico ROC representa un par sensibilidad/especificidad que se corresponde con un umbral de decisión particular. Un ensayo con discriminación perfecta (sin solapamiento en las dos distribuciones de resultados) tiene un gráfico ROC que pasa a través del ángulo izquierdo superior, en el que la fracción de positivos verdaderos es 1.0, o el 100 % (sensibilidad perfecta), y la fracción de falsos positivos es 0 (especificidad perfecta). El gráfico teórico de un ensayo sin discriminación (distribuciones idénticas de los resultados para los dos grupos) es una línea diagonal de 45 ° desde el ángulo izquierdo inferior al ángulo derecho superior. La mayoría de los gráficos se encuentran entre estos dos extremos. Si el gráfico ROC fallece completamente por debajo de la diagonal de 45 °, se remedia fácilmente invirtiendo el criterio de "positividad" por "mayor que" o "menor que". Cuantitativamente, cuanto más cerca está el gráfico del ángulo superior izquierdo, mayor es la precisión total del ensayo. Dependiendo de un intervalo de confianza deseado, se puede derivar un umbral de la curva ROC que permite el diagnóstico o predicción para un evento determinado con un equilibrio apropiado de sensibilidad y especificidad, respectivamente. En consecuencia, la referencia que se va a utilizar en el procedimiento mencionado anteriormente de la presente invención, es decir, se puede generar un umbral que permite discriminar entre sujetos que tienen un aumento del riesgo de mortalidad o los que tienen un riesgo normal entre una cohorte de sujetos que padecen inflamación aguda, preferentemente, estableciendo una ROC para dicha cohorte como se ha descrito anteriormente y derivar una cantidad de umbral de la misma. Dependiendo de una sensibilidad y especificidad deseadas para un procedimiento de diagnóstico, el gráfico ROC permite derivar umbrales adecuados.

Preferentemente, la referencia, es decir, los valores de al menos un rasgo característico del biomarcador o las realizaciones del mismo se almacenarán en un medio de almacenamiento de datos adecuado tal como una base de datos y están, por lo tanto, disponibles para las evaluaciones futuras.

El término "comparación" se refiere a la determinación de si el valor determinado de un biomarcador es esencialmente idéntico a una referencia o se diferencia de la misma. Preferentemente, se considera que un biomarcador se diferencia de una referencia si la diferencia observada es estadística significativa que se puede determinar por técnicas estadísticas a las que se hace referencia en otra parte de esta descripción. Si la diferencia no es estadísticamente significativa, el valor del biomarcador y la referencia son esencialmente idénticos. Basándose en la comparación al que se hace referencia anteriormente, se puede evaluar un sujeto en cuanto a su padece la enfermedad, o no.

La comparación está, preferentemente, asistida por automatización. Por ejemplo, se puede utilizar un programa de computadora adecuado comprende algoritmos para la comparación de dos conjuntos de datos diferentes (por ejemplo, conjuntos de datos que comprenden los valores de los rasgos característicos). Dichos programas y algoritmos de computadora se conocen bien en la técnica. Independientemente de lo anterior, una comparación se puede llevar a cabo manualmente.

En una realización preferida, las cantidades de un grupo de biomarcadores a los que se hace referencia en el presente documento de los procedimientos de la presente invención se compararán con una referencia o referencias; por lo tanto, la presencia o ausencia de una enfermedad a la que se hace referencia en el presente documento se diagnostica por comparación individual de cada biomarcador con una referencia correspondiente. En otra realización preferida, también se tiene previsto calcular una puntuación (en particular una única puntuación) basándose en las cantidades de varios, preferentemente todos los biomarcadores determinados en el procedimiento de la presente invención, y comparar esta puntuación con respecto a una puntuación de referencia calculada de las referencias correspondientes, y en el que, preferentemente, la puntuación calculada combina la información de las cantidades de biomarcadores. Preferentemente, la puntuación se puede considera como un parámetro clasificador para el diagnóstico del cáncer pancreático. La puntuación de referencia preferentemente es un valor, en particular un valor de corte que permite la diferenciación entre la presencia de la enfermedad y la ausencia de enfermedad en el sujeto que se va a ensayar. Preferentemente, la referencia es un valor único, de manera que, preferentemente, la persona que interpreta los datos no tenga que interpretar la información de las cantidades de biomarcadores para cada biomarcador individualmente.

Un agente de detección adecuado puede ser, preferentemente, un anticuerpo que se une específicamente al biomarcador en una muestra de un sujeto que se va a investigar por el procedimiento de la invención. Otro agente de detección que se puede aplicar, preferentemente, puede ser un aptámero que se une específicamente al biomarcador en la muestra. En una realización preferida más, la muestra se retira del complejo formado entre el agente de detección y el al menos un biomarcador antes de la medición de la cantidad de complejo formado. En consecuencia, en una realización preferida, el agente de detección puede inmovilizarse en un soporte sólido. En una realización preferida, la muestra se puede retirar del complejo formado en un soporte sólido aplicando una solución de lavado. El complejo formado será proporcional a la cantidad de al menos un biomarcador presente en la muestra.

Se entenderá que la especificidad y/o sensibilidad del agente de detección que se va a aplicar define el grado de proporción de al menos un biomarcador comprendido en la muestra que es capaz de unirse específicamente. Los detalles de cómo se puede llevar a cabo la determinación también se encuentra en otra parte del presente documento. La cantidad de complejo formado se transformará en una cantidad de al menos un biomarcador que refleja la cantidad cierta presente en la muestra. Dicha cantidad, preferentemente, puede ser esencialmente la cantidad presente en la muestra o puede ser, preferentemente, una cantidad que es una cierta proporción de la misma debido a la relación entre el complejo formado y la cantidad presente en la muestra original.

En una realización preferida más del procedimiento que se ha mencionado anteriormente, la etapa d) puede llevarse a cabo por una unidad analizadora, en un aspecto una unidad analizadora se define en otra parte del presente documento.

En una realización preferida del procedimiento de la invención, la cantidad determinada en la etapa d) se compara con una referencia. Preferentemente, la referencia es una referencia como se ha definido en otra parte del presente documento. En otra realización preferida más, la referencia toma en cuenta la relación proporcional entre la cantidad de complejo medida y la cantidad presente en la muestra original. Por lo tanto, las referencias aplicadas en una realización del procedimiento de la invención son referencias artificiales que se adoptan para reflejar las limitaciones del agente de detección que se ha utilizado. En otra realización preferida dicha relación también se puede tener en cuenta cuando se lleva a cabo la comparación, por ejemplo, incluyendo una etapa de normalización y/o corrección del cálculo para la cantidad determinada antes de comparar el valor de la cantidad determinada y la referencia. De nuevo, la etapa de normalización y/o corrección del cálculo para la cantidad determinada adopta la etapa de comparación de manera que las limitaciones del agente de detección que se ha utilizado se reflejen apropiadamente. Preferentemente, la comparación se lleva a cabo automáticamente, por ejemplo, asistido por un sistema de computadora o similares.

La ayuda al diagnóstico se establece basándose en la comparación que se lleva a cabo en la etapa b) colocando el sujeto (i) en un grupo de sujetos que padece cáncer pancreático con cierta probabilidad o un grupo que no los padece, o (ii) un grupo de sujetos que padece un cáncer pancreático o un grupo que padece pancreatitis. Como ya se ha expuesto en otra parte del presente documento la colocación del sujeto investigado debe no ser correcto en el 100 % de los casos investigados. Además, los grupos de sujeto en los cuales se coloca el sujeto investigado son grupos artificiales que se establecen basándose en consideraciones estadísticas, es decir, un cierto grado de probabilidad o grado preseleccionados sobre los que el procedimiento de la invención operará. Por lo tanto, el procedimiento puede establecer una ayuda de diagnóstico que puede, en un aspecto, necesitar un fortalecimiento adicional del diagnóstico por otras técnicas. Preferentemente, la ayuda al diagnóstico se establece automáticamente, por ejemplo, asistida por un sistema de computadora o similares.

En una realización preferida del procedimiento de la invención, la determinación de al menos un biomarcador se consigue por técnicas de espectrometría de masas (preferentemente GC MS y/o LC MS), NMR u otras a las que se hizo referencia anteriormente. En dichos casos, preferentemente, la muestra que se va a analizar se pretrata. Dicho pretratamiento, preferentemente, incluye la obtención de el al menos un biomarcador del material de muestra, por ejemplo, el plasma o suero puede obtenerse de la sangre completa o el al menos un biomarcador puede incluso extraerse específicamente del material de muestra. Además, para la GC MS se necesita, preferentemente, el pretratamiento adicional de la muestra, tal como la derivación, del al menos un biomarcador. Además, el pretratamiento, preferentemente, también incluye la dilución del material de la muestra y ajustando o normalizando la concentración de los componentes comprendidos en ella. En este extremo, preferentemente, se pueden añadir referencias de normalización a la muestra en cantidades predefinidas que permitan hacer una comparación de la cantidad de al menos un biomarcador y la referencia y/o entre diferentes muestras que se van a analizar.

El procedimiento de la presente invención, en una realización preferida, además comprende adicionalmente una etapa de recomendación y/o manejo del sujeto de acuerdo con el resultado de la ayuda al diagnóstico establecido en la etapa c). Dicha recomendación puede, en un aspecto, ser una adaptación del estilo de vida, nutrición y similares que ayuden a mejorar las circunstancias de la vida, la aplicación de medidas terapéuticas como se expone en otra parte del presente documento en detalle, y/o un control regular de la enfermedad.

En otra realización preferida del procedimiento mencionado anteriormente, las etapas e) y/o f) se llevan a cabo por una unidad de evaluación como se expone en cualquier parte del presente documento.

Ventajosamente, se ha descubierto en el estudio en el que se basa la presente invención que las cantidades de biomarcadores específicos del grupo de biomarcadores a los que se hace referencia en el presente documento anteriormente son indicadores del cáncer pancreático y, en particular, permite la diferenciación entre cáncer pancreático y pancreatitis. Esto es particularmente útil para el diagnóstico eficaz de la enfermedad, así como un control eficaz de los pacientes. Además, los hallazgos en que se basa la presente invención también facilitarán el desarrollo de terapias basadas en fármacos eficaces u otras intervenciones contra el cáncer pancreático como se expone con más detalle posteriormente.

Las definiciones y explicaciones de los términos que se hicieron anteriormente se aplican *mutatis mutandis* en las siguientes realizaciones de la presente invención excepto que se especifique otra cosa posteriormente en el

presente documento.

En una realización preferida del procedimiento de la invención, dicho sujeto es sospechoso de padecer un cáncer de páncreas o una pancreatitis crónica.

5 En otra realización preferida del procedimiento de la presente invención, dichas referencias se derivan de una muestra de un sujeto o un grupo de sujetos que se sabe que padecen un cáncer pancreático.

En otra realización más del procedimiento de la presente invención, dichas referencias se derivan de una muestra de un sujeto o un grupo de sujetos que se sabe que no padecen cáncer pancreático.

En una realización adicional del procedimiento de la presente invención, dicho grupo de biomarcadores comprende al menos un biomarcador adicional seleccionado de entre la Tabla 16.

10 En otra realización preferida del procedimiento de la presente invención, dicho grupo de biomarcadores está en el grupo que se muestra en una cualquiera de las Tablas 2 a 15.

Además, en una realización preferida del procedimiento de la invención, dicho grupo de biomarcadores comprende CA19-9.

15 En una realización preferida del procedimiento de la presente invención, dicho diagnóstico comprende la diferenciación entre cáncer pancreático y pancreatitis.

La presente invención también se refiere a un procedimiento para la identificación de si un sujeto tiene la necesidad de una terapia del cáncer de páncreas que comprende las etapas del procedimiento mencionado anteriormente de la invención y la etapa adicional de identificar un sujeto que necesita terapia para el cáncer de páncreas si dicho sujeto se diagnostica de padecer un cáncer de páncreas.

20 La frase “necesita una terapia para el cáncer pancreático” como se utiliza en el presente documento significa que la enfermedad en el sujeto está en un estado en el que sea necesaria o beneficiosa la intervención terapéutica con el fin de mejorar o tratar el cáncer pancreático o los síntomas asociados con el mismo. En consecuencia, los hallazgos de los estudios en los que se basa la presente invención no solo permiten el diagnóstico del cáncer pancreático en un sujeto, sino que también permite la identificación de sujetos que se deberían tratar con una terapia del cáncer pancreático o cuya terapia del cáncer pancreático necesita un ajuste. Una vez que el sujeto se ha identificado, el procedimiento puede incluir una etapa de hacer recomendaciones para una terapia del cáncer pancreático.

25 Además, en una realización preferida del procedimiento de la invención mencionado anteriormente, dicho procedimiento comprende adicionalmente la etapa de recomendación de medidas terapéuticas o de manejo del paciente sano para el sujeto basándose en si el sujeto se diagnostica de que padece cáncer pancreático o pancreatitis.

30 El término “recomendación” como se utiliza en el presente documento se refiere a hacer sugerencia de las medidas terapéuticas y/o medidas de manejo del paciente sano que sean aplicables específicamente al paciente. La recomendación, preferentemente, no engloba la aplicación actual de la terapia recomendada o las medidas de manejo de pacientes sanos.

35 La expresión “medidas terapéuticas o de manejo del paciente sano” como se utiliza en el presente documento se refiere a medidas terapéuticas que ayudan a curar o mejorar el cáncer pancreático o pancreatitis o ayuda a prevenir la progresión de dichas enfermedades, así como las medidas de manejo del paciente sano tal como el control incluyendo la selección de medidas de control y frecuencia de control y hospitalización. Preferentemente, dicha medidas terapéuticas o de manejo del paciente sano se selecciona de entre el grupo que consiste en: cirugía, administración de fármacos anticáncer, control del paciente, vigilancia activa y hospitalización. Las terapias de cáncer adecuadas incluyen cirugía, radiación de alta y baja dosis, y quimioterapia sistémica, por ejemplo, fármacos citostáticos, solos o en combinación con otros fármacos. Las terapias basadas en cirugía preferidas incluyen la resección del páncreas o partes del mismo, tal como la pancreaticoduodenectomía, pancreatectomía de la cola, pancreatectomía total o parcial, procedimientos de puenteo paliativos. Las terapias basadas en fármacos, preferentemente, incluyen la administración de uno o más fármacos con propiedades antitumorales que incluyen no exclusivamente los derivados del platino, por ejemplo, oxaliplatino, fluoropirimidinas, análogos de pirimidina, Gemcitabina, antimetabolitos, agentes alquilantes, antraciclinas, alcaloides de plantas, inhibidores de topoisomerasa, anticuerpo dirigidos e inhibidores de la tirosina cinasa. Los fármacos particularmente preferidos incluyen, pero no se limitan a gemcitabina sola o en combinación con erlotinib y/o oxaliplatino. Se entenderá que el procedimiento también se pueda aplicar para determinar si un sujeto se beneficiará o necesita una terapia contra las enfermedades mencionadas anteriormente. Dicho procedimiento se puede aplicar en estrategias terapéuticas como “vigilancia activa”. En esta estrategia, un sujeto que padece, por ejemplo, una pancreatitis menos avanzada se somete a un procedimiento para el diagnóstico de cáncer pancreático como se expone anteriormente en una base regular corta con el fin de detectar la aparición temprana de la progresión. Solamente después de que la progresión se volviera detectable, se tratará el sujeto mediante una terapia adecuada, tal como cirugía o radiación. Por lo tanto, la

50

55 “vigilancia activa” evita los efectos secundarios perjudiciales de una terapia en sujetos que no tienen necesidad

inmediata de una terapia. Evitando la terapia en este estadio se entenderá que se pueden evitar también los efectos secundarios perjudiciales de la terapia. En una realización más preferida del procedimiento de la presente invención, dicho procedimiento también comprende la etapa de aplicar que dichas medidas terapéuticas o de manejo del paciente sano como se identifica por el procedimiento mencionado anteriormente al sujeto.

5 La presente invención contempla un dispositivo para el diagnóstico del cáncer de páncreas en una muestra de un sujeto que comprende:

- (a) una unidad de análisis para dicha muestra del sujeto que comprende un detector de las cantidades de un grupo de dichos biomarcadores comprendiendo dicho grupo al menos los biomarcadores de una de las combinaciones que se muestran en la Tabla 1a, permitiendo dicho detector la determinación de cantidades de biomarcadores de dicho grupo de biomarcadores en la muestra; y unida operativamente a esta,
- 10 (b) una unidad de evaluación que comprende una unidad de procesamiento de datos, comprendiendo dicha base de datos una referencia almacenada y teniendo dicha unidad de procesamiento de datos incluido tangiblemente un algoritmo para llevar a cabo una comparación de las cantidades de los biomarcadores del grupo de biomarcadores determinadas por la unidad de análisis y la referencia almacenada y para la generación de una información de salida basándose en la cual se puede establecer el diagnóstico.
- 15

Un dispositivo como se utiliza en el presente documento comprendería al menos las unidades mencionadas anteriormente. Las unidades del dispositivo están unidas entre ellas operativamente. El cómo unir los medios de manera operativa dependerá del tipo de unidades incluidas en el dispositivo. Por ejemplo, cuando el detector permite la determinación cualitativa o cuantitativa automática del biomarcador, los datos obtenidos por dicha unidad de análisis operativa automáticamente se pueden procesar, por ejemplo, mediante un programa de computadora con el fin de facilitar la evaluación en la unidad de evaluación. Preferentemente, las unidades están comprendidas por un único dispositivo en dicho caso. Dicho dispositivo puede incluir en consecuencia una unidad de análisis para el biomarcador y un dispositivo computarizado o de procesamiento de datos como unidad de evaluación para el procesamiento de los datos resultantes para la evaluación y para el estableciendo de la información de salida. Los dispositivos preferidos son en los que se puede aplicar sin el conocimiento particular de un clínico especializado, por ejemplo, dispositivos electrónicos que simplemente necesiten la carga de la muestra. La información del dispositivo, preferentemente, es un valor numérico que permite extraer conclusiones de la presencia o ausencia de un cáncer pancreático, y, por lo tanto, es una ayuda para el diagnóstico. Más preferentemente, la información de salida es un diagnóstico preliminar o una ayuda para el diagnóstico basándose en el valor numérico mencionado anteriormente, es decir, un clasificador que indica si el sujeto padece un cáncer pancreático o no. Dicho diagnóstico preliminar puede necesitar la evaluación de información adicional que se pueden proporcionarse en el dispositivo de la invención incluyendo un sistema de base de datos de conocimiento experto.

20

25

30

Una referencia preferida que se va a utilizar como referencia almacenada de acuerdo con el dispositivo de la presente invención es una cantidad de al menos un biomarcador que se va a analizar o valores derivados del mismo que se derivan de un sujeto o grupo de sujetos conocidos por padecer un cáncer pancreático al que se hace referencia en otra parte del presente documento. En tal caso, el algoritmo incluido tangiblemente, preferentemente, compara la cantidad determinada para al menos un biomarcador con la referencia en el que una cantidad o valor idénticos o esencialmente idénticos serán indicativos de la presencia de un cáncer pancreático en el sujeto.

35

De manera alternativa, otra referencia preferida que se va a utilizar como referencia almacenada de acuerdo con el dispositivo de la presente invención es una cantidad para el al menos un biomarcador que se va a analizar o valores derivados del mismo que se derivan de un sujeto o grupo de sujetos que se sabe que no padecen cáncer pancreático como se hace referencia en otra parte del presente documento. En tal caso, el algoritmo incluido tangiblemente, preferentemente, compara la cantidad determinada para el al menos un biomarcador con la referencia en la que una cantidad o valor que se diferencia de la referencia será indicativo de la presencia de un cancer pancreático en el sujeto. Las diferentes preferidas son las que se indican como cambios relativos o grados de cambio de los biomarcadores individuales de las Tablas posteriores.

40

45

Las unidades del dispositivo, también preferentemente, pueden implementarse en un sistema que comprenden varios dispositivos que están unidos entre ellos operativamente. Dependiendo de las unidades que se van a utilizar para el sistema de la presente invención, dichos medios pueden unirse funcionalmente conectando cada medio con el otro por medios que permitan el transporte de datos entre dichos medios, por ejemplo, cables de fibra de vidrio, y otros cables para el transporte de datos de alto rendimiento. No obstante, también se contempla la transferencia de datos inalámbrica entre los medios en la presente invención, por ejemplo, mediante LAN (LAN inalámbrica, W-LAN). Un sistema preferido comprende medios para la determinación de biomarcadores. Medios para la determinación de biomarcadores como se utilizan en el presente documento engloba medios para separar los biomarcadores, tal como dispositivos cromatográficos, y medios para la determinación de metabolitos, tal como dispositivos de espectrometría de masas. Los dispositivos adecuados se han descrito con detalle anteriormente. Los medios preferidos para la separación de compuestos que se va a utilizar en el sistema de la presente invención incluyen los dispositivos cromatográficos, más preferentemente dispositivos de cromatografía líquida, HPLC, y/o cromatografía de gases. Los dispositivos preferidos para la determinación de compuesto comprenden dispositivos de espectrometría de masas, más preferentemente, GC-MS, LC-MS, espectrometría de masas de infusión directa, FT-ICR-MS, CE-MS, HPLC-MS, espectrometría de masas tetrapolar, espectrometrías de masas acopladas secuencialmente (incluyendo MS-MS

50

55

60

o MS-MS-MS), ICP-MS, Py-MS o TOF. Los medios de separación y determinación se acoplan, preferentemente, entre ellos. Más preferentemente, se utilizando LC-MS y/o GC-MS en el sistema de la presente invención como se describe con detalle en otra parte de la memoria descriptiva. Estarán comprendidos adicionalmente medios para comparar y/o analizar los resultados obtenidos de los medios para la determinación de biomarcadores.

5 **Ejemplos**

La invención se ilustrará ahora por los siguientes Ejemplos que no tienen la intención de restringir o limitar el ámbito de la presente invención.

Ejemplo 1: Preparación de pacientes, plasma y suero

10 Se inscribieron un total de 474 pacientes con cáncer pancreático, pancreatitis crónica, cirrosis hepática y donantes de sangre sanos en el estudio clínico. En este estudio de control de casos retrospectivos se incluyeron las muestras de 138 pacientes que padecían un adenocarcinoma ductal pancreático (PDAC), 159 muestras de pacientes de pancreatitis crónica (CP), muestras de 80 pacientes que padecían cirrosis hepática (LC) y 77 muestras de voluntarios sanos (donantes de sangre, BD). Todos los pacientes o sus representantes legales dieron su consentimiento informado por escrito y las oficinas de revisión ética local aprobaron el protocolo. Los pacientes se reclutaron consecutivamente de dos centros. Después de la extracción de sangre y la centrifugación, las muestras de plasma o suero se recolectaron en tubos de Eppendorf y se almacenaron a -80 °C para análisis posteriores. El procesamiento de muestras se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento de operación institucional convencional. Los criterios de exclusión eran una enfermedad maligna concomitante, un tratamiento curativo de una enfermedad maligna menos de 2 años antes del reclutamiento del ensayo, enfermedades quísticas concomitantes del páncreas, gestación o pacientes incapaces de dar el consentimiento informado.

Ejemplo 2: Perfil de metabolitos

MxP® Amplios y MxP® esteroides

25 Se aplicaron tres tipos de análisis de espectrometría de masas a todas las muestras. Se utilizaron una GC-MS (cromatografía de gas- espectrometría de masas; Agilent 6890 GC acoplada a un MSSystem Agilent 5973, Agilent, Waldbronn Alemania) y LC-MS/MS [cromatografía líquida-MS-MS, Agilent 1100 HPLC -System (Agilent, Waldbronn, Alemania) acoplada a un Sistema MS/MS API4000 Applied Biosystems (Applied Biosystems, Darmstadt, Alemania)] para el perfil amplio [van Ravenzwaay, B. y col. The use of metabolomics for the discovery of new biomarkers of effect. Toxicol Lett 172, 21-8 (2007)]. Se utilizó la extracción de fase sólida LC-MS/MS [SPE-LC-MS/MS; Symbiosis Pharma (Spark, Emmen, Holanda) acoplada a un Sistema Applied Biosystems API4000 MS/MS- (Applied Biosystems, Darmstadt, Alemania)] para la determinación de niveles de esteroides. Fraccionamiento y derivación de las muestras y las tecnologías de detección se habían descrito anteriormente [van Ravenzwaay, B. y col. The use of metabolomics for the discovery of new biomarkers of effect. Toxicol Lett 172, 21-8 (2007), Roessner, U., Wagner, C., Kopka, J., Trethewey, R.N. & Willmitzer, L. Technical advance: simultaneous analysis of Metabolitos in potato tuber by gas chromatography-mass spectrometry. Plant J23, 131-42 (2000), Mutch, D.M. y col. Metabolite profiling identifies candidate markers reflecting the clinical adaptations associated with Roux-en-Y gastric bypass surgery. PLoS One 4, e7905 (2009)]. Se retiraron las proteínas de las muestras de plasma por precipitación. Posteriormente las fracciones polares y no polares se separaron por análisis GC-MS y LC-MS/MS añadiendo agua y una mezcla de etanol y diclorometano. Para los análisis GC-MS, se trató la fracción no polar con metanol en condiciones de acidez para dar lugar a metil ésteres de ácidos grasos derivados de ácidos grasos libres y lípidos complejos hidrolizados. 30 Las fracciones polares y no polares se derivaron adicionalmente con hidrocloreuro de O-metil-hidroxilamina (20 mg/ml en piridina, 50 II) para convertir los grupos oxo en O-metiloximas y posteriormente con una agente siliante (MSTFA, 50 II) antes del análisis GC-MS. Para los análisis de LC-MS-MS, ambas fracciones se reconstituyeron en mezclas de disolventes apropiadas. La LC de altas prestaciones (HPLC) se llevó a cabo por elución en gradiente utilizando metanol/agua/ácido fórmico en columnas de separación de fase inversa. La tecnología de detección espectrométrica de masas se aplicó como se describe en la Patente de EE. UU. 7196323, que permite el perfil de "Control de Reacción Múltiple" dirigida y de alta sensibilidad en paralelo con un análisis de exploración completo. Los esteroides y sus metabolitos relacionados se midieron por SPE-LC-MS/MS.

Lípidos MxP®

50 Se extrajeron los lípidos totales del plasma o el suero por extracción líquido/líquido utilizando cloroformo/metanol. Los extractos lipídicos se fraccionaron posteriormente por cromatografía en fase líquida normal (NPLC) en once grupos de lípidos diferentes de acuerdo con [Christie, W.W. Rapid separation and quantification of lipid classes by high performance liquid chromatography and mass (light-scattering) detection. J Lipid Res 26, 507-12 (1985)]. Las fracciones se analizaron por LC-MS/MS utilizando ionización por electropulverizador (ESI) e ionización química a presión atmosférica (AP-CI) con detección de control de reacción múltiple específica (MRM) de transiciones para ésteres de Colesterol (CE), esteroides libres (FS), esfingomielinas (SM), y ceramidas (CER), respectivamente. Se analizaron las esfingosinas y esfingosina-1-fosfatos (SP) por LC-MS/MS utilizando ionización con electropulverizador (ESI) con detección de control de reacción múltiple específica (MRM) de transiciones como se describe por [Schmidt, H., Schmidt, R. & Geisslinger, G. LC-MS/MS-analysis of Esfingosina-1-fosfato and related compounds in plasma

samples. Prostaglandins Other Lipid Mediat 81, 162-70 (2006)]. Las clases lipídicas Monoacilglicéridos (MAG), triacilglicéridos (TAG), Fosfatidilcolinas (PC), fosfatidilserinas (PS), fosfatidilinositoles (PI), lisofosfatidilcolinas (LPC), diacilgliceroles (DAG), ácidos grasos libres (FFA) se midieron por GC-MS. Las fracciones se analizaron por GC-MS después de la derivación con TMSH (hidróxido de trimetil sulfonio), dando lugar a metil ésteres de ácidos grasos (FAME) de C14 a C24 se determinan en cada fracción. En las tablas posteriores, cualquiera de las abreviaturas anteriores se utiliza como prefijo para un metabolito para indicar que el metabolito respectivo se ha derivado del lípido o fracción lipídica respectivos.

Ejemplo 3: Análisis del conjunto de datos y normalización

Antes del análisis estadístico, se llevó a cabo la transformación a log10 de las relaciones para asegurar la distribución normal de los datos. Se utilizó el software R 2.8.1 (paquete nlme) para el análisis de datos y las visualizaciones. El análisis estadístico se hizo con un modelo lineal simple (ANOVA) con “enfermedad”, “edad”, “género”, “BMI”, y “tiempo de almacenamiento de muestras”, y “tipo de muestra” (plasma o suero), si fuera apropiado, como efectos fijos. Se hizo el análisis de clasificación con Forest aleatorio (Liaw y Wiener (2002). Classification and Regression by random Forest. R News 2(3), 18-22.) y Elastic Net (Zou y Hastie (2005) Regularization and variable selection via the elastic net, Journal of the Royal Statistical Society, Series B) con los datos transformados a log10 que incluían CA19-9 o excluían CA19-9, como se indica en los paneles. La selección de características se hizo mediante una estrategia de búsqueda directa en el que el metabolito se correlacionaba mejor con los residuos del último modelo se añade al próximo modelo. La característica implícita de selección de Elastic Net no se aplicó. Los inventores utilizaron una validación cruzada de 10 veces con la característica de selección embebida en la construcción repetidamente de un modelo de nueve de 10 veces de entrenamiento para entonces estimar la AUC de manera sin tendencias en las veces de ensayo.

A continuación, el conjunto de metabolitos final se determinó recapacitando el clasificador de los datos completos. Los inventores analizaron tres conjuntos de datos diferentes: (1) datos de las muestras de plasma, (2) datos de las muestras de suero, y (3) datos muestras de plasma y de suero juntas. En el caso (3), el tipo de muestra se utilizó como un efecto fijo en el análisis ANOVA como se ha descrito.

Para analizar la actuación de los paneles seleccionados de los inventores, se construyó un clasificador con un forest aleatorio o análisis elastic net con estos conjuntos de metabolitos y la actuación de calificación cruzada validada se estimaba con el área bajo la curva (AUC) de un análisis de eficacia diagnóstica (ROC). La realización de los cálculos se llevó a cabo con o sin una corrección anterior con ANOVA de los datos de metabolitos para los factores de confusión (edad, género, BMI, y tipo de muestra (si fuera adecuado)).

Todos los intervalos de confianza del 95 % para la AUC se derivaron de la base del modelo binomial como se describe en Zhou, Obuchowski y McClish [Statistical Methods in Diagnostic Medicine (2011), 2ª Edición, by Zhou, Obuchowski y McClish]. La sunción de la binormalidad se comprobaba visualmente con un QQ-Plot.

El panel central se seleccionó de los resultados de los análisis multivariados (Forest aleatorio = RF) y análisis univariados (ANOVA, ROC) para el diagnóstico diferencial entre el cáncer pancreático y pancreatitis de la siguiente manera:

Tabla 1a: Combinaciones de biomarcadores que forman grupos de biomarcadores (paneles centrales)

Combinación	Lisofosfatidiletanolamina (C18:2)	Esfingomielina	Ceramida	Base esfingo fosforilada
1	+	+	+	+
2	+	+	+	
3	+	+		+
4	+	+		
5	+		+	+
6	+		+	
7	+			+

+ = biomarcador presente en la combinación; el esfingolípido tendrá dos grupos hidroxilo, por lo tanto, señalado con la nomenclatura “d”, y una longitud de cadena de la base esfingo de ≥ 17 átomos de C;

En los casos en los que los candidatos a biomarcador incluyen el CA19-9, estos datos pueden aplicarse como datos numéricos o relativos. Los datos numéricos de CA19-9 se refiere a concentraciones (U/ml) por sujeto. Para los datos relativos, se utilizó un corte definido de 37 U/ml por dicotomización de los datos en un grupo de CA19-9 bajo (≤ 37 U/ml) y un grupo de CA19-9 alto (> 37 U/ml); Los análisis se hicieron sobre los datos de muestras de plasma, los datos de muestras de suero y en los análisis combinados de plasma y suero.

Tabla 1b: Direcciones de la regulación de biomarcador, ceramidas preferidas, esfingomielina, y bases esfingo fosforiladas

Metabolito	Dirección en cáncer pancreático con respecto a pancreatitis
Lisofosfatidiletanolamina (C18:2)	abajo
Ceramida (d17:1,C16:0)	arriba
Ceramida (d18:1,C18:0)	arriba
Ceramida (d18:1,C24:0)	abajo
Esfinganina-1-fosfato (d18:0)	abajo
Esfingomielina (d17:1,C16:0)	arriba
Esfingomielina (d17:1,C16:0)	arriba
Esfingomielina (d17:1,C16:0)	arriba
Esfingomielina (d17:1,C18:0)	arriba
Esfingomielina (d17:1,C18:0)	arriba
Esfingomielina (d17:1,C20:0)	arriba
Esfingomielina (d17:1,C24:1)	arriba
Esfingomielina (d18:1,C18:0)	arriba
Esfingomielina (d18:1,C18:1)	arriba
Esfingomielina (d18:1,C19:0)	arriba
Esfingomielina (d18:1,C20:1)	arriba
Esfingomielina (d18:1,C22:1)	arriba
Esfingomielina (d18:1,C23:1)	arriba
Esfingomielina (d18:1,C24:1)	arriba
Esfingomielina (d18:1,C24:2)	arriba
Esfingomielina (d18:2,C17:0)	arriba
Esfingomielina (d18:2,C19:0)	arriba
Esfingomielina (d18:2,C20:1)	arriba
Esfingomielina (d18:2,C21:0)	arriba
Esfingomielina (d18:2,C22:1)	arriba
Esfingomielina (d18:2,C24:2)	arriba
Esfingosina-1-fosfato (d18:1)	abajo

Tabla 2: Panel Número 3, Algoritmo ROC, Matriz suero y plasma, CA19-9 excluido, sin corrección de datos con ANOVA		
Metabolito	AUC estimada	Dirección de ANOVA
Esfingomielina (d18:1,C19:0)	0,7851	arriba
Esfingomielina (d18:2,C19:0)	0,7719	arriba
Esfingomielina (d17:1,C18:0)	0,7743	arriba
Esfingomielina (d17:1,C20:0)	0,7511	arriba
Esfingomielina (d17:1,C24:1)	0,7323	arriba
Ceramida (d17:1,C16:0)	0,7278	arriba
1-Hidroxi-2-amino-(cis,trans)-3,5-octadecadieno (de esfingolípidos)	0,7259	arriba
Lisofosfatidiletanolamina (C18:2)	0,7362	abajo
Esfingomielina (d17:1,C16:0)	0,735	arriba
Esfingomielina (d17:1,C18:0)	0,7286	arriba
Tabla 3: Panel Número 6, Algoritmo ROC, Matriz suero y plasma, CA19-9 excluido, con corrección de datos con ANOVA		
Metabolito	AUC estimada	dirección desde ANOVA
Esfingomielina (d18:1,C19:0)	0,8	arriba
Esfingomielina (d18:2,C22:1)	0,8	arriba
Citrulina	0,8	abajo
Ácido glicocólico	0,8	arriba
O-Acetilcarnitina	0,8	abajo
Ácido eicosapentanoico(C20:cis[5,8,11,14,17]5)	0,8	abajo
Esfinganina-1-fosfato(d18:0)	0,8	abajo
Serina	0,8	abajo
Esfingomielina (d17:1,C16:0)	0,8	arriba
Lisofosfatidiletanolamina (C18:2)	0,8	abajo
Tabla 4: Panel número 7, Algoritmo RF, Matriz Suero y plasma, CA19-9 numérico incluido, con corrección de datos ANOVA		
Metabolito	AUC estimada	dirección desde ANOVA
Esfingomielina (d18:2,C22:1)	0,9	arriba
Aspartato	0,9	abajo
O-Acetilcarnitina	0,9	abajo
Hexanoilcarnitina	0,9	arriba
Ácido eicosapentanoico(C20:cis[5,8,11,14,17]5)	0,9	abajo
Esfinganina-1-fosfato(d18:0)	0,9	abajo
Prolina	0,9	abajo
Esfingomielina (d17:1,C16:0)	0,9	arriba
Lisofosfatidiletanolamina (C18:2)	0,9	abajo
CA19-9	0,9	arriba

Tabla 5: Panel número 8, Algoritmo RF, Matriz Plasma, CA19-9 excluido, con corrección de datos ANOVA		
Metabolito	AUC estimada	dirección desde ANOVA
Esfingomielina (d18:2,C21:0)	0,87	arriba
gamma-Tocoferol	0,87	abajo
Sorbitol	0,87	abajo
Citrulina	0,87	abajo
Sulfato de Pregnenolona	0,87	abajo
Ácido Pipecólico	0,87	abajo
Propionilcarnitina	0,87	abajo
alfa-Cetoglutarato	0,87	arriba
Esfingomielina (d17:1,C16:0)	0,87	arriba
Lisofosfatidiletanolamina (C18:2)	0,87	abajo
Tabla 6: Panel número 9, Algoritmo RF, Matriz Plasma, CA19-9 numérico incluido, con corrección de datos por ANOVA		
Metabolito	AUC estimada	dirección desde ANOVA
Propionilcarnitina	0,95	abajo
Ácido eicosapentanoico(C20:cis[5,8,11,14,17]5)	0,95	abajo
alfa-Cetoglutarato	0,95	arriba
Prolina	0,95	abajo
Esfingomielina (d18:1,C24:1)	0,95	arriba
Fosfatidilcolina (C18:0,C22:6)	0,95	arriba
Esfingomielina (d17:1,C16:0)	0,95	arriba
Lisofosfatidiletanolamina (C18:2)	0,95	abajo
Esfingomielina (d18:2,C17:0)	0,95	arriba
CA19-9	0,95	arriba
Tabla 7: Panel número 12, Algoritmo RF, Matriz Plasma, CA19-9 relativo incluido, con corrección de datos por ANOVA		
Metabolito	AUC estimada	dirección desde ANOVA
Esfingomielina (d18:2,C21:0)	0,94	arriba
gamma-Tocoferol	0,94	abajo
Citrulina	0,94	abajo
Creatinina	0,94	arriba
Propionilcarnitina	0,94	abajo
alfa-Cetoglutarato	0,94	arriba
Prolina	0,94	abajo
Esfingomielina (d17:1,C16:0)	0,94	arriba
Lisofosfatidiletanolamina (C18:2)	0,94	abajo
CA19-9	0,94	arriba

Tabla 8: Panel número 14, Algoritmo RF, Matriz Plasma, CA19-9 relativo incluido, sin corrección de datos por ANOVA			
Metabolito	AUC estimada	dirección ANOVA	desde
gamma-Tocoferol	0,93	abajo	
Ácido palmitoleico(C16:cis[9]1)	0,93	abajo	
Prolina	0,93	abajo	
Cetoleucina	0,93	abajo	
Isocitrato	0,93	arriba	
Fosfatidilcolina (C18:0,C22:6)	0,93	arriba	
Esfingomielina (d17:1,C16:0)	0,93	arriba	
Lisofosfatidiletanolamina (C18:2)	0,93	abajo	
Esfingomielina (d18:2,C17:0)	0,93	arriba	
CA19-9	0,93	arriba	
Tabla 9: Panel número 15, Algoritmo RF, Matriz Suero y plasma, CA19-9 excluido, con corrección de datos por ANOVA			
Metabolito	AUC estimada	dirección ANOVA	desde
Esfingomielina (d18:1,C19:0)	0,8	arriba	
Esfingomielina (d18:2,C22:1)	0,8	arriba	
Citrulina	0,8	abajo	
Ácido glicocólico	0,8	arriba	
O-Acetilcarnitina	0,8	abajo	
Ácido eicosapentanoico(C20:cis[5,8,11,14,17]5)	0,8	abajo	
Esfinganina-1-fosfato(d18:0)	0,8	abajo	
Serina	0,8	abajo	
Esfingomielina (d17:1,C16:0)	0,8	arriba	
Lisofosfatidiletanolamina (C18:2)	0,8	abajo	
Tabla 10: Panel número 16, Algoritmo RF, Matriz Suero y plasma, CA19-9 excluido, sin corrección de datos por ANOVA			
Metabolito	AUC estimada	dirección ANOVA	desde
Esfingomielina (d18:1,C19:0)	0,85	arriba	
Coenzima Q10	0,85	abajo	
Ácido glicocólico	0,85	arriba	
Ácido docosahexanoico (C22:cis[4,7,10,13,16,19]6)	0,85	arriba	
Ácido palmitoleico(C16:cis[9]1)	0,85	abajo	
Ácido lignocérico(C24:0)	0,85	abajo	
1,5- Sorbitol Anhidro	0,85	abajo	
Sulfato de deshidroepiandrosterona	0,85	abajo	
Lisofosfatidiletanolamina (C18:2)	0,85	abajo	

Tabla 11: Panel número 17, Algoritmo RF, Matriz Suero y plasma, CA19-9 relativo incluido, con corrección de datos por ANOVA		
Metabolito	AUC estimada	dirección desde ANOVA
Esfingomielina (d18:2,C22:1)	0,88	arriba
Criptoxantina	0,88	arriba
Aspartato	0,88	abajo
O-Acetilcarnitina	0,88	abajo
Ácido eicosapentanoico(C20:cis[5,8,11,14,17]5)	0,88	abajo
Esfinganina-1-fosfato(d18:0)	0,88	abajo
Histidina	0,88	abajo
Esfingomielina (d17:1,C16:0)	0,88	arriba
Lisofosfatidiletanolamina (C18:2)	0,88	abajo
CA19-9	0,88	arriba
Tabla 12: Panel número 18, Algoritmo RF, Matriz Suero y plasma, CA19-9 relativo incluido, sin corrección de datos por ANOVA		
Metabolito	AUC estimada	dirección desde ANOVA
Esfingomielina (d18:2,C19:0)	0,91	arriba
Ceramida (d18:1,C24:0)	0,91	abajo
Coenzima Q10	0,91	abajo
Esfinganina-1-fosfato(d18:0)	0,91	abajo
Histidina	0,91	abajo
Sulfato de deshidroepiandrosterona	0,91	abajo
TAG (C18:2,C18:2)	0,91	arriba
Lisofosfatidiletanolamina (C18:2)	0,91	abajo
Esfingomielina (d17:1,C16:0)	0,91	arriba
CA19-9	0,91	arriba
Tabla 13: Panel número 19, Algoritmo RF, Matriz Suero y plasma, CA19-9 excluido, con corrección de datos por ANOVA		
Metabolito	AUC estimada	dirección desde ANOVA
Esfingomielina (d18:1,C19:0)	0,81	arriba
Esfingomielina (d18:2,C22:1)	0,81	arriba
Coenzima Q9	0,81	abajo
O-Acetilcarnitina	0,81	abajo
Hexanoilcarnitina	0,81	arriba
Ácido palmitoleico(C16:cis[9]1)	0,81	abajo
Histidina	0,81	abajo
Ácido úrico	0,81	abajo
TAG (C16:0,C18:1,C18:3)	0,81	arriba
Lisofosfatidiletanolamina (C18:2)	0,81	abajo

Tabla 14: Panel número 20, Algoritmo RF, Matriz Suero y plasma, CA19-9 excluido, sin corrección de datos por ANOVA		
Metabolito	AUC estimada	dirección desde ANOVA
Esfingomielina (d18:1,C19:0)	0,83	arriba
Coenzima Q10	0,83	abajo
Uridina	0,83	abajo
Trimetilamina-N-óxido (TMAO)	0,83	abajo
Ácido docosahexanoico (C22:cis[4,7,10,13,16,19]6)	0,83	arriba
Ácido palmitoleico(C16:cis[9]1)	0,83	abajo
Treonina	0,83	abajo
Ácido úrico	0,83	abajo
Lisofosfatidiletanolamina (C18:2)	0,83	abajo
Tabla 15: Panel número 22, Algoritmo RF, Matriz Suero y plasma, CA19-9 relativo incluido, sin corrección de datos por ANOVA		
Metabolito	AUC estimada	dirección desde ANOVA
Esfingomielina (d18:2,C19:0)	0,91	arriba
Sorbitol	0,91	abajo
Coenzima Q9	0,91	abajo
Uridina	0,91	abajo
Prolina	0,91	abajo
Ácido úrico	0,91	abajo
Fosfatidilcolina (C18:0,C22:6)	0,91	arriba
Lisofosfatidiletanolamina (C18:2)	0,91	abajo
CA19-9	0,91	arriba

Tabla 16: Biomarcadores adicionales para la composición del panel

gamma-Tocoferol
Coenzima Q10
Sorbitol
Aspartato
Citrulina
Coenzima Q9
Sulfato de pregnenolona
Creatinina
Creatina
Ácido glicocólico
Trimetilamina-N-óxido (TMAO)
Ácido pipercolico

ES 2 698 374 T3

(continuación)

Prolina betaina
O-Acetilcarnitina
Carnosina
Propionilcarnitina
Hexanoilcarnitina
Ácido eicosapentanoico(C20:cis[5,8,11,14,17]5)
Ácido docosahexanoico (C22:cis[4,7,10,13,16,19]6)
Ácido palmitoleico(C16:cis[9]1)
Ácido lignocérico(C24:0)
1-Hidroxi-2-amino-(cis,trans)-3,5-octadecadieno (a partir de esfingolípidos)
Piruvato
Treonina
Manosa
alfa-Cetoglutarato
Serina
Prolina
3-Hidroxibutirato
1,5-Anhidrosorbitol
Histidina
Cetoleucina
2-Hidroxibutirato
Isocitrato
Sulfato de deshidroepiandrosterona
TAG (C18:2,C18:2)
TAG (C16:0,C18:1,C18:3)
Esfingosina-1-fosfato (d18:1)
Quinurenina
Triptófano

Tabla 17: Panel número 1, Algoritmo ANOVA, Matriz Suero y plasma, CA19-9 excluido, con corrección de datos por ANOVA

Metabolito	AUC estimada	dirección desde ANOVA
Esfingomielina (d18:1,C20:1)	0,68	arriba
Esfingomielina (d18:1,C22:1)	0,67	arriba
Esfingomielina (d18:1,C23:1)	0,71	arriba

ES 2 698 374 T3

(continuación)

Metabolito	AUC estimada	dirección desde ANOVA
Esfingomielina (d18:1,C24:2)	0,66	arriba
Citrulina	0,63	abajo
Coenzima Q9	0,62	abajo
Manosa	0,63	arriba
Prolina	0,66	abajo
Histidina	0,66	abajo
Ácido úrico	0,67	abajo

Tabla 18: Panel número 2, Algoritmo ANOVA, Matriz Suero y plasma, CA19-9 excluido, con corrección de datos por ANOVA

Metabolito	AUC estimada	dirección desde ANOVA
Esfingomielina (d18:1,C18:0)	0,80 (Plasma, excl. CA19-9)	arriba
Esfingomielina (d18:1,C18:1)	0,80 (Plasma, excl. CA19-9)	arriba
Esfingomielina (d18:1,C20:1)	0,80 (Plasma, excl. CA19-9)	arriba
Esfingomielina (d18:1,C22:1)	0,80 (Plasma, excl. CA19-9)	arriba
Esfingomielina (d18:1,C23:1)	0,80 (Plasma, excl. CA19-9)	arriba
Esfingomielina (d18:1,C24:2)	0,80 (Plasma, excl. CA19-9)	arriba
Ceramida (d18:1,C18:0)	0,80 (Plasma, excl. CA19-9)	arriba
Ceramida (d17:1,C16:0)	0,80 (Plasma, excl. CA19-9)	arriba
Coenzima Q9	0,80 (Plasma, excl. CA19-9)	abajo
Prolina	0,80 (Plasma, excl. CA19-9)	abajo

Tabla 19: Panel número 4, Algoritmo ROC, Matriz Plasma, CA19-9 excluido, sin corrección de datos por ANOVA

Metabolito	AUC estimada	dirección desde ANOVA
Esfingomielina (d18:1,C19:0)	0,7819	arriba
Esfingomielina (d18:2,C19:0)	0,7862	arriba
Esfingomielina (d18:2,C20:1)	0,7537	arriba
Esfingomielina (d17:1,C16:0)	0,7325	arriba
Esfingomielina (d17:1,C18:0)	0,8133	arriba
Esfingomielina (d17:1,C20:0)	0,7545	arriba
2-Hidroxitirato	0,7065	arriba
Fosfatidilcolina (C18:0,C22:6)	0,7769	arriba
Esfingomielina (d17:1,C16:0)	0,7652	arriba
Esfingomielina (d18:2,C17:0)	0,7657	arriba

ES 2 698 374 T3

Tabla 20: Panel número 5, Algoritmo ROC, Matriz Suero, CA19-9 excluido, sin corrección de datos por ANOVA

Metabolito	AUC estimada	dirección desde ANOVA
Esfingomielina (d18:1,C19:0)	0,781	arriba
Esfingomielina (d18:2,C19:0)	0,7577	arriba
Esfingomielina (d18:2,C21:0)	0,7217	arriba
Esfingomielina (d17:1,C18:0)	0,7406	arriba
Esfingomielina (d17:1,C20:0)	0,7478	arriba
Esfingomielina (d17:1,C24:1)	0,7427	arriba
Ceramida (d17:1,C16:0)	0,7469	arriba
Coenzima Q10	0,7397	abajo
Ácido úrico	0,7133	abajo
Esfingomielina (d17:1,C18:0)	0,7023	arriba

Tabla 21: Panel número 10, Algoritmo RF, Matriz Suero, CA19-9 excluido, con corrección de datos por ANOVA

Metabolito	AUC estimada	dirección desde ANOVA
Esfingomielina (d18:1,C19:0)	0,75	arriba
Esfingomielina (d18:2,C24:2)	0,75	arriba
Coenzima Q10	0,75	abajo
Coenzima Q9	0,75	abajo
Uridina	0,75	abajo
Carnosina	0,75	abajo
Esfinganina-1-fosfato(d18:0)	0,75	abajo
3-Hidroxitirato	0,75	abajo
Histidina	0,75	abajo

Tabla 22: Panel número 11, Algoritmo RF, Matriz Suero, CA19-9 numérica incluido, con corrección de datos por ANOVA

Metabolito	AUC estimada	dirección desde ANOVA
Esfingomielina (d18:2,C22:1)	0,91	arriba
Prolina betaína	0,91	arriba
O-Acetilcarnitina	0,91	abajo
Esfinganina-1-fosfato(d18:0)	0,91	abajo
Ácido úrico	0,91	abajo
TAG (C18:2,C18:2)	0,91	arriba
Fosfatidilcolina (C16:0,C20:5)	0,91	abajo
CA19-9	0,91	arriba

ES 2 698 374 T3

Tabla 23: Panel número 13, Algoritmo RF, Matriz Plasma, CA19-9 relativo incluido, sin corrección de datos por ANOVA

Metabolito	AUC estimada	dirección desde ANOVA
Esfingomielina (d17:1,C18:0)	0.96	arriba
Ceramida (d18:1,C24:0)	0.96	abajo
Esfinganina-1-fosfato(d18:0)	0.96	abajo
Piruvato	0.96	abajo
Prolina	0.96	abajo
Histidina	0.96	abajo
Isocitrato	0.96	arriba
Fosfatidilcolina (C18:0,C22:6)	0.96	arriba
Esfingomielina (d18:2,C17:0)	0.96	arriba
CA19-9	0.96	arriba

Tabla 24: Panel número 21, Algoritmo RF, Matriz Suero y Plasma, CA19-9 relativo incluido, con corrección de datos por ANOVA

Metabolito	AUC estimada	dirección desde ANOVA
Esfingomielina (d18:1,C19:0)	0,88	arriba
Esfingomielina (d18:2,C22:1)	0,88	arriba
Coenzima Q9	0,88	abajo
Creatina	0,88	abajo
O-Acetilcarnitina	0,88	abajo
Hexanoilcarnitina	0,88	arriba
Prolina	0,88	abajo
Ácido úrico	0,88	abajo
TAG (C18:2,C18:2)	0,88	arriba
CA19-9	0,88	arriba

Tabla 25: Panel número 23, Algoritmo ANOVA, Matriz Suero y Plasma, CA19-9 excluido, con corrección de datos por ANOVA

Metabolito	AUC estimada	dirección desde ANOVA
Esfingomielina (d18:1,C18:0)	0,76	arriba
Esfingomielina (d18:1,C18:1)	0,76	arriba
Esfingomielina (d18:1,C20:1)	0,76	arriba
Esfingomielina (d18:1,C22:1)	0,76	arriba
Esfingomielina (d18:1,C23:1)	0,76	arriba
Lisofosfatidiletanolamina (C18:2)	0,76	abajo
Coenzima Q9	0,76	abajo
Ceramida (d17:1,C16:0)	0,76	arriba

(continuación)

Metabolito	AUC estimada	dirección desde ANOVA
Ceramida (d18:1,C18:0)	0,76	Arriba
Prolina	0,76	abajo

Tabla 26: Panel número 24, Algoritmo elastic net, Matriz Plasma, CA19-9 incluido, sin corrección de datos por ANOVA

Metabolito	AUC estimada	dirección desde ANOVA
CA19-9	0,93	arriba
Esfingomielina (d17:1,C18:0)	0,93	arriba
Fosfatidilcolina (C18:0,C22:6)	0,93	arriba
Prolina	0,93	abajo
Esfingosina-1-fosfato (d18:1)	0,93	abajo
alfa-Cetoglutarato	0,93	arriba
Ácido palmitoleico(C16:cis[9]1)	0,93	abajo
Quinurenina	0,93	arriba
Triptófano	0,93	abajo
Serina	0,93	abajo

Tabla 27: Datos de ANOVA para todos los metabolitos listados en cualquiera de las Tablas 1 a 26 para todas las matrices

Matriz	Metabolito	Dirección	Resultados de ANOVA de cáncer pancreático con respecto a pancreatitis		
			Relación	valor p	valor t
Plasma	1,5-Anhidrosorbitol	abajo	0,70	0,112184	-1,60
Plasma	1-Hidroxi-2-amino-(cis,trans)-3,5-octadecadieno (a partir de esfingolípidos)	arriba	1,42	0,001078	3,33
Plasma	2-Hidroxibutirato	arriba	1,37	0,02006	2,35
Plasma	3-Hidroxibutirato	arriba	1,56	0,162013	1,41
Plasma	alfa-Cetoglutarato	arriba	1,82	2,83E-05	4,32
Plasma	Aspartato	abajo	0,98	0,803054	-0,25
Plasma	CA19-9	arriba	18,36	6,89E-09	6,18
Plasma	Carnosina	abajo	0,61	0,140206	-1,49
Plasma	Ceramida (d17:1,C16:0)	arriba	1,33	0,00966	2,62
Plasma	Ceramida (d18:1,C18:0)	arriba	1,44	0,010846	2,58
Plasma	Ceramida (d18:1,C24:0)	abajo	0,79	0,001509	-3,23
Plasma	Citrulina	abajo	0,76	0,000856	-3,40
Plasma	Coenzima Q10	abajo	0,85	0,165097	-1,39
Plasma	Coenzima Q9	abajo	0,58	0,003463	-2,97

(continuación)

Matriz	Metabolito	Dirección	Resultados de ANOVA de cáncer pancreático con respecto a pancreatitis		
			Relación	valor p	valor t
Plasma	Creatina	abajo	0,75	0,004049	-2,92
Plasma	Creatinina	arriba	1,03	0,63821	0,47
Plasma	Criptoxantina	abajo	0,87	0,553268	-0,59
Plasma	Sulfato de deshidroepiandrosterona	abajo	0,77	0,221202	-1,23
Plasma	Ácido docosahexanoico (C22:cis[4,7,10,13,16,19])	arriba	1,47	0,000276	3,72
Plasma	Ácido eicosapentanoico(C20:cis[5,8,11,14,17]5)	abajo	0,68	0,006485	-2,76
Plasma	gamma-Tocoferol	abajo	0,68	0,004717	-2,87
Plasma	Ácido glicocólico	arriba	6,15	0,000353	3,66
Plasma	Hexanoilcarnitina	arriba	1,14	0,295431	1,05
Plasma	Histidina	abajo	0,77	0,000324	-3,68
Plasma	Isocitrato	arriba	1,26	0,008074	2,68
Plasma	Cetoleucina	abajo	0,83	0,146653	-1,46
Plasma	Ácido lignocérico(C24:0)	abajo	0,93	0,420195	-0,81
Plasma	Lisofosfatidiletanolamina (C18:2)	abajo	0,61	1,44E-06	-5,02
Plasma	Manosa	arriba	1,33	0,023498	2,29
Plasma	O-Acetilcarnitina	arriba	1,07	0,547685	0,60
Plasma	Ácido palmitoleico(C16:cis[9]1)	abajo	0,85	0,288324	-1,07
Plasma	Fosfatidilcolina (C16:0,C20:5)	abajo	0,90	0,032376	-2,16
Plasma	Fosfatidilcolina (C18:0,C22:6)	arriba	1,26	8,59E-05	4,04
Plasma	Ácido pipecólico	abajo	0,74	0,001085	-3,33
Plasma	Sulfato de pregnenolona	abajo	0,84	0,204908	-1,27
Plasma	Prolina	abajo	0,69	2,24E-05	-4,38
Plasma	Prolina betaína	abajo	0,87	0,585038	-0,55
Plasma	Propionilcarnitina	abajo	0,69	0,00053	-3,54
Plasma	Piruvato	abajo	0,93	0,367408	-0,90
Plasma	Serina	abajo	0,96	0,4496	-0,76
Plasma	Sorbitol	abajo	0,55	0,000401	-3,63
Plasma	Esfinganina-1-fosfato(d18:0)	abajo	0,79	0,025867	-2,25
Plasma	Esfingomielina (d17:1,C16:0)	arriba	1,39	0,002201	3,11
Plasma	Esfingomielina (d17:1,C16:0)	arriba	1,20	0,004553	2,88
Plasma	Esfingomielina (d17:1,C16:0)	arriba	1,28	0,000338	3,67
Plasma	Esfingomielina (d17:1,C18:0)	arriba	1,36	4,86E-05	4,18
Plasma	Esfingomielina (d17:1,C18:0)	arriba	1,21	0,001593	3,22

(continuación)

Matriz	Metabolito	Dirección	Resultados de ANOVA de cáncer pancreático con respecto a pancreatitis		
			Relación	valor p	valor t
Plasma	Esfingomielina (d17:1,C20:0)	arriba	1,34	0,001219	3,30
Plasma	Esfingomielina (d17:1,C24:1)	arriba	1,59	4,28E-05	4,21
Plasma	Esfingomielina (d18:1,C18:0)	arriba	1,29	0,00202	3,14
Plasma	Esfingomielina (d18:1,C18:1)	arriba	1,39	0,00092	3,38
Plasma	Esfingomielina (d18:1,C19:0)	arriba	1,44	7,72E-05	4,06
Plasma	Esfingomielina (d18:1,C20:1)	arriba	1,62	0,000148	3,89
Plasma	Esfingomielina (d18:1,C22:1)	arriba	1,77	5,47E-05	4,15
Plasma	Esfingomielina (d18:1,C23:1)	arriba	1,67	4,69E-05	4,19
Plasma	Esfingomielina (d18:1,C24:1)	arriba	1,19	0,017318	2,41
Plasma	Esfingomielina (d18:1,C24:2)	arriba	1,58	0,000702	3,46
Plasma	Esfingomielina (d18:2,C17:0)	arriba	1,15	0,005612	2,81
Plasma	Esfingomielina (d18:2,C19:0)	arriba	1,37	0,000937	3,37
Plasma	Esfingomielina (d18:2,C20:1)	arriba	1,39	0,000229	3,78
Plasma	Esfingomielina (d18:2,C21:0)	arriba	1,29	0,007497	2,71
Plasma	Esfingomielina (d18:2,C22:1)	arriba	1,62	3,12E-06	4,84
Plasma	Esfingomielina (d18:2,C24:2)	arriba	1,33	0,001829	3,17
Plasma	TAG (C16:0,C18:1,C18:3)	arriba	1,12	0,254012	1,14
Plasma	TAG (C18:2,C18:2)	arriba	1,03	0,787305	0,27
Plasma	Treonina	abajo	0,88	0,105825	-1,63
Plasma	Trimetilamina-N-óxido (TMAO)	arriba	1,45	0,211712	1,25
Plasma	Ácido úrico	abajo	0,81	0,039553	-2,08
Plasma	Uridina	abajo	0,93	0,36906	-0,90
Suero	1,5-Anhidrosorbitol	abajo	0,72	0,129242	-1,53
Suero	1-Hidroxi-2-amino-(cis,trans)-3,5-octadecadieno (a partir de esfingolípidos)	arriba	1,24	0,086788	1,72
Suero	2-Hidroxibutirato	abajo	0,97	0,849631	-0,19
Suero	3-Hidroxibutirato	abajo	0,54	0,085235	-1,73
Suero	alfa-Cetoglutarato	abajo	0,86	0,577279	-0,56
Suero	Aspartato	abajo	0,78	0,081011	-1,76
Suero	CA19-9	arriba	8,33	9,03E-05	4,02
Suero	Carnosina	abajo	0,67	0,054001	-1,94
Suero	Ceramida (d17:1,C16:0)	arriba	1,39	0,00898	2,65
Suero	Ceramida (d18:1,C18:0)	arriba	1,42	0,018761	2,38
Suero	Ceramida (d18:1,C24:0)	abajo	0,93	0,306255	-1,03
Suero	Citrulina	abajo	0,67	0,000306	-3,73

(continuación)

Matriz	Metabolito	Dirección	Resultados de ANOVA de cáncer pancreático con respecto a pancreatitis		
			Relación	valor p	valor t
Suero	Coenzima Q10	abajo	0,64	0,001002	-3,35
Suero	Coenzima Q9	abajo	0,64	0,0233	-2,29
Suero	Creatina	arriba	1,01	0,947844	0,07
Suero	Creatinina	abajo	0,85	0,118716	-1,57
Suero	Criptoxantina	arriba	1,50	0,086784	1,72
Suero	Sulfato de deshidroepiandrosterona	abajo	0,75	0,173751	-1,37
Suero	Ácido docosahexanoico (C22:cis[4,7,10,13,16,19]6)	arriba	1,02	0,878814	0,15
Suero	Ácido eicosapentanoico(C20:cis[5,8,11,14,17]5)	abajo	0,73	0,048572	-1,99
Suero	gamma-Tocoferol	abajo	0,89	0,459956	-0,74
Suero	Ácido glicocólico	arriba	1,37	0,455023	0,75
Suero	Histidina	abajo	0,72	0,006032	-2,78
Suero	Isocitrato	abajo	0,86	0,075543	-1,79
Suero	Cetoleucina	abajo	0,93	0,558542	-0,59
Suero	Ácido lignocérico(C24:0)	abajo	0,90	0,286922	-1,07
Suero	Lisofosfatidiletanolamina (C18:2)	abajo	0,83	0,097566	-1,67
Suero	Manosa	arriba	1,75	0,028419	2,21
Suero	O-Acetilcarnitina	abajo	0,64	0,001349	-3,27
Suero	Ácido palmitoleico(C16:cis[9]1)	abajo	0,68	0,019995	-2,35
Suero	Fosfatidilcolina (C16:0,C20:5)	abajo	0,85	0,055291	-1,93
Suero	Fosfatidilcolina (C18:0,C22:6)	arriba	1,05	0,513731	0,65
Suero	Ácido piperídico	arriba	1,07	0,521609	0,64
Suero	Sulfato de pregnenolona	abajo	0,69	0,031915	-2,17
Suero	Prolina	abajo	0,75	0,004589	-2,88
Suero	Prolina betaína	arriba	1,16	0,556731	0,59
Suero	Piruvato	abajo	0,76	0,266689	-1,11
Suero	Serina	abajo	0,86	0,081561	-1,75
Suero	Sorbitol	arriba	1,16	0,519633	0,65
Suero	Esfinganina-1-fosfato(d18:0)	abajo	0,74	0,031159	-2,18
Suero	Esfingomielina (d17:1,C16:0)	arriba	1,25	0,053968	1,94
Suero	Esfingomielina (d17:1,C16:0)	arriba	1,16	0,143493	1,48
Suero	Esfingomielina (d17:1,C16:0)	arriba	1,14	0,301942	1,04
Suero	Esfingomielina (d17:1,C18:0)	arriba	1,33	0,008979	2,65
Suero	Esfingomielina (d17:1,C18:0)	arriba	1,79	0,126103	1,54
Suero	Esfingomielina (d17:1,C20:0)	arriba	1,36	0,00399	2,92

(continuación)

Matriz	Metabolito	Dirección	Resultados de ANOVA de cáncer pancreático con respecto a pancreatitis		
			Relación	valor p	valor t
Suero	Esfingomielina (d17:1,C24:1)	arriba	1,18	0,043725	2,03
Suero	Esfingomielina (d18:1,C18:0)	arriba	1,28	0,047624	2,00
Suero	Esfingomielina (d18:1,C18:1)	arriba	1,33	0,012649	2,52
Suero	Esfingomielina (d18:1,C19:0)	arriba	1,33	0,000409	3,61
Suero	Esfingomielina (d18:1,C20:1)	arriba	1,25	0,021854	2,32
Suero	Esfingomielina (d18:1,C22:1)	arriba	1,31	0,020283	2,35
Suero	Esfingomielina (d18:1,C23:1)	arriba	1,18	0,048637	1,99
Suero	Esfingomielina (d18:1,C24:1)	arriba	1,07	0,305724	1,03
Suero	Esfingomielina (d18:1,C24:2)	arriba	1,27	0,036538	2,11
Suero	Esfingomielina (d18:2,C17:0)	arriba	1,07	0,54147	0,61
Suero	Esfingomielina (d18:2,C19:0)	arriba	1,45	0,000637	3,49
Suero	Esfingomielina (d18:2,C20:1)	arriba	1,38	0,002494	3,08
Suero	Esfingomielina (d18:2,C21:0)	arriba	1,34	0,00694	2,74
Suero	Esfingomielina (d18:2,C22:1)	arriba	1,32	0,001103	3,33
Suero	Esfingomielina (d18:2,C24:2)	arriba	1,22	0,004057	2,92
Suero	TAG (C16:0,C18:1,C18:3)	arriba	1,52	0,003144	3,00
Suero	TAG (C18:2,C18:2)	arriba	1,49	0,00169	3,20
Suero	Treonina	abajo	0,81	0,026945	-2,23
Suero	Trimetilamina-N-óxido (TMAO)	abajo	0,68	0,255352	-1,14
Suero	Ácido úrico	abajo	0,66	0,001044	-3,34
Suero	Uridina	abajo	0,79	0,025021	-2,26
Suero+Plasma	1,5-Anhidrosorbitol	abajo	0,68	0,010301	-2,58
Suero+Plasma	1-Hidroxi-2-amino-(cis,trans)-3,5-octadecadieno (a partir de esfingolípidos)	arriba	1,28	0,002321	3,07
Suero+Plasma	2-Hidroxibutirato	arriba	1,10	0,372449	0,89
Suero+Plasma	3-Hidroxibutirato	abajo	0,78	0,289097	-1,06
Suero+Plasma	alfa-Cetoglutarato	arriba	1,19	0,245593	1,16
Suero+Plasma	Aspartato	abajo	0,85	0,046851	-2,00
Suero+Plasma	CA19-9	arriba	11,88	3,93E-12	7,24
Suero+Plasma	Carnosina	abajo	0,68	0,020215	-2,34
Suero+Plasma	Ceramida (d17:1,C16:0)	arriba	1,34	0,000362	3,61
Suero+Plasma	Ceramida (d18:1,C18:0)	arriba	1,43	0,000256	3,70
Suero+Plasma	Ceramida (d18:1,C24:0)	abajo	0,89	0,020191	-2,34
Suero+Plasma	Citrulina	abajo	0,71	1,55E-07	-5,39
Suero+Plasma	Coenzima Q10	abajo	0,75	0,000589	-3,47

(continuación)

Matriz	Metabolito	Dirección	Resultados de ANOVA de cáncer pancreático con respecto a pancreatitis		
			Relación	valor p	valor t
Suero+Plasma	Coenzima Q9	abajo	0,62	0,000287	-3,67
Suero+Plasma	Creatina	abajo	0,88	0,107085	-1,62
Suero+Plasma	Creatinina	abajo	0,93	0,240945	-1,17
Suero+Plasma	Criptoxantina	arriba	1,18	0,309544	1,02
Suero+Plasma	Sulfato de deshidroepiandrosterona	abajo	0,74	0,042037	-2,04
Suero+Plasma	Ácido docosahexanoico (C22:cis[4,7,10,13,16,19] ⁶⁾	arriba	1,19	0,035833	2,11
Suero+Plasma	Ácido eicosapentanoico(C20:cis[5,8,11,14,17]5)	abajo	0,68	0,000267	-3,69
Suero+Plasma	gamma-Tocoferol	abajo	0,81	0,033443	-2,14
Suero+Plasma	Ácido glicocólico	arriba	2,46	0,004039	2,90
Suero+Plasma	Histidina	abajo	0,73	5,28E-06	-4,63
Suero+Plasma	Isocitrato	arriba	1,00	0,958958	0,05
Suero+Plasma	Cetoleucina	abajo	0,89	0,198701	-1,29
Suero+Plasma	Ácido lignocérico(C24:0)	abajo	0,91	0,151	-1,44
Suero+Plasma	Lisofosfatidiletanolamina (C18:2)	abajo	0,71	2,15E-06	-4,85
Suero+Plasma	Manosa	arriba	1,51	0,003417	2,95
Suero+Plasma	O-Acetilcarnitina	abajo	0,78	0,005213	-2,81
Suero+Plasma	Ácido palmitoleico(C16:cis[9]1)	abajo	0,75	0,007319	-2,70
Suero+Plasma	Fosfatidilcolina (C16:0,C20:5)	abajo	0,86	0,001625	-3,18
Suero+Plasma	Fosfatidilcolina (C18:0,C22:6)	arriba	1,14	0,004201	2,88
Suero+Plasma	Ácido pipécólico	abajo	0,90	0,113584	-1,59
Suero+Plasma	Sulfato de pregnenolona	abajo	0,78	0,01873	-2,36
Suero+Plasma	Prolina	abajo	0,73	1,61E-06	-4,89
Suero+Plasma	Prolina betaína	abajo	0,97	0,8797	-0,15
Suero+Plasma	Piruvato	abajo	0,84	0,199114	-1,29
Suero+Plasma	Serina	abajo	0,89	0,019434	-2,35
Suero+Plasma	Sorbitol	abajo	0,84	0,192819	-1,31
Suero+Plasma	Esfinganina-1-fosfato(d18:0)	abajo	0,78	0,004251	-2,88
Suero+Plasma	Esfingomielina (d17:1,C16:0)	arriba	1,27	0,002065	3,11
Suero+Plasma	Esfingomielina (d17:1,C16:0)	arriba	1,14	0,012593	2,51
Suero+Plasma	Esfingomielina (d17:1,C16:0)	arriba	1,19	0,006193	2,76
Suero+Plasma	Esfingomielina (d17:1,C18:0)	arriba	1,32	2,4E-05	4,29
Suero+Plasma	Esfingomielina (d17:1,C18:0)	arriba	1,47	0,013879	2,48
Suero+Plasma	Esfingomielina (d17:1,C20:0)	arriba	1,34	1,64E-05	4,38
Suero+Plasma	Esfingomielina (d17:1,C24:1)	arriba	1,31	4E-05	4,17

(continuación)

Matriz	Metabolito	Dirección	Resultados de ANOVA de cáncer pancreático con respecto a pancreatitis		
			Relación	valor p	valor t
Suero+Plasma	Esfingomielina (d18:1,C18:0)	arriba	1,27	0,001083	3,30
Suero+Plasma	Esfingomielina (d18:1,C18:1)	arriba	1,31	0,000203	3,76
Suero+Plasma	Esfingomielina (d18:1,C19:0)	arriba	1,37	7,78E-08	5,50
Suero+Plasma	Esfingomielina (d18:1,C20:1)	arriba	1,37	3,12E-05	4,23
Suero+Plasma	Esfingomielina (d18:1,C22:1)	arriba	1,45	2,18E-05	4,31
Suero+Plasma	Esfingomielina (d18:1,C23:1)	arriba	1,34	3,21E-05	4,22
Suero+Plasma	Esfingomielina (d18:1,C24:1)	arriba	1,11	0,026027	2,24
Suero+Plasma	Esfingomielina (d18:1,C24:2)	arriba	1,38	0,00011	3,92
Suero+Plasma	Esfingomielina (d18:2,C17:0)	arriba	1,11	0,046649	2,00
Suero+Plasma	Esfingomielina (d18:2,C19:0)	arriba	1,38	3,21 E-06	4,74
Suero+Plasma	Esfingomielina (d18:2,C20:1)	arriba	1,33	1,91E-05	4,34
Suero+Plasma	Esfingomielina (d18:2,C21:0)	arriba	1,30	0,000168	3,81
Suero+Plasma	Esfingomielina (d18:2,C22:1)	arriba	1,41	7,54E-08	5,51
Suero+Plasma	Esfingomielina (d18:2,C24:2)	arriba	1,27	9,47E-06	4,50
Suero+Plasma	TAG (C16:0,C18:1,C18:3)	arriba	1,36	0,000333	3,63
Suero+Plasma	TAG (C18:2,C18:2)	arriba	1,31	0,000433	3,56
Suero+Plasma	Treonina	abajo	0,83	0,001967	-3,12
Suero+Plasma	Trimetilamina-N-óxido (TMAO)	abajo	0,97	0,878188	-0,15
Suero+Plasma	Ácido úrico	abajo	0,73	3,87E-05	-4,18
Suero+Plasma	Uridina	abajo	0,86	0,029178	-2,19
Suero	Quinurenina	abajo	0,96	0,711959	-0,37
Plasma	Quinurenina	arriba	1,16	0,115984	1,58
Suero+Plasma	Quinurenina	arriba	1,08	0,308068	1,02
Suero	Esfingosina-1-fosfato (d18:1)	abajo	0,87	0,318297	-1,00
Plasma	Esfingosina-1-fosfato (d18:1)	abajo	0,93	0,325758	-0,99
Suero+Plasma	Esfingosina-1-fosfato (d18:1)	abajo	0,91	0,236226	-1,19
Suero	Triptófano	abajo	0,88	0,266443	-1,12
Plasma	Triptófano	abajo	0,86	0,129383	-1,52
Suero+Plasma	Triptófano	abajo	0,87	0,059412	-1,89

Tabla 28 Biomarcadores de metabolito único para el diagnóstico de cáncer pancreático

Matriz	Metabolito	Dirección	Resultados de ANOVA de cáncer pancreático con respecto a pancreatitis		
			Relación	valor p	valor t
Suero	Lisofosfatidiletanolamina (C18:2)	abajo	0,83	0,0975655	-1,67
Suero	Esfingomielina (d17:1,C18:0)	arriba	1,79	0,1261030	1,54
Suero	Esfingomielina (d17:1,C16:0)	arriba	1,16	0,1434933	1,48
Plasma	Lisofosfatidiletanolamina (C18:2)	abajo	0,61	0,0000014	-5,02
Plasma	Esfingomielina (d17:1,C16:0)	arriba	1,28	0,0003381	3,67
Plasma	Esfingomielina (d17:1,C18:0)	arriba	1,21	0,0015925	3,22
Plasma	Esfingomielina (d17:1,C16:0)	arriba	1,20	0,0045531	2,88
Plasma	Esfingomielina (d18:2,C17:0)	arriba	1,15	0,0056123	2,81
Plasma	Esfingomielina (d18:2,C24:0)	arriba	1,19	0,0173175	2,41
Plasma	Colesterol éster, total	abajo	0,99	0,0866887	-1,72
Plasma	Lisofosfatidilcolina (C18:0)	abajo	0,87	0,0957764	-1,68
Suero+Plasma	Lisofosfatidiletanolamina (C18:2)	abajo	0,71	0,0000021	-4,85
Suero+Plasma	Esfingomielina (d17:1,C16:0)	arriba	1,19	0,0061928	2,76
Suero+Plasma	Esfingomielina (d17:1,C16:0)	arriba	1,14	0,0125930	2,51
Suero+Plasma	Esfingomielina (d17:1,C18:0)	arriba	1,47	0,0138791	2,48
Suero+Plasma	Esfingomielina (d18:2,C24:0)	arriba	1,11	0,0260273	2,24
Suero+Plasma	Lisofosfatidilcolina (C18:0)	abajo	0,90	0,0375720	-2,09
Suero+Plasma	Esfingomielina (d18:2,C17:0)	arriba	1,11	0,0466493	2,00
Suero+Plasma	TAG (C18:1,C18:2,C18:3)	arriba	1,14	0,1343839	1,50

Tabla 29: Lista de biomarcadores identificados en el suero para el cáncer pancreático con respecto a pancreatitis

Metabolito	Dirección	Resultados de ANOVA de cáncer pancreático con respecto a pancreatitis en el suero		
		Veces de cambio estimadas	valor p	valor t
Citrulina	abajo	0,6659	0,000306024	-3,72978
Esfingomielina (d18:1,C19:0)	arriba	1,3323	0,000408675	3,61444
Esfingomielina (d18:2,C19:0)	arriba	1,4549	0,000637255	3,487735
Coenzima Q10	abajo	0,644	0,001001669	-3,35476
Ácido úrico	abajo	0,6634	0,001043796	-3,3425
Esfingomielina (d18:2,C22:1)	arriba	1,3202	0,001102996	3,326448
O-Acetilcarnitina	abajo	0,64	0,001348925	-3,26542
Colesteriléster C16:1	abajo	0,6485	0,001532724	-3,22691

(continuación)

Metabolito	Dirección	Resultados de ANOVA de cáncer pancreático con respecto a pancreatitis en el suero		
		Veces de cambio estimadas	valor p	valor t
Esfingomielina (d18:2,C18:1)	arriba	1,4172	0,001651561	3,203999
Ceramida (d18:2,C20:0)	arriba	1,4975	0,0019335	3,155992
Esfingomielina (d18:2,C20:1)	arriba	1,3823	0,002494254	3,075278
TAG (C16:0,C18:1,C18:3)	arriba	1,5231	0,003143958	3,00091
Esfingomielina (d17:1,C20:0)	arriba	1,3626	0,003989988	2,923562
Esfingomielina (d18:2,C24:2)	arriba	1,2165	0,00405684	2,91809
Esfingomielina (d18:1,C21:0)	arriba	1,3025	0,004503963	2,883483
Prolina	abajo	0,748	0,004588723	-2,877
Esfingomielina (d18:2,C20:0)	arriba	1,2522	0,004755925	2,865343
N,N-Dimetilarginina (ADMA)	abajo	0,8133	0,005429519	-2,82058
Histidina	abajo	0,7173	0,006031531	-2,78489
Esfingomielina (d18:2,C18:0)	arriba	1,2451	0,006065	2,783001
FFA_Ácido palmitoleico(C16:cis[9]1)	abajo	0,5808	0,006354103	-2,76734
Pseudouridina	abajo	0,6795	0,006517367	-2,75838
Esfingomielina (d18:2,C21:0)	arriba	1,3436	0,006940038	2,736985
Ceramida (d18:1,C20:0)	arriba	1,4129	0,007134217	2,727937
Ceramida (d18:1,C21:0)	arriba	1,4489	0,007309769	2,719503
Colesteriléster C14:1	abajo	0,639	0,008019146	-2,68671
7-Metilguanosina	abajo	0,7758	0,008427974	-2,66903
Esfingomielina (d17:1,C18:0)	arriba	1,3307	0,008979082	2,646896
Ceramida (d17:1,C16:0)	arriba	1,3949	0,008979607	2,647335
1-Metilhistidina	abajo	0,8072	0,009819775	-2,61485
Tetradecanoilcarnitina	abajo	0,7371	0,010786698	-2,58114
Ácido pantoténico	abajo	0,7347	0,011898307	-2,5456
Esfingomielina (d18:1,C18:1)	arriba	1,3253	0,01264873	2,523445
DAG_Ácido palmítico(C16:0)	abajo	0,42	0,013190989	-2,50822
Ceramida (d18:2,C18:0)	arriba	1,4046	0,013880851	2,489579
Esfingomielina (d18:2,C23:1)	arriba	1,2538	0,01514839	2,456672
PS_Ácido palmítico(C16:0)	abajo	0,3043	0,016545194	-2,42371
3-Indoxilsulfato	abajo	0,5227	0,016706631	-2,41986
Campesterol	abajo	0,6904	0,016791704	-2,41794
Esfingomielina (d18:2,C22:0)	arriba	1,304	0,017927017	2,393099
Esfingomielina (d18:2,C18:0)	arriba	1,3422	0,017980277	2,391968

(continuación)

Metabolito	Dirección	Resultados de ANOVA de cáncer pancreático con respecto a pancreatitis en el suero		
		Veces de cambio estimadas	valor p	valor t
Ceramida (d18:1,C18:0)	arriba	1,4163	0,018761431	2,376059
Ácido palmitoleico(C16:cis[9]1)	abajo	0,6784	0,01999529	-2,35122
Esfingomielina (d18:1,C22:1)	arriba	1,3106	0,020282899	2,345704
Esfingomielina (d18:1,C20:0)	arriba	1,2418	0,021769114	2,318246
Esfingomielina (d18:1,C20:1)	arriba	1,2497	0,021853538	2,316737
Fenilalanina	abajo	0,8095	0,022717345	-2,30142
Coenzima Q9	abajo	0,6369	0,023299502	-2,29312
Uridina	abajo	0,7878	0,025020547	-2,26335
MAG_Ácido esteárico (C18:0)	abajo	0,6947	0,025859529	-2,25083
Hexadecanoilcarnitina	abajo	0,7697	0,026017925	-2,24781
Treonina	abajo	0,8146	0,026945311	-2,23382
Manosa	arriba	1,7485	0,028419125	2,212844
Ceramida (d18:2,C16:0)	arriba	1,2947	0,030380468	2,185808
Ceramida (d18:1,C22:1)	arriba	1,4072	0,031629333	2,169372
Esfingomielina (d17:1,C22:0)	arriba	1,25	0,032365612	2,159677
Ceramida (d18:2,C22:0)	arriba	1,279	0,034401307	2,13481
MAG_Ácido oleico(C18:cis[9]1)	abajo	0,5128	0,036301979	-2,1126
Esfingomielina (d18:1,C24:2)	arriba	1,2677	0,036538219	2,10952
Cistina	abajo	0,6627	0,03773506	-2,09605
Esfingomielina (d17:1,C24:1)	arriba	1,1767	0,043724822	2,033665
Sarcosina	abajo	0,783	0,04645201	-2,0081
Esfingomielina (d18:1,C18:0)	arriba	1,278	0,047624028	1,996875
Esfingomielina (d18:1,C23:1)	arriba	1,18	0,048636538	1,987742
Octadecanoilcarnitina	abajo	0,8093	0,05113107	-1,96581
TAG_Ácido Linoleico(C18:cis[9,12]2)	arriba	1,4741	0,053960198	1,942212
Esfingomielina (d17:1,C16:0)	arriba	1,2523	0,053967727	1,942151
Eritrol	abajo	0,7977	0,055226592	-1,93185
N-Acetilciticidina	abajo	0,784	0,055518717	-1,92951
Ceramida (d17:1,C22:0)	arriba	1,2712	0,057891482	1,911159
épsilon-Acetil lisina	abajo	0,856	0,059138083	-1,90134
Ácido quínico	abajo	0,6024	0,060160786	-1,89832
Androstenodiona	abajo	0,7708	0,066836588	-1,84609
Isocitrato	abajo	0,8568	0,075542806	-1,78947

(continuación)

Metabolito	Dirección	Resultados de ANOVA de cáncer pancreático con respecto a pancreatitis en el suero		
		Veces de cambio estimadas	valor p	valor t
Tirosina	abajo	0,8428	0,07659407	-1,78285
Fosfato (inorgánico y de fosfatos orgánicos)	arriba	0,7772	0,078319502	-1,77271
Esfingomielina (d18:2,C24:1)	arriba	1,2324	0,080227014	1,761131
Aspartato	abajo	0,7832	0,08101072	-1,75646
3-Hidroxiisobutirato	abajo	0,7953	0,081406107	-1,75423
LPC_Ácido araquidónico(C20:cis[5,8,11,14]4)	arriba	0,6423	0,082693197	-1,74679
3-Hidroxibutirato	abajo	0,5361	0,085234841	-1,7323
Ceramida (d17:1,C24:1)	arriba	1,2125	0,086649647	1,724654
1-Hidroxi-2-amino-(cis,trans)-3,5-octadecadieno (a partir de esfingolípidos)	arriba	1,2439	0,086787503	1,72367
TAG (C16:0,C18:1,C18:2)	arriba	1,2912	0,088582763	1,715218
Glicerol, fracción polar	abajo	0,7693	0,089390729	-1,70947
FFA_cis-Ácido vaccénico	abajo	0,7432	0,089534331	-1,70877
Colesterol éster C18:1	arriba	0,8639	0,092386252	-1,69362
TAG_dihomo-gamma-ácido linoleico (C20:cis[8,11,14]3)	arriba	1,5331	0,097298227	1,668384
Ceramida (d18:1,C23:1)	arriba	1,2439	0,102085315	1,644896
Ácido ribónico	abajo	0,8059	0,102980747	-1,64038
mio-Inositol	abajo	0,8066	0,109457639	-1,61001
Ceramida (d16:1,C18:0)	arriba	1,2392	0,116466943	1,578894
Creatinina	abajo	0,8516	0,118716065	-1,56899
Ceramida (d18:1,C22:0)	arriba	1,1531	0,119495116	1,565832
Ceramida (d16:1,C20:0)	arriba	1,2218	0,119885873	1,564166
Ceramida (d18:1,C24:2)	arriba	1,209	0,122327836	1,553849
LPC_cis-ácido vaccénico	arriba	0,6524	0,127022566	-1,53435
1,5-Anhidrosorbitol	abajo	0,7163	0,129241821	-1,52555
Ornitina	abajo	0,8494	0,132740006	-1,51144
Ceramida (d18:1,C16:0)	arriba	1,2022	0,133614664	1,508169
Furoilglicina	abajo	0,5465	0,133825096	-1,50966
Esfingomielina (d16:1,C18:1)	arriba	1,204	0,134773332	1,503545
PI_Ácido Linoleico(C18:cis[9,12]2)	arriba	0,5443	0,135615536	-1,50028
TAG_Ácido araquidónico(C20:cis[5,8,11,14]4)	arriba	1,2706	0,146199585	1,460562
PS_Ácido esteárico (C18:0)	abajo	0,5452	0,146600494	-1,45915
MAG_Ácido palmítico(C16:0)	abajo	0,6587	0,151089957	-1,4431
FFA_Ácido palmítico(C16:0)	abajo	0,8293	0,15122502	-1,44248

(continuación)

Metabolito	Dirección	Resultados de ANOVA de cáncer pancreático con respecto a pancreatitis en el suero		
		Veces de cambio estimadas	valor p	valor t
trans-4-Hidroxiprolina	abajo	0,8387	0,152106042	-1,43931
Esfingomielina (d18:2,C16:0)	arriba	1,1725	0,15961601	1,413287
TAG_gamma-Ácido linoléico(C18:cis[6,9,12]3)	arriba	1,4255	0,162341079	1,404059
Citrato	abajo	0,8468	0,167390859	-1,38919
Sulfato de deshidroepiandrosterona	arriba	0,7467	0,173750506	-1,36666
Glicerol-3-fosfato, fracción polar	arriba	0,804	0,179405454	-1,34876
Fosfatidilcolina (C18:0,C18:1)	abajo	0,9044	0,18215668	-1,34023
Esfingomielina (d16:1,C22:1)	arriba	1,143	0,199694768	1,288025

Tabla 30: Lista de biomarcadores identificados en el plasma para el cáncer pancreático con respecto a pancreatitis

Metabolito	Dirección	Resultados de ANOVA de cáncer pancreático con respecto a pancreatitis en el plasma		
		Veces de cambio estimadas	valor p	valor t
Esfingomielina (d18:2,C22:1)	arriba	1,6153	3,12104E-06	4,842932
Prolina	abajo	0,6895	2,2408E-05	-4,37545
Esfingomielina (d17:1,C24:1)	arriba	1,587	4,27653E-05	4,214581
Esfingomielina (d18:1,C23:1)	arriba	1,6747	4,68851E-05	4,191339
Esfingomielina (d17:1,C18:0)	arriba	1,3615	4,85522E-05	4,182486
Esfingomielina (d18:1,C22:1)	arriba	1,767	5,46547E-05	4,152388
Esfingomielina (d18:1,C19:0)	arriba	1,4382	7,71969E-05	4,063708
Fosfatidilcolina (C18:0,C22:6)	arriba	1,2637	8,59408E-05	4,035873
Esfingomielina (d18:1,C20:1)	arriba	1,6237	0,000147707	3,893232
Esfingomielina (d18:0,C18:0)	arriba	1,7822	0,000205464	3,804441
Esfingomielina (d18:2,C20:1)	arriba	1,3931	0,000228537	3,775489
PC_Ácido docosahexanoico (C22:cis[4,7,10,13,16,19]6)	arriba	1,4333	0,000235934	3,767399
Ácido docosahexanoico (C22:cis[4,7,10,13,16,19]6)	arriba	1,4727	0,000275587	3,724169
Esfingomielina (d18:1,C24:1)	arriba	1,3496	0,000301678	3,699187
Histidina	abajo	0,7707	0,000324059	-3,67934
Ácido nervónico (C24:cis[15]1)	arriba	1,3554	0,000382933	3,632725
Esfingomielina (d18:1,C21:0)	arriba	1,55	0,000666074	3,474936
Esfingomielina (d18:1,C24:2)	arriba	1,5844	0,000702203	3,459606
Colesteril éster C14:1	abajo	0,5891	0,000804669	-3,41984

(continuación)

Metabolito	Dirección	Resultados de ANOVA de cáncer pancreático con respecto a pancreatitis en el plasma		
		Veces de cambio estimadas	valor p	valor t
Esfingomielina (d16:1,C22:1)	arriba	1,4853	0,000809878	3,417949
Citrulina	abajo	0,757	0,000855559	-3,40183
Esfingomielina (d18:1,C18:1)	arriba	1,3879	0,00092022	3,380335
Esfingomielina (d18:2,C19:0)	arriba	1,3682	0,000937129	3,374948
1-Hidroxi-2-amino-(cis,trans)-3,5-octadecadieno (a partir de esfingolípidos)	arriba	1,4196	0,0010776	3,333412
Esfingomielina (d17:1,C20:0)	arriba	1,3428	0,001218963	3,296437
Ceramida (d18:1,C24:0)	arriba	0,7909	0,001508765	-3,23293
Esfingomielina (d18:2,C24:2)	arriba	1,3335	0,001829315	3,172443
Esfingomielina (d18:1,C18:0)	arriba	1,2858	0,002019719	3,141654
Ceramida (d18:2,C24:0)	arriba	0,7029	0,002259236	-3,10761
Esfingomielina (d18:2,C24:1)	arriba	1,364	0,00231516	3,098834
eritro-dihidroesfingosina (d18:0)	arriba	1,6091	0,002479426	3,077168
Colesterol , libre	arriba	1,2431	0,002588129	3,063549
Esfingomielina (d18:2,C18:1)	arriba	1,3772	0,002614513	3,060323
Ceramida (d18:1,C22:1)	arriba	1,5754	0,002820175	3,037171
Esfingomielina (d18:2,C23:1)	arriba	1,3791	0,003127626	3,002909
Coenzima Q9	abajo	0,5759	0,00346341	-2,96987
Creatina	abajo	0,7493	0,004048717	-2,91875
Esfingomielina (d17:1,C16:0)	arriba	1,2017	0,004553063	2,879876
FS_Colesterol , libre	arriba	1,3773	0,004696542	2,869538
gamma-Tocoferol	abajo	0,6819	0,004716719	-2,86811
3-O-Metilesfingosina (d18:1)	arriba	1,3826	0,006240872	2,773492
Esfingomielina (d18:2,C21:0)	arriba	1,2945	0,007497189	2,710209
Isocitrato	abajo	1,2572	0,008073829	2,684331
5-O-Metilesfingosina (d18:1)	arriba	1,3027	0,008078261	2,684139
Eritro-Esfingosina (d18:1)	arriba	1,2569	0,00826139	2,676274
Ornitina	abajo	0,8191	0,008496731	-2,6664
Ceramida (d17:1,C16:0)	arriba	1,3308	0,009659761	2,621604
Esfingomielina (d18:2,C16:0)	arriba	1,1343	0,010189687	2,601829
Ceramida (d18:1,C18:0)	arriba	1,4369	0,010845552	2,580037
gamma-Ácido linolénico(C18:cis[6,9,12]3)	arriba	0,666	0,011356235	-2,56275
Fosfatidilcolina (C16:0,C16:0)	abajo	1,1645	0,012758272	2,520282

(continuación)

Metabolito	Dirección	Resultados de ANOVA de cáncer pancreático con respecto a pancreatitis en el plasma		
		Veces de cambio estimadas	valor p	valor t
Colesteriléster C16:3	arriba	0,7378	0,014873216	-2,46352
Ácido glicoquenodesoxicólico	abajo	2,2659	0,015139856	2,457258
Esfingomielina (d18:2,C18:0)	arriba	1,2097	0,015665452	2,444098
Ácido heptadecanoico (C17:0)	arriba	1,21	0,015686666	2,44359
Cortisol	arriba	1,2751	0,016284634	2,429518
Ceramida (d17:1,C24:0)	arriba	0,7629	0,016965835	-2,41458
Esfingomielina (d17:1,C22:0)	arriba	1,3416	0,019550823	2,359887
2-Hidroxi butirato	arriba	1,367	0,020060215	2,353764
treo-Esfingosina (d18:1)	arriba	1,2126	0,02071436	2,337555
Esfingomielina (d18:2,C18:0)	arriba	1,1295	0,021207257	2,328427
epsilon-Acetil lisina	abajo	0,8595	0,021629287	-2,32076
Esfingomielina (d18:2,C20:0)	arriba	1,2212	0,022143876	2,311584
Manosa	arriba	1,3289	0,023498047	2,288459
Fosfatidilcolina (C18:0,C20:4)	arriba	1,0459	0,026971731	2,233566
trans-4-Hidroxi prolina	abajo	0,7803	0,027481551	-2,22606
Esfingomielina (d18:1,C20:0)	arriba	1,284	0,027583168	2,224575
Ácido ribónico	abajo	0,8229	0,028209262	-2,21658
Esfingomielina (d16:1,C18:1)	arriba	1,2821	0,028763727	2,207696
Androstenodiona	abajo	0,7491	0,030930675	-2,17863
Ceramida (d18:1,C24:2)	arriba	1,3011	0,03270557	2,155788
Ceramida (d18:2,C23:0)	arriba	0,7619	0,033183627	-2,14982
Ceramida (d18:1 ,C23:1)	arriba	1,2985	0,036735645	2,107649
Ácido úrico	abajo	0,8122	0,039553284	-2,07626
Arginina	arriba	0,8407	0,039715907	-2,07453
Esfingomielina (d16:1,C24:1)	arriba	1,2967	0,040063403	2,070854
Esfingomielina (d18:1,C16:0)	arriba	1,1089	0,041546222	2,055456
Colesteriléster C16:1	abajo	0,7801	0,042152212	-2,0493
PC_cis-Ácido vaccénico	arriba	1,2837	0,043221693	2,038727
Ceramida (d18:1,C16:0)	arriba	1,2534	0,047153541	2,001505
Ceramida (d18:1,C23:0)	arriba	0,8451	0,04882378	-1,98639
PC_Ácido araquidónico(C20:cis[5,8,11,14]4)	arriba	1,1952	0,049342791	1,981572
2-Hidroxiácido palmítico(C16:0)	abajo	1,1778	0,050970096	1,96729
Ácido quínico	abajo	0,5999	0,053497846	-1,94873

(continuación)

Metabolito	Dirección	Resultados de ANOVA de cáncer pancreático con respecto a pancreatitis en el plasma		
		Veces de cambio estimadas	valor p	valor t
PI_dihomo-gamma-Ácido linolénico(C20:cis[8,11,14]3)	arriba	0,6492	0,054295028	-1,93948
LPC_cis-Ácido vaccénico	arriba	0,5475	0,055303605	-1,93142
Ceramida (d18:1,C20:0)	arriba	1,2401	0,060429827	1,892009
Esfingomielina (d16:1,C21:0)	arriba	1,2423	0,061539773	1,883522
Ceramida (d18:1,C21:0)	arriba	1,2235	0,063534014	1,869369
Ácido araquidónico(C20:cis[5,8,11,14]4)	arriba	1,175	0,068087223	1,83751
PC_Ácido palmítico(C16:0)	arriba	1,181	0,078121305	1,773743
Esfingomielina (d16:1,C18:0)	arriba	1,1273	0,083566982	1,741797
TAG_Ácido araquidónico(C20:cis[5,8,11,14]4)	arriba	1,2579	0,085000353	1,733693
Metionina	abajo	0,9103	0,086723537	-1,7241
LPC_Ácido araquidónico(C20:cis[5,8,11,14]4)	arriba	0,6348	0,093194442	-1,68946
PS_Ácido esteárico (C18:0)	abajo	0,4987	0,095853935	-1,76307
Esfingomielina (d18:2,C16:0)	arriba	1,1954	0,099579228	1,657014
Ceramida (d18:2,C16:0)	arriba	1,1785	0,102455467	1,643174
Isoleucina	arriba	0,8955	0,102682128	-1,64188
Fosfato (a partir de fosfolípidos)	arriba	1,1238	0,104160102	1,634801
Treonina	abajo	0,8815	0,105824932	-1,62692
Ceramida (d18:2,C18:0)	arriba	1,2113	0,108062148	1,616682
PE_Ácido docosahexanoico (C22:cis[4,7,10,13,16,19]6)	arriba	1,1609	0,109022294	1,612065
1,5-Anhidrosorbitol	abajo	0,6971	0,112183948	-1,5979
Colesteriléster C22:6	arriba	1,157	0,131073284	1,518073
Ceramida (d18:1,C24:1)	arriba	1,1274	0,131395252	1,516961
Furoilglicina	abajo	0,4928	0,132771551	-1,51142
1-Metilhistidina	abajo	0,8842	0,134404228	-1,50498
PC_trans-Ácido vaccénico (C18:trans[11]1)	arriba	1,3081	0,148310589	1,452957
PE_Ácido araquidónico(C20:cis[5,8,11,14]4)	arriba	0,8713	0,154525702	-1,43085
Tetradecanoilcarnitina	abajo	1,1734	0,159197359	1,414715
Ceramida (d16:1,C22:0)	arriba	0,8501	0,159388736	-1,4142
3-Hidroxibutirato	abajo	1,5634	0,162013144	1,405164
Coenzima Q10	abajo	0,8497	0,165096684	-1,39485
PC_conjugado Ácido linoleico(C18:cis[9]trans[11]2)	arriba	1,3348	0,165412272	1,393845
Eritrol	abajo	0,8866	0,16720991	-1,38786
Ceramida (d17:1,C23:0)	arriba	0,8365	0,172373833	-1,3712

(continuación)

Metabolito	Dirección	Resultados de ANOVA de cáncer pancreático con respecto a pancreatitis en el plasma		
		Veces de cambio estimadas	valor p	valor t
Esfingomielina (d18:1,C22:0)	arriba	1,1189	0,174992719	1,3627
Ceramida (d17:1 ,C24:1)	arriba	1,132	0,181487495	1,342464
Citrato	abajo	1,1266	0,183236849	1,336949
DAG (C18:1,C18:2)	arriba	1,1226	0,191678456	1,311464
Corticosterona	arriba	1,4104	0,193700627	1,305522
Ácido glucurónico	abajo	1,2349	0,193825582	1,305193
Colesteriléster C18:1	arriba	0,9192	0,198420102	-1,2917
Ceramida (d16:1,C18:0)	arriba	1,168	0,198501603	1,291583

Tabla 30a: Lista de biomarcadores adicionales en el plasma para el cáncer pancreático con respecto a pancreatitis

Metabolito	Dirección	Resultados de ANOVA de cáncer pancreático con respecto a pancreatitis en el plasma		
		Veces de cambio estimadas	valor p	valor t
Alantoína	abajo	0,91	0,010937785	-2,58
Glutamato	arriba	1,19	0,199964208	1,29

Tabla 31: Lista de biomarcadores identificados en plasma combinado con suero para el cáncer pancreático con respecto a pancreatitis

Metabolito	Dirección	Resultado de ANOVA de cáncer pancreático con respecto a pancreatitis combinado con suero		
		Veces de cambio estimadas	valor p	valor t
Esfingomielina (d18:2,C22:1)	arriba	1,4051	7,54095E-08	5,510733
Esfingomielina (d18:1,C19:0)	arriba	1,3679	7,78447E-08	5,504586
Citrulina	abajo	0,7092	1,54646E-07	-5,39096
Prolina	abajo	0,733	1,6096E-06	-4,89161
Esfingomielina (d18:2,C19:0)	arriba	1,3843	3,21488E-06	4,74344
Histidina	abajo	0,73	5,27549E-06	-4,63458
Esfingomielina (d18:1,C21:0)	arriba	1,3976	7,98627E-06	4,542348
Esfingomielina (d18:2,C24:2)	arriba	1,2664	9,46741E-06	4,503961
Esfingomielina (d17:1,C20:0)	arriba	1,3408	1,63736E-05	4,378543

(continuación)

Metabolito	Dirección	Resultado de ANOVA de cáncer pancreático con respecto a pancreatitis combinado con suero		
		Veces de cambio estimadas	valor p	valor t
Esfingomielina (d18:2,C20:1)	arriba	1,3346	1,91142E-05	4,34259
Colesteriléster C14:1	abajo	0,6228	1,91298E-05	-4,3424
Esfingomielina (d18:1,C22:1)	arriba	1,4467	2,17919E-05	4,311944
Esfingomielina (d18:2,C18:1)	arriba	1,3626	2,35355E-05	4,293871
Esfingomielina (d17:1,C18:0)	arriba	1,3162	2,39718E-05	4,289549
Esfingomielina (d18:1,C20:1)	arriba	1,3684	3,11853E-05	4,227262
Esfingomielina (d18:1,C23:1)	arriba	1,3444	3,21218E-05	4,220211
Ácido úrico	abajo	0,7267	3,86817E-05	-4,17551
Esfingomielina (d17:1,C24:1)	arriba	1,3056	3,99813E-05	4,16775
Esfingomielina (d18:2,C20:0)	arriba	1,2479	8,216E-05	3,991236
Colesteriléster C16:1	abajo	0,7126	0,000108103	-3,92231
Esfingomielina (d18:1,C24:2)	arriba	1,3787	0,000109753	3,918481
Esfingomielina (d18:2,C21:0)	arriba	1,3044	0,000168479	3,808754
Esfingomielina (d18:1,C18:1)	arriba	1,308	0,000203348	3,759783
Ceramida (d18:1,C18:0)	arriba	1,4324	0,000256282	3,699551
Ceramida (d18:1,C20:0)	arriba	1,3539	0,000266424	3,689242
Coenzima Q9	abajo	0,6245	0,000287189	-3,66982
TAG (C16:0,C18:1,C18:3)	arriba	1,3569	0,000333495	3,628332
Ceramida (d17:1,C16:0)	arriba	1,3396	0,000361905	3,607059
Esfingomielina (d18:2,C23:1)	arriba	1,2724	0,000379362	3,593627
Ceramida (d18:1,C21:0)	arriba	1,3549	0,000424963	3,563354
Ceramida (d18:1,C22:1)	arriba	1,4368	0,000572374	3,481166
Coenzima Q10	abajo	0,7456	0,000588711	-3,4726
Esfingomielina (d18:1,C20:0)	arriba	1,2642	0,00085526	3,367243
Ceramida (d18:2,C20:0)	arriba	1,3193	0,00091215	3,349325
Esfingomielina (d17:1,C22:0)	arriba	1,2883	0,000980573	3,327957
Esfingomielina (d18:1,C18:0)	arriba	1,2683	0,001083125	3,299143
Esfingomielina (d18:2,C18:0)	arriba	1,2626	0,001263734	3,254065
FFA_Ácido palmitoleico(C16:cis[9]1)	abajo	0,6627	0,001417392	-3,2202
Esfingomielina (d18:2,C18:0)	arriba	1,16	0,001537581	3,195909
Ceramida (d18:2,C18:0)	arriba	1,3166	0,00179923	3,149319
Treonina	abajo	0,8345	0,001967265	-3,12175

(continuación)

Metabolito	Dirección	Resultado de ANOVA de cáncer pancreático con respecto a pancreatitis combinado con suero		
		Veces de cambio estimadas	valor p	valor t
1-Hidroxi-2-amino-(cis,trans)-3,5-octadecadieno (a partir de esfingolípidos)	arriba	1,2773	0,00232077	3,071216
Ácido quínico	abajo	0,5812	0,00248201	-3,05666
epsilon-Acetil lisina	abajo	0,8578	0,002493692	-3,04904
N,N-Dimetilarginina (ADMA)	abajo	0,8707	0,002703501	-3,02395
Ornitina	abajo	0,8249	0,002843004	-3,00824
1-MetilHistidina	abajo	0,8479	0,002870091	-3,00527
Manosa	arriba	1,5127	0,003417068	2,950549
Esfingomielina (d18:2,C24:1)	arriba	1,2451	0,003825905	2,914237
Fosfatidilcolina (C18:0,C22:6)	arriba	1,1432	0,00420093	2,88411
Esfingomielina (d16:1 ,C22:1)	arriba	1,237	0,004558849	2,857561
O-Acetilcarnitina	abajo	0,7814	0,005213329	-2,81351
Ceramida (d18:2,C16:0)	arriba	1,2359	0,005307354	2,808007
trans-4-HidroxiProlina	abajo	0,8022	0,005763094	-2,78029
Sarcosina	abajo	0,8308	0,006247795	-2,75367
TAG_Ácido Linoleico(C18:cis[9,12]2)	arriba	1,3779	0,006461217	2,742073
Ceramida (d18:1,C24:2)	arriba	1,2516	0,00679935	2,725164
Ácido palmitoleico(C16:cis[9]1)	abajo	0,7481	0,00731918	-2,69985
Esfingomielina (d18:2,C22:0)	arriba	1,2164	0,007829807	2,676796
Androstenodiona	abajo	0,7803	0,008343756	-2,65515
Pseudouridina	abajo	0,8123	0,008413055	-2,65201
LPC_cis-Ácido vaccénico	arriba	0,5936	0,008467674	-2,64988
Colesterol , libre	arriba	1,1667	0,00852677	2,647368
Ácido ribónico	abajo	0,8135	0,00876408	-2,63825
Fenilalanina	abajo	0,8676	0,00965423	-2,60413
1,5-Anhidrosorbitol	abajo	0,6798	0,010300725	-2,58171
3-Indoxilsulfate	abajo	0,6483	0,011122739	-2,5542
TAG_Ácido araquidónico(C20:cis[5,8,11,14]4)	arriba	1,2921	0,011985354	2,527525
Esfingomielina (d17:1,C16:0)	arriba	1,1445	0,012593038	2,513154
Ceramida (d18:1,C16:0)	arriba	1,2193	0,013870643	2,47495
PC_Ácido docosahexanoico (C22:cis[4,7,10,13,16,19]6)	arriba	1,2025	0,01435588	2,462252
Ceramida (d18:1 ,C23:1)	arriba	1,2355	0,016177455	2,418375
Esfingomielina (d18:2,C16:0)	arriba	1,1045	0,016312122	2,415036

(continuación)

Metabolito	Dirección	Resultado de ANOVA de cáncer pancreático con respecto a pancreatitis combinado con suero		
		Veces de cambio estimadas	valor p	valor t
LPC_Ácido araquidónico(C20:cis[5,8,11,14]4)	arriba	0,6567	0,016469289	-2,41156
Tirosina	abajo	0,8753	0,017548104	-2,3878
MAG_Ácido esteárico (C18:0)	abajo	0,8222	0,017821754	-2,38217
DAG (C18:1,C18:2)	arriba	1,165	0,018480708	2,368391
Ceramida (d18:1,C24:0)	arriba	0,8905	0,020190923	-2,33506
Esfingomielina (d18:0,C18:0)	arriba	1,2639	0,022606384	2,291511
Cortisol	arriba	1,1875	0,024029553	2,267869
Colesteriléster C16:3	arriba	0,8322	0,025712947	-2,24135
FS_Colesterol , libre	arriba	1,1769	0,026355845	2,231743
Colesteriléster C18:1	arriba	0,8902	0,02669165	-2,22664
Esfingomielina (d16:1,C18:1)	arriba	1,1946	0,02691608	2,223337
Eritro-Esfingosina (d18:1)	arriba	1,1554	0,027447936	2,215561
MAG_Ácido oleico(C18:cis[9]1)	abajo	0,6993	0,027614056	-2,21331
DAG_Ácido palmítico(C16:0)	abajo	0,5831	0,027750028	-2,21129
Uridina	abajo	0,8641	0,029177631	-2,19181
Furoilglicina	abajo	0,5188	0,029504259	-2,18818
3-O-Metilesfingosina (d18:1)	arriba	1,1987	0,030012003	2,179966
Ceramida (d17:1,C22:0)	arriba	1,1831	0,031048649	2,166514
Ceramida (d17:1 ,C24:1)	arriba	1,1639	0,032866637	2,143495
gamma-Tocoferol	abajo	0,8141	0,033443133	-2,1363
TAG_dihomo-gamma-Ácido linolénico(C20:cis[8,11,14]3)	arriba	1,3628	0,033669386	2,133521
PS_Ácido palmítico(C16:0)	abajo	0,3966	0,033859432	-2,13874
Eritrol	abajo	0,8606	0,034747545	-2,12062
Ácido docosahexanoico (C22:cis[4,7,10,13,16,19]6)	arriba	1,189	0,035833069	2,108004
Cistina	abajo	0,7942	0,03612422	-2,10471
Ceramida (d16:1,C18:0)	arriba	1,1999	0,037901529	2,085021
Esfingomielina (d18:2,C16:0)	arriba	1,1671	0,038667107	2,076574
5-O-Metilesfingosina (d18:1)	arriba	1,1617	0,039884223	2,063637
Sulfato de deshidroepiandrosterona	arriba	0,7436	0,042036959	-2,04213
Esfingomielina (d18:1,C24:1)	arriba	1,1165	0,0430598	2,0315
Campesterol	abajo	0,8026	0,044955946	-2,01335
FFA_cis-Ácido vaccénico	abajo	0,7776	0,046127998	-2,00228

ES 2 698 374 T3

(continuación)

Metabolito	Dirección	Resultado de ANOVA de cáncer pancreático con respecto a pancreatitis combinado con suero		
		Veces de cambio estimadas	valor p	valor t
Aspartato	abajo	0,8513	0,046850764	-1,99561
Ácido heptadecanoico (C17:0)	arriba	1,129	0,048667413	1,979294
TAG (C16:0,C18:1,C18:2)	arriba	1,1894	0,04880215	1,978557
MAG_Ácido palmítico(C16:0)	abajo	0,647	0,050530745	-1,96318
mio-Inositol	abajo	0,8636	0,05510547	-1,92531
Glicerol, fracción polar	abajo	0,8274	0,055474539	-1,92238
Ácido nervónico (C24:cis[15]1)	arriba	1,1217	0,059026207	1,894973
Esfingomielina (d18:1,C22:0)	arriba	1,1236	0,061872822	1,874008
Ceramida (d16:1,C20:0)	arriba	1,1676	0,066086059	1,84448
Octadecanoilcarnitina	abajo	0,8846	0,068465313	-1,8283
treo-Esfingosina (d18:1)	arriba	1,1184	0,072102549	1,804633
Hexadecanoilcarnitina	abajo	0,8822	0,073707452	-1,7945
Fosfato (inorgánico y de fosfatos orgánicos)	arriba	0,8717	0,073926374	-1,79321
7-Metilguanosina	abajo	0,8895	0,076842023	-1,77522
Glicerol-3-fosfato, fracción polar	arriba	0,8272	0,087133931	-1,71774
PC_Ácido araquidónico(C20:cis[5,8,11,14]4)	arriba	1,1162	0,099668389	1,651454
Creatina	abajo	0,8779	0,107084585	-1,61612
Tetradecanoilcarnitina	abajo	0,8816	0,110346804	-1,60122
Ceramida (d18:2,C24:0)	arriba	0,885	0,110465605	-1,60077
Esfingomielina (d18:1,C16:0)	arriba	1,0465	0,110682387	1,599721
Esfingomielina (d16:1,C21:0)	arriba	1,1488	0,114900639	1,581002
PS_Ácido esteárico (C18:0)	abajo	0,5738	0,116878026	-1,57589
Corticosterona	arriba	1,3002	0,124798298	1,539148
FFA_Ácido palmítico(C16:0)	abajo	0,8775	0,126394868	-1,53261
Ceramida (d18:1,C24:1)	arriba	1,0937	0,126592813	1,531877
Ácido pantoténico	abajo	0,8834	0,135644564	-1,4961
Ceramida (d18:1,C22:0)	arriba	1,0883	0,140321488	1,478455
Ácido lignocérico(C24:0)	arriba	0,9147	0,151000349	-1,43959
Ceramida (d18:2,C22:0)	arriba	1,1126	0,156759059	1,419565
FFA_Ácido Miristoleico(C14:cis[9]1)	abajo	0,7209	0,160847349	-1,4056
PI_Ácido Linoleico(C18:cis[9,12]2)	arriba	0,729	0,161090757	-1,40478
FFA_Ácido linolénico(C18:cis[9,12,15]3)	arriba	0,8051	0,177342977	-1,35207

(continuación)

Metabolito	Dirección	Resultado de ANOVA de cáncer pancreático con respecto a pancreatitis combinado con suero		
		Veces de cambio estimadas	valor p	valor t
Ácido glicoquenosodesoxicólico	abajo	1,3563	0,179541868	1,345277
Ácido araquidónico(C20:cis[5,8,11,14]4)	arriba	1,0983	0,18049037	1,342271
Esfingomielina (d16:1,C20:0)	arriba	1,1131	0,18475197	1,329232
Metionina	abajo	0,935	0,190912747	-1,31075
Ácido eicosanoico (C20:0)	arriba	1,0705	0,192183894	1,306993
Ceramida (d17:1,C24:0)	arriba	0,8982	0,197610342	-1,29121

Tabla 32: Lista de biomarcadores identificados en el suero para el cáncer pancreático con respecto a los controles (donantes de sangre)

Metabolito	Dirección	Resultados de ANOVA del cáncer pancreático con respecto a los controles (donantes de sangre) en el suero		
		Veces de cambio estimadas	valor p	valor t
Lisofosfatidiletanolamina (C18:2)	abajo	0,577	0,00156622	-3,25511
Esfingomielina (d17:1,C16:0)	arriba	1,3587	0,01407457	2,50108847
Lisofosfatidilcolina (C18:0)	arriba	1,268	0,02237293	2,30771756
Esfingomielina (d17:1,C16:0)	arriba	2,0372	0,19534056	1,30403267

Tabla 33: Lista de biomarcadores identificados en el plasma combinado con el suero para el cáncer pancreático con respecto a los controles (donantes de sangre)

Metabolito	Dirección	Resultados de ANOVA del cáncer pancreático con respecto a los controles (donantes de sangre) en plasma combinado con suero		
		Veces de cambio estimadas	valor p	valor t
Lisofosfatidiletanolamina (C18:2)	abajo	0,5082	1,2246E-05	-4,50
Esfingomielina (d17:1,C16:0)	arriba	1,5107	0,00012772	3,91937588
Lisofosfatidilcolina (C18: 0)	arriba	1,2576	0,02410202	2,27065088
Esfingomielina (d18:2,C24:0)	arriba	1,1914	0,06618025	1,84605689
Esfingomielina (d17:1,C16:0)	arriba	1,8984	0,07358616	1,80010609
Esfingomielina (d18:2,C17:0)	arriba	2,2114	0,10399739	1,63438039
Esfingomielina (d17:1,C18:0)	arriba	2,0599	0,18632206	1,32680428

Tabla 33a: Lista de biomarcadores identificados en el plasma para cáncer pancreático con respecto a controles no pancreáticos

Metabolito	Dirección	Resultados de ANOVA del cáncer pancreático con respecto a los controles (donantes de sangre) en el suero		
		Veces de cambio estimadas	valor p	valor t
Glutamato	arriba	1,52	1,11502E-05	4,54
Alantoína	abajo	0,93	0,010084541	-2,61
Butirilcarnitina	abajo	0,83	0,027773999	-2,22
Sedoheptulosa-7-fosfato	arriba	1,17	0,05257924	1,97
Hexanoilcarnitina	abajo	0,85	0,124472537	-1,54

Tabla 34: Lista de biomarcadores identificados en el suero para el cáncer pancreático con respecto a controles críticos (pancreatitis y cirrosis hepática)

Metabolito	Dirección	Resultados ANOVA de cáncer pancreático con respecto a controles críticos (pancreatitis y cirrosis hepática) en suero		
		Veces de cambio estimadas	valor p	valor t
Esfingomielina (d17:1,C16:0)	arriba	1,186	0,02362018	2,28738611
Esfingomielina (d18:2,C24:0)	arriba	1,0907	0,07053766	1,81676671
Esfingomielina (d18:2,C17:0)	arriba	1,1699	0,08867187	1,71396562
TAG (C18:1,C18:2,C18:3)	arriba	1,1762	0,1013912	1,6456486
Esfingomielina (d17:1,C16:0)	arriba	1,3842	0,168661	1,38342438

Tabla 35: Lista de biomarcadores identificados en el plasma combinado con suero para el cáncer pancreático con respecto a controles críticos (pancreatitis y cirrosis hepática)

Metabolito	Dirección	Resultados ANOVA de cáncer pancreático con respecto a controles críticos (pancreatitis y cirrosis hepática) en plasma combinado con suero		
		Veces de cambio estimadas	valor p	valor t
Lisofosfatidiletanolamina (C18:2)	abajo	0,7658	5,0955E-05	-4,11054
Esfingomielina (d17:1,C16:0)	arriba	1,1646	0,00110089	3,29524321
Esfingomielina (d18:2,C17:0)	arriba	1,1677	0,00232646	3,07122831
Esfingomielina (d18:2,C24:0)	arriba	1,1038	0,0089445	2,62739206
Esfingomielina (d17:1,C16:0)	arriba	1,3229	0,02096003	2,32090324
TAG (C18:1,C18:2,C18:3)	arriba	1,1551	0,0430041	2,03089577
Esfingomielina (d17:1,C18:0)	arriba	1,2607	0,16566411	1,3896436

Tabla 36: Lista de biomarcadores en el suero para el cáncer pancreático con respecto a la cirrosis hepática

Metabolito	Dirección	Resultados ANOVA del cáncer pancreático con respecto a la cirrosis hepática en el suero		
		Veces de cambio estimadas	valor p	valor t
Esfingomielina (d18:2,C17:0)	arriba	1,2627	0,01580708	2,45790679
Esfingomielina (d17:1,C16:0)	arriba	1,1815	0,02797472	2,2322297
Lisofosfatidilcolina (C18: 0)	arriba	1,136	0,06093446	1,88779624
TAG (C18:1,C18:2,C18:3)	arriba	1,2232	0,06630851	1,85178193
Esfingomielina (d17:1,C16:0)	arriba	1,5759	0,15737731	1,42531836

Tabla 37: Lista de biomarcadores identificados en el plasma combinado con suero para el cáncer pancreático con respecto a cirrosis hepática

Metabolito	Dirección	Resultados ANOVA de cáncer pancreático con respecto a la cirrosis hepática en el plasma combinado con el suero		
		Veces de cambio estimadas	valor p	valor t
Esfingomielina (d18:2,C17:0)	arriba	1,3174	0,00025755	3,73327693
Esfingomielina (d17:1,C16:0)	arriba	1,2193	0,00352438	2,95922082
Lisofosfatidilcolina (C18:0)	arriba	1,1418	0,04297793	2,0350991
Esfingomielina (d17:1,C16:0)	arriba	1,5795	0,04479279	2,02153544
TAG (C18:1,C18:2,C18:3)	arriba	1,2124	0,045452	2,01248629
Esfingomielina (d17:1,C18:0)	arriba	1,5184	0,07057557	1,81962329
Esfingomielina (d18:2,C24:0)	arriba	1,0908	0,10179664	1,64271456

5 Ejemplo 4: Pacientes y preparación de muestras

A partir de un estudio de control de casos retrospectivos, se incluyeron muestras de plasma de 79 pacientes que padecían de PDAC reseccable (es decir, en estadio T1 o T2), muestras de plasma de 80 pacientes que padecían pancreatitis crónica, y muestras de plasma de 80 controles no pancreáticos (reparación de hernia y resección tiroidea). Los criterios de exclusión eran una enfermedad maligna concomitante, tratamiento curativo de enfermedad maligna menos de 2 años antes del reclutamiento para el ensayo, enfermedades quísticas concomitantes del páncreas, gestación o pacientes incapaces de dar el consentimiento informado. Después de la extracción de sangre y centrifugación, se recolectaron las muestras de plasma en tubos de Eppendorf y se almacenaron a -80 °C para análisis posteriores como se describe en el Ejemplo 2. El análisis estadístico se hizo por ANOVA como se ha descrito en el Ejemplo 3.

15 Los resultados se muestran en las Tablas 38 y 39.

Tabla 38: Lista de biomarcadores identificados en el plasma de cáncer pancreático reseccable con respecto a pancreatitis

Metabolito	Dirección	Resultados ANOVA de cáncer pancreático reseccable con respecto a pancreatitis en plasma		
		Veces de cambio estimadas	valor p	valor t
Coenzima Q9	abajo	0,48	0,000262364	-3,77
Esfingomielina (d17:1,C18:0)	arriba	1,39	0,000619396	3,52
gamma-Tocoferol	abajo	0,64	0,000811368	-3,44
Ceramida (d18:1,C18:0)	arriba	1,58	0,001649611	3,22
Esfingomielina (d18:2,C18:0)	arriba	1,23	0,001968032	3,17
Esfingomielina (d18:0,C18:0)	arriba	1,62	0,002649038	3,07
Esfingomielina (d18:2,C20:1)	arriba	1,28	0,003106771	3,02
Esfingomielina (d18:2,C18:1)	arriba	1,28	0,003233019	3,01
Citrulina	abajo	0,79	0,004234786	-2,92
Ceramida (d18:2,C18:0)	arriba	1,42	0,004602512	2,89
Esfingomielina (d18:2,C22:1)	arriba	1,26	0,005588704	2,82
Esfingomielina (d18:1,C20:1)	arriba	1,28	0,006349118	2,78
Treonina	abajo	0,79	0,006433821	-2,78
Prolina	abajo	0,78	0,006467529	-2,77
Esfingomielina (d18:1,C18:0)	arriba	1,24	0,007565255	2,72
Esfingomielina (d17:1,C18:0)	arriba	1,21	0,008129047	2,69
Ceramida (d16:1,C18:0)	arriba	1,40	0,010129721	2,62
Esfingomielina (d18:1,C18:1)	arriba	1,21	0,010386287	2,61
Creatina	abajo	0,76	0,011095461	-2,58
Esfingomielina (d18:2,C19:0)	arriba	1,33	0,013250651	2,52
Esfingomielina (d18:1,C22:1)	arriba	1,26	0,015581643	2,46
N,N-Dimetilarginina (ADMA)	abajo	0,81	0,016604005	-2,43
Lisofosfatidilcolina (C18:0)	abajo	0,82	0,018123417	-2,40
Esfingomielina (d18:1,C23:1)	arriba	1,24	0,018256964	2,39
Esfingomielina (d18:1,C24:2)	arriba	1,24	0,018768704	2,38
Esfingomielina (d17:1,C24:1)	arriba	1,21	0,018972758	2,38
Ceramida (d17:1,C16:0)	arriba	1,33	0,019194063	2,38
Histidina	abajo	0,83	0,019390345	-2,37
Octadecanoilcarnitina	abajo	0,79	0,020960917	-2,34
Coenzima Q10	abajo	0,71	0,020994194	-2,34
Esfingomielina (d18:2,C17:0)	arriba	1,17	0,022448489	2,31
Alantoína	abajo	0,90	0,024000876	-2,29
Esfingomielina (d17:1,C20:0)	arriba	1,27	0,024115295	2,29
Ceramida (d18:2,C20:0)	arriba	1,31	0,024965844	2,27

(continuación)

Metabolito	Dirección	Resultados ANOVA de cáncer pancreático resecable con respecto a pancreatitis en plasma		
		Veces de cambio estimadas	valor p	valor t
Lisofosfatidiletanolamina (C18: 2)	abajo	0,79	0,02591185	-2,26
Esfingomielina (d18:2,C24:2)	arriba	1,19	0,028176764	2,22
trans-4-HidroxiProlina	abajo	0,79	0,031352163	-2,18
Esfingomielina (d18:2,C23:1)	arriba	1,19	0,036399458	2,12
Ceramida (d18:1,C20:0)	arriba	1,27	0,037976539	2,10
Ornitina	abajo	0,85	0,042421242	-2,05
Dodecanoilcarnitina	abajo	0,74	0,042954903	-2,05
Esfingomielina (d18:2,C18:0)	arriba	1,08	0,045868882	2,02
Oleoilcarnitina	abajo	0,83	0,048667316	-1,99
Hexadecanoilcarnitina	abajo	0,86	0,063680802	-1,87
Esfingomielina (d18:1,C20:0)	arriba	1,13	0,064916271	1,86
Glutamato	arriba	1,31	0,068014282	1,84
Esfingomielina (d18:1,C21:0)	arriba	1,19	0,075358056	1,79
Esfingomielina (d18:1,C24:1)	arriba	1,10	0,077758649	1,78
Ceramida (d16:1,C20:0)	arriba	1,26	0,0833007	1,75
Colesterol , libre	arriba	1,14	0,087042975	1,73
TAG (C18:1,C18:2,C18:3)	arriba	1,13	0,097051705	1,67
Dodecanoilcarnitina	abajo	0,77	0,099946654	-1,66
Esfingomielina (d16:1,C18:1)	arriba	1,15	0,100118304	1,66
Esfingomielina (d17:1,C16:0)	arriba	1,14	0,105283297	1,63
Esfingomielina (d16:1,C22:1)	arriba	1,17	0,115030296	1,59
Octanoilcarnitina	abajo	0,77	0,118134842	-1,57
Ceramida (d18:1 ,C22:1)	arriba	1,31	0,127530329	1,54
Esfingomielina (d17:1,C16:0)	arriba	1,07	0,127925459	1,53
Esfingomielina (d16:1,C18:0)	arriba	1,18	0,141744114	1,48
Esfingomielina (d18:2,C20:0)	arriba	1,10	0,152012301	1,44
Aspartato	abajo	0,91	0,153850266	-1,44
Eritrol	abajo	0,89	0,154985801	-1,43
3-Indoxilsulfato	abajo	0,71	0,155611929	-1,43
Esfingomielina (d18:1,C19:0)	arriba	1,24	0,157096387	1,42
Ceramida (d18:1,C21:0)	arriba	1,19	0,157392177	1,42
Ceramida (d18:1 ,C23:1)	arriba	1,23	0,165132835	1,40
Ceramida (d18:1,C16:0)	arriba	1,17	0,168749843	1,39
Metionina	abajo	0,91	0,175505142	-1,36

(continuación)

Metabolito	Dirección	Resultados ANOVA de cáncer pancreático reseccable con respecto a pancreatitis en plasma		
		Veces de cambio estimadas	valor p	valor t
Ceramida (d18:1,C24:2)	arriba	1,26	0,178243698	1,35
Ácido úrico	abajo	0,88	0,181936467	-1,34
Esfingomielina (d18:2,C21:0)	arriba	1,13	0,187953909	1,32
Ácido quínico	abajo	0,70	0,195229999	-1,30
Ceramida (d17:1 ,C24:1)	arriba	1,17	0,198340202	1,29

Tabla 39: Lista de biomarcadores identificados en el plasma de cáncer pancreático reseccable con respecto a un control no pancreático

Metabolito	Dirección	Resultado ANOVA de cáncer pancreático reseccable con respecto a un control no pancreático en plasma		
		Veces de cambio estimadas	valor p	valor t
Glutamato	arriba	1,60	1,12894E-05	4,60
Lisofosfatidiletanolamina (C18: 2)	abajo	0,75	0,000282104	-3,75
Esfingomielina (d18:1,C24:1)	arriba	1,13	0,00264958	3,07
Esfingomielina (d17:1,C18:0)	arriba	1,15	0,010065976	2,62
Butirilcarnitina	abajo	0,78	0,014064671	-2,49
Alantoína	abajo	0,92	0,024458386	-2,28
Dodecanoilcarnitina	abajo	0,85	0,140987832	-1,48
Sedoheptulosa-7-fosfato	arriba	1,14	0,165293308	1,41

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de diagnóstico de cáncer de páncreas en un sujeto que comprende las etapas de:
 - (a) determinar en una muestra de un sujeto sospechoso de padecer cáncer de páncreas las cantidades de un grupo de biomarcadores, comprendiendo dicho grupo al menos los biomarcadores de una de las combinaciones que se muestran en la Tabla 1a, y
 - (b) comparar dichas cantidades de los biomarcadores con referencias, de manera que se diagnostique el cáncer de páncreas.
2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que dicho sujeto es sospechoso de padecer cáncer de páncreas o pancreatitis crónica.
3. El procedimiento de la reivindicación 1 o 2, en el que dichas referencias se derivan de una muestra de un sujeto o un grupo de sujetos que se sabe que padecen cáncer pancreático.
4. El procedimiento de la reivindicación 1 o 2, en el que dichas referencias se derivan de una muestra de un sujeto o un grupo de sujetos que se sabe que no padecen cáncer pancreático.
5. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que dicho grupo de biomarcadores comprende al menos un biomarcador adicional seleccionado de la Tabla 16.
6. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que dicho grupo de biomarcadores es el grupo que se muestra en una cualquiera de las Tablas 2 a 15.
7. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que dicho grupo de biomarcadores comprende adicionalmente el CA19-9.
8. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que dicho diagnóstico comprende la diferenciación entre cáncer pancreático y pancreatitis.
9. Un procedimiento para identificar si un sujeto necesita una terapia para cáncer de páncreas que comprende las etapas del procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y la etapa adicional de identificación de un sujeto que necesita una terapia para el cáncer de páncreas si se diagnostica que dicho sujeto padece cáncer de páncreas.
10. El procedimiento de la reivindicación 9, en el que dicha terapia para el cáncer de páncreas comprende cirugía, radioterapia, o tratamiento farmacológico.
11. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que dicha muestra es una muestra de plasma, sangre o suero.
12. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que dicha esfingomielina, ceramida y/o base esfingo fosforilada se selecciona de entre las que se enumeran en la Tabla 1b.
13. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que dicho cáncer de páncreas es adenocarcinoma de páncreas.
14. Un dispositivo para el diagnóstico del cáncer de páncreas en una muestra de un sujeto que comprende:
 - (a) una unidad de análisis para dicha muestra del sujeto que comprende un detector de las cantidades de un grupo de biomarcadores, comprendiendo dicho grupo al menos los biomarcadores de una de las combinaciones que se muestran en la Tabla 1a, permitiendo dicho detector la determinación de las cantidades de biomarcadores de dicho grupo de biomarcadores en la muestra; y unida operativamente a esta,
 - (b) una unidad de evaluación que comprende una unidad de procesamiento de datos y una base de datos, comprendiendo dicha base de datos una referencia almacenada y teniendo dicha unidad de procesamiento de datos un algoritmo incluido tangiblemente para llevar a cabo una comparación de las cantidades de los biomarcadores del grupo de biomarcadores determinados por la unidad de análisis y la referencia almacenada y para la generación de una información de salida en base a la cual se puede establecer el diagnóstico.
15. El uso de un grupo de biomarcadores comprendiendo dicho grupo al menos los biomarcadores de una de las combinaciones que se muestran en la Tabla 1a o los agentes de detección de los mismos en una muestra de un sujeto sospechoso de padecer cáncer pancreático para el diagnóstico de cáncer pancreático.