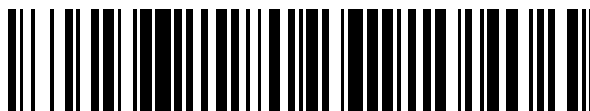


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 717 458**

51 Int. Cl.:

**G01N 33/574** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.11.2012 PCT/EP2012/073965**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.06.2013 WO13079594**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.11.2012 E 12799110 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.01.2019 EP 2786152**

54 Título: **Dispositivo y procedimientos para diagnosticar cáncer de páncreas**

30 Prioridad:

**30.11.2011 EP 11191365  
30.11.2011 US 201161564891 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**21.06.2019**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**RESZKA, REGINA;  
KAMLAGE, BEATE;  
KALTHOFF, HOLGER;  
SCHNIEWIND, BODO;  
MAYERLE, JULIA;  
LERCH, MARKUS M.;  
PILARSKY, CHRISTIAN y  
GRÜTZMANN, ROBERT**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 717 458 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

Dispositivo y procedimientos para diagnosticar cáncer de páncreas

El cáncer de páncreas tiene el peor pronóstico de todos los tumores sólidos con tasas de supervivencia a 5 años de menos del 5 % pero una incidencia creciente (Everhart 2009, *Gastroenterology* 136:1134-11449). Existe una demanda ampliamente reconocida para el establecimiento de herramientas y tecnologías innovadoras para la utilización en el punto de atención de biomarcadores específicos y nuevas herramientas de estudios de imagen molecular para el diagnóstico temprano, la estratificación pronóstica y el diagnóstico diferencial del cáncer de páncreas. Los avances en estas áreas son fundamentales para mejorar el pronóstico de esta neoplasia maligna, ya que la resección quirúrgica oportuna de los tumores en etapa temprana es actualmente el único medio eficaz de tratamiento de esta grave enfermedad.

La mortalidad de este tipo de cáncer es la más alta de cualquier tipo de cáncer en Europa y en el mundo occidental. Las personas mueren poco después del diagnóstico debido a la falta de medios para la detección temprana. Los primeros síntomas son raros y no característicos. Por lo tanto, el PDAC se diagnostica comúnmente en una etapa avanzada de la enfermedad. Hasta la fecha, las mejores tecnologías de imagen para detectar el PDAC son la ecografía endoscópica (EUS), la tomografía computarizada en espiral (TC), la colangiopancreatografía por resonancia magnética (MRCP) o la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) (Dewitt 2006, *Gastroenterol Hepatol.* (4):717-25). Desgraciadamente, la resolución de estas tecnologías para detectar lesiones neoplásicas dentro del páncreas está en el rango de 3-10 mm. Por lo tanto, no son capaces de detectar una neoplasia pancreática en una etapa curable. La concentración sérica de marcadores tumorales convencionales, como el CA19-9, aumenta en un subconjunto de pacientes con cáncer de páncreas (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 con urgencia nuevos enfoques para aumentar la sensibilidad diagnóstica hacia la detección del PDAC muy pequeño en etapa temprana y sus lesiones precursoras (PanIN e IPMN), así como subgrupos pronósticos de tumores avanzados.

La asociación entre la inflamación crónica y el desarrollo de tumores malignos ha sido reconocida durante muchos años. Para el cáncer de páncreas, esta asociación solo se confirmó recientemente y una conferencia de consenso acordó una nueva clasificación de la neoplasia intraepitelial pancreática como lesiones precursoras no invasivas (Hruban 2004, *Am J Surg Path* (28):977-987). La pancreatitis crónica se define como episodios recurrentes de una enfermedad inflamatoria estéril caracterizada por cambios morfológicos a menudo progresivos e irreversibles, que suelen causar dolor y deterioro permanente de la función pancreática. Con una incidencia de 8,2, una prevalencia de 27,4 por 100.000 habitantes y una frecuencia del 0,04 % al 5 % en muestras de autopsias no seleccionadas, la pancreatitis crónica representa un trastorno frecuente del tracto gastrointestinal. Varias etiologías son responsables del desarrollo de la pancreatitis crónica. Una investigación cooperativa internacional realizada por AB Lowenfels y colaboradores, consistente en un estudio multicéntrico de una cohorte histórica de 2015 pacientes con pancreatitis crónica reclutados en centros clínicos en 6 países en 1993, se demostró un mayor riesgo de que los pacientes que padecen pancreatitis crónica fallezcan de cáncer pancreático como un. Este estudio encontró un riesgo acumulado de cáncer de páncreas en pacientes con pancreatitis crónica de 1,8 % después de 10 años y de 4 % después de 20 años con un índice de incidencia estandarizado de 14,4. Para pacientes con un mínimo de dos años de seguimiento, el riesgo de cáncer de páncreas fue 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 la pancreatitis crónica y el cáncer de páncreas se intensificó cuando, en 1996, se descubrió que una mutación puntual en el tercer exón del gen tripsinógeno catiónico en el cromosoma 7 (7q35) estaba asociada con la pancreatitis hereditaria, y posteriormente se identificaron y describieron múltiples variantes. Recientemente, el grupo de estudio EUROPAC presentó su trabajo sobre las características clínicas y genéticas de la pancreatitis hereditaria. En un modelo de riesgo proporcional multinivel que emplea datos obtenidos del Registro Europeo de Pancreatitis Hereditaria, este grupo presentó 112 familias en 14 países (418 personas afectadas) (Howes 2004, *Clinical Gastroenterology and Hepatology* (2):252-261). El riesgo acumulativo (IC del 95 %) de cáncer de páncreas fue del 44 % (8,0 % - 80,0 %) a los 70 años desde el inicio de los síntomas con una tasa de incidencia estandarizada del 67 % (50 % - 82 %). Un estudio previo también había demostrado un riesgo estimado de cáncer de páncreas por vida del 40 % (Lowenfels 2001, *JAMA* 286:169-170, Lowenfels 1997, *J Natl Cancer Inst* 89:442-44656).

En el cáncer de páncreas, los estudios de imagen no detectan neoplasias pancreáticas tempranas en una etapa curable, al final, en la pancreatitis crónica, los estudios de imagen como la USE, la TC o la RM disminuyen la sensibilidad y la especificidad hasta un grado tal que son igualmente de fiables que lanzar una moneda. Por lo tanto, sería deseable la detección de la neoplasia pancreática en una cohorte de alto riesgo.

Se han descrito algunos cambios metabólicos en pacientes con enfermedades asociadas al páncreas. Schrader et al., (Schrader 2009, *Pancreas* 38:416-421) sugiere que los pacientes con cáncer de páncreas y pancreatitis crónica muestran cambios significativos en los niveles séricos de aminoácidos. Se ha sugerido que entre las ceramidas, la esfingomiolina en la superficie celular de las células cancerosas participa activamente en la señalización celular. Se sabe que las ceramidas inducen apoptosis en células cancerosas. Los niveles bajos de esfingomiolina sugieren una menor capacidad de respuesta al tratamiento con gemcitabina (Modrak 2009, *Mol Cancer Res* 7:890-896).

5 En conclusión, con una tasa de supervivencia a 5 años del 0,5 al 5 %, el cáncer de páncreas tiene el pronóstico más sombrío de todos los tumores humanos y representa la cuarta causa principal de muertes relacionadas con el cáncer en todo el mundo. Es por lo tanto una enfermedad con un gran impacto socioeconómico. El diagnóstico preciso y la resección quirúrgica oportuna de los tumores tempranos en la actualidad ofrecen la única posibilidad realista de mejorar el pronóstico del paciente.

El documento WO 2011/038509 divulga un procedimiento para diagnosticar el cáncer de páncreas en un sujeto basado en la cantidad de lisofosfatidilcolina.

10 El problema técnico que subyace a la presente invención puede verse como la provisión de medios y procedimientos para cumplir con las necesidades mencionadas anteriormente. El problema técnico se resuelve mediante las realizaciones caracterizadas en las reivindicaciones y a continuación en el presente documento.

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

- 15 (a) determinar en una muestra de plasma, sangre o suero de un sujeto que se sospecha que padece cáncer de páncreas al menos la cantidad del biomarcador Ceramida (d18:1, C24:0); y  
 (b) comparar dicha cantidad de al menos un biomarcador con una referencia, por lo que se diagnosticará el cáncer de páncreas.

20 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, debe entenderse que el procedimiento, en una realización preferida, es un procedimiento llevado a cabo ex vivo, es decir, no practicado en el cuerpo humano o animal. El procedimiento, preferentemente, puede ser asistido por la automatización. "

25 El término "diagnóstico", como se usa en el presente documento, se refiere a evaluar si un sujeto padece cáncer de páncreas o no. Como entenderán los expertos en la materia, tal evaluación, aunque se prefiere que lo sea, puede no ser correcta para el 100 % de los sujetos investigados. El término, sin embargo, requiere que una parte estadísticamente significativa de los sujetos pueda ser evaluada correctamente y, por lo tanto, diagnosticada. El experto en la materia puede determinar si una parte es estadísticamente significativa sin más, utilizando diversas herramientas de evaluación estadística bien conocidas, por ejemplo, determinación de intervalos de confianza, determinación del valor p, prueba t de Student, prueba de Mann-Whitney, etc. Los detalles se encuentran en Dowdy y Wearden, Statistics for Research, John Wiley & Sons, Nueva York 1983. Los intervalos de confianza preferidos son al menos el 50 %, al menos el 60 %, al menos el 70 %, al menos el 80 %, al menos el 90 % o al menos el 95 %. Los valores de p son, preferentemente, 0,2, 0,1 o 0,05.

35 El término incluye el diagnóstico individual de cáncer de páncreas o sus síntomas, así como el control continuo de un paciente. El control, es decir, el diagnóstico de la presencia o ausencia de cáncer de páncreas o los síntomas que lo acompañan en diversos momentos, incluye el control de pacientes que se sabe que padecen cáncer de páncreas, así como el control de sujetos que se sabe que tienen riesgo de desarrollar cáncer de páncreas. Además, el control también se puede usar para determinar si un paciente se trata con éxito o si al menos los síntomas del cáncer de páncreas se pueden mejorar con el tiempo con una determinada terapia.

40 El término "cáncer pancreático" o "cáncer de páncreas", como se usa en el presente documento, se refiere al cáncer que se deriva de células pancreáticas. Preferentemente, el cáncer de páncreas como se usa en el presente documento es un adenocarcinoma pancreático. Los síntomas que acompañan al cáncer de páncreas son bien conocidos en los libros de texto estándar de medicina como Stedmen o Pschyrembl. Además, los términos "cáncer" y "carcinoma" también se pueden usar en la presente memoria de manera indistinta.

45 El término "biomarcador" como se usa en el presente documento se refiere a una especie molecular que sirve como indicador de una enfermedad o efecto como se menciona en esta memoria descriptiva. Dicha especie molecular puede ser un metabolito en sí mismo que se encuentra en una muestra de un sujeto. Además, el biomarcador también puede ser una especie molecular que se deriva de dicho metabolito. En tal caso, el metabolito real se modificará químicamente en la muestra o durante el procedimiento de determinación y, como resultado de dicha modificación, una especie molecular químicamente diferente, es decir, el analito, será la especie molecular determinada. Debe entenderse que, en tal caso, el analito representa el metabolito real y tiene el mismo potencial como indicador de la correspondiente afección médica. De acuerdo con el procedimiento o uso de la presente invención, el biomarcador es Ceramida (d18:1, C24:0).

55 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. Además, un biomarcador también puede representar la suma de isómeros de una clase biológica de moléculas isoméricas. Dichos isómeros exhibirán características analíticas idénticas en algunos casos y, por lo tanto, no se pueden distinguir por varios procedimientos analíticos, incluidos los que se aplican en los Ejemplos que se describen a continuación. Sin embargo, los isómeros compartirán al menos parámetros de fórmula de suma idénticos y, por lo tanto, en el caso de, por ejemplo, lípidos, una longitud de cadena idéntica y números idénticos de dobles enlaces en

los restos de ácidos grasos y/o base esfingo.

Los biomarcadores polares pueden obtenerse, preferentemente, mediante técnicas a las que se hace referencia en esta memoria descriptiva en otra parte y como se describe en el Ejemplo 1, a continuación. Los biomarcadores lipídicos se pueden obtener, preferentemente, como se describe en esta memoria descriptiva en otra parte y, en particular, como fracción lipídica mediante la separación de una muestra después de la precipitación de proteínas en una fase acuosa y una fase lipídica orgánica mediante, por ejemplo, una mezcla de etanol y diclorometano como se describe en el Ejemplo 1, a continuación. Esos biomarcadores pueden estar marcados por "fracción lipídica" en el presente documento. Como alternativa o adicionalmente, pueden obtenerse lípidos complejos mediante extracción líquido/líquido usando cloroformo/metanol, seguido de fraccionamiento usando cromatografía líquida de fase normal (NPLC) como se describe en el Ejemplo 1, a continuación. Esos biomarcadores pueden estar marcados o marcados además por la sub-fracción específica, por ejemplo, "fracción de ceramida" o "CER" o "esfingomielinas" o "SM", etc. En las Tablas incluidas a continuación se pueden consultar más detalles.

En el procedimiento de acuerdo con la presente invención se debe determinar la cantidad del biomarcador Ceramida (d18:1, C24:0). Sin embargo, más preferentemente, se determinará un grupo de biomarcadores para reforzar la especificidad y/o sensibilidad de la evaluación. Dicho grupo, preferentemente, comprende al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 10 o todos los biomarcadores mencionados mostrados en las Tablas 2a, 2b, 3a, 3b, 4a o 4b.

Preferentemente, el al menos un biomarcador determinado en el procedimiento divulgado es un biomarcador de categoría 1 como se muestra en la Tabla 2a o 2b. Más preferentemente, el al menos un biomarcador se selecciona del grupo que consiste en las esfingomielinas de la fracción de esfingomielina (SM) y las ceramidas de la fracción de ceramida (CER) como se muestra en la tabla 2b, es decir, SM\_Esfingomielina (d18:1, C19:0), SM\_Esfingomielina (d18:1, C21:0), SM\_Esfingomielina (d18:2, C22:0), SM\_Esfingomielina (d17:1, C24:1), SM\_Esfingomielina (d18:2, C20:0), SM\_Esfingomielina (d18:2, C19:0), SM\_Esfingomielina (d18:2, C21:0), CER\_Ceramida (d17:1, C22:0), y CER\_Ceramida (d18:2, C22:0). Preferentemente, la fracción de esfingomielina (SM) y/o la fracción de ceramida (CER) mencionadas anteriormente se obtienen mediante un procedimiento para el fraccionamiento como se establece a continuación o en los ejemplos adjuntos, a continuación.

De acuerdo con la divulgación, el grupo de biomarcadores mencionado anteriormente se determina como al menos un biomarcador en el procedimiento divulgado. Más preferentemente, dicho al menos un biomarcador de categoría 1 es capaz de diagnosticar carcinoma pancreático y cirrosis hepática o pancreatitis asociadas en un sujeto cuando se compara con una referencia derivada de un sujeto o grupo de control sano de tales sujetos. Más preferentemente, dicho diagnóstico se logra con los niveles de significancia establecidos en la siguiente Tabla 1. Los biomarcadores de categoría 1 son capaces, preferentemente, de diagnosticar el cáncer de páncreas en un grupo de alto riesgo de sujetos que presentan pancreatitis y/o cirrosis hepática asociadas a enfermedad.

Preferentemente, el al menos un biomarcador determinado en el procedimiento divulgado es un biomarcador de categoría 2 como se muestra en la Tabla 3a o 3b. Más preferentemente, el al menos un biomarcador se selecciona del grupo que consiste en: 1-Hidroxi-2-amino-(cis, trans)-3,5-octadecadieno (de esfingolípido), Esfingomielina (d18:2, C18:0), Fosfato de glicerol, fracción lipídica, Ácido araquidónico (C20:cis[5,8,11,14] 4), Fosfato, fracción lipídica, mio-inositol-2-fosfato, fracción lipídica (mio-inositolfosfolípidos), Colest-2,4,6-trieno, eritro-C16-Esfingosina, SM\_Esfingomielina (d18:2, C22:1), SM\_Esfingomielina (d18:2, C20:1), SM\_Esfingomielina (d18:2, C24:1), SM\_Esfingomielina (d18:1, C20:0), SM\_Esfingomielina (d18:1, C19:0), SM\_Esfingomielina (d18:2, C23:1), CER\_Ceramida (d18:2, C18:0), SM\_Esfingomielina (d18:2, C18:1), SM\_Esfingomielina (d18:1, C22:0), SM\_Esfingomielina (d18:2, C16:0), SM\_Esfingomielina (d18:1, C21:0), CER\_Ceramida (d18:2, C20:0), CER\_Ceramida (d18:1, C22:0), CER\_Ceramida (d16:1, C18:0), SM\_Esfingomielina (d16:1, C22:1), SM\_Esfingomielina (d16:1, C20:0), SM\_Esfingomielina (d16:1, C18:1), CER\_Ceramida (d16:1, C20:0), SM\_Esfingomielina (d17:1, C24:1), CER\_Ceramida (d18:2, C24:1), CER\_Ceramida (d17:1, C24:1), Esfingosina-1-fosfato (d18:1), SM\_Esfingomielina (d16:1, C24:1) y CER\_Ceramida (d16:1, C24:1).

De acuerdo con la divulgación, el grupo de biomarcadores mencionado anteriormente se determina como al menos un biomarcador en el procedimiento divulgado. Más preferentemente, dicho al menos un biomarcador de categoría 2 es capaz de diagnosticar carcinoma pancreático y pancreatitis asociada en un sujeto cuando se compara con una referencia derivada de un sujeto o grupo de control sano de tales sujetos. Más preferentemente, dicho diagnóstico se logra con los niveles de significancia establecidos en la siguiente Tabla 1. Los biomarcadores de categoría 2 son capaces, preferentemente, de diagnosticar el cáncer de páncreas en un grupo de riesgo de sujetos que presentan pancreatitis asociada a la enfermedad.

El al menos un biomarcador que se determinará en el procedimiento de la presente invención es CER\_Ceramida (d18:1, C24:0). De acuerdo con la divulgación, el al menos un biomarcador se selecciona del grupo que consiste en: Esfingomielina (d18:2, C18:0), O-Acetilcarnitina, 1-Hidroxi-2-amino-(cis,trans)-3,5-octadecadieno (de esfingolípido), eritro-Esfingosina, Ácido behénico (C22:0), Ácido eicosanoico (C20:0), 3-O-Metilesfingosina (d18:1), 5-O-Metilesfingosina (d18:1), 3-Hidroxiisobutirato, treo-Esfingosina, Ácido nervónico (C24:cis [15]1), 7-Metilguanosina, eritro-C16-Esfingosina, Tetradecanoilcarnitina, Sarcosina, Fitoesfingosina (t18:0), total, Esfingomielina (d18:1, C23:0), 5-O-metilesfingosina (d16:1), Esfingomielina (d18:2, C16:0), Ácido tricosanoico (C23:0),

Hexadecanoilcarnitina, Esfingomielina (d18:1, C24:0), 3-Hidroxiobutirato, Octadecanoilcarnitina, SM\_Esfingomielina (d18:1, C19:0), SM\_Esfingomielina (d18:2, C18:1), SM\_Esfingomielina (d18:2, C22:1), SM\_Esfingomielina (d18:2, C20:1), SM\_Esfingomielina 2, C20:0), SM\_Esfingomielina (d18:2, C19:0), SM\_Esfingomielina (d18:2, C18:0), CER\_Ceramida (d18:2, C20:0), SM\_Esfingomielina (d18:1, C20:0), CER\_Ceramida (d18:1, C20:0), SM\_Esfingomielina (d18:2, C22:0), SM\_Esfingomielina (d17:1, C18:0), CER\_Ceramida (d18:2, C18:0), SM\_Esfingomielina (d17:1, C20:0), CER\_Ceramida (d18:1, C18:0), SM\_Esfingomielina (d18:2, C21:0), SM\_Esfingomielina (d18:2, C24:2), SM\_Esfingomielina (d18:2, C23:1), SM\_Esfingomielina (d18:1, C21:0), CER\_Ceramida (d18:1, C21:0), CER\_Ceramida (d18:2, C22:0), SM\_Esfingomielina (d18:2, C24:1), CER\_Ceramida (d16:1, C18:0), SM\_Esfingomielina (d18:1, C22:0), CER\_Ceramida (d17:1, C22:0), CER\_Ceramida (d18:1, C22:0), SM\_Esfingomielina (d17:1, C22:0), CER\_Ceramida (d17:1, C16:0), SM\_Esfingomielina (d17:1, C24:1), CER\_Ceramida (d16:1, C20:0), CER\_Ceramida (d17:1, C24:1), SM\_Esfingomielina (d16:1, C20:0), CER\_Ceramida (d18:1, C22:1), CER\_Ceramida (d18:2, C16:0), SM\_Esfingomielina (d16:1, C18:1), SM\_Esfingomielina (d18:2, C16:0), CER\_Ceramida (d18:2, C24:1), CER\_Ceramida (d18:1, C23:1), CER\_Ceramida (d18:1, C24:2), SM\_Esfingomielina (d18:2, C24:0), SM\_Esfingomielina (d17:1, C16:0), SM\_Esfingomielina (d16:1, C18:0), SM\_Esfingomielina (d16:1, C22:1), CER\_Ceramida (d18:1, C24:1), SM\_Esfingomielina (d18:2, C23:0), CER\_Ceramida (d18:2, C24:0), CE\_Éster de colesterol C20:4, CER\_Ceramida (d18:1, C16:0), CER\_Ceramida (d16:1, C22:0), Esfingosina-1-fosfato (d17:1), CER\_Ceramida (d18:2, C23:0), SM\_Esfingomielina (d18:2, C14:0), SM\_Esfingomielina (d17:1, C24:0), CER\_Ceramida (d18:1, C14:0), SM\_Esfingomielina (d17:1, C23:0), CER\_Ceramida (d16:1, C16:0), CER\_Ceramida (d18:1, C24:0), SM\_Esfingomielina (d16:1, C22:0), CER\_Ceramida (d16:1, C24:1), CER\_Ceramida (d17:1, C24:0), SM\_Esfingomielina (d18:1, C16:0), SM\_Esfingomielina (d18:1, C23:0), SM\_Esfingomielina (d16:1, C21:0), SM\_Esfingomielina (d18:1, C24:0), Esfingadienina-1-fosfato (d18:2), CER\_Ceramida (d18:1, C23:0), SM\_Esfingomielina (d16:1, C24:1), SM\_Esfingomielina (d18:1, C14:0), y CER\_Ceramida (d17:1, C23:0).

Lo más preferentemente, el grupo de biomarcadores mencionado anteriormente se determina como al menos un biomarcador en el procedimiento de la invención. Más preferentemente, dicho al menos un biomarcador mencionado anteriormente es capaz de diagnosticar carcinoma pancreático en un sujeto cuando se compara con una referencia derivada de un grupo de sujetos que comprende sujetos sanos y/o sujetos que padecen pancreatitis y/o sujetos que padecen cirrosis hepática (por ejemplo, grupo sin cáncer). Más preferentemente, dicho diagnóstico se logra con los enfoques de análisis que se exponen en la siguiente Tabla 1.

Preferentemente, el grupo de biomarcadores mencionado anteriormente comprende al menos dos ceramidas y al menos una esfingomielina, 3 ceramidas y al menos 2 esfingomielinas, 4 ceramidas y al menos 3 esfingomielinas, 5 ceramidas y al menos 4 esfingomielinas, o 6 ceramidas y al menos 5 esfingomielinas.

Un metabolito, como se usa en el presente documento, se refiere a al menos una molécula de un metabolito específico hasta una pluralidad de moléculas de dicho metabolito específico. Debe entenderse además que un grupo de metabolitos significa una pluralidad de moléculas químicamente diferentes en las que para cada metabolito puede estar presente al menos una molécula hasta una pluralidad de moléculas. Un metabolito de acuerdo con la presente invención abarca todas las clases de compuestos químicos orgánicos o inorgánicos, incluyendo aquellos comprendidos por material biológico tal 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 prevea una pluralidad de metabolitos, dicha pluralidad de metabolitos representa un metaboloma, es decir, la colección de metabolitos que está comprendida por un organismo, un órgano, un tejido, un fluido corporal o una célula en un momento específico y en condiciones específicas.

Además de los biomarcadores específicos enumerados en la memoria descriptiva, también pueden determinarse otros biomarcadores, preferentemente, en los procedimientos de la presente invención. Dichos biomarcadores pueden incluir biomarcadores o glucósidos peptídicos o polipeptídicos tales como el antígeno CA19.9.

La muestra es una muestra de sangre, plasma o suero. Preferentemente, la muestra es una muestra de plasma.

Las muestras mencionadas anteriormente, preferentemente, se tratan previamente antes de usarse para el procedimiento de la presente invención. Como se describe con más detalle a continuación, dicho tratamiento previo puede incluir tratamientos requeridos para liberar o separar los compuestos o para eliminar material o desperdicios excesivos. Las técnicas adecuadas incluyen centrifugación, extracción, fraccionamiento, ultrafiltración, precipitación de proteínas seguida de filtración y purificación y/o enriquecimiento de compuestos. Además, otros tratamientos previos se llevan a cabo para proporcionar los compuestos en una forma o concentración adecuada para el análisis de compuestos. Por ejemplo, si se usa la espectrometría de masas acoplada a la cromatografía de gases en el procedimiento de la presente invención, se requerirá derivatizar los compuestos antes de dicha cromatografía de gases. Los tratamientos previos adecuados y necesarios dependen de los medios utilizados para llevar a cabo el procedimiento de la invención y son bien conocidos por los expertos en la materia. Las muestras pretratadas como se describió anteriormente también están comprendidas por el término "muestra" tal como se usa de acuerdo con la presente invención.

El término "sujeto" como se usa en el presente documento se refiere a animales y, preferentemente, a mamíferos. Más preferentemente, el sujeto es un primate y, lo más preferentemente, un ser humano. Preferentemente, se

sospecha que el sujeto padece cáncer de páncreas, es decir, ya puede mostrar algunos o todos los síntomas asociados con la enfermedad. Además, el sujeto también puede preferentemente sufrir o se debe sospechar que padece pancreatitis y/o cirrosis hepática adicionalmente. Preferentemente, el sujeto, sin embargo, aparte de las enfermedades y trastornos mencionados, está aparentemente sano. Dicho sujeto, preferentemente, tiene un mayor riesgo de desarrollar cáncer de páncreas (Brand RE et al, Gut. 2007; 56:1460-9). Más preferentemente, un sujeto de este tipo con mayor riesgo tiene uno o más familiares que padecen cáncer de páncreas, tiene una predisposición genética definida para desarrollar cáncer de páncreas, que incluye pero no es exclusivo del Síndrome de Peutz-Jeghers, tiene uno o más familiares que padecen pancreatitis, y/o tiene una predisposición genética definida para desarrollar pancreatitis.

La expresión “determinar la cantidad” como se usa en el presente documento se refiere a determinar al menos un rasgo característico de un biomarcador que se determinará por el procedimiento de la presente invención en la muestra. Los rasgos característicos de acuerdo con la presente invención son características que caracterizan las propiedades físicas y/o químicas, incluidas las propiedades bioquímicas de un biomarcador. Tales propiedades incluyen, por ejemplo, peso molecular, viscosidad, densidad, carga eléctrica, espín, actividad óptica, color, fluorescencia, quimioluminiscencia, composición elemental, estructura química, capacidad para reaccionar con otros compuestos, capacidad para provocar una respuesta en una lectura biológica sistema (por ejemplo, la inducción de un gen indicador) y similares. Los valores para dichas propiedades pueden servir como rasgos característicos y pueden determinarse mediante técnicas bien conocidas en la técnica. Además, el rasgo característico puede ser cualquier característica que se derive de los valores de las propiedades físicas y/o químicas de un biomarcador mediante operaciones estándar, por ejemplo, cálculos matemáticos como la multiplicación, la división o el cálculo logarítmico. Lo más preferentemente, el al menos un rasgo característico permite la determinación y/o identificación química del dicho al menos un biomarcador y su cantidad. Por consiguiente, el valor característico, preferentemente, también comprende información relacionada con la abundancia del biomarcador a partir del cual 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 intensidad relacionado con la abundancia de dicho biomarcador (es decir, su cantidad) en la muestra.

Como se discutió anteriormente, cada biomarcador comprendido por una muestra puede determinarse, preferentemente, de acuerdo con la presente invención cuantitativa o semicuantitativamente. Para la determinación cuantitativa, se determinará la cantidad absoluta o precisa del biomarcador o la cantidad relativa del biomarcador se determinará en función del valor determinado para el rasgo o rasgos característicos mencionados anteriormente. La cantidad relativa puede determinarse en un caso donde la cantidad precisa de un biomarcador puede o no puede determinarse. En dicho caso, se puede determinar si la cantidad en la que está presente el biomarcador está aumentada o disminuida 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 lo que a veces se denomina análisis semicuantitativo de un biomarcador.

Además, determinar cómo se usa en el procedimiento de la presente invención, preferentemente, incluye el uso de una etapa de separación de compuestos antes de la etapa de análisis mencionada anteriormente. Preferentemente, dicha etapa de separación del compuesto produce una separación resuelta en el tiempo de los metabolitos comprendidos por la muestra. Las técnicas adecuadas para la separación que se usan preferentemente de acuerdo con la presente invención, por lo tanto, incluyen todas las técnicas de separación cromatográfica como cromatografía líquida (LC), cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), cromatografía de gases (GC), cromatografía de capa fina, por cromatografía exclusión de tamaño o de afinidad. Estas técnicas son bien conocidas en la técnica y pueden ser aplicadas por el experto en la materia sin más. Lo más preferentemente, la LC y/o la GC son técnicas cromatográficas que se contemplan mediante el procedimiento de la presente invención. Los dispositivos adecuados para tal determinación de biomarcadores son bien conocidos en la técnica. Preferentemente, se utiliza en particular la espectrometría de masas, la espectrometría de masas asociada a cromatografía de gases (GC-MS), la espectrometría de masas asociada a cromatografía líquida (LC-MS), la espectrometría de masas de infusión directa o la espectrometría de masas de resonancia ion-ciclotrón con transformada de Fourier (FT-ICR-MS), la espectrometría de masas por electroforesis capilar (CE-MS), la espectrometría de masas acoplada a cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC-MS), la espectrometría de masas cuadrupolo, cualquier espectrometría de masas acoplada secuencialmente, como MS-MS o MS-MS-MS, la espectrometría de masas por plasma acoplado inductivamente (ICP-MS), la espectrometría de masas por pirólisis (Py-MS), la espectrometría de masas por movilidad de iones o la espectrometría de masas por tiempo de vuelo (TOF). Lo más preferentemente, se usan LC-MS y/o GC-MS como se describe con detalle a continuación. Dichas técnicas se describen, por ejemplo, en Nissen 1995, Journal of Chromatography A, 703:37-57, la patente US.4.540.884 o la patente US-5.397.894, el contenido de la divulgación de las cuales se incorpora aquí como referencia. Como una alternativa o además de las técnicas de espectrometría de masas, se pueden usar las siguientes técnicas para la determinación de compuestos: resonancia magnética nuclear (RMN), imágenes de resonancia magnética (IRM), análisis infrarrojo con transformada de Fourier (FT-IR), espectroscopia ultravioleta (UV), índice de refracción (RI), detección de fluorescencia, detección radioquímica, detección electroquímica, dispersión de la luz (LS), espectroscopia Raman dispersiva o detección de ionización de llama (FID). Estas técnicas son bien conocidas por los expertos en la técnica y pueden aplicarse sin más. El procedimiento de la presente invención estará, preferentemente, asistido por automatización. Por ejemplo, el

procesamiento de muestras o el tratamiento previo pueden automatizarse mediante robótica. El procesamiento y la comparación de datos están, preferentemente, asistidos por programas informáticos y bases de datos adecuados. La automatización como se ha descrito anteriormente en la presente memoria permite usar el procedimiento de la presente invención en enfoques de alto rendimiento.

5 Además, el al menos un biomarcador también puede determinarse mediante un ensayo químico o biológico específico. Dicho ensayo deberá comprender medios que permitan detectar específicamente el al menos un biomarcador en la muestra. Preferentemente, dichos medios son capaces de reconocer específicamente la estructura química del biomarcador o son capaces de identificar específicamente el biomarcador en función de su capacidad para reaccionar con otros compuestos o su capacidad para provocar una respuesta en un sistema de lectura biológica (por ejemplo, inducción de un gen indicador). Los medios que son capaces de reconocer específicamente la estructura química de un biomarcador son, preferentemente, anticuerpos u otras proteínas que interactúan específicamente con estructuras químicas, tales como receptores o enzimas. Se pueden obtener anticuerpos dirigidos, por ejemplo, utilizando el biomarcador como antígeno por procedimientos bien conocidos en la técnica. Los anticuerpos a los que se hace referencia en el presente documento incluyen tanto anticuerpos policlonales como monoclonales, así como también fragmentos de los mismos, tales como fragmentos Fv, Fab y F(ab)<sub>2</sub> que son capaces de unirse al 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 exhiben una especificidad de antígeno deseada se combinan con secuencias de un anticuerpo aceptor humano. Por otra parte, se incluyen los anticuerpos de cadena única. Las secuencias del donante generalmente incluirán al menos los restos de aminoácidos de unión al antígeno del donante, pero también pueden comprender otros restos de aminoácidos estructuralmente y/o funcionalmente relevantes del anticuerpo del donante. Dichos híbridos pueden prepararse mediante 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 usar el biomarcador como un sustrato o pueden convertir un sustrato en el biomarcador. Además, dichos anticuerpos pueden usarse como base para generar oligopéptidos que reconozcan específicamente el biomarcador. Estos oligopéptidos comprenderán, por ejemplo, los dominios o sitios de unión de la enzima para dicho biomarcador. Los ensayos basados en anticuerpos y/o enzimas adecuados pueden ser RIA (radioinmunoensayo), ELISA (ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas), inmunoensayo en sándwich, inmunoensayo en sándwich por electroquimioluminiscencia (ECLIA), fluoroinmunoensayo de disociación aumentada por lantánidos (DELFLIA) o inmunoensayos en fase sólida. Además, el biomarcador también puede determinarse en función de su capacidad para reaccionar con otros compuestos, es decir, mediante una reacción química específica. Además, el biomarcador puede determinarse en una muestra gracias a su capacidad para provocar una respuesta en un sistema de lectura biológica. La respuesta biológica se detectará como leída indicando la presencia y/o la cantidad del biomarcador que comprende la muestra. La respuesta biológica puede ser, por ejemplo, la inducción de la expresión génica o una respuesta fenotípica de una célula o un organismo. En una realización preferida, la determinación del menos un biomarcador es un procedimiento cuantitativo, por ejemplo, que permite también la determinación de la cantidad de al menos un biomarcador en la muestra

Como se describió anteriormente, dicha determinación de al menos un biomarcador de acuerdo con la reivindicación 1 puede, preferentemente, comprender espectrometría de masas (MS). La espectrometría de masas como se usa en el presente documento abarca todas las técnicas que permiten la determinación del peso molecular (es decir, la masa) o una variable de la masa correspondiente a un compuesto, es decir, un biomarcador, que se determinará de acuerdo con la presente invención. Preferentemente, la espectrometría de masas como se usa 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 de cuadrupolo, cualquier espectrometría de masas acoplada secuencialmente tal como MS-MS o MS-MS-MS, ICP-MS, Py-MS, TOF o cualquier enfoque combinado que utilice las técnicas mencionadas anteriormente. El experto en la materia sabe bien cómo aplicar estas técnicas. Además, los dispositivos adecuados están comercializados. Más preferentemente, la espectrometría de masas como se usa en el presente documento se refiere a LC-MS y/o GC-MS, es decir, a la espectrometría de masas que está unida operativamente a una etapa de separación cromatográfica anterior. Más preferentemente, la espectrometría de masas como se usa en el presente documento abarca la MS cuadrupolo. Lo más preferentemente, dicha MS de cuadrupolo se lleva a cabo de la siguiente manera: a) selección de un cociente masa/carga (m/z) de un ion creado por ionización en un primer cuadrupolo analítico del espectrómetro de masas, b) fragmentación del ion seleccionado en la etapa a) aplicando un voltaje de aceleración en un cuadrupolo subsiguiente adicional que se llena con un gas de colisión y actúa como una cámara de colisión, c) selección de un cociente masa/carga de un ion creado por el procedimiento de fragmentación en la etapa b) en una posterior cuadrupolo adicional, por lo que las etapas a) a c) del procedimiento se llevan a cabo al menos una vez y el análisis del cociente masa/carga de todos los iones presentes en la mezcla de sustancias como resultado del procedimiento de ionización, por lo que el cuadrupolo se llena de gas de colisión, pero no se aplica voltaje de aceleración durante el análisis. Los detalles sobre dicha espectrometría de masas la más preferida para usar de acuerdo con la presente invención se pueden encontrar en el documento WO 03/073464.

Más preferentemente, dicha espectrometría de masas es espectrometría de masas asociada a cromatografía líquida (LC) y/o cromatografía de gases (GC). La cromatografía líquida como se usa en el presente documento se refiere a todas las técnicas que permiten la separación de compuestos (es decir, metabolitos) en fase líquida o supercrítica.

La cromatografía líquida se caracteriza porque los compuestos en una fase móvil pasan a través de la 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 específico (es decir, el tiempo que el compuesto requiere para pasar a través del sistema). La cromatografía líquida como se usa en el presente documento también incluye HPLC. Los dispositivos para la cromatografía de líquidos están comercializados, por ejemplo, por Agilent Technologies, EE.UU. La cromatografía de gases aplicada de acuerdo con la presente invención, en principio, funciona de manera comparable a la cromatografía de líquidos. Sin embargo, en lugar de tener los compuestos (es decir, los metabolitos) en una fase móvil líquida que pasa a través de la fase estacionaria, los compuestos estarán presentes en un volumen gaseoso. Los compuestos pasan a través de la columna que puede contener materiales de soporte sólidos como fase estacionaria o cuyas paredes pueden servir o están recubiertas con la fase estacionaria. Nuevamente, cada compuesto tiene asociado un tiempo específico que es el que requiere para pasar a través de la columna. Además, en el caso de la cromatografía de gases, se contempla preferentemente que los compuestos se deriven antes de la cromatografía de gases. Las técnicas adecuadas para la derivación son bien conocidas en la técnica. Preferentemente, la derivación según la presente invención se refiere a la metoximación y trimetilsililación de, preferentemente, compuestos polares y transmetilación, metoximación y trimetilsililación de, preferentemente, compuestos no polares (es decir, lipófilos).

El término "referencia" se refiere a los valores de los rasgos característicos de cada uno de los biomarcadores que se pueden correlacionar con una afección médica, es decir, la presencia o ausencia de la enfermedad, el estado de la enfermedad o un efecto al que se hace referencia en el presente documento. Preferentemente, una referencia es un valor de umbral (por ejemplo, una cantidad o proporción de cantidades) para un biomarcador para el cual los valores encontrados en una muestra a investigar que son mayores o esencialmente idénticos al umbral son indicativos de la presencia de una afección médica mientras que los que son más bajos son indicativos de la ausencia de la afección médica. Se entenderá que también preferentemente, una referencia puede ser un valor de umbral para un biomarcador para el cual los valores encontrados en una muestra a investigar que son inferiores o idénticos al umbral son indicativos de la presencia de una afección médica, mientras que los que son más altos son indicativos de la ausencia de la afección médica.

De acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente de la presente invención, una referencia es, preferentemente, una referencia obtenida de una muestra de un sujeto o grupo de sujetos que se sabe que padecen cáncer de páncreas. En tal caso, un valor para el al menos un biomarcador encontrado en la muestra de prueba que es 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 de páncreas, preferentemente, un sujeto aparentemente sano. En tal caso, un valor para el al menos un biomarcador encontrado en la muestra de prueba que está alterado con respecto a la referencia es indicativo de la presencia de la enfermedad. Lo mismo se aplica mutatis mutandis para una referencia calculada que es, lo más preferentemente, el promedio o la mediana del valor relativo o el valor para un grado de cambio de al menos un biomarcador en una población de individuos (que comprende el sujeto a investigar). Los valores relativos o grados de cambios de al menos un biomarcador de dichos individuos de la población pueden determinarse como se especifica en otra parte del presente documento. La forma de calcular un valor de referencia adecuado, preferentemente, el promedio o la mediana, es bien conocida en la técnica. La población de sujetos referida anteriormente comprenderá una pluralidad de sujetos, preferentemente, al menos 5, 10, 50, 100, 1.000 o 10.000 sujetos. Debe entenderse que el sujeto a diagnosticar por el procedimiento de la presente invención y los sujetos de dicha pluralidad de sujetos son de la misma especie.

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

Una diferencia observada para dos valores, por otro lado, será estadísticamente significativa. Una diferencia en el valor relativo o absoluto es, preferentemente, significativa fuera del intervalo entre el percentil 45 y 55, el percentil 40 y 60, el percentil 30 y 70, el percentil 20 y 80, el percentil 10 y 90, el percentil 5 y 95, el percentil 1 y 99 del valor de referencia. Los cambios relativos preferidos de las medianas o grados de cambios se describen en las Tablas adjuntas, así como en los Ejemplos. En las Tablas a continuación, un cambio relativo preferido para los biomarcadores se indica como "hacia arriba" para un aumento y "hacia abajo" para una disminución en la "dirección de cambio" de la columna. Los valores para grados preferidos de cambios se indican en la columna "Factor de cambio estimado". Las referencias preferidas para los cambios relativos o grados de cambios mencionados anteriormente también se indican en las Tablas a continuación. Se entenderá que estos cambios, preferentemente, se observan en comparación con las referencias indicadas en las Tablas respectivas, a continuación.



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

5 El término “comparar” se refiere a determinar si el valor determinado de un biomarcador es esencialmente idéntico a una referencia o si difiere de la misma. Preferentemente, se considera que un valor para un biomarcador difiere de una referencia si la diferencia observada es estadísticamente significativa, lo que puede determinarse mediante técnicas estadísticas mencionadas en otra parte en esta descripción. Si la diferencia no es estadísticamente significativa, el valor del biomarcador y la referencia son esencialmente idénticos.

10 Basándose en la comparación mencionada anteriormente, se puede evaluar que un sujeto padece la enfermedad, o no.

15 Para los biomarcadores específicos mencionados en esta memoria descriptiva, los valores preferidos para los cambios en las cantidades o relaciones relativas (es decir, los cambios expresados como las relaciones de las medianas) se encuentran en las Tablas, a continuación. Basándose en las proporciones de los metabolitos encontrados en un sujeto que padece cáncer de páncreas y un control aparentemente sano (donantes de sangre) o un grupo sin cáncer (donantes de sangre, pancreatitis crónica y cirrosis hepática), respectivamente, y los valores t calculados como que se muestra en las Tablas 2a, 2b, 3a, 3b, 4a o 4b a continuación, se puede derivar si un aumento o una disminución de un biomarcador dado de las Tablas 2a, 2b, 3a, 3b, 4a o 4b es indicativo de la presencia de cáncer de páncreas. Los valores t negativos para un biomarcador indican que una disminución es indicativa, mientras que los valores t positivos indican que un aumento del biomarcador es indicativo de cáncer de páncreas. Se entenderá que la referencia en dichos casos se deriva de un sujeto o grupo de sujetos que se sabe que no padecen cáncer de páncreas o es una referencia calculada como se define en otra parte en el presente documento.

25 La comparación está, preferentemente, asistida por automatización. Por ejemplo, se puede usar un programa informático adecuado que comprenda algoritmos para la comparación de dos conjuntos de datos diferentes (por ejemplo, conjuntos de datos que comprenden los valores del rasgo o rasgos característicos. Tales programas informáticos y algoritmos son bien conocidos en la técnica. No obstante lo anterior, también se puede realizar una comparación manualmente.

30 Ventajosamente, se ha encontrado en el estudio que subyace a la presente invención que la cantidad de biomarcador a la que se hace referencia en la reivindicación 1 es un indicador de cáncer de páncreas. Por consiguiente, la cantidad de este biomarcador como se especifica anteriormente en una muestra puede, en principio, usarse para evaluar si un sujeto padece cáncer de páncreas o no. Esto es particularmente útil para un diagnóstico eficiente de la enfermedad, así como para mejorar el tratamiento preclínico y clínico del cáncer de páncreas, así como para un control eficiente de los pacientes. Además, los hallazgos que subyacen a la presente invención también facilitarán el desarrollo de terapias farmacológicas eficaces u otras intervenciones contra el cáncer de páncreas, como se detalla a continuación.

Las definiciones y explicaciones de los términos anteriores se aplican mutatis mutandis a las siguientes realizaciones de la presente invención, excepto que se especifique lo contrario en el presente documento a continuación.

40 La divulgación también se refiere a un procedimiento para identificar si un sujeto necesita una terapia para el cáncer de páncreas o un cambio de terapia que comprende las etapas de los procedimientos de la presente invención y la etapa adicional de identificar a un sujeto que necesita el diagnóstico de un cáncer de páncreas.

45 La frase “que necesita una terapia para el cáncer de páncreas”, como se usa en el presente documento, significa que la enfermedad en el sujeto se encuentra en un estado en el que la intervención terapéutica es necesaria o beneficiosa para mejorar o tratar el cáncer de páncreas o los síntomas asociados con la misma. En consecuencia, los hallazgos de los estudios en los que se basa la presente invención no solo permiten diagnosticar el cáncer de páncreas en un sujeto, sino que también permiten identificar sujetos que deben tratarse con una terapia para el cáncer de páncreas o cuya terapia para el cáncer de páncreas necesita un ajuste. Una vez que el sujeto ha sido identificado, el procedimiento puede incluir además una etapa para hacer recomendaciones para una terapia para el cáncer de páncreas.

50 Una terapia para el cáncer de páncreas según la divulgación, preferentemente, comprende cirugía, radioterapia o tratamiento farmacológico. Las terapias basadas en cirugía preferidas incluyen la resección del páncreas o partes del mismo, tales como pancreaticoduodenectomía, pancreatectomía de cola, pancreatectomía total o parcial, procedimientos paliativos. Las terapias farmacológicas incluyen, preferentemente, la administración de uno o más fármacos con propiedades antitumorales que incluyen, entre otros, derivados de platino, fluoropirimidinas, análogos de pirimidina, gemcitabina, antimetabolitos, agentes alquilantes, antraciclinas, alcaloides de plantas, inhibidores de la topoisomerasa, anticuerpos dirigidos e inhibidores de la tirosina quinasa.

55 La presente invención también se refiere a un dispositivo o sistema para diagnosticar cáncer de páncreas en una muestra de un sujeto que comprende:

(a) una unidad de análisis para una muestra de plasma, sangre o suero del sujeto que comprende un detector para el biomarcador Ceramida (d18:1, C24:0), permitiendo dicho detector la determinación de la cantidad de dicho biomarcador en la muestra; y operativamente conectado al mismo,

(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 incorporado de manera tangible para realizar una comparación de la cantidad del biomarcador determinada por la unidad de análisis y la referencia almacenada y para generar una información de salida en base a la cual se puede establecer el diagnóstico, en el que la información de salida es al menos un clasificador que indica si el sujeto sufre o no cáncer de páncreas.

Un dispositivo como se usa en el presente documento comprenderá al menos las unidades mencionadas anteriormente. Las unidades del dispositivo están conectadas operativamente entre sí. La forma de conexión de los medios de manera operativa dependerá del tipo de unidades incluidas en el dispositivo. Por ejemplo, si el detector permite la determinación cualitativa o cuantitativa automática del biomarcador, los datos obtenidos por dicha unidad de análisis de funcionamiento automático pueden procesarse, por ejemplo, mediante un programa informático para facilitar la evaluación en la unidad de evaluación. Preferentemente, las unidades están comprendidas por un solo dispositivo en tal caso. Dicho dispositivo puede incluir en consecuencia una unidad de análisis para el biomarcador y un ordenador o dispositivo de procesamiento de datos como unidad de evaluación para procesar los datos resultantes para la evaluación y para habilitar la información de salida. Los dispositivos preferidos son aquellos que pueden aplicarse sin el conocimiento particular de un médico especializado, por ejemplo, dispositivos electrónicos que simplemente requieren carga con una muestra. La información de salida del dispositivo, preferentemente, es un valor numérico que permite sacar conclusiones sobre la presencia o ausencia de cáncer de páncreas 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 basado en el valor numérico mencionado anteriormente, es decir, un clasificador que indica si el sujeto sufre cáncer de páncreas o no. Dicho diagnóstico preliminar puede requerir la evaluación de información adicional que se puede proporcionar en el dispositivo de la invención mediante la inclusión de un sistema de base de datos de conocimiento experto.

Una referencia preferida para ser utilizada como referencia almacenada de acuerdo con el dispositivo de la presente invención es una cantidad para el al menos un biomarcador a analizar o valores derivados del mismo que se derivan de un sujeto o grupo de sujetos que se sabe que padecen cáncer de páncreas. En tal caso, el algoritmo incorporado de manera tangible, preferentemente, compara la cantidad determinada para el al menos un biomarcador con la referencia en el que una cantidad o valor idéntico o esencialmente idéntico será indicativo de la presencia de cáncer de páncreas en el sujeto.

Como alternativa, otra referencia preferida para ser utilizada como una referencia almacenada de acuerdo con el dispositivo de la presente invención es una cantidad para el al menos un biomarcador a analizar o valores derivados del mismo que se derivan de un sujeto o grupo de sujetos que se sabe que padecen cáncer de páncreas. En tal caso, el algoritmo incorporado de forma tangible, preferentemente, compara la cantidad determinada para el al menos un biomarcador con la referencia en el que una cantidad o valor que difiere de la referencia será indicativo de la presencia de cáncer de páncreas en el sujeto. Las diferencias preferidas son aquellas indicadas como cambios relativos o grados de cambios para los biomarcadores individuales en las Tablas a continuación.

Las unidades del dispositivo, también preferentemente, pueden implementarse en un sistema que comprende varios dispositivos que están conectados operativamente entre sí. Dependiendo de las unidades que se usarán para el sistema de la presente invención, dichos medios pueden estar conectados funcionalmente conectando cada medio con el otro por medios que permiten el transporte de datos entre dichos medios, por ejemplo, cables de fibra de vidrio y otros cables para el transporte de datos de salida. Sin embargo, la transferencia inalámbrica de datos entre los medios también está prevista por la presente invención, por ejemplo, a través de LAN (LAN inalámbrica, W-LAN). Un sistema preferido comprende medios para determinar biomarcadores. Los medios para determinar biomarcadores como se usan en el presente documento incluyen medios para separar biomarcadores, tales como dispositivos cromatográficos, y medios para determinación de metabolitos, tales como dispositivos de espectrometría de masas. Los dispositivos adecuados se han descrito en detalle anteriormente. Los medios preferidos para la separación de compuestos a usar en el sistema de la presente invención incluyen dispositivos cromatográficos, más preferentemente dispositivos de cromatografía líquida, HPLC y/o cromatografía de gases. Los dispositivos preferidos para la determinación de compuestos comprenden dispositivos de espectrometría de masas, más preferentemente, GC-MS, LC-MS, espectrometría de masas por infusión directa, FT-ICR-MS, CE-MS, HPLC-MS, espectrometría de masas cuadrupolo, espectrometría de masas acoplada secuencialmente (incluida MS-MS o MS-MS-MS), ICP-MS, Py-MS o TOF. Los medios de separación y determinación están, preferentemente, acoplados entre sí. Lo más preferentemente, en el sistema de la presente invención se usan LC-MS y/o GC-MS como se describe en detalle en otra parte de la memoria descriptiva. También se incluirán medios para comparar y/o analizar los resultados obtenidos de los medios para la determinación de biomarcadores. Los medios para comparar y/o analizar los resultados pueden comprender al menos una base de datos y un programa informático implementado para la comparación de los resultados. Las realizaciones preferidas de los sistemas y dispositivos mencionados anteriormente también se describen en detalle a continuación.

Además, la presente divulgación se refiere a un medio de diagnóstico que comprende medios para la determinación de al menos un biomarcador seleccionado de uno cualquiera de los grupos mencionados anteriormente.

La expresión “medio de diagnóstico”, preferentemente, se refiere a un dispositivo de diagnóstico, sistema o ensayo biológico o químico como se especifica en otro lugar en la descripción en detalle.

5 La expresión “medios para la determinación de al menos un biomarcador” se refiere a dispositivos o agentes de detección que son capaces de reconocer específicamente el biomarcador. Los dispositivos adecuados pueden ser dispositivos espectrométricos tales como espectrometría de masas, dispositivos de RMN o dispositivos para llevar a cabo ensayos químicos o biológicos para los biomarcadores. Los agentes de detección adecuados pueden ser compuestos que detectan específicamente los biomarcadores. La detección como se usa en el presente documento puede ser un procedimiento de dos etapas, es decir, el compuesto puede primero unirse específicamente al biomarcador a detectar y luego genera una señal detectable, por ejemplo, señales fluorescentes, señales quimioluminiscentes, señales radioactivas y similares. Para la generación de la señal detectable pueden requerirse compuestos adicionales que están todos comprendidos por el término “medios para la determinación de al menos un biomarcador”. Los compuestos que se unen específicamente al biomarcador se describen en detalle en otra parte de la memoria descriptiva e incluyen, preferentemente, enzimas, anticuerpos, aptámeros, ligandos, receptores u otras moléculas biológicas o sustancias químicas que se unen específicamente a los biomarcadores.

En general, la presente invención contempla el uso del biomarcador Ceramida (d18:1, C24:0) o un agente de detección para el mismo en una muestra de plasma, sangre o suero de un sujeto con sospecha de padecer cáncer de páncreas para diagnosticar el cáncer de páncreas.

20 antimetabolitos, agentes alquilantes, antraciclinas, alcaloides vegetales, inhibidores de la topoisomerasa, anticuerpos dirigidos e inhibidores de la tirosina quinasa.

La presente divulgación se refiere además a un procedimiento para determinar si una terapia para el cáncer de páncreas tiene éxito en un sujeto que comprende las etapas de los procedimientos de la presente invención y la etapa adicional de determinar si una terapia tiene éxito si no se diagnostica cáncer de páncreas.

25 Debe entenderse que una terapia para el cáncer de páncreas tendrá éxito si el cáncer de páncreas o al menos algunos de sus síntomas se tratan o mejoran en comparación con un sujeto no tratado. Además, una terapia también tiene éxito como se indica en el presente documento si la progresión de la enfermedad se puede prevenir o al menos reducir la velocidad en comparación con un sujeto no tratado.

30 La presente divulgación también se refiere a un dispositivo o sistema para diagnosticar 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 para al menos un biomarcador de las Tablas 2a, 2b, 3a, 3b, 4a o 4b o al menos un biomarcador de las Tablas 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31 o 32, permitiendo dicho detector la determinación de la cantidad de dicho al menos un biomarcador en la muestra; y operativamente conectado al mismo,

35 (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, preferentemente una referencia como se especificó anteriormente en relación con el procedimiento de la invención y, más preferentemente, una referencia derivada de un sujeto o grupo de sujetos que se sabe que padecen cáncer de páncreas, y teniendo dicha unidad de procesamiento de datos un algoritmo incorporado de manera tangible para realizar una comparación, preferentemente como se especifica anteriormente en relación con el procedimiento de la invención, de la cantidad de al menos un biomarcador determinada por la unidad de análisis y la referencia almacenada y para generar una información de salida en base a la cual se puede establecer el diagnóstico.

45 Un dispositivo como se usa en el presente documento comprenderá al menos las unidades mencionadas anteriormente. Las unidades del dispositivo están conectadas operativamente entre sí. La forma de conectar 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 de funcionamiento automático pueden procesarse, por ejemplo, mediante un programa informático para facilitar la evaluación en la unidad de evaluación. Preferentemente, las unidades están comprendidas por un solo dispositivo en tal caso. Dicho dispositivo puede incluir en consecuencia una unidad de análisis para el biomarcador y un ordenador o dispositivo de procesamiento de datos como unidad de evaluación para procesar los datos resultantes para la evaluación y para habilitar la información de salida. Los dispositivos preferidos son aquellos que pueden aplicarse sin el conocimiento particular de un médico especializado, por ejemplo, dispositivos electrónicos que simplemente requieren carga con una muestra. La información de salida del dispositivo, preferentemente, es un valor numérico que permite sacar conclusiones sobre la presencia o ausencia de cáncer de páncreas 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 basado en el valor numérico mencionado anteriormente, es decir, un clasificador que indica si el sujeto sufre cáncer de páncreas o no. Dicho diagnóstico preliminar puede requerir la evaluación de información adicional que se puede proporcionar en el dispositivo de la

invención mediante la inclusión de un sistema de base de datos de conocimiento experto.

Una referencia preferida para ser utilizada como referencia almacenada de acuerdo con el dispositivo de la presente invención es una cantidad para el al menos un biomarcador a analizar o valores derivados de los mismos que se derivan de un sujeto o grupo de sujetos que se sabe que padecen cáncer de páncreas. En tal caso, el algoritmo incorporado de manera tangible, preferentemente, compara la cantidad determinada para el al menos un biomarcador con la referencia en la que una cantidad o valor idénticos o esencialmente idénticos serán indicativos de la presencia de cáncer de páncreas en el sujeto.

Como alternativa, otra referencia preferida para ser utilizada como una referencia almacenada de acuerdo con el dispositivo de la presente invención es una cantidad para el al menos un biomarcador a analizar o los valores derivados del mismo que se derivan de un sujeto o grupo de sujetos que se sabe que padecen cáncer de páncreas. En tal caso, el algoritmo incorporado de forma tangible, preferentemente, compara la cantidad determinada para el al menos un biomarcador con la referencia en el que una cantidad o valor que difiere de la referencia será indicativo de la presencia de cáncer de páncreas en el sujeto. Las diferencias preferidas son aquellas indicadas como cambios relativos o grados de cambios para los biomarcadores individuales en las Tablas a continuación.

Las unidades del dispositivo, también preferentemente, pueden implementarse en un sistema que comprende varios dispositivos que están conectados operativamente entre sí. Dependiendo de las unidades que se utilizarán para el sistema de la presente divulgación, dichos medios pueden estar conectados funcionalmente conectando cada medio con el otro por medios que permiten 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. Sin embargo, también se contempla la transferencia inalámbrica de datos entre los medios, por ejemplo, a través de LAN (LAN inalámbrica, W-LAN). Un sistema preferido comprende medios para determinar biomarcadores. Los medios para determinar biomarcadores como se usan en el presente documento incluyen medios para separar biomarcadores, tales como dispositivos cromatográficos, y medios para la determinación de metabolitos, tales como dispositivos de espectrometría de masas. Los dispositivos adecuados se han descrito en detalle anteriormente. Los medios preferidos para la separación de compuestos a usar en el sistema de la presente divulgación incluyen dispositivos cromatográficos, más preferentemente dispositivos para cromatografía líquida, HPLC y/o cromatografía de gases. Los dispositivos preferidos para la determinación de compuestos comprenden dispositivos de espectrometría de masas, más preferentemente, GC-MS, LC-MS, espectrometría de masas por infusión directa, FT-ICR-MS, CE-MS, HPLC-MS, espectrometría de masas cuadrupolo, espectrometría de masas acoplada secuencialmente (incluida MS-MS o MS-MS-MS), ICP-MS, Py-MS o TOF. Los medios de separación y determinación están, preferentemente, acoplados entre sí. Lo más preferentemente, LC-MS y/o GC-MS se usan en el sistema de la presente divulgación como se describe en detalle en otra parte de la memoria descriptiva. También se incluirán medios para comparar y/o analizar los resultados obtenidos de los medios para la determinación de biomarcadores. Los medios para comparar y/o analizar los resultados pueden comprender al menos una base de datos y un programa informático implementado para la comparación de los resultados. Las realizaciones preferidas de los sistemas y dispositivos mencionados anteriormente también se describen en detalle a continuación.

Además, la presente divulgación se refiere a una recopilación de datos que comprende valores característicos de al menos un biomarcador que es indicativo de una afección o efecto médico como se expuso anteriormente (es decir, el diagnóstico de cáncer de páncreas en un sujeto, identificando si un sujeto necesita una terapia para el cáncer de páncreas o determinando si una terapia para el cáncer de páncreas es exitosa). La expresión "recopilación de datos" se refiere a una recopilación de datos que pueden agruparse física y/o lógicamente. Por consiguiente, la recopilación de datos puede implementarse en un único medio de almacenamiento de datos o en medios de almacenamiento de datos separados físicamente que estén conectados operativamente entre sí. Preferentemente, la recopilación de datos se realiza mediante una base de datos. Por lo tanto, una base de datos como se usa en el presente documento comprende la recopilación de datos en un medio de almacenamiento adecuado. Además, la base de datos, preferentemente, comprende además un sistema de gestión de base de datos. El sistema de gestión de base de datos es, preferentemente, un sistema de gestión de bases de datos basado en red, jerárquico u orientado a objetos. Además, la base de datos puede ser una base de datos federal o integrada. Más preferentemente, la base de datos se implementará como un sistema distribuido (federal), por ejemplo, como cliente-servidor-sistema. Más preferentemente, la base de datos está estructurada para permitir que un algoritmo de búsqueda compare un conjunto de datos de prueba con los conjuntos de datos comprendidos por la recopilación de datos. Específicamente, al usar un algoritmo de este tipo, se puede buscar en la base de datos conjuntos de datos similares o idénticos que sean indicativos de una afección o efecto médico como se estableció anteriormente (por ejemplo, una búsqueda de consulta). Por lo tanto, si se puede identificar un conjunto de datos idéntico o similar en la recopilación de datos, el conjunto de datos de prueba se asociará con dicha afección médica o efecto. En consecuencia, la información obtenida de la recopilación de datos se puede utilizar, por ejemplo, como una referencia para los procedimientos descritos anteriormente. Más preferentemente, la recopilación de datos comprende valores característicos de todos los biomarcadores comprendidos por cualquiera de los grupos enumerados anteriormente.

A la luz de lo anterior, la presente divulgación abarca un medio de almacenamiento de datos que comprende la recogida de datos mencionada anteriormente.

La expresión "medio de almacenamiento de datos", como se usa en el presente documento, abarca medios de almacenamiento de datos que se basan en entidades físicas individuales, como un CD, un CD-ROM, un disco duro,

un medio de almacenamiento óptico o un disquete. Además, el término incluye además medios de almacenamiento de datos que consisten en entidades físicamente separadas que están vinculadas operativamente entre sí de una manera que proporciona la recopilación de datos mencionada anteriormente, preferentemente, de una manera adecuada para una búsqueda de consulta.

5 La presente divulgación también se refiere a un sistema que comprende:

- (a) medios para comparar valores característicos de al menos un biomarcador de una muestra operativamente vinculada
- (b) un medio de almacenamiento de datos como se describe anteriormente.

10 El término "sistema", como se usa en el presente documento, se refiere a diferentes medios que están conectados operativamente entre sí. Dichos medios pueden implementarse en un solo dispositivo o pueden ser dispositivos separados físicamente que están conectados operativamente entre sí. Los medios para comparar valores característicos de biomarcadores, preferentemente, se basan en un algoritmo para comparación como se mencionó anteriormente. El medio de almacenamiento de datos, preferentemente, comprende la recopilación de datos o la base de datos mencionada anteriormente, en la que cada uno de los conjuntos de datos almacenados es indicativo de una afección médica o efecto mencionado anteriormente. Por lo tanto, el sistema permite identificar si un conjunto de datos de prueba está comprendido por la recopilación de datos almacenada en el medio de almacenamiento de datos. En consecuencia, los procedimientos de la presente invención pueden ser implementados por el sistema.

15 En un aspecto preferido del sistema, los medios para determinar los valores característicos de biomarcadores de una muestra están comprendidos. La expresión "medios para determinar valores característicos de biomarcadores" se refiere preferentemente a los dispositivos mencionados anteriormente para la determinación de metabolitos tales como dispositivos de espectrometría de masas, dispositivos de RMN o dispositivos para llevar a cabo ensayos químicos o biológicos para los biomarcadores.

20 Además, la presente divulgación se refiere a un medio de diagnóstico que comprende medios para la determinación de al menos un biomarcador seleccionado de uno cualquiera de los grupos mencionados anteriormente. La expresión "medio de diagnóstico", preferentemente, se refiere a un dispositivo de diagnóstico, sistema o ensayo biológico o químico como se especifica en otro lugar en la descripción en detalle.

25 La expresión "medios para la determinación de al menos un biomarcador" se refiere a dispositivos o agentes de detección que son capaces de reconocer específicamente el biomarcador. Los dispositivos adecuados pueden ser dispositivos espectrométricos tales como espectrometría de masas, dispositivos de RMN o dispositivos para llevar a cabo ensayos químicos o biológicos para los biomarcadores. Los agentes de detección adecuados pueden ser compuestos que detectan específicamente los biomarcadores. La detección como se usa en el presente documento puede ser un procedimiento de dos etapas, es decir, el compuesto puede primero unirse específicamente al biomarcador a detectar y luego generar una señal detectable, por ejemplo, señales fluorescentes, señales quimioluminiscentes, señales radioactivas y similares. Para la generación de la señal detectable pueden requerirse compuestos adicionales que están todos comprendidos por la expresión "medio para la determinación de al menos un biomarcador". Los compuestos que se unen específicamente al biomarcador se describen en detalle en otra parte de la memoria descriptiva e incluyen, preferentemente, enzimas, anticuerpos, aptámeros, ligandos, receptores u otras moléculas biológicas o sustancias químicas que se unen específicamente a los biomarcadores.

30 Además, la presente divulgación se refiere a una composición de diagnóstico que comprende al menos un biomarcador seleccionado de uno cualquiera de los grupos mencionados anteriormente.

35 El al menos un biomarcador seleccionado de cualquiera de los grupos mencionados anteriormente servirá como un biomarcador, es decir, una molécula indicadora de una afección médica o efecto en el sujeto según se establece en el presente documento. Por lo tanto, las moléculas biomarcadoras por sí mismas pueden servir como composiciones de diagnóstico, preferentemente, mediante visualización o detección por los medios mencionados en el presente documento. Por lo tanto, una composición de diagnóstico que indica la presencia de un biomarcador de acuerdo con la presente divulgación también puede comprender dicho biomarcador físicamente, por ejemplo, un complejo de un anticuerpo y el biomarcador a detectar puede servir como la composición de diagnóstico. Por consiguiente, la composición de diagnóstico puede comprender además medios para la detección de los metabolitos como se especifica en otra parte en esta descripción. Como alternativa, si se utilizan medios de detección tales como la espectrometría de masas o técnicas basadas en RMN, las especies moleculares que sirven como indicador de la condición de riesgo serán al menos un biomarcador compuesto por la muestra de prueba que se investigará. Por lo tanto, el al menos un biomarcador al que se hace referencia de acuerdo con la presente divulgación servirá como una composición de diagnóstico gracias a su identificación como un biomarcador.

40 En general, la presente divulgación contempla el uso de al menos un biomarcador de las Tablas 2a, 2b, 3a, 3b, 4a o 4b o un agente de detección para el mismo o al menos un biomarcador de las Tablas 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31 o 32 o un agente de detección para ello en una muestra de un sujeto para diagnóstico del cáncer de páncreas.

45 Preferentemente, al menos un biomarcador de las tablas 12, 13, 14, 24, 25 o 26 se puede usar para diferenciar en un sujeto entre cáncer de páncreas y una enfermedad de los controles críticos, es decir, pancreatitis y/o cirrosis hepática. Preferentemente, al menos un biomarcador de la tabla 6, 7, 8, 15, 16, 17, 27, 28 o 29 puede usarse para

diferenciar en un sujeto entre cáncer de páncreas y pancreatitis. Preferentemente, al menos un biomarcador de la tabla 18, 19, 20, 30, 31 o 32 debe usarse para diferenciar en un sujeto entre cáncer de páncreas y cirrosis hepática.

Además, la presente divulgación se refiere también al uso de al menos un biomarcador de las Tablas 2a, 2b, 3a, 3b, 4a o 4b o un agente de detección para el mismo o al menos un biomarcador de las Tablas 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31 o 32 o un agente de detección para el mismo para la fabricación de una composición de diagnóstico o una composición farmacéutica para diagnosticar el cáncer de páncreas basándose en una muestra de un sujeto.

Preferentemente, al menos un biomarcador de las tablas 12, 13, 14, 24, 25 o 26 se puede usar para diferenciar en un sujeto entre cáncer de páncreas y una enfermedad de los controles críticos, es decir, pancreatitis y/o cirrosis hepática. Preferentemente, al menos un biomarcador de la tabla 6, 7, 8, 15, 16, 17, 27, 28 o 29 puede usarse para diferenciar en un sujeto entre cáncer de páncreas y pancreatitis. Preferentemente, al menos un biomarcador de la tabla 18, 19, 20, 30, 31 o 32 puede usarse para diferenciar en un sujeto entre cáncer de páncreas y cirrosis hepática. La forma en que se pueden fabricar las composiciones de diagnóstico y/o farmacéuticas para diagnosticar el cáncer de páncreas basándose en el al menos un biomarcador o el agente de detección del mismo es bien conocida por los expertos en la materia. Por ejemplo, se pueden producir anticuerpos o aptámeros que se unen específicamente a al menos un biomarcador. De manera similar, los propios biomarcadores pueden usarse como tales composiciones, por ejemplo, dentro de complejos o en forma modificada o derivada, por ejemplo, cuando se analizan mediante GCMS.

### Ejemplos

La invención se ilustrará ahora mediante los siguientes ejemplos que no pretenden restringir o limitar el alcance de esta invención.

#### Ejemplo 1: Preparación de muestras y análisis por espectrometría de masas

El estudio incluyó 80 pacientes con adenocarcinoma pancreático, 80 pacientes con cirrosis hepática inducida por alcohol y 80 pacientes con pancreatitis crónica, así como 80 voluntarios sanos (donantes de sangre). Los pacientes y los voluntarios sanos fueron emparejados por edad, sexo e IMC. Para todos los pacientes y voluntarios sanos se recogió una muestra de sangre. El plasma se preparó por centrifugación y las muestras se almacenaron a -80 °C hasta que se realizaron las mediciones.

El análisis de las muestras de plasma reveló biomarcadores candidatos que se clasificaron en dos categorías. El análisis de las muestras de plasma se realizó de la siguiente manera:

Las muestras de plasma humano se prepararon y se sometieron a análisis LC-MS/MS y GC-MS o SPE-LC-MS/MS (hormonas) como se describe a continuación:

Las proteínas se separaron por precipitación a partir de plasma sanguíneo. Después de la adición de agua y una mezcla de etanol y diclorometano, la muestra restante se fraccionó en una fase acuosa, polar (fracción polar) y una fase orgánica, lipófila (fracción lipídica).

Para la transmetanolisis de los extractos de lípidos, se añadió una mezcla de 140 µl de cloroformo, 37 µl de ácido clorhídrico (37 % en peso de HCl en agua), 320 µl de metanol y 20 µl de tolueno al extracto evaporado. El recipiente se cerró herméticamente y se calentó durante 2 horas a 100 °C, con agitación. La solución se evaporó posteriormente a sequedad. El residuo se secó completamente.

La metoximación de los grupos carbonilo se llevó a cabo mediante reacción con clorhidrato de metoxiamina (20 mg/ml en piridina, 100 l durante 1,5 horas a 60 °C) en un recipiente herméticamente cerrado. Se añadieron como patrones temporales 20 µl de una solución de ácidos grasos de cadena lineal de número impar (solución de cada 0,3 mg/ml de ácidos grasos de 7 a 25 átomos de carbono y cada uno 0,6 mg/ml de ácidos grasos con 27, 29 y 31 átomos de carbono en 3/7 (v/v) piridina/tolueno). Finalmente, la derivación con 100 µl de N-metil-N-(trimetilsilil)-2,2,2-trifluoroacetamida (MSTFA) se llevó a cabo durante 30 minutos a 60 °C, nuevamente en el recipiente herméticamente cerrado. El volumen final antes de la inyección en el CG fue de 220 µl.

Para la fase polar, la derivación se realizó de la siguiente manera: la metoximación de los grupos carbonilo se llevó a cabo mediante reacción con clorhidrato de metoxiamina (20 mg/ml en piridina, 50 l durante 1,5 horas a 60 °C) en un recipiente herméticamente cerrado. Se añadieron como patrones temporales 10 µl de una solución de ácidos grasos de cadena lineal de número impar (solución de cada 0,3 mg/ml de ácidos grasos de 7 a 25 átomos de carbono y cada 0,6 mg/ml de ácidos grasos con 27, 29 y 31 átomos de carbono en 3/7 (v/v) piridina/tolueno). Finalmente, la derivación con 50 µl de N-metil-N-(trimetilsilil)-2,2,2-trifluoroacetamida (MSTFA) se llevó a cabo durante 30 minutos a 60 °C, nuevamente en el recipiente herméticamente cerrado. El volumen final antes de la inyección en el CG fue de 110 µl.

Los sistemas GC-MS consisten en un Agilent 6890 GC acoplado a un Agilent 5973 MSD. Los automuestreadores son CompiPal o GCPal de CTC.

Para el análisis, se usaron columnas de separación capilar comerciales habituales (30 mx 0,25 mm x 0,25 µm) con diferentes fases estacionarias de poli-metil-siloxano que contienen de 0 % a 35 % de restos aromáticos, dependiendo de los materiales de muestra analizados y las fracciones de la etapa de separación de fases (por

ejemplo: DB-1ms, HP-5ms, DB-XLB, DB-35ms, Agilent Technologies). Se inyectó hasta 1 µl del volumen final sin dividir y el programa de temperatura del horno se inició a 70 °C y se terminó a 340 °C con diferentes velocidades de calentamiento dependiendo del material de la muestra y la fracción de la etapa de separación de fase para lograr una separación cromatográfica suficiente y un número de exploraciones dentro de cada pico de analito. Además, se utilizó RTL (Retention Time Locking, Agilent Technologies) para el análisis y las condiciones habituales de la GC-MS, por ejemplo, flujo constante con nominal de 1 a 1,7 ml/min y helio como gas de fase móvil, la ionización se realizó por impacto de electrones con 70 eV, con un barrido dentro de un rango m/z de 15 a 600 con velocidades de exploración de 2,5 a 3 exploraciones/seg y condiciones de ajuste estándar.

Los sistemas de HPLC-MS consistían en un sistema Agilent 1100 LC (Agilent Technologies, Wald-bronn, Alemania) junto con un espectrómetro de masas API 4000 (Applied Biosystem/MDS SCI-EX, Toronto, Canadá). El análisis de HPLC se realizó en columnas de separación de fase inversa comercializadas con fases estacionarias C18 (por ejemplo: GROM ODS 7 pH, Thermo Betasil C18). Se inyectaron hasta 10 µl del volumen final de muestra de la fase polar y lipófila evaporada y reconstituida y se realizó la separación con gradiente de elución utilizando gradientes de metanol/agua/ácido fórmico o acetonitrilo/agua/ácido fórmico a un caudal de 200 µl/min.

La espectrometría de masas se llevó a cabo mediante ionización por electropulverización en modo positivo para la fracción no polar y en el modo negativo o positivo para la fracción polar utilizando el modo de monitorización de reacción múltiple (MRM) y modo de barrido completo de 100 - 1000 amu.

Los esteroides y sus metabolitos se midieron mediante SPE-LC-MS en línea (Extracción en fase sólida-LC-MS para esteroides y metabolitos relacionados, la cuantificación se logró mediante patrones marcados con isótopos estables, y se calcularon las concentraciones absolutas.

Análisis de lípidos complejos en muestras de plasma:

Los lípidos totales se extrajeron del plasma mediante extracción líquido/líquido utilizando cloroformo/metanol. Los extractos lipídicos se fraccionaron posteriormente mediante 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 electronebulización (ESI) e ionización química a presión atmosférica (APCI) con detección de transiciones de monitorización de reacción múltiple (MRM) específicas para ésteres de colesterol (CE), esteroides libres (FS), esfingomielinas (SM), y ceramidas (CER) respectivamente. Las esfingosinas y la esfingosina-1-fosfatos (SP) se analizaron por LC-MS/MS utilizando ionización por electronebulización ESI con detección de transiciones de monitorización de reacción múltiple (MRM) según lo descrito por Schmidt H et al., Prostaglandins & other Lipid Mediators 81 (2006), 162-170. Los metabolitos en las Tablas a continuación se derivan de una de estas fracciones que incluyen la abreviatura respectiva en su nombre.

Las clases de lípidos 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 analizan por GC-MS después de la derivación con TMSH (hidróxido de trimetilsulfonio), produciendo los ésteres metílicos de ácidos grasos (FAME) correspondientes a los restos acilo de los lípidos separados por clases. Las concentraciones de FAME de C14 a C24 se determinan en cada fracción.

Los metabolitos en las Tablas a continuación se derivan de una de estas fracciones que incluyen la abreviatura respectiva delante de su nombre, separada por un guion bajo.

#### **Ejemplo 2: Análisis de datos y evaluación estadística**

Las muestras de plasma se analizaron en un diseño de secuencia analítica aleatoria con muestras agrupadas (llamadas "Pool") generadas a partir de alícuotas de cada muestra. Los datos sin procesar de los picos se normalizaron a la mediana del conjunto por secuencia analítica para considerar la variabilidad del procedimiento (las denominados "relaciones"). Las relaciones fueron transformadas en log 10 para aproximarse a una distribución normal de datos. El análisis estadístico se realizó mediante un modelo lineal simple (ANOVA) con los siguientes efectos fijos: enfermedad, índice de masa corporal (IMC), edad, sexo y tiempo de almacenamiento (almacenamiento):

#### **Enfermedad + IMC + edad + sexo + almacenamiento**

Los factores ANOVA "edad", "IMC" y "almacenamiento" se establecieron como factores numéricos, el factor "sexo" se estableció para la referencia "masculino" y el factor "enfermedad" se estableció en voluntarios sanos (donantes de sangre) como referencia o, en un modelo ANOVA separado, al grupo sin cáncer (donantes de sangre, pancreatitis crónica y cirrosis hepática) como referencia.

A partir de los resultados del modelo ANOVA, se aplicaron tres enfoques diferentes para la identificación de biomarcadores para el cáncer de páncreas. Estos diferentes enfoques dieron como resultado diferentes categorías de biomarcadores que se explican en la Tabla 1 y los biomarcadores identificados se enumeran en las Tablas 2a,

2b, 3a, 3b, 4a y 4b a continuación.

**Tabla 1:** Estrategias de identificación de biomarcadores candidatos para el cáncer de páncreas

|   |   |  |
|---|---|--|
| <b>Parámetros estadísticos del modelo ANOVA.</b>                                  | Factor de cambio estimado   | Relación del factor de cambio de carcinoma pancreático respecto al control, estimada a partir de ANOVA en relaciones transformadas en log10 con la edad, el IMC, el almacenamiento y el sexo como efectos fijos. El grupo de control consiste en voluntarios sanos (donantes de sangre) o un grupo sin cáncer (donantes de sangre, pancreatitis crónica y cirrosis hepática) |
|   | valor t   | El valor t de ANOVA en las relaciones transformadas en log 10 con la edad, el IMC, el almacenamiento y el sexo como efectos fijos, los valores t proporcionan un cambio relativo en unidades de desviación estándar. Los valores t negativos indican disminuciones, los positivos indican incrementos  |
|   | valor p   | El valor p de ANOVA en las relaciones transformadas en log 10 con la edad, el IMC, el almacenamiento y el sexo como efectos fijos, calculados a partir del valor t teniendo en cuenta los grados de libertad y la prueba monodireccional o bidireccional   |
|   |   |  |
|   |   |  |
| <b>Potencial biomarcador candidato para la categoría de carcinoma pancreático</b> | frente a voluntarios sanos (donantes de sangre), categoría 1                              | Valor p de carcinoma pancreático <0,2 Y (cirrosis hepática/pancreatitis 1-2 niveles de significación más débiles O cirrosis hepática/valor p de pancreatitis <0,2 con otra dirección); niveles de significancia siendo <0,05; <0,1; <0,2   |
|   | frente a voluntarios sanos (donantes de sangre), categoría 2                              | Carcinoma pancreático Y Pancreatitis p-valor <0,2 Y con la misma dirección, cirrosis p-valor > 0,2   |
|   | frente al grupo sin cáncer (donantes de sangre, pancreatitis crónica y cirrosis hepática) | p-valor <0,1   |

**Tabla 2a:** Lista de biomarcadores identificados de categoría 1 para el cáncer de páncreas respecto a voluntarios sanos (donantes de sangre)

5

| Metabolito         | Dirección de cambio | Resultado ANOVA del carcinoma pancreático respecto a voluntarios sanos (donantes de sangre) |         |         |
|--------------------|---------------------|---|---------|---------|
|                    |                     | Factor de cambio estimado   | valor p | valor t |
| TAG (C18:1, C18:2) | hacia arriba        | 1,36  | 0,02602 | 2,24    |
| 3-Indoxilsulfato   | hacia abajo         | 0,60  | 0,09481 | -1,68   |



**Tabla 2b:** Lista de biomarcadores identificados de categoría 1 del análisis de lípidos para el cáncer de páncreas respecto a voluntarios sanos (donantes de sangre)

| Metabolito                      | Dirección de cambio | Resultado ANOVA del carcinoma pancreático respecto a voluntarios sanos (donantes de sangre) |         |         |
|---------------------------------|---------------------|---|---------|---------|
|                                 |                     | Factor de cambio estimado   | valor p | valor t |
| SM_Esfingomielina (d18:1,C19:0) | hacia arriba        | 1,51  | 0,00001 | 4,42    |
| SM_Esfingomielina (d18:1,C21:0) | hacia arriba        | 1,49  | 0,00020 | 3,76    |
| SM_Esfingomielina (d18:2,C22:0) | hacia arriba        | 1,51  | 0,00355 | 2,94    |
| SM_Esfingomielina (d17:1,C24:1) | hacia arriba        | 1,32  | 0,00417 | 2,89    |
| SM_Esfingomielina (d18:2,C20:0) | hacia arriba        | 1,35  | 0,00520 | 2,82    |
| SM_Esfingomielina (d18:2,C19:0) | hacia arriba        | 1,42  | 0,00977 | 2,60    |
| SM_Esfingomielina (d18:2,C21:0) | hacia arriba        | 1,30  | 0,04158 | 2,05    |
| CER_Ceramida (d17:1,C22:0)      | hacia arriba        | 1,38  | 0,04412 | 2,02    |
| CER_Ceramida (d18:2,C22:0)      | hacia arriba        | 1,36  | 0,04599 | 2,00    |

5 Esquema de abreviaturas para ácidos grasos y fracciones del análisis de lípidos (= clases de lípidos) del análisis de lípidos complejos como se describió anteriormente: por ej. C24:1:ácido graso con 24 átomos de carbono y 1 doble enlace en el esqueleto de carbono.

El esquema de abreviaturas es generalmente aplicable a todas las tablas de la solicitud y a la cita de los metabolitos respectivos en la descripción de esta solicitud.

|  |     |                        |
|--|-----|------------------------|
| <b>Abreviaturas de fracciones de lípidos (= clases de lípidos)</b> | FFA | Ácidos grasos libres   |
|  | TAG | Triacilgliceroles      |
|  | DAG | Diacilgliceroles       |
|  | MAG | Monoacilgliceroles     |
|  | PE  | Fosfatidiletanolaminas |
|  | PI  | Fosfatidilinositoles   |
|  | PC  | Fosfatidilcolinas      |
|  | PS  | Fosfatidilserinas      |
|  | CER | Ceramidas              |
|  | FS  | Esteroles libres       |
|  | LPC | Lisofosfatidilcolinas  |
|  | CE  | Ésteres de colesterilo |
|  | SM  | Esfingomielinas        |

10 **Tabla 3a:** Lista de biomarcadores identificados de categoría 2 para el cáncer de páncreas respecto a voluntarios sanos (donantes de sangre)

| Metabolito   | Dirección de cambio | Resultado ANOVA del carcinoma pancreático respecto a voluntarios sanos (donantes de sangre) |         |         |
|--|---------------------|---|---------|---------|
|  |                     | Factor de cambio estimado   | valor p | valor t |
| 1-Hidroxi-2-amino-(cis,trans)-3,5-octadecadieno (de esfingolípidos)  | hacia arriba        | 1,74  | 0,00053 | 3,50    |
| Esfingomielina (d18:2,C18:0)   | hacia arriba        | 1,37  | 0,00118 | 3,28    |
| Glicerol fosfato, fracción lipídica                                  | hacia arriba        | 1,47  | 0,00876 | 2,64    |
| Ácido araquidónico (C20:cis[5,8,11,14]4)                             | hacia arriba        | 1,42  | 0,01256 | 2,51    |
| Fosfato, fracción lipídica   | hacia arriba        | 1,23  | 0,01775 | 2,38    |
| mio-Inositol-2-fosfato, fracción lipídica (mio-Inositolfosfolípidos) | hacia arriba        | 1,49  | 0,03785 | 2,09    |

(continuación)

| Metabolito  | Dirección de cambio | Resultado ANOVA del carcinoma pancreático respecto a voluntarios sanos (donantes de sangre) |         |         |
|---|---------------------|---|---------|---------|
|   |                     | Factor de cambio estimado   | valor p | valor t |
| Colest-2,4,6-trieno                               | hacia arriba        | 1,24  | 0,04447 | 2,02    |
| eritro-C16-Esfingosina                            | hacia arriba        | 1,44  | 0,05159 | 1,95    |
| Ácido dihomo-gamma-linolénico (C20:cis[8,11,14]3) | hacia arriba        | 1,33  | 0,06321 | 1,86    |
| Colestenol N.º 02                                 | hacia arriba        | 1,22  | 0,06781 | 1,83    |
| Fenilacetilglutamina                              | hacia arriba        | 1,65  | 0,06790 | 1,83    |
| Fosfatidilcolina (C18:0,C20:3)                    | hacia arriba        | 1,14  | 0,08110 | 1,75    |
| alfa-Tocoferol                                    | hacia arriba        | 1,29  | 0,08591 | 1,72    |
| Colesterol, total                                 | hacia arriba        | 1,17  | 0,09350 | 1,68    |
| Glicerol-3-fosfato, fracción polar                | hacia arriba        | 1,35  | 0,10166 | 1,64    |
| Serina, fracción lipídica                         | hacia arriba        | 1,26  | 0,11639 | 1,58    |
| Ácido linoleico conjugado (C18:trans[9,11]2)      | hacia arriba        | 1,22  | 0,17901 | 1,35    |
| DAG (C18:1,C18:2)                                 | hacia arriba        | 1,19  | 0,19187 | 1,31    |
| Ácido palmítico (C16:0)                           | hacia arriba        | 1,21  | 0,19455 | 1,30    |

**Tabla 3b:** Lista de biomarcadores identificados de categoría 2 del análisis de lípidos que están alterados entre los pacientes que padecen cáncer de páncreas respecto a voluntarios sanos (donantes de sangre). Para las abreviaturas de las fracciones del análisis de lípidos, consulte la Tabla 2b.

5

| Metabolito                      | Dirección de cambio | Resultado ANOVA del carcinoma pancreático respecto a voluntarios sanos (donantes de sangre) |         |         |
|---------------------------------|---------------------|---|---------|---------|
|                                 |                     | Factor de cambio estimado   | valor p | valor t |
| SM_Esfingomielina (d18:2,C22:1) | hacia arriba        | 1,76  | 0,00000 | 5,54    |
| SM_Esfingomielina (d18:2,C20:1) | hacia arriba        | 1,94  | 0,00000 | 5,03    |
| SM_Esfingomielina (d18:2,C24:1) | hacia arriba        | 2,09  | 0,00000 | 4,93    |
| SM_Esfingomielina (d18:1,C20:0) | hacia arriba        | 1,70  | 0,00000 | 4,67    |
| SM_Esfingomielina (d18:1,C19:0) | hacia arriba        | 1,51  | 0,00001 | 4,42    |
| SM_Esfingomielina (d18:2,C23:1) | hacia arriba        | 1,61  | 0,00002 | 4,34    |
| CER_Ceramida (d18:2,C18:0)      | hacia arriba        | 2,14  | 0,00003 | 4,26    |
| SM_Esfingomielina (d18:2,C18:1) | hacia arriba        | 1,80  | 0,00003 | 4,25    |
| SM_Esfingomielina (d18:1,C22:0) | hacia arriba        | 1,73  | 0,00004 | 4,17    |
| SM_Esfingomielina (d18:2,C16:0) | hacia arriba        | 1,71  | 0,00007 | 4,05    |
| SM_Esfingomielina (d18:1,C21:0) | hacia arriba        | 1,49  | 0,00020 | 3,76    |
| CER_Ceramida (d18:2,C20:0)      | hacia arriba        | 1,88  | 0,00024 | 3,72    |
| CER_Ceramida (d18:1,C22:0)      | hacia arriba        | 1,52  | 0,00059 | 3,47    |
| CER_Ceramida (d16:1,C18:0)      | hacia arriba        | 1,77  | 0,00127 | 3,25    |
| SM_Esfingomielina (d16:1,C22:1) | hacia arriba        | 1,48  | 0,00139 | 3,23    |
| PC_Ácido palmítico (C16:0)      | hacia arriba        | 1,46  | 0,00202 | 3,12    |
| SM_Esfingomielina (d16:1,C20:0) | hacia arriba        | 1,71  | 0,00233 | 3,07    |
| SM_Esfingomielina (d16:1,C18:1) | hacia arriba        | 1,54  | 0,00315 | 2,98    |
| CER_Ceramida (d16:1,C20:0)      | hacia arriba        | 1,62  | 0,00375 | 2,92    |
| SM_Esfingomielina (d17:1,C24:1) | hacia arriba        | 1,32  | 0,00417 | 2,89    |
| PC_Ácido esteárico (C18:0)      | hacia arriba        | 1,38  | 0,00440 | 2,87    |

(continuación)

| Metabolito  | Dirección de cambio | Resultado ANOVA del carcinoma pancreático respecto a voluntarios sanos (donantes de sangre) |         |         |
|---|---------------------|---|---------|---------|
|   |                     | Factor de cambio estimado   | valor p | valor t |
| CER_Ceramida (d18:2,C24:1)                            | hacia arriba        | 1,51  | 0,00455 | 2,86    |
| CER_Ceramida (d17:1,C24:1)                            | hacia arriba        | 1,49  | 0,00503 | 2,83    |
| Esfingosina-1-fosfato (d18:1)                         | hacia arriba        | 1,63  | 0,00990 | 2,60    |
| SM_Esfingomielina (d16:1,C24:1)                       | hacia arriba        | 1,33  | 0,01326 | 2,49    |
| PC_Ácido araquidónico (C20:cis[5,8,11,14]4)           | hacia arriba        | 1,57  | 0,01416 | 2,47    |
| PC_Ácido dihomo-gamma-linolénico (C20:cis[8,11,14]3)  | hacia arriba        | 1,48  | 0,02174 | 2,31    |
| CER_Ceramida (d16:1,C24:1)                            | hacia arriba        | 1,38  | 0,02300 | 2,29    |
| SM_Esfingomielina (d16:1,C16:0)                       | hacia arriba        | 1,34  | 0,02551 | 2,25    |
| TAG_Ácido dihomo-gamma-linolénico (C20:cis[8,11,14]3) | hacia arriba        | 2,11  | 0,03013 | 2,18    |
| PI_Ácido linoleico (C18:cis[9,12]2)                   | hacia arriba        | 3,16  | 0,03172 | 2,16    |
| PC_Ácido linoleico conjugado (C18:cis[9]trans[11]2)   | hacia arriba        | 2,21  | 0,03467 | 2,12    |
| PC_Ácido linoleico (C18:cis[9,12]2)                   | hacia arriba        | 1,43  | 0,03909 | 2,07    |
| PI_Ácido esteárico (C18:0)                            | hacia arriba        | 1,28  | 0,04247 | 2,04    |
| PC_Ácido trans-vacénico (C18:trans[11]1)              | hacia arriba        | 2,14  | 0,04490 | 2,01    |
| PE_Ácido esteárico (C18:0)                            | hacia arriba        | 1,36  | 0,04933 | 1,97    |
| TAG_Ácido araquidónico (C20:cis[5,8,11,14]4)          | hacia arriba        | 1,52  | 0,06974 | 1,82    |
| TAG_Ácido docosatetraenoico (C22:cis[7,10,13,16]4)    | hacia arriba        | 2,10  | 0,07076 | 1,81    |
| PI_Ácido araquidónico (C20:cis[5,8,11,14]4)           | hacia arriba        | 1,37  | 0,08619 | 1,72    |
| PE_Ácido araquidónico (C20:cis[5,8,11,14]4)           | hacia arriba        | 1,38  | 0,08935 | 1,70    |
| PI_Ácido dihomo-gamma-linolénico (C20:cis[8,11,14]3)  | hacia arriba        | 2,17  | 0,09658 | 1,67    |
| TAG_Ácido cis-vacénico                                | hacia arriba        | 1,37  | 0,11284 | 1,59    |
| PE_Ácido docosahexaenoico (C22:cis[4,7,10,13,16,19]6) | hacia arriba        | 1,41  | 0,12394 | 1,54    |
| CE_Éster de colesterol C18:1                          | hacia arriba        | 1,17  | 0,15353 | 1,43    |
| CE_Éster de colesterol C16:3                          | hacia arriba        | 1,23  | 0,15666 | 1,42    |
| LPC_Ácido cis-vacénico                                | hacia arriba        | 1,60  | 0,16257 | 1,40    |
| PC_Ácido eicosadienoico (C20:cis[11,14]2)             | hacia arriba        | 1,27  | 0,16358 | 1,40    |
| FFA_Ácido linoleico (C18:cis[9,12]2)                  | hacia arriba        | 1,32  | 0,16403 | 1,40    |
| TAG_Ácido hexadecenoico (C16:trans[9]1)               | hacia arriba        | 1,52  | 0,18401 | 1,33    |

**Tabla 4a:** Lista de biomarcadores identificados para el cáncer de páncreas en comparación con el grupo sin cáncer (donantes de sangre, pancreatitis crónica y cirrosis hepática)

| Metabolito  | Dirección de cambio | Resultado ANOVA del carcinoma pancreático respecto al grupo sin cáncer (donantes de sangre, pancreatitis crónica y cirrosis hepática) |         |         |
|---|---------------------|---|---------|---------|
|   |                     | Factor de cambio estimado   | valor p | valor t |
| Esfingomielina (d18:2,C18:0)  | hacia arriba        | 1,33  | 0,00000 | 4,88    |
| O-Acetilcarnitina   | hacia abajo         | 0,63  | 0,00000 | -4,76   |
| 1-Hidroxi-2-amino-(cis,trans)-3,5-octadecadieno (de esfingolípidos) | hacia arriba        | 1,51  | 0,00002 | 4,38    |
| eritro-Esfingosina  | hacia arriba        | 1,41  | 0,00003 | 4,26    |
| Ácido behénico (C22:0)  | hacia arriba        | 1,34  | 0,00003 | 4,21    |
| Ácido eicosanoico (C20:0)   | hacia arriba        | 1,31  | 0,00008 | 4,00    |
| 3-O-Metilesfingosina (d18:1)  | hacia arriba        | 1,52  | 0,00008 | 3,99    |
| 5-O-Metilesfingosina (d18:1)  | hacia arriba        | 1,41  | 0,00009 | 3,96    |
| Cistina   | hacia abajo         | 0,58  | 0,00025 | -3,70   |
| 1-Metilhistidina  | hacia abajo         | 0,78  | 0,00045 | -3,55   |
| Fosfatidilcolina (C16:0,C20:4)                                      | hacia arriba        | 1,15  | 0,00059 | 3,47    |
| 3-Hidroxiisobutirato  | hacia abajo         | 0,73  | 0,00061 | -3,46   |
| treo-Esfingosina  | hacia arriba        | 1,28  | 0,00087 | 3,36    |
| Pseudouridina   | hacia abajo         | 0,71  | 0,00114 | -3,28   |
| Ácido nervónico (C24:cis[15]1)                                      | hacia arriba        | 1,24  | 0,00123 | 3,26    |
| TAG (C18:2,C18:2)   | hacia arriba        | 1,36  | 0,00141 | 3,22    |
| TAG (C16:0,C18:1,C18:3)   | hacia arriba        | 1,41  | 0,00141 | 3,22    |
| 7-Metilguanosina  | hacia abajo         | 0,78  | 0,00174 | -3,16   |
| Ácido araquidónico (C20:cis[5,8,11,14]4)                            | hacia arriba        | 1,31  | 0,00183 | 3,14    |
| Cortisol  | hacia arriba        | 1,35  | 0,00235 | 3,07    |
| eritro-C16-Esfingosina  | hacia arriba        | 1,37  | 0,00571 | 2,78    |
| Eritrol   | hacia abajo         | 0,79  | 0,00705 | -2,71   |
| Fosfato, fracción lipídica  | hacia arriba        | 1,15  | 0,00739 | 2,70    |
| N-Acetilcitosina  | hacia abajo         | 0,76  | 0,00743 | -2,69   |
| Tetradecanoilcarnitina  | hacia abajo         | 0,80  | 0,00751 | -2,69   |
| Ácido heptadecanoico (C17:0)  | hacia arriba        | 1,21  | 0,00806 | 2,67    |
| Fosfatidilcolina (C16:0,C16:0)                                      | hacia abajo         | 0,86  | 0,00914 | -2,62   |
| Sarcosina   | hacia abajo         | 0,82  | 0,00978 | -2,60   |
| 3-Indoxilsulfato  | hacia abajo         | 0,63  | 0,00983 | -2,60   |
| Colesterol, libre   | hacia arriba        | 1,16  | 0,01246 | 2,51    |
| Fitoesfingosina (t18:0), total                                      | hacia arriba        | 1,23  | 0,01281 | 2,50    |
| Cantaxantina  | hacia abajo         | 0,69  | 0,01449 | -2,46   |
| epsilon-Acetil-lisina   | hacia abajo         | 0,87  | 0,01470 | -2,45   |
| Esfingomielina (d18:1,C23:0)  | hacia arriba        | 1,18  | 0,01472 | 2,45    |
| 5-O-Metilesfingosina (d16:1)  | hacia arriba        | 1,29  | 0,01489 | 2,45    |
| Ácido ribónico  | hacia abajo         | 0,80  | 0,01659 | -2,41   |
| Esfingomielina (d18:2,C16:0)  | hacia arriba        | 1,12  | 0,01758 | 2,39    |
| Corticosterona  | hacia arriba        | 1,46  | 0,01803 | 2,38    |

(continuación)

| Metabolito  | Dirección de cambio | Resultado ANOVA del carcinoma pancreático respecto al grupo sin cáncer (donantes de sangre, pancreatitis crónica y cirrosis hepática) |         |         |
|---|---------------------|---|---------|---------|
|   |                     | Factor de cambio estimado   | valor p | valor t |
| Ácido tricosanoico (C23:0)                        | hacia arriba        | 1,21  | 0,01895 | 2,36    |
| Creatinina  | hacia abajo         | 0,84  | 0,01931 | -2,35   |
| Glicerol, fracción polar                          | hacia abajo         | 0,79  | 0,01970 | -2,34   |
| Ácido pantoténico                                 | hacia abajo         | 0,80  | 0,02004 | -2,34   |
| Hexadecanoilcarnitina                             | hacia abajo         | 0,82  | 0,02184 | -2,30   |
| Isocitrato  | hacia abajo         | 0,86  | 0,02311 | -2,28   |
| mio-Inositol                                      | hacia abajo         | 0,83  | 0,02791 | -2,21   |
| Ácido gamma-linolénico (C18:cis[6,9,12]3)         | hacia arriba        | 1,32  | 0,02976 | 2,18    |
| Ácido docosapentaenoico (C22:cis[4,7,10,13,16]5)  | hacia arriba        | 1,25  | 0,03076 | 2,17    |
| Ácido dihomo-gamma-linolénico (C20:cis[8,11,14]3) | hacia arriba        | 1,22  | 0,03162 | 2,16    |
| Ácido linoleico (C18:cis[9,12]2)                  | hacia arriba        | 1,20  | 0,03269 | 2,15    |
| TAG (C18:2,C18:3)                                 | hacia arriba        | 1,25  | 0,03558 | 2,11    |
| Uridina   | hacia abajo         | 0,85  | 0,03662 | -2,10   |
| Carnitina   | hacia abajo         | 0,87  | 0,03667 | -2,10   |
| Colestenol N.º 02                                 | hacia arriba        | 1,14  | 0,03972 | 2,07    |
| Metionina   | hacia abajo         | 0,85  | 0,04546 | -2,01   |
| Colest-1,3,5-trieno                               | hacia arriba        | 1,18  | 0,04598 | 2,01    |
| TAG (C18:1,C18:2)                                 | hacia arriba        | 1,17  | 0,04661 | 2,00    |
| N,N-Dimetilarginina (ADMA)                        | hacia abajo         | 0,89  | 0,04892 | -1,98   |
| Colesterol, total                                 | hacia arriba        | 1,12  | 0,05248 | 1,95    |
| Citrato   | hacia abajo         | 0,84  | 0,05345 | -1,94   |
| Esfingomielina (d18:1,C24:0)                      | hacia arriba        | 1,10  | 0,05405 | 1,93    |
| Colest-2,4,6-trieno                               | hacia arriba        | 1,13  | 0,05513 | 1,93    |
| Fosfatidilcolina (C18:0,C20:4)                    | hacia arriba        | 1,09  | 0,05565 | 1,92    |
| Ácido lignocérico (C24:0)                         | hacia arriba        | 1,15  | 0,05632 | 1,92    |
| Glicerol fosfato, fracción lipídica               | hacia arriba        | 1,18  | 0,05662 | 1,91    |
| Ácido palmitoleico (C16:cis[9]1)                  | hacia abajo         | 0,82  | 0,05742 | -1,91   |
| Taurina   | hacia arriba        | 1,17  | 0,06588 | 1,85    |
| 3-Hidroxiacetato                                  | hacia abajo         | 0,66  | 0,06755 | -1,83   |
| TAG (C16:0,C18:1,C18:2)                           | hacia arriba        | 1,22  | 0,06941 | 1,82    |
| Ácido quínico                                     | hacia abajo         | 0,71  | 0,06943 | -1,82   |
| Metionina sulfóxido                               | hacia arriba        | 1,41  | 0,07795 | 1,77    |
| Octadecanoilcarnitina                             | hacia abajo         | 0,89  | 0,08186 | -1,75   |
| Arginina  | hacia arriba        | 1,14  | 0,08205 | 1,74    |
| Deshidroepiandrosterona sulfato                   | hacia arriba        | 1,29  | 0,08210 | 1,74    |
| Ácido glicoquenodesoxicólico                      | hacia abajo         | 0,67  | 0,08647 | -1,72   |
| Ácido isopalmítico (C16:0)                        | hacia arriba        | 1,16  | 0,09486 | 1,68    |
| Isoleucina  | hacia arriba        | 1,12  | 0,09611 | 1,67    |
| Furoilglicina                                     | hacia abajo         | 0,63  | 0,09655 | -1,67   |

(continuación)

| Metabolito     | Dirección de cambio | Resultado ANOVA del carcinoma pancreático respecto al grupo sin cáncer (donantes de sangre, pancreatitis crónica y cirrosis hepática) |         |         |
|----------------|---------------------|---|---------|---------|
|                |                     | Factor de cambio estimado   | valor p | valor t |
| Manosamina     | hacia arriba        | 1,30  | 0,09902 | 1,65    |
| alfa-Tocoferol | hacia arriba        | 1,16  | 0,09961 | 1,65    |

**Tabla 4b:** Lista de biomarcadores identificados del análisis de lípidos para el cáncer de páncreas en comparación con el grupo sin cáncer (donantes de sangre, pancreatitis crónica y cirrosis hepática). Para las abreviaturas de las fracciones del análisis de lípidos, consulte la Tabla 2b.

5

| Metabolito                      | Dirección de cambio | Resultado ANOVA del carcinoma pancreático respecto al grupo sin cáncer (donantes de sangre, pancreatitis crónica y cirrosis hepática) |         |         |
|---------------------------------|---------------------|---|---------|---------|
|                                 |                     | Factor de cambio estimado   | valor p | valor t |
| SM_Esfingomielina (d18:1,C19:0) | hacia arriba        | 1,42  | 0,00000 | 6,47    |
| SM_Esfingomielina (d18:2,C18:1) | hacia arriba        | 1,70  | 0,00000 | 6,40    |
| SM_Esfingomielina (d18:2,C22:1) | hacia arriba        | 1,46  | 0,00000 | 6,27    |
| SM_Esfingomielina (d18:2,C20:1) | hacia arriba        | 1,63  | 0,00000 | 6,20    |
| SM_Esfingomielina (d18:2,C20:0) | hacia arriba        | 1,49  | 0,00000 | 6,14    |
| SM_Esfingomielina (d18:2,C19:0) | hacia arriba        | 1,62  | 0,00000 | 6,03    |
| SM_Esfingomielina (d18:2,C18:0) | hacia arriba        | 1,76  | 0,00000 | 5,96    |
| CER_Ceramida (d18:2,C20:0)      | hacia arriba        | 1,82  | 0,00000 | 5,96    |
| SM_Esfingomielina (d18:1,C20:0) | hacia arriba        | 1,48  | 0,00000 | 5,80    |
| CER_Ceramida (d18:1,C20:0)      | hacia arriba        | 1,73  | 0,00000 | 5,72    |
| SM_Esfingomielina (d18:2,C22:0) | hacia arriba        | 1,60  | 0,00000 | 5,61    |
| SM_Esfingomielina (d17:1,C18:0) | hacia arriba        | 1,57  | 0,00000 | 5,52    |
| CER_Ceramida (d18:2,C18:0)      | hacia arriba        | 1,80  | 0,00000 | 5,48    |
| SM_Esfingomielina (d17:1,C20:0) | hacia arriba        | 1,53  | 0,00000 | 5,42    |
| CER_Ceramida (d18:1,C18:0)      | hacia arriba        | 1,77  | 0,00000 | 5,35    |
| SM_Esfingomielina (d18:2,C21:0) | hacia arriba        | 1,50  | 0,00000 | 5,29    |
| SM_Esfingomielina (d18:2,C24:2) | hacia arriba        | 1,33  | 0,00000 | 5,26    |
| SM_Esfingomielina (d18:2,C23:1) | hacia arriba        | 1,41  | 0,00000 | 5,25    |
| SM_Esfingomielina (d18:1,C21:0) | hacia arriba        | 1,37  | 0,00000 | 5,18    |
| CER_Ceramida (d18:1,C21:0)      | hacia arriba        | 1,61  | 0,00000 | 5,08    |
| CER_Ceramida (d18:2,C22:0)      | hacia arriba        | 1,58  | 0,00000 | 4,92    |
| SM_Esfingomielina (d18:2,C24:1) | hacia arriba        | 1,52  | 0,00000 | 4,68    |
| CER_Ceramida (d16:1,C18:0)      | hacia arriba        | 1,64  | 0,00000 | 4,65    |
| SM_Esfingomielina (d18:1,C22:0) | hacia arriba        | 1,43  | 0,00001 | 4,55    |
| CER_Ceramida (d17:1,C22:0)      | hacia arriba        | 1,54  | 0,00001 | 4,53    |
| CER_Ceramida (d18:1,C22:0)      | hacia arriba        | 1,39  | 0,00001 | 4,50    |
| SM_Esfingomielina (d17:1,C22:0) | hacia arriba        | 1,39  | 0,00001 | 4,48    |
| CER_Ceramida (d17:1,C16:0)      | hacia arriba        | 1,45  | 0,00001 | 4,43    |
| SM_Esfingomielina (d17:1,C24:1) | hacia arriba        | 1,28  | 0,00002 | 4,36    |
| CER_Ceramida (d16:1,C20:0)      | hacia arriba        | 1,53  | 0,00002 | 4,34    |
| CER_Ceramida (d17:1,C24:1)      | hacia arriba        | 1,43  | 0,00002 | 4,30    |
| SM_Esfingomielina (d16:1,C20:0) | hacia arriba        | 1,57  | 0,00003 | 4,24    |

(continuación)

| Metabolito  | Dirección de cambio | Resultado ANOVA del carcinoma pancreático respecto al grupo sin cáncer (donantes de sangre, pancreatitis crónica y cirrosis hepática) |         |         |
|---|---------------------|---|---------|---------|
|   |                     | Factor de cambio estimado   | valor p | valor t |
| CER_Ceramida (d18:1,C22:1)                            | hacia arriba        | 1,53  | 0,00007 | 4,03    |
| CER_Ceramida (d18:2,C16:0)                            | hacia arriba        | 1,37  | 0,00009 | 3,99    |
| SM_Esfingomielina (d16:1,C18:1)                       | hacia arriba        | 1,41  | 0,00009 | 3,98    |
| SM_Esfingomielina (d18:2,C16:0)                       | hacia arriba        | 1,36  | 0,00013 | 3,88    |
| FFA_Ácido palmitoleico (C16:cis[9]1)                  | hacia abajo         | 0,58  | 0,00015 | -3,84   |
| CER_Ceramida (d18:2,C24:1)                            | hacia arriba        | 1,39  | 0,00016 | 3,82    |
| CER_Ceramida (d18:1,C23:1)                            | hacia arriba        | 1,40  | 0,00027 | 3,68    |
| CER_Ceramida (d18:1,C24:2)                            | hacia arriba        | 1,37  | 0,00036 | 3,61    |
| SM_Esfingomielina (d18:2,C24:0)                       | hacia arriba        | 1,23  | 0,00038 | 3,60    |
| SM_Esfingomielina (d17:1,C16:0)                       | hacia arriba        | 1,32  | 0,00038 | 3,59    |
| SM_Esfingomielina (d16:1,C18:0)                       | hacia arriba        | 1,30  | 0,00087 | 3,36    |
| SM_Esfingomielina (d16:1,C22:1)                       | hacia arriba        | 1,27  | 0,00090 | 3,35    |
| CER_Ceramida (d18:1,C24:1)                            | hacia arriba        | 1,26  | 0,00094 | 3,34    |
| SM_Esfingomielina (d18:2,C23:0)                       | hacia arriba        | 1,26  | 0,00095 | 3,34    |
| CER_Ceramida (d18:2,C24:0)                            | hacia arriba        | 1,38  | 0,00141 | 3,22    |
| CE_Éster de colesterol C20:4                          | hacia arriba        | 1,35  | 0,00271 | 3,02    |
| CER_Ceramida (d18:1,C16:0)                            | hacia arriba        | 1,28  | 0,00273 | 3,02    |
| TAG_Ácido gamma linoléico (C18:cis[6,9,12]3)          | hacia arriba        | 1,82  | 0,00314 | 2,98    |
| CER_Ceramida (d16:1,C22:0)                            | hacia arriba        | 1,35  | 0,00316 | 2,98    |
| Esfingosina-1-fosfato (d17:1)                         | hacia arriba        | 1,40  | 0,00330 | 2,97    |
| TAG_Ácido araquidónico (C20:cis[5,8,11,14]4)          | hacia arriba        | 1,49  | 0,00389 | 2,91    |
| CER_Ceramida (d18:2,C23:0)                            | hacia arriba        | 1,36  | 0,00390 | 2,91    |
| SM_Esfingomielina (d18:2,C14:0)                       | hacia arriba        | 1,23  | 0,00461 | 2,86    |
| SM_Esfingomielina (d17:1,C24:0)                       | hacia arriba        | 1,23  | 0,00502 | 2,83    |
| CER_Ceramida (d18:1,C14:0)                            | hacia arriba        | 1,24  | 0,00560 | 2,79    |
| TAG_Ácido linoleico (C18:cis[9,12]2)                  | hacia arriba        | 1,43  | 0,00613 | 2,76    |
| SM_Esfingomielina (d17:1,C23:0)                       | hacia arriba        | 1,35  | 0,00686 | 2,72    |
| CER_Ceramida (d16:1,C16:0)                            | hacia arriba        | 1,23  | 0,00816 | 2,66    |
| CE_Éster de colesterol C22:6                          | hacia arriba        | 1,31  | 0,00974 | 2,60    |
| FS_Colesterol, libre                                  | hacia arriba        | 1,19  | 0,01104 | 2,56    |
| PC_Ácido araquidónico (C20:cis[5,8,11,14]4)           | hacia arriba        | 1,31  | 0,01279 | 2,51    |
| PE_Ácido docosahexaenoico (C22:cis[4,7,10,13,16,19]6) | hacia arriba        | 1,38  | 0,01427 | 2,47    |
| PC_Ácido palmítico (C16:0)                            | hacia arriba        | 1,19  | 0,01488 | 2,45    |
| CER_Ceramida (d18:1,C24:0)                            | hacia arriba        | 1,18  | 0,01503 | 2,45    |
| SM_Esfingomielina (d16:1,C22:0)                       | hacia arriba        | 1,25  | 0,01518 | 2,44    |
| CER_Ceramida (d16:1,C24:1)                            | hacia arriba        | 1,22  | 0,01811 | 2,38    |
| FFA_Ácido cis-vacénico                                | hacia abajo         | 0,72  | 0,01903 | -2,36   |
| CER_Ceramida (d17:1,C24:0)                            | hacia arriba        | 1,28  | 0,01929 | 2,35    |

(continuación)

| Metabolito  | Dirección de cambio | Resultado ANOVA del carcinoma pancreático respecto al grupo sin cáncer (donantes de sangre, pancreatitis crónica y cirrosis hepática) |         |         |
|---|---------------------|---|---------|---------|
|   |                     | Factor de cambio estimado   | valor p | valor t |
| SM_Esfingomielina (d18:1,C16:0)                       | hacia arriba        | 1,06  | 0,02097 | 2,32    |
| PE_Ácido araquidónico (C20:cis[5,8,11,14]4)           | hacia arriba        | 1,29  | 0,02242 | 2,30    |
| PC_Ácido linoleico conjugado (C18:cis[9]trans[11]2)   | hacia arriba        | 1,66  | 0,02257 | 2,29    |
| SM_Esfingomielina (d18:1,C23:0)                       | hacia arriba        | 1,12  | 0,02326 | 2,28    |
| SM_Esfingomielina (d16:1,C21:0)                       | hacia arriba        | 1,24  | 0,02336 | 2,28    |
| SM_Esfingomielina (d18:1,C24:0)                       | hacia arriba        | 1,11  | 0,02410 | 2,27    |
| TAG_Ácido hexadecenoico (C16:trans[9]1)               | hacia arriba        | 1,51  | 0,02746 | 2,22    |
| PC_Ácido dihomo-gamma-linolénico (C20:cis[8,11,14]3)  | hacia arriba        | 1,25  | 0,03002 | 2,18    |
| PC_Ácido esteárico (C18:0)                            | hacia arriba        | 1,15  | 0,03337 | 2,14    |
| Esfingadienina-1-fosfato (d18:2)                      | hacia arriba        | 1,27  | 0,03389 | 2,13    |
| PI_Ácido araquidónico (C20:cis[5,8,11,14]4)           | hacia arriba        | 1,26  | 0,03429 | 2,13    |
| CER_Ceramida (d18:1,C23:0)                            | hacia arriba        | 1,18  | 0,03517 | 2,12    |
| TAG_Ácido dihomo-gamma-linolénico (C20:cis[8,11,14]3) | hacia arriba        | 1,52  | 0,03869 | 2,08    |
| FFA_Ácido palmítico (C16:0)                           | hacia abajo         | 0,83  | 0,03943 | -2,07   |
| SM_Esfingomielina (d16:1,C24:1)                       | hacia arriba        | 1,15  | 0,03947 | 2,07    |
| PE_Ácido esteárico (C18:0)                            | hacia arriba        | 1,21  | 0,04116 | 2,05    |
| SM_Esfingomielina (d18:1,C14:0)                       | hacia arriba        | 1,16  | 0,04187 | 2,04    |
| DAG_Ácido palmítico (C16:0)                           | hacia abajo         | 0,61  | 0,04809 | -1,99   |
| CE_Éster de colesterol C16:1                          | hacia abajo         | 0,83  | 0,04869 | -1,98   |
| LPC_Ácido araquidónico (C20:cis[5,8,11,14]4)          | hacia arriba        | 1,56  | 0,05164 | 1,95    |
| CER_Ceramida (d17:1,C23:0)                            | hacia arriba        | 1,23  | 0,05520 | 1,93    |
| CE_Éster de colesterol C14:1                          | hacia abajo         | 0,82  | 0,08528 | -1,73   |
| PC_Ácido linoleico (C18:cis[9,12]2)                   | hacia arriba        | 1,18  | 0,09492 | 1,68    |
| FFA_Ácido miristoleico (C14:cis[9]1)                  | hacia abajo         | 0,66  | 0,09529 | -1,67   |
| FFA_Ácido oleico (C18:cis[9]1)                        | hacia abajo         | 0,82  | 0,09792 | -1,66   |

**Ejemplo 3: Análisis de metabolitos séricos**

Las muestras de suero se obtuvieron de los pacientes descritos en los Ejemplos 1 mencionados anteriormente. Las muestras se trataron previamente, se analizaron por MS como se describe en el Ejemplo 1 y se evaluaron estadísticamente esencialmente como se describe en los Ejemplos 1 y 2 anteriores.

5

Los factores de cambio estimados, los valores de t y p encontrados para los biomarcadores de metabolitos en las muestras de suero fueron esencialmente como se describe en cualquiera de las Tablas 2a, 2b, 3a, 3b, 4a o 4b y el factor de cambio estimado, dirección de cambio (es decir, regulación hacia arriba o hacia abajo) y los valores de significancia podrían, por lo tanto, confirmarse esencialmente para otro tipo de muestra.

**10 Ejemplo 4: Análisis y evaluación de otras muestras de plasma**

Se recogieron también muestras de plasma de un segundo centro de 80 pacientes con adenocarcinoma pancreático y 80 pacientes con pancreatitis crónica. Los pacientes fueron emparejados por edad, sexo e IMC. El plasma se



preparó y analizó por MS como se describe en el ejemplo 1 y se evaluó estadísticamente como se describe en la Tabla 5. Las abreviaturas de las clases de lípidos son como se describen en la Tabla 2b.

**Tabla 5:** Estrategias de identificación adicionales de los biomarcadores candidatos a partir del plasma de la matriz o del plasma-suero mixto de la matriz

| Parámetros estadísticos del modelo ANOVA |  |  |
|--|--|--|
| Factor de cambio estimado                | Relación del factor de cambio de carcinoma pancreático respecto a los donantes de sangre (PAC 1), controles críticos (cirrosis hepática y pancreatitis, PAC 2), pancreatitis crónica (PAC 2A) o cirrosis hepática (PAC 2B), estimado a partir del ANOVA en relaciones transformadas en log 10 con la edad, el IMC, el almacenamiento y el sexo como efectos fijos. |  |
|  | Los modelos ANOVA aplicados a los datos para generar los resultados que se muestran en las Tablas 21-32 incluyen adicionalmente "centro" como efecto fijo.   |  |
| valor t                                  | El valor t de ANOVA como se describe para el "factor de cambio estimado", los valores t dan un cambio relativo en unidades de desviación estándar. Los valores t negativos indican disminuciones, los positivos indican incrementos  |  |
| valor p                                  | El valor p de ANOVA como se describe para el "factor de cambio estimado", calculado a partir del valor t teniendo en cuenta los grados de libertad y la prueba bilateral en consideración  |  |

5 **Tabla 6:** Lista de todos los biomarcadores identificados en plasma del centro 2 para el cáncer de páncreas respecto a la pancreatitis (PAC 2A).

| Metabolito                                       | Dirección de cambio | Resultado ANOVA del cáncer de páncreas respecto a la pancreatitis (plasma) |         |         |
|--|---------------------|--|---------|---------|
|  |                     | Factor de cambio estimado  | valor p | valor t |
| Éster de colesterol C18:4                        | hacia abajo         | 0,41   | 0,00002 | -4,40   |
| alfa-Cetoglutarato                               | hacia arriba        | 1,82   | 0,00003 | 4,32    |
| Lisofosfatidilcolina (C18:2)                     | hacia abajo         | 0,66   | 0,00007 | -4,09   |
| Alanina  | hacia abajo         | 0,76   | 0,00019 | -3,83   |
| Lisofosfatidiletanolamina (C22:5)                | hacia abajo         | 0,77   | 0,00028 | -3,72   |
| Ácido glicocólico                                | hacia arriba        | 6,15   | 0,00035 | 3,66    |
| Ceramida (d16:1,C24:0)                           | hacia abajo         | 0,61   | 0,00039 | -3,63   |
| Sorbitol   | hacia abajo         | 0,55   | 0,00040 | -3,63   |
| Éster de colesterol C18:3                        | hacia abajo         | 0,72   | 0,00042 | -3,60   |
| Propionilcarnitina                               | hacia abajo         | 0,69   | 0,00053 | -3,54   |
| Éster de colesterol C14:0                        | hacia abajo         | 0,74   | 0,00064 | -3,49   |
| Ácido tauroquenodesoxicólico                     | hacia arriba        | 5,08   | 0,00098 | 3,36    |
| Ácido pipercolico                                | hacia abajo         | 0,74   | 0,00109 | -3,33   |
| Éster de colesterol C20:5                        | hacia abajo         | 0,70   | 0,00154 | -3,22   |
| Glutamina  | hacia abajo         | 0,74   | 0,00245 | -3,08   |
| Fosfatidilcolina (C16:0,C22:6)                   | hacia arriba        | 1,07   | 0,00255 | 3,07    |
| LPC_Ácido linoleico (C18:cis[9,12]2)             | hacia abajo         | 0,59   | 0,00358 | -2,96   |
| TAG_Ácido eicosanoico (C20:0)                    | hacia abajo         | 0,46   | 0,00425 | -2,90   |
| Éster de colesterol C12:0                        | hacia abajo         | 0,57   | 0,00533 | -2,83   |
| Éster de colesterol C16:2                        | hacia abajo         | 0,74   | 0,00561 | -2,81   |
| Ácido eicosapentaenoico (C20:cis[5,8,11,14,17]5) | hacia abajo         | 0,68   | 0,00648 | -2,76   |
| Éster de colesterol C20:3                        | hacia abajo         | 0,79   | 0,00803 | -2,69   |
| Biliverdina                                      | hacia arriba        | 1,69   | 0,00815 | 2,68    |

(continuación)

| Metabolito   | Dirección de cambio | Resultado ANOVA del cáncer de páncreas respecto a la pancreatitis (plasma) |         |         |
|--|---------------------|--|---------|---------|
|  |                     | Factor de cambio estimado  | valor p | valor t |
| Lisofosfatidilcolina (C18:1)                         | hacia abajo         | 0,88   | 0,00925 | -2,64   |
| LPC_Ácido oleico (C18:cis[9]1)                       | hacia abajo         | 0,44   | 0,01217 | -2,54   |
| Éster de colesterilo C18:0                           | hacia abajo         | 0,76   | 0,01493 | -2,46   |
| Lisofosfatidilcolina (C20:4)                         | hacia abajo         | 0,84   | 0,01637 | -2,43   |
| 5-Oxoprolina   | hacia abajo         | 0,90   | 0,01660 | -2,42   |
| Ceramida (d16:1,C23:0)                               | hacia abajo         | 0,72   | 0,02356 | -2,29   |
| Esfingomielina (d18:0,C16:0)                         | hacia arriba        | 1,23   | 0,02497 | 2,26    |
| Esfingosina-1-fosfato (d18:0)                        | hacia abajo         | 0,79   | 0,02587 | -2,25   |
| LPC_Ácido palmítico (C16:0)                          | hacia abajo         | 0,72   | 0,03048 | -2,18   |
| Fosfatidilcolina (C16:0,C20:5)                       | hacia abajo         | 0,90   | 0,03238 | -2,16   |
| PE_Ácido docosapentaenoico (C22:cis[7,10,13,16,19]5) | hacia abajo         | 0,50   | 0,03359 | -2,14   |
| PC_Ácido gamma linolénico (C18:cis[6,9,12]3)         | hacia abajo         | 0,52   | 0,03828 | -2,09   |
| Éster de colesterilo C22:5                           | hacia abajo         | 0,87   | 0,03897 | -2,08   |
| LPC_Ácido esteárico (C18:0)                          | hacia abajo         | 0,80   | 0,04535 | -2,02   |
| Glicina  | hacia abajo         | 0,88   | 0,04614 | -2,01   |
| Glicerato  | hacia abajo         | 0,86   | 0,05974 | -1,90   |
| PC_Ácido eicosapentaenoico (C20:cis[5,8,11,14,17]5)  | hacia abajo         | 0,78   | 0,06030 | -1,89   |
| Valina   | hacia abajo         | 0,89   | 0,07659 | -1,78   |
| Ácido erúxico (C22:cis[13]1)                         | hacia arriba        | 1,10   | 0,09018 | 1,71    |
| Ácido indol-3-láctico                                | hacia abajo         | 0,85   | 0,09824 | -1,66   |
| Leucina  | hacia abajo         | 0,87   | 0,09946 | -1,66   |
| Colina   | hacia abajo         | 0,89   | 0,10621 | -1,63   |
| Glicolato  | hacia abajo         | 0,90   | 0,10882 | -1,61   |
| Lisofosfatidilcolina (C18:0)                         | hacia abajo         | 0,88   | 0,11067 | -1,60   |
| Quinunerina  | hacia arriba        | 1,16   | 0,11598 | 1,58    |
| Esfingomielina (d18:1,C16:0)                         | hacia arriba        | 1,06   | 0,11812 | 1,57    |
| Triptófano   | hacia abajo         | 0,86   | 0,12938 | -1,52   |
| Esfingomielina (d16:1,C24:0)                         | hacia abajo         | 0,84   | 0,13019 | -1,52   |
| Carnosina  | hacia abajo         | 0,61   | 0,14021 | -1,49   |
| TAG_Ácido miristoleico (C14:cis[9]1)                 | hacia abajo         | 0,62   | 0,14311 | -1,47   |
| Ácido quinurénico                                    | hacia arriba        | 1,29   | 0,14554 | 1,46    |
| Cetoleucina  | hacia abajo         | 0,83   | 0,14665 | -1,46   |
| 2-Metilserina  | hacia abajo         | 0,89   | 0,14788 | -1,45   |
| PE_Ácido linoleico (C18:cis[9,12]2)                  | hacia abajo         | 0,86   | 0,14813 | -1,45   |
| Lisina   | hacia abajo         | 0,92   | 0,18402 | -1,33   |
| Ácido 5-Hidroxi-3-indoleacético (5-HIAA)             | hacia arriba        | 1,17   | 0,19486 | 1,30    |

**Tabla 7:** Lista de biomarcadores regulados al alza en plasma identificados en el centro 2 para el cáncer de páncreas respecto a la pancreatitis

| Metabolito                               | Dirección de cambio | Resultado ANOVA del cáncer de páncreas respecto a la pancreatitis (plasma) |         |         |
|--|---------------------|--|---------|---------|
|  |                     | Factor de cambio estimado  | valor p | valor t |
| alfa-Cetoglutarato                       | hacia arriba        | 1,82   | 0,00003 | 4,32    |
| Ácido glicocólico                        | hacia arriba        | 6,15   | 0,00035 | 3,66    |
| Ácido tauroquenodesoxicólico             | hacia arriba        | 5,08   | 0,00098 | 3,36    |
| Fosfatidilcolina (C16:0,C22:6)           | hacia arriba        | 1,07   | 0,00255 | 3,07    |
| Biliverdina                              | hacia arriba        | 1,69   | 0,00815 | 2,68    |
| Esfingomielina (d18:0,C16:0)             | hacia arriba        | 1,23   | 0,02497 | 2,26    |
| Ácido erúxico (C22:cis[13]1)             | hacia arriba        | 1,10   | 0,09018 | 1,71    |
| Quinunerina                              | hacia arriba        | 1,16   | 0,11598 | 1,58    |
| Esfingomielina (d18:1,C16:0)             | hacia arriba        | 1,06   | 0,11812 | 1,57    |
| Ácido quinurénico                        | hacia arriba        | 1,29   | 0,14554 | 1,46    |
| Ácido 5-Hidroxi-3-indoleacético (5-HIAA) | hacia arriba        | 1,17   | 0,19486 | 1,30    |

**Tabla 8:** Lista de biomarcadores regulados a la baja identificados en plasma del centro 2 para el cáncer de páncreas con respecto a la pancreatitis

5

| Metabolito                                       | Dirección de cambio | Resultado ANOVA del cáncer de páncreas respecto a la pancreatitis (plasma) |         |         |
|--|---------------------|--|---------|---------|
|  |                     | Factor de cambio estimado  | valor p | valor t |
| Éster de colesterol C18:4                        | hacia abajo         | 0,41   | 0,00002 | -4,40   |
| Lisofosfatidilcolina (C18:2)                     | hacia abajo         | 0,66   | 0,00007 | -4,09   |
| Alanina  | hacia abajo         | 0,76   | 0,00019 | -3,83   |
| Lisofosfatidiletanolamina (C22:5)                | hacia abajo         | 0,77   | 0,00028 | -3,72   |
| Ceramida (d16:1,C24:0)                           | hacia abajo         | 0,61   | 0,00039 | -3,63   |
| Sorbitol   | hacia abajo         | 0,55   | 0,00040 | -3,63   |
| Éster de colesterol C18:3                        | hacia abajo         | 0,72   | 0,00042 | -3,60   |
| Propionilcarnitina                               | hacia abajo         | 0,69   | 0,00053 | -3,54   |
| Éster de colesterol C14:0                        | hacia abajo         | 0,74   | 0,00064 | -3,49   |
| Ácido piperólico                                 | hacia abajo         | 0,74   | 0,00109 | -3,33   |
| Éster de colesterol C20:5                        | hacia abajo         | 0,70   | 0,00154 | -3,22   |
| Glutamina  | hacia abajo         | 0,74   | 0,00245 | -3,08   |
| LPC_Ácido linoleico (C18:cis[9,12]2)             | hacia abajo         | 0,59   | 0,00358 | -2,96   |
| TAG_Ácido eicosanoico (C20:0)                    | hacia abajo         | 0,46   | 0,00425 | -2,90   |
| Éster de colesterol C12:0                        | hacia abajo         | 0,57   | 0,00533 | -2,83   |
| Éster de colesterol C16:2                        | hacia abajo         | 0,74   | 0,00561 | -2,81   |
| Ácido eicosapentaenoico (C20:cis[5,8,11,14,17]5) | hacia abajo         | 0,68   | 0,00648 | -2,76   |
| Éster de colesterol C20:3                        | hacia abajo         | 0,79   | 0,00803 | -2,69   |
| Lisofosfatidilcolina (C18:1)                     | hacia abajo         | 0,88   | 0,00925 | -2,64   |
| LPC_Ácido oleico (C18:cis[9]1)                   | hacia abajo         | 0,44   | 0,01217 | -2,54   |
| Éster de colesterol C18:0                        | hacia abajo         | 0,76   | 0,01493 | -2,46   |

(continuación)

| Metabolito   | Dirección de cambio | Resultado ANOVA del cáncer de páncreas respecto a la pancreatitis (plasma) |         |         |
|--|---------------------|--|---------|---------|
|  |                     | Factor de cambio estimado  | valor p | valor t |
| Lisofosfatidilcolina (C20:4)                         | hacia abajo         | 0,84   | 0,01637 | -2,43   |
| 5-Oxoprolina   | hacia abajo         | 0,90   | 0,01660 | -2,42   |
| Ceramida (d16:1,C23:0)                               | hacia abajo         | 0,72   | 0,02356 | -2,29   |
| Esfingosina-1-fosfato (d18:0)                        | hacia abajo         | 0,79   | 0,02587 | -2,25   |
| LPC_Ácido palmítico (C16:0)                          | hacia abajo         | 0,72   | 0,03048 | -2,18   |
| Fosfatidilcolina (C16:0,C20:5)                       | hacia abajo         | 0,90   | 0,03238 | -2,16   |
| PE_Ácido docosapentaenoico (C22:cis[7,10,13,16,19]5) | hacia abajo         | 0,50   | 0,03359 | -2,14   |
| PC_Ácido gamma linolénico (C18:cis[6,9,12]3)         | hacia abajo         | 0,52   | 0,03828 | -2,09   |
| Éster de colestero C22:5                             | hacia abajo         | 0,87   | 0,03897 | -2,08   |
| LPC_Ácido esteárico (C18:0)                          | hacia abajo         | 0,80   | 0,04535 | -2,02   |
| Glicina  | hacia abajo         | 0,88   | 0,04614 | -2,01   |
| Glicerato  | hacia abajo         | 0,86   | 0,05974 | -1,90   |
| PC_Ácido eicosapentaenoico (C20:cis[5,8,11,14,17]5)  | hacia abajo         | 0,78   | 0,06030 | -1,89   |
| Valina   | hacia abajo         | 0,89   | 0,07659 | -1,78   |
| Ácido indol-3-láctico                                | hacia abajo         | 0,85   | 0,09824 | -1,66   |
| Leucina  | hacia abajo         | 0,87   | 0,09946 | -1,66   |
| Colina   | hacia abajo         | 0,89   | 0,10621 | -1,63   |
| Glicolato  | hacia abajo         | 0,90   | 0,10882 | -1,61   |
| Lisofosfatidilcolina (C18:0)                         | hacia abajo         | 0,88   | 0,11067 | -1,60   |
| Triptófano   | hacia abajo         | 0,86   | 0,12938 | -1,52   |
| Esfingomielina (d16:1,C24:0)                         | hacia abajo         | 0,84   | 0,13019 | -1,52   |
| Carnosina  | hacia abajo         | 0,61   | 0,14021 | -1,49   |
| TAG_Ácido miristoleico (C14:cis[9]1)                 | hacia abajo         | 0,62   | 0,14311 | -1,47   |
| Cetoleucina  | hacia abajo         | 0,83   | 0,14665 | -1,46   |
| 2-Metilserina  | hacia abajo         | 0,89   | 0,14788 | -1,45   |
| PE_Ácido linoleico (C18:cis[9,12]2)                  | hacia abajo         | 0,86   | 0,14813 | -1,45   |
| Lisina   | hacia abajo         | 0,92   | 0,18402 | -1,33   |

5 **Tabla 9:** Lista de todos los biomarcadores identificados en suero para el cáncer de páncreas respecto a voluntarios sanos (donantes de sangre (PAC 1))

| Metabolito  | Dirección de cambio | Resultado ANOVA del cáncer de páncreas respecto a donantes sanos (suero) |             |         |
|---|---------------------|--|-------------|---------|
|   |                     | Factor de cambio estimado  | valor p     | valor t |
| Éster de colestero C22:4                            | hacia arriba        | 2,28   | 0,000000007 | 6,17    |
| Éster de colestero C22:5                            | hacia arriba        | 1,77   | 0,00002     | 4,41    |
| PC_Ácido docosapentaenoico (C22:cis[4,7,10,13,16]5) | hacia arriba        | 5,46   | 0,00003     | 4,30    |
| Éster de colestero C20:3                            | hacia arriba        | 1,85   | 0,00007     | 4,09    |
| Fructosa  | hacia arriba        | 3,37   | 0,00015     | 3,89    |

(continuación)

| Metabolito   | Dirección de cambio | Resultado ANOVA del cáncer de páncreas respecto a donantes sanos (suero) |         |         |
|--|---------------------|--|---------|---------|
|  |                     | Factor de cambio estimado  | valor p | valor t |
| 2-Metilserina  | hacia arriba        | 1,57   | 0,00016 | 3,87    |
| Ácido hipúrico   | hacia abajo         | 0,28   | 0,00096 | -3,37   |
| TAG_Ácido docosapentaenoico (C22:cis[4,7,10,13,16]5)   | hacia arriba        | 5,06   | 0,00103 | 3,35    |
| PC_Ácido oleico (C18:cis[9]1)                          | hacia arriba        | 1,80   | 0,00105 | 3,35    |
| Triptófano   | hacia arriba        | 1,55   | 0,00117 | 3,31    |
| Pregnenolona sulfato                                   | hacia arriba        | 2,51   | 0,00128 | 3,28    |
| Esfingosina-1-fosfato (d16:1)                          | hacia arriba        | 2,97   | 0,00138 | 3,29    |
| Ácido docosapentaenoico (C22:cis[7,10,13,16,19]5)      | hacia arriba        | 1,65   | 0,00161 | 3,21    |
| Ácido galactónico                                      | hacia arriba        | 2,17   | 0,00193 | 3,17    |
| Éster de colesterol C20:2                              | hacia arriba        | 1,44   | 0,00213 | 3,13    |
| Esfingomielina (d18:0,C16:0)                           | hacia arriba        | 1,54   | 0,00244 | 3,09    |
| FFA_Ácido docosapentaenoico (C22:cis[7,10,13,16,19]5)  | hacia arriba        | 4,45   | 0,00274 | 3,05    |
| LPC_Ácido palmítico (C16:0)                            | hacia arriba        | 1,53   | 0,00330 | 2,99    |
| Ácido cólico   | hacia arriba        | 6,70   | 0,00344 | 2,98    |
| PC_Ácido palmitoleico (C16:cis[9]1)                    | hacia arriba        | 2,30   | 0,00432 | 2,90    |
| Éster de colesterol C16:0                              | hacia arriba        | 1,41   | 0,00501 | 2,85    |
| Éster de colesterol C16:2                              | hacia arriba        | 1,50   | 0,01098 | 2,58    |
| Succinato  | hacia arriba        | 1,40   | 0,01116 | 2,57    |
| TAG_Ácido docosapentaenoico (C22:cis[7,10,13,16,19]5)  | hacia arriba        | 3,30   | 0,01147 | 2,56    |
| Ácido glicocólico                                      | hacia arriba        | 5,12   | 0,01313 | 2,51    |
| PI_Ácido oleico (C18:cis[9]1)                          | hacia arriba        | 2,99   | 0,01416 | 2,49    |
| Ceramida (d18:1,C24:0)                                 | hacia arriba        | 1,56   | 0,01460 | 2,47    |
| Esfingomielina (d18:1,C16:0)                           | hacia arriba        | 1,18   | 0,01483 | 2,46    |
| LPC_Ácido esteárico (C18:0)                            | hacia arriba        | 1,43   | 0,01678 | 2,42    |
| FFA_Ácido docosahexaenoico (C22:cis[4,7,10,13,16,19]6) | hacia arriba        | 2,26   | 0,01731 | 2,41    |
| Éster de colesterol C18:3                              | hacia arriba        | 1,46   | 0,02156 | 2,33    |
| FFA_Ácido eicosenoico (C20:cis[11]1)                   | hacia arriba        | 2,93   | 0,02789 | 2,22    |
| Ácido quinurénico                                      | hacia arriba        | 1,97   | 0,02902 | 2,21    |
| Lisofosfatidilcolina (C18:0)                           | hacia arriba        | 1,28   | 0,03372 | 2,14    |
| Lisofosfatidilcolina (C20:4)                           | hacia arriba        | 1,24   | 0,03800 | 2,09    |
| Biliverdina  | hacia arriba        | 1,63   | 0,04156 | 2,06    |
| TAG_Ácido docosahexaenoico (C22:cis[4,7,10,13,16,19]6) | hacia arriba        | 2,85   | 0,04507 | 2,02    |
| PC_Ácido eicosenoico (C20:cis[11]1)                    | hacia arriba        | 2,19   | 0,04666 | 2,01    |
| Lisofosfatidilcolina (C18:2)                           | hacia abajo         | 0,75   | 0,04847 | -1,99   |
| Ácido esteárico (C18:0)                                | hacia arriba        | 1,40   | 0,04893 | 1,99    |
| TAG_Ácido palmitoleico (C16:cis[9]1)                   | hacia arriba        | 1,67   | 0,05722 | 1,92    |

(continuación)

| Metabolito   | Dirección de cambio | Resultado ANOVA del cáncer de páncreas respecto a donantes sanos (suero) |         |         |
|--|---------------------|--|---------|---------|
|  |                     | Factor de cambio estimado  | valor p | valor t |
| Ácido tauroquenodesoxicólico                         | hacia arriba        | 2,93   | 0,06746 | 1,84    |
| Quinunerina  | hacia arriba        | 1,25   | 0,07061 | 1,82    |
| Ácido heptadecenoico (C17:cis[10]1)                  | hacia arriba        | 1,38   | 0,07317 | 1,80    |
| Glucosa-1-fosfato                                    | hacia abajo         | 0,58   | 0,07424 | -1,80   |
| LPC_Ácido oleico (C18:cis[9]1)                       | hacia arriba        | 1,59   | 0,08184 | 1,75    |
| Ácido 5-Hidroxi-3-indoleacético (5-HIAA)             | hacia arriba        | 1,39   | 0,08376 | 1,74    |
| Éster de colestero C18:2                             | hacia arriba        | 1,26   | 0,08377 | 1,74    |
| Lisofosfatidilcolina (C18:1)                         | hacia arriba        | 1,20   | 0,08784 | 1,72    |
| TAG_Ácido eicosadienoico (C20:cis[11,14]2)           | hacia arriba        | 2,08   | 0,09012 | 1,71    |
| Lisofosfatidilcolina (C16:0)                         | hacia arriba        | 1,13   | 0,09367 | 1,69    |
| Prolina betaína                                      | hacia arriba        | 2,01   | 0,10504 | 1,63    |
| PC_Ácido gamma linolénico (C18:cis[6,9,12]3)         | hacia arriba        | 2,17   | 0,11216 | 1,60    |
| Glucosamina  | hacia arriba        | 1,64   | 0,12655 | 1,54    |
| TAG_Ácido eicosapentaenoico (C20:cis[5,8,11,14,17]5) | hacia arriba        | 2,21   | 0,13027 | 1,52    |
| LPC_Ácido linoleico (C18:cis[9,12]2)                 | hacia abajo         | 0,56   | 0,14564 | -1,46   |
| Éster de colestero C15:0                             | hacia arriba        | 1,27   | 0,14612 | 1,46    |
| PE_Ácido oleico (C18:cis[9]1)                        | hacia arriba        | 1,77   | 0,16835 | 1,39    |
| Fosfatidilcolina (C16:0,C22:6)                       | hacia arriba        | 1,14   | 0,16876 | 1,38    |
| Ácido erúxico (C22:cis[13]1)                         | hacia arriba        | 1,11   | 0,18298 | 1,34    |
| DAG_Ácido oleico (C18:cis[9]1)                       | hacia arriba        | 2,55   | 0,19062 | 1,32    |
| Lisofosfatidilcolina (C17:0)                         | hacia arriba        | 1,24   | 0,19156 | 1,31    |
| Fosfatidilcolina (C18:1,C18:2)                       | hacia arriba        | 1,08   | 0,19555 | 1,30    |
| Esfingomielina (d16:1,C24:0)                         | hacia arriba        | 1,29   | 0,19802 | 1,29    |
| Trimetilamina-N-óxido (TMAO)                         | hacia abajo         | 0,57   | 0,19802 | -1,29   |

**Tabla 10:** Lista de biomarcadores regulados al alza identificados en suero para el cáncer de páncreas respecto a voluntarios sanos (donantes de sangre)

| Metabolito  | Dirección de cambio | Resultado ANOVA del cáncer de páncreas respecto a voluntarios sanos (suero) |             |         |
|---|---------------------|---|-------------|---------|
|   |                     | Factor de cambio estimado   | valor p     | valor t |
| Éster de colestero C22:4                            | hacia arriba        | 2,28  | 0,000000007 | 6,17    |
| Éster de colestero C22:5                            | hacia arriba        | 1,77  | 0,00002     | 4,41    |
| PC_Ácido docosapentaenoico (C22:cis[4,7,10,13,16]5) | hacia arriba        | 5,46  | 0,00003     | 4,30    |
| Éster de colestero C20:3                            | hacia arriba        | 1,85  | 0,00007     | 4,09    |
| Fructosa  | hacia arriba        | 3,37  | 0,00015     | 3,89    |
| 2-Metilserina                                       | hacia arriba        | 1,57  | 0,00016     | 3,87    |
| TAG_Ácido docosapentaenoico                         | hacia arriba        | 5,06  | 0,00103     | 3,35    |

(continuación)

| Metabolito   | Dirección de cambio | Resultado ANOVA del cáncer de páncreas respecto a voluntarios sanos (suero) |             |         |
|--|---------------------|---|-------------|---------|
|  |                     | Factor de cambio estimado   | valor p     | valor t |
| (C22:cis[4,7,10,13,16]5)                               |                     |   |             |         |
| Éster de colesterol C22:4                              | hacia arriba        | 2,28  | 0,000000007 | 6,17    |
| Éster de colesterol C22:5                              | hacia arriba        | 1,77  | 0,00002     | 4,41    |
| PC_Ácido docosapentaenoico (C22:cis[4,7,10,13,16]5)    | hacia arriba        | 5,46  | 0,00003     | 4,30    |
| Éster de colesterol C20:3                              | hacia arriba        | 1,85  | 0,00007     | 4,09    |
| Fructosa   | hacia arriba        | 3,37  | 0,00015     | 3,89    |
| 2-Metilserina  | hacia arriba        | 1,57  | 0,00016     | 3,87    |
| TAG_Ácido docosapentaenoico (C22:cis[4,7,10,13,16]5)   | hacia arriba        | 5,06  | 0,00103     | 3,35    |
| PC_Ácido oleico (C18:cis[9]1)                          | hacia arriba        | 1,80  | 0,00105     | 3,35    |
| Triptófano   | hacia arriba        | 1,55  | 0,00117     | 3,31    |
| Pregnenolona sulfato                                   | hacia arriba        | 2,51  | 0,00128     | 3,28    |
| Esfingosina-1-fosfato (d16:1)                          | hacia arriba        | 2,97  | 0,00138     | 3,29    |
| Ácido docosapentaenoico (C22:cis[7,10,13,16,19]5)      | hacia arriba        | 1,65  | 0,00161     | 3,21    |
| Ácido galactónico                                      | hacia arriba        | 2,17  | 0,00193     | 3,17    |
| Éster de colesterol C20:2                              | hacia arriba        | 1,44  | 0,00213     | 3,13    |
| Esfingomielina (d18:0,C16:0)                           | hacia arriba        | 1,54  | 0,00244     | 3,09    |
| FFA_Ácido docosapentaenoico (C22:cis[7,10,13,16,19]5)  | hacia arriba        | 4,45  | 0,00274     | 3,05    |
| LPC_Ácido palmítico (C16:0)                            | hacia arriba        | 1,53  | 0,00330     | 2,99    |
| Ácido cólico   | hacia arriba        | 6,70  | 0,00344     | 2,98    |
| PC_Ácido palmitoleico (C16:cis[9]1)                    | hacia arriba        | 2,30  | 0,00432     | 2,90    |
| Éster de colesterol C16:0                              | hacia arriba        | 1,41  | 0,00501     | 2,85    |
| Éster de colesterol C16:2                              | hacia arriba        | 1,50  | 0,01098     | 2,58    |
| Succinato  | hacia arriba        | 1,40  | 0,01116     | 2,57    |
| TAG_Ácido docosapentaenoico (C22:cis[7,10,13,16,19]5)  | hacia arriba        | 3,30  | 0,01147     | 2,56    |
| Ácido glicocólico                                      | hacia arriba        | 5,12  | 0,01313     | 2,51    |
| PI_Ácido oleico (C18:cis[9]1)                          | hacia arriba        | 2,99  | 0,01416     | 2,49    |
| Ceramida (d18:1,C24:0)                                 | hacia arriba        | 1,56  | 0,01460     | 2,47    |
| Esfingomielina (d18:1,C16:0)                           | hacia arriba        | 1,18  | 0,01483     | 2,46    |
| LPC_Ácido esteárico (C18:0)                            | hacia arriba        | 1,43  | 0,01678     | 2,42    |
| FFA_Ácido docosahexaenoico (C22:cis[4,7,10,13,16,19]6) | hacia arriba        | 2,26  | 0,01731     | 2,41    |
| Éster de colesterol C18:3                              | hacia arriba        | 1,46  | 0,02156     | 2,33    |
| FFA_Ácido eicosenoico (C20:cis[11]1)                   | hacia arriba        | 2,93  | 0,02789     | 2,22    |
| Ácido quinurénico                                      | hacia arriba        | 1,97  | 0,02902     | 2,21    |
| Lisofosfatidilcolina (C18:0)                           | hacia arriba        | 1,28  | 0,03372     | 2,14    |
| Lisofosfatidilcolina (C20:4)                           | hacia arriba        | 1,24  | 0,03800     | 2,09    |
| Biliverdina  | hacia arriba        | 1,63  | 0,04156     | 2,06    |

(continuación)

| Metabolito   | Dirección de cambio | Resultado ANOVA del cáncer de páncreas respecto a voluntarios sanos (suero) |         |         |
|--|---------------------|---|---------|---------|
|  |                     | Factor de cambio estimado   | valor p | valor t |
| TAG_Ácido docosahexaenoico (C22:cis[4,7,10,13,16,19]6) | hacia arriba        | 2,85  | 0,04507 | 2,02    |
| PC_Ácido eicosenoico (C20:cis[11]1)                    | hacia arriba        | 2,19  | 0,04666 | 2,01    |
| Ácido esteárico (C18:0)                                | hacia arriba        | 1,40  | 0,04893 | 1,99    |
| TAG_Ácido palmitoleico (C16:cis[9]1)                   | hacia arriba        | 1,67  | 0,05722 | 1,92    |
| Ácido tauroquenodesoxicólico                           | hacia arriba        | 2,93  | 0,06746 | 1,84    |
| Quinunerina  | hacia arriba        | 1,25  | 0,07061 | 1,82    |
| Ácido heptadecenoico (C17:cis[10]1)                    | hacia arriba        | 1,38  | 0,07317 | 1,80    |
| LPC_Ácido oleico (C18:cis[9]1)                         | hacia arriba        | 1,59  | 0,08184 | 1,75    |
| Ácido 5-Hidroxi-3-indoleacético (5-HIAA)               | hacia arriba        | 1,39  | 0,08376 | 1,74    |
| Éster de colestero C18:2                               | hacia arriba        | 1,26  | 0,08377 | 1,74    |
| Lisofosfatidilcolina (C18:1)                           | hacia arriba        | 1,20  | 0,08784 | 1,72    |
| TAG_Ácido eicosadienoico (C20:cis[11,14]2)             | hacia arriba        | 2,08  | 0,09012 | 1,71    |
| Lisofosfatidilcolina (C16:0)                           | hacia arriba        | 1,13  | 0,09367 | 1,69    |
| Prolina betaína  | hacia arriba        | 2,01  | 0,10504 | 1,63    |
| PC_Ácido gamma linolénico (C18:cis[6,9,12]3)           | hacia arriba        | 2,17  | 0,11216 | 1,60    |
| Glucosamina  | hacia arriba        | 1,64  | 0,12655 | 1,54    |
| TAG_Ácido eicosapentaenoico (C20:cis[5,8,11,14,17]5)   | hacia arriba        | 2,21  | 0,13027 | 1,52    |
| Éster de colestero C15:0                               | hacia arriba        | 1,27  | 0,14612 | 1,46    |
| PE_Ácido oleico (C18:cis[9]1)                          | hacia arriba        | 1,77  | 0,16835 | 1,39    |
| Fosfatidilcolina (C16:0,C22:6)                         | hacia arriba        | 1,14  | 0,16876 | 1,38    |
| Ácido erúcico (C22:cis[13]1)                           | hacia arriba        | 1,11  | 0,18298 | 1,34    |
| DAG_Ácido oleico (C18:cis[9]1)                         | hacia arriba        | 2,55  | 0,19062 | 1,32    |
| Lisofosfatidilcolina (C17:0)                           | hacia arriba        | 1,24  | 0,19156 | 1,31    |
| Fosfatidilcolina (C18:1,C18:2)                         | hacia arriba        | 1,08  | 0,19555 | 1,30    |
| Esfingomielina (d16:1,C24:0)                           | hacia arriba        | 1,29  | 0,19802 | 1,29    |

5 **Tabla 11:** Lista de biomarcadores regulados a la baja identificados en suero para el cáncer de páncreas respecto a voluntarios sanos (donantes de sangre)

| Metabolito                           | Dirección de cambio | Resultado ANOVA del cáncer de páncreas respecto a donantes de sangre (suero) |         |         |
|--------------------------------------|---------------------|--|---------|---------|
|                                      |                     | Factor de cambio estimado  | valor p | valor t |
| Ácido hipúrico                       | hacia abajo         | 0,28   | 0,00096 | -3,37   |
| Lisofosfatidilcolina (C18:2)         | hacia abajo         | 0,75   | 0,04847 | -1,99   |
| Glucosa-1-fosfato                    | hacia abajo         | 0,58   | 0,07424 | -1,80   |
| LPC_Ácido linoleico (C18:cis[9,12]2) | hacia abajo         | 0,56   | 0,14564 | -1,46   |
| Trimetilamina-N-óxido (TMAO)         | hacia abajo         | 0,57   | 0,19802 | -1,29   |



**Tabla 12:** Lista de todos los biomarcadores identificados en suero para el cáncer de páncreas respecto a los controles críticos (PAC 2)

| Metabolito   | Dirección de cambio | Resultado ANOVA del cáncer de páncreas respecto a controles críticos (suero) |         |         |
|--|---------------------|--|---------|---------|
|  |                     | Factor de cambio estimado  | valor p | valor t |
| PC_Ácido docosapentaenoico (C22:cis[4,7,10,13,16]5)    | hacia arriba        | 1,41   | 0,05554 | 1,92    |
| Fosfatidilcolina (C16:0,C22:6)                         | hacia arriba        | 1,13   | 0,05693 | 1,91    |
| PC_Ácido gamma linolénico (C18:cis[6,9,12]3)           | hacia arriba        | 1,53   | 0,05875 | 1,90    |
| TAG_Ácido eicosadienoico (C20:cis[11,14]2)             | hacia arriba        | 1,46   | 0,08470 | 1,73    |
| Ácido esteárico (C18:0)                                | hacia arriba        | 1,16   | 0,08750 | 1,72    |
| TAG_Ácido linolénico (C18:cis[9,12,15]3)               | hacia arriba        | 1,28   | 0,12187 | 1,55    |
| PC_Ácido oleico (C18:cis[9]1)                          | hacia arriba        | 1,14   | 0,12474 | 1,54    |
| PC_Ácido mirístico (C14:0)                             | hacia arriba        | 1,44   | 0,12855 | 1,53    |
| Ribosa   | hacia abajo         | 0,71   | 0,13184 | -1,51   |
| Fumarato   | hacia abajo         | 0,86   | 0,13883 | -1,49   |
| FFA_Ácido docosahexaenoico (C22:cis[4,7,10,13,16,19]6) | hacia arriba        | 1,35   | 0,14935 | 1,45    |
| Lactato  | hacia abajo         | 0,83   | 0,15111 | -1,44   |
| Esfingomielina (d18:1,C16:0)                           | hacia abajo         | 0,95   | 0,15276 | -1,43   |
| Malato   | hacia abajo         | 0,83   | 0,15532 | -1,43   |
| 2-Metilserina  | hacia abajo         | 0,92   | 0,16129 | -1,41   |
| Ceramida (d16:1,C23:0)                                 | hacia arriba        | 1,21   | 0,16215 | 1,40    |
| TAG_Ácido docosapentaenoico (C22:cis[4,7,10,13,16]5)   | hacia arriba        | 1,38   | 0,17157 | 1,37    |
| Hipoxantina  | hacia abajo         | 0,75   | 0,17685 | -1,35   |
| Glucosamina  | hacia arriba        | 1,26   | 0,18317 | 1,34    |
| Glicolato  | hacia abajo         | 0,93   | 0,18443 | -1,33   |
| Éster de colesterol C20:3                              | hacia arriba        | 1,15   | 0,18688 | 1,32    |
| Glicina  | hacia abajo         | 0,92   | 0,18849 | -1,32   |
| Esfingomielina (d16:1,C24:0)                           | hacia arriba        | 1,17   | 0,18883 | 1,32    |
| Glutamina  | hacia abajo         | 0,76   | 0,19760 | -1,29   |

5 **Tabla 13:** Lista de biomarcadores regulados al alza identificados en suero para el cáncer de páncreas respecto a los controles críticos

| Metabolito  | Dirección de cambio | Resultado ANOVA del cáncer de páncreas respecto a los controles críticos (suero) |         |         |
|---|---------------------|--|---------|---------|
|   |                     | Factor de cambio estimado  | valor p | valor t |
| PC_Ácido docosapentaenoico (C22:cis[4,7,10,13,16]5) | hacia arriba        | 1,41   | 0,05554 | 1,92    |
| Fosfatidilcolina (C16:0,C22:6)                      | hacia arriba        | 1,13   | 0,05693 | 1,91    |
| PC_Ácido gamma linolénico (C18:cis[6,9,12]3)        | hacia arriba        | 1,53   | 0,05875 | 1,90    |

(continuación)

| Metabolito   | Dirección de cambio | Resultado ANOVA del cáncer de páncreas respecto a los controles críticos (suero) |         |         |
|--|---------------------|--|---------|---------|
|  |                     | Factor de cambio estimado  | valor p | valor t |
| TAG_Ácido eicosadienoico (C20:cis[11,14]2)             | hacia arriba        | 1,46   | 0,08470 | 1,73    |
| Ácido esteárico (C18:0)                                | hacia arriba        | 1,16   | 0,08750 | 1,72    |
| TAG_Ácido linolénico (C18:cis[9,12,15]3)               | hacia arriba        | 1,28   | 0,12187 | 1,55    |
| PC_Ácido oleico (C18:cis[9]1)                          | hacia arriba        | 1,14   | 0,12474 | 1,54    |
| PC_Ácido mirístico (C14:0)                             | hacia arriba        | 1,44   | 0,12855 | 1,53    |
| FFA_Ácido docosahexaenoico (C22:cis[4,7,10,13,16,19]6) | hacia arriba        | 1,35   | 0,14935 | 1,45    |
| Ceramida (d16:1,C23:0)                                 | hacia arriba        | 1,21   | 0,16215 | 1,40    |
| TAG_Ácido docosapentaenoico (C22:cis[4,7,10,13,16]5)   | hacia arriba        | 1,38   | 0,17157 | 1,37    |
| Glucosamina  | hacia arriba        | 1,26   | 0,18317 | 1,34    |
| Éster de colesteroilo C20:3                            | hacia arriba        | 1,15   | 0,18688 | 1,32    |
| Esfingomielina (d16:1,C24:0)                           | hacia arriba        | 1,17   | 0,18883 | 1,32    |

**Tabla 14:** Lista de biomarcadores regulados a la baja identificados en suero para el cáncer de páncreas respecto a los controles críticos

| Metabolito                   | Dirección de cambio | Resultado ANOVA del cáncer de páncreas respecto a los controles críticos (suero) |         |         |
|------------------------------|---------------------|--|---------|---------|
|                              |                     | Factor de cambio estimado  | valor p | valor t |
| Ribosa                       | hacia abajo         | 0,71   | 0,13184 | -1,51   |
| Fumarato                     | hacia abajo         | 0,86   | 0,13883 | -1,49   |
| Lactato                      | hacia abajo         | 0,83   | 0,15111 | -1,44   |
| Esfingomielina (d18:1,C16:0) | hacia abajo         | 0,95   | 0,15276 | -1,43   |
| Malato                       | hacia abajo         | 0,83   | 0,15532 | -1,43   |
| 2-Metilserina                | hacia abajo         | 0,92   | 0,16129 | -1,41   |
| Hipoxantina                  | hacia abajo         | 0,75   | 0,17685 | -1,35   |
| Glicolato                    | hacia abajo         | 0,93   | 0,18443 | -1,33   |
| Glicina                      | hacia abajo         | 0,92   | 0,18849 | -1,32   |
| Glutamina                    | hacia abajo         | 0,76   | 0,19760 | -1,29   |

5 **Tabla 15:** Lista de todos los biomarcadores identificados en suero para el cáncer de páncreas respecto a la pancreatitis (PAC 2A)

| Metabolito                           | Dirección de cambio | Resultado ANOVA del cáncer de páncreas respecto a la pancreatitis (suero) |         |         |
|--------------------------------------|---------------------|---|---------|---------|
|                                      |                     | Factor de cambio estimado   | valor p | valor t |
| LPC_Ácido oleico (C18:cis[9]1)       | hacia abajo         | 0,70  | 0,01238 | -2,53   |
| TAG_Ácido miristoleico (C14:cis[9]1) | hacia abajo         | 0,46  | 0,01477 | -2,47   |
| Lisofosfatidilcolina (C18:1)         | hacia abajo         | 0,83  | 0,01824 | -2,39   |
| Glicina                              | hacia abajo         | 0,81  | 0,02851 | -2,21   |

(continuación)

| Metabolito   | Dirección de cambio | Resultado ANOVA del cáncer de páncreas respecto a la pancreatitis (suero) |         |         |
|--|---------------------|---|---------|---------|
|  |                     | Factor de cambio estimado   | valor p | valor t |
| Esfingosina-1-fosfato (d18:0)                        | hacia abajo         | 0,74  | 0,03116 | -2,18   |
| Éster de colesterol C12:0                            | hacia abajo         | 0,68  | 0,03163 | -2,17   |
| Pregnenolona sulfato                                 | hacia abajo         | 0,69  | 0,03192 | -2,17   |
| LPC_Ácido esteárico (C18:0)                          | hacia abajo         | 0,78  | 0,03646 | -2,11   |
| Éster de colesterol C14:0                            | hacia abajo         | 0,82  | 0,04501 | -2,02   |
| 5-Oxoprolina   | hacia abajo         | 0,81  | 0,04726 | -2,00   |
| PC_Ácido eicosapentaenoico (C20:cis[5,8,11,14,17]5)  | hacia abajo         | 0,74  | 0,04742 | -2,00   |
| Ácido eicosapentaenoico (C20:cis[5,8,11,14,17]5)     | hacia abajo         | 0,73  | 0,04857 | -1,99   |
| LPC_Ácido linoleico (C18:cis[9,12]2)                 | hacia abajo         | 0,57  | 0,05111 | -1,97   |
| TAG_Ácido palmitoleico (C16:cis[9]1)                 | hacia abajo         | 0,69  | 0,05277 | -1,95   |
| Carnosina  | hacia abajo         | 0,67  | 0,05400 | -1,94   |
| LPC_Ácido palmítico (C16:0)                          | hacia abajo         | 0,80  | 0,05501 | -1,93   |
| Fosfatidilcolina (C16:0,C20:5)                       | hacia abajo         | 0,85  | 0,05529 | -1,93   |
| Cresol sulfato                                       | hacia abajo         | 0,46  | 0,05564 | -1,93   |
| Ceramida (d16:1,C24:0)                               | hacia abajo         | 0,78  | 0,06239 | -1,88   |
| Éster de colesterol C18:4                            | hacia abajo         | 0,70  | 0,07185 | -1,81   |
| Alanina  | hacia abajo         | 0,83  | 0,07558 | -1,79   |
| Lisofosfatidiletanolamina (C22:5)                    | hacia abajo         | 0,89  | 0,08150 | -1,75   |
| Serina   | hacia abajo         | 0,86  | 0,08156 | -1,75   |
| Éster de colesterol C16:2                            | hacia abajo         | 0,81  | 0,08514 | -1,73   |
| Criptoxantina  | hacia arriba        | 1,50  | 0,08678 | 1,72    |
| Lisofosfatidilcolina (C18:0)                         | hacia abajo         | 0,87  | 0,09267 | -1,69   |
| Éster de colesterol C20:5                            | hacia abajo         | 0,79  | 0,09787 | -1,67   |
| Éster de colesterol C18:0                            | hacia abajo         | 0,84  | 0,12381 | -1,55   |
| Fumarato   | hacia abajo         | 0,80  | 0,13082 | -1,52   |
| Lisofosfatidilcolina (C20:4)                         | hacia abajo         | 0,89  | 0,13517 | -1,50   |
| Esfingomielina (d16:1,C24:0)                         | hacia abajo         | 0,82  | 0,13698 | -1,50   |
| beta-Caroteno  | hacia arriba        | 1,41  | 0,13710 | 1,49    |
| Lactato  | hacia abajo         | 0,77  | 0,14211 | -1,48   |
| Leucina  | hacia abajo         | 0,86  | 0,14553 | -1,46   |
| Glucosa-1-fosfato                                    | hacia arriba        | 1,47  | 0,15784 | 1,42    |
| Ácido docosapentaenoico (C22:cis[7,10,13,16,19]5)    | hacia abajo         | 0,83  | 0,16804 | -1,39   |
| PE_Ácido docosapentaenoico (C22:cis[7,10,13,16,19]5) | hacia abajo         | 0,69  | 0,17591 | -1,36   |
| Éster de colesterol C16:0                            | hacia abajo         | 0,89  | 0,18249 | -1,34   |

**Tabla 16:** Lista de biomarcadores regulados al alza identificados en suero para el cáncer de páncreas respecto a la pancreatitis

| Metabolito        | Dirección de cambio | Resultado ANOVA del cáncer de páncreas respecto a la pancreatitis (suero) |         |         |
|-------------------|---------------------|---|---------|---------|
|                   |                     | Factor de cambio estimado   | valor p | valor t |
| Criptoxantina     | hacia arriba        | 1,50  | 0,08678 | 1,72    |
| beta-Caroteno     | hacia arriba        | 1,41  | 0,13710 | 1,49    |
| Glucosa-1-fosfato | hacia arriba        | 1,47  | 0,15784 | 1,42    |

5 **Tabla 17:** Lista de biomarcadores regulados a la baja identificados en suero para el cáncer de páncreas respecto a la pancreatitis

| Metabolito  | Dirección de cambio | Resultado ANOVA del cáncer de páncreas respecto a la pancreatitis (suero) |         |         |
|---|---------------------|---|---------|---------|
|   |                     | Factor de cambio estimado   | valor p | valor t |
| LPC_Ácido oleico (C18:cis[9]1)                      | hacia abajo         | 0,70  | 0,01238 | -2,53   |
| TAG_Ácido miristoleico (C14:cis[9]1)                | hacia abajo         | 0,46  | 0,01477 | -2,47   |
| Lisofosfatidilcolina (C18:1)                        | hacia abajo         | 0,83  | 0,01824 | -2,39   |
| Glicina   | hacia abajo         | 0,81  | 0,02851 | -2,21   |
| Esfingosina-1-fosfato (d18:0)                       | hacia abajo         | 0,74  | 0,03116 | -2,18   |
| Éster de colesterol C12:0                           | hacia abajo         | 0,68  | 0,03163 | -2,17   |
| Pregnenolona sulfato                                | hacia abajo         | 0,69  | 0,03192 | -2,17   |
| LPC_Ácido esteárico (C18:0)                         | hacia abajo         | 0,78  | 0,03646 | -2,11   |
| Éster de colesterol C14:0                           | hacia abajo         | 0,82  | 0,04501 | -2,02   |
| 5-Oxoprolina  | hacia abajo         | 0,81  | 0,04726 | -2,00   |
| PC_Ácido eicosapentaenoico (C20:cis[5,8,11,14,17]5) | hacia abajo         | 0,74  | 0,04742 | -2,00   |
| Ácido eicosapentaenoico (C20:cis[5,8,11,14,17]5)    | hacia abajo         | 0,73  | 0,04857 | -1,99   |
| LPC_Ácido linoleico (C18:cis[9,12]2)                | hacia abajo         | 0,57  | 0,05111 | -1,97   |
| TAG_Ácido palmitoleico (C16:cis[9]1)                | hacia abajo         | 0,69  | 0,05277 | -1,95   |
| Carnosina   | hacia abajo         | 0,67  | 0,05400 | -1,94   |
| LPC_Ácido palmítico (C16:0)                         | hacia abajo         | 0,80  | 0,05501 | -1,93   |
| Fosfatidilcolina (C16:0,C20:5)                      | hacia abajo         | 0,85  | 0,05529 | -1,93   |
| Cresol sulfato                                      | hacia abajo         | 0,46  | 0,05564 | -1,93   |
| Ceramida (d16:1,C24:0)                              | hacia abajo         | 0,78  | 0,06239 | -1,88   |
| Éster de colesterol C18:4                           | hacia abajo         | 0,70  | 0,07185 | -1,81   |
| Alanina   | hacia abajo         | 0,83  | 0,07558 | -1,79   |
| Lisofosfatidiletanolamina (C22:5)                   | hacia abajo         | 0,89  | 0,08150 | -1,75   |
| Serina  | hacia abajo         | 0,86  | 0,08156 | -1,75   |
| Éster de colesterol C16:2                           | hacia abajo         | 0,81  | 0,08514 | -1,73   |
| Lisofosfatidilcolina (C18:0)                        | hacia abajo         | 0,87  | 0,09267 | -1,69   |
| Éster de colesterol C20:5                           | hacia abajo         | 0,79  | 0,09787 | -1,67   |
| Éster de colesterol C18:0                           | hacia abajo         | 0,84  | 0,12381 | -1,55   |
| Fumarato  | hacia abajo         | 0,80  | 0,13082 | -1,52   |

(continuación)

| Metabolito   | Dirección de cambio | Resultado ANOVA del cáncer de páncreas respecto a la pancreatitis (suero) |         |         |
|--|---------------------|---|---------|---------|
|  |                     | Factor de cambio estimado   | valor p | valor t |
| Lisofosfatidilcolina (C20:4)                         | hacia abajo         | 0,89  | 0,13517 | -1,50   |
| Esfingomielina (d16:1,C24:0)                         | hacia abajo         | 0,82  | 0,13698 | -1,50   |
| Lactato  | hacia abajo         | 0,77  | 0,14211 | -1,48   |
| Leucina  | hacia abajo         | 0,86  | 0,14553 | -1,46   |
| Ácido docosapentaenoico (C22:cis[7,10,13,16,19]5)    | hacia abajo         | 0,83  | 0,16804 | -1,39   |
| PE_Ácido docosapentaenoico (C22:cis[7,10,13,16,19]5) | hacia abajo         | 0,69  | 0,17591 | -1,36   |
| Éster de colesteroilo C16:0                          | hacia abajo         | 0,89  | 0,18249 | -1,34   |

5 **Tabla 18:** Lista de todos los biomarcadores identificados en suero para el cáncer de páncreas respecto a la cirrosis hepática (PAC 2B)

| Metabolito   | Dirección de cambio | Resultado ANOVA del cáncer de páncreas respecto a la cirrosis hepática (suero) |         |         |
|--|---------------------|--|---------|---------|
|  |                     | Factor de cambio estimado  | valor p | valor t |
| Ácido esteárico (C18:0)                                | hacia arriba        | 1,38   | 0,00067 | 3,47    |
| PC_Ácido gamma linolénico (C18:cis[6,9,12]3)           | hacia arriba        | 2,16   | 0,00164 | 3,20    |
| Éster de colesteroilo C20:5                            | hacia arriba        | 1,62   | 0,00175 | 3,19    |
| PC_Ácido eicosapentaenoico (C20:cis[5,8,11,14,17]5)    | hacia arriba        | 1,74   | 0,00186 | 3,17    |
| PC_Ácido docosapentaenoico (C22:cis[4,7,10,13,16]5)    | hacia arriba        | 1,91   | 0,00226 | 3,11    |
| Ceramida (d18:1,C24:0)                                 | hacia arriba        | 1,43   | 0,00236 | 3,09    |
| Éster de colesteroilo C20:3                            | hacia arriba        | 1,46   | 0,00330 | 2,99    |
| Esfingomielina (d16:1,C24:0)                           | hacia arriba        | 1,49   | 0,00334 | 2,98    |
| Ácido eicosapentaenoico (C20:cis[5,8,11,14,17]5)       | hacia arriba        | 1,51   | 0,00384 | 2,94    |
| Ceramida (d16:1,C24:0)                                 | hacia arriba        | 1,49   | 0,00392 | 2,93    |
| TAG_Ácido linolénico (C18:cis[9,12,15]3)               | hacia arriba        | 1,63   | 0,00446 | 2,89    |
| Éster de colesteroilo C18:3                            | hacia arriba        | 1,42   | 0,00482 | 2,86    |
| Ceramida (d16:1,C23:0)                                 | hacia arriba        | 1,53   | 0,00632 | 2,77    |
| Fosfatidilcolina (C16:0,C22:6)                         | hacia arriba        | 1,24   | 0,00636 | 2,77    |
| LPC_Ácido linoleico (C18:cis[9,12]2)                   | hacia arriba        | 2,37   | 0,00700 | 2,73    |
| PC_Ácido oleico (C18:cis[9]1)                          | hacia arriba        | 1,28   | 0,00773 | 2,70    |
| FFA_Ácido docosahexaenoico (C22:cis[4,7,10,13,16,19]6) | hacia arriba        | 1,81   | 0,00792 | 2,69    |
| PC_Ácido linolénico (C18:cis[9,12,15]3)                | hacia arriba        | 1,88   | 0,00812 | 2,68    |
| Ácido docosapentaenoico (C22:cis[7,10,13,16,19]5)      | hacia arriba        | 1,33   | 0,00913 | 2,64    |
| TAG_Ácido eicosadienoico (C20:cis[11,14]2)             | hacia arriba        | 1,86   | 0,01270 | 2,52    |

(continuación)

| Metabolito   | Dirección de cambio | Resultado ANOVA del cáncer de páncreas respecto a la cirrosis hepática (suero) |         |         |
|--|---------------------|--|---------|---------|
|  |                     | Factor de cambio estimado  | valor p | valor t |
| Lisofosfatidilcolina (C20:4)                           | hacia arriba        | 1,19   | 0,01474 | 2,47    |
| TAG_Ácido eicosapentaenoico (C20:cis[5,8,11,14,17]5)   | hacia arriba        | 2,07   | 0,01495 | 2,46    |
| Lisofosfatidilcolina (C18:2)                           | hacia arriba        | 1,28   | 0,01580 | 2,44    |
| Carnosina  | hacia arriba        | 1,54   | 0,01592 | 2,44    |
| Ácido heptadecenoico (C17:cis[10]1)                    | hacia arriba        | 1,24   | 0,01689 | 2,42    |
| FFA_Ácido eicosapentaenoico (C20:cis[5,8,11,14,17]5)   | hacia arriba        | 1,99   | 0,01705 | 2,41    |
| PC_Ácido mirístico (C14:0)                             | hacia arriba        | 1,96   | 0,01840 | 2,38    |
| 14-Ácido metilhexadecanoico                            | hacia arriba        | 1,27   | 0,01954 | 2,36    |
| TAG_Ácido docosapentaenoico (C22:cis[4,7,10,13,16]5)   | hacia arriba        | 1,86   | 0,02131 | 2,33    |
| Quinunerina  | hacia abajo         | 0,82   | 0,02257 | -2,30   |
| Fosfatidilcolina (C16:0,C20:5)                         | hacia arriba        | 1,17   | 0,02428 | 2,28    |
| Lisofosfatidilcolina (C18:0)                           | hacia arriba        | 1,22   | 0,02431 | 2,27    |
| TAG_Ácido linoleico conjugado (C18:cis[9]trans[11]2)   | hacia arriba        | 1,72   | 0,02560 | 2,25    |
| Ribosa   | hacia abajo         | 0,57   | 0,02577 | -2,25   |
| Éster de colesterol C18:2                              | hacia arriba        | 1,29   | 0,02623 | 2,24    |
| Testosterona   | hacia arriba        | 1,54   | 0,02680 | 2,24    |
| TAG_Ácido docosapentaenoico (C22:cis[7,10,13,16,19]5)  | hacia arriba        | 1,86   | 0,02948 | 2,20    |
| Lisofosfatidilcolina (C16:0)                           | hacia arriba        | 1,11   | 0,03088 | 2,18    |
| Éster de colesterol C16:2                              | hacia arriba        | 1,25   | 0,03189 | 2,17    |
| LPC_Ácido palmítico (C16:0)                            | hacia arriba        | 1,28   | 0,03333 | 2,15    |
| Éster de colesterol C18:2                              | hacia arriba        | 1,19   | 0,03457 | 2,13    |
| Ácido mirístico (C14:0)                                | hacia arriba        | 1,29   | 0,03653 | 2,11    |
| Ácido docosatetraenoico (C22:cis[7,10,13,16]4)         | hacia arriba        | 1,19   | 0,04034 | 2,07    |
| TAG_Ácido mirístico (C14:0)                            | hacia arriba        | 1,51   | 0,04361 | 2,03    |
| Ácido tauroquenodesoxicólico                           | hacia abajo         | 0,47   | 0,04388 | -2,03   |
| Éster de colesterol C22:5                              | hacia arriba        | 1,21   | 0,04727 | 2,00    |
| PC_Ácido miristoleico (C14:cis[9]1)                    | hacia arriba        | 1,66   | 0,05242 | 1,95    |
| TAG_Ácido eicosanoico (C20:0)                          | hacia arriba        | 1,61   | 0,05258 | 1,95    |
| LPC_Ácido esteárico (C18:0)                            | hacia arriba        | 1,23   | 0,05580 | 1,93    |
| Éster de colesterol C18:4                              | hacia arriba        | 1,37   | 0,05787 | 1,91    |
| Éster de colesterol C16:0                              | hacia arriba        | 1,19   | 0,06247 | 1,88    |
| FFA_Ácido docosapentaenoico (C22:cis[7,10,13,16,19]5)  | hacia arriba        | 1,69   | 0,06500 | 1,86    |
| TAG_Ácido docosahexaenoico (C22:cis[4,7,10,13,16,19]6) | hacia arriba        | 1,76   | 0,06865 | 1,83    |
| PE_Ácido oleico (C18:cis[9]1)                          | hacia arriba        | 1,43   | 0,07002 | 1,82    |
| Esfingomielina (d16:1,C23:0)                           | hacia arriba        | 1,24   | 0,07046 | 1,82    |

(continuación)

| Metabolito                                 | Dirección de cambio | Resultado ANOVA del cáncer de páncreas respecto a la cirrosis hepática (suero) |         |         |
|--|---------------------|--|---------|---------|
|  |                     | Factor de cambio estimado  | valor p | valor t |
| Esfingosina-1-fosfato (d16:1)              | hacia arriba        | 1,28   | 0,07368 | 1,80    |
| Ácido láurico (C12:0)                      | hacia arriba        | 1,30   | 0,07606 | 1,79    |
| mio-Inositol, fracción lipídica            | hacia arriba        | 1,17   | 0,08053 | 1,76    |
| Ácido 5-Hidroxi-3-indoleacético (5-HIAA)   | hacia abajo         | 0,84   | 0,08180 | -1,75   |
| Fosfatidilcolina (C18:1,C18:2)             | hacia arriba        | 1,06   | 0,09267 | 1,69    |
| Ácido pipercolico                          | hacia abajo         | 0,88   | 0,11401 | -1,59   |
| Lisofosfatidiletanolamina (C22:5)          | hacia arriba        | 1,11   | 0,11498 | 1,59    |
| Lisofosfatidilcolina (C17:0)               | hacia arriba        | 1,18   | 0,11517 | 1,58    |
| DAG_Ácido oleico (C18:cis[9]1)             | hacia arriba        | 1,79   | 0,12216 | 1,55    |
| Éster de colestero C15:0                   | hacia arriba        | 1,16   | 0,12227 | 1,55    |
| Lisofosfatidilcolina (C18:1)               | hacia arriba        | 1,11   | 0,12679 | 1,54    |
| PC_Ácido eicosatrienoico (C20:[11,14,17]3) | hacia arriba        | 1,58   | 0,13618 | 1,50    |
| Leucina                                    | hacia arriba        | 1,11   | 0,14514 | 1,46    |
| 1-Metiladenosina                           | hacia abajo         | 0,91   | 0,14557 | -1,46   |
| Éster de colestero C20:1                   | hacia abajo         | 0,85   | 0,15720 | -1,42   |
| Ácido erúxico (C22:cis[13]1)               | hacia arriba        | 1,06   | 0,16005 | 1,41    |
| Valina                                     | hacia arriba        | 1,10   | 0,16236 | 1,40    |
| Esfingosina-1-fosfato (d18:0)              | hacia arriba        | 1,19   | 0,16256 | 1,40    |
| PI_Ácido mirístico (C14:0)                 | hacia arriba        | 1,75   | 0,17323 | 1,37    |
| Fosfatidilcolina (C16:1,C18:2)             | hacia arriba        | 1,11   | 0,17360 | 1,37    |
| PI_Ácido miristoleico (C14:cis[9]1)        | hacia arriba        | 1,57   | 0,18259 | 1,34    |
| PS_Ácido miristoleico (C14:cis[9]1)        | hacia arriba        | 1,83   | 0,18320 | 1,34    |
| Biliverdina                                | hacia abajo         | 0,82   | 0,19005 | -1,32   |
| 2-Metilserina                              | hacia abajo         | 0,92   | 0,19235 | -1,31   |
| Esfingomielina (d18:0,C16:0)               | hacia arriba        | 1,11   | 0,19448 | 1,30    |
| Esfingomielina (d18:1,C16:0)               | hacia abajo         | 0,95   | 0,19464 | -1,30   |
| Ácido eicosenoico (C20:cis[11]1)           | hacia arriba        | 1,11   | 0,19801 | 1,29    |
| Ácido cólico                               | hacia arriba        | 1,52   | 0,19824 | 1,29    |

5 **Tabla 19:** Lista de biomarcadores regulados al alza identificados en suero para el cáncer de páncreas respecto a la cirrosis hepática

| Metabolito  | Dirección de cambio | Resultado ANOVA del cáncer de páncreas respecto a la cirrosis hepática (suero) |         |         |
|---|---------------------|--|---------|---------|
|   |                     | Factor de cambio estimado  | valor p | valor t |
| Ácido esteárico (C18:0)                             | hacia arriba        | 1,38   | 0,00067 | 3,47    |
| PC_Ácido gamma linolénico (C18:cis[6,9,12]3)        | hacia arriba        | 2,16   | 0,00164 | 3,20    |
| Éster de colestero C20:5                            | hacia arriba        | 1,62   | 0,00175 | 3,19    |
| PC_Ácido eicosapentaenoico (C20:cis[5,8,11,14,17]5) | hacia arriba        | 1,74   | 0,00186 | 3,17    |

(continuación)

| Metabolito   | Dirección de cambio | Resultado ANOVA del cáncer de páncreas respecto a la cirrosis hepática (suero) |         |         |
|--|---------------------|--|---------|---------|
|  |                     | Factor de cambio estimado  | valor p | valor t |
| PC_Ácido docosapentaenoico (C22:cis[4,7,10,13,16]5)    | hacia arriba        | 1,91   | 0,00226 | 3,11    |
| Ceramida (d18:1,C24:0)                                 | hacia arriba        | 1,43   | 0,00236 | 3,09    |
| Éster de colesterol C20:3                              | hacia arriba        | 1,46   | 0,00330 | 2,99    |
| Esfingomielina (d16:1,C24:0)                           | hacia arriba        | 1,49   | 0,00334 | 2,98    |
| Ácido eicosapentaenoico (C20:cis[5,8,11,14,17]5)       | hacia arriba        | 1,51   | 0,00384 | 2,94    |
| Ceramida (d16:1,C24:0)                                 | hacia arriba        | 1,49   | 0,00392 | 2,93    |
| TAG_Ácido linolénico (C18:cis[9,12,15]3)               | hacia arriba        | 1,63   | 0,00446 | 2,89    |
| Éster de colesterol C18:3                              | hacia arriba        | 1,42   | 0,00482 | 2,86    |
| Ceramida (d16:1,C23:0)                                 | hacia arriba        | 1,53   | 0,00632 | 2,77    |
| Fosfatidilcolina (C16:0,C22:6)                         | hacia arriba        | 1,24   | 0,00636 | 2,77    |
| LPC_Ácido linoleico (C18:cis[9,12]2)                   | hacia arriba        | 2,37   | 0,00700 | 2,73    |
| PC_Ácido oleico (C18:cis[9]1)                          | hacia arriba        | 1,28   | 0,00773 | 2,70    |
| FFA_Ácido docosahexaenoico (C22:cis[4,7,10,13,16,19]6) | hacia arriba        | 1,81   | 0,00792 | 2,69    |
| PC_Ácido linolénico (C18:cis[9,12,15]3)                | hacia arriba        | 1,88   | 0,00812 | 2,68    |
| Ácido docosapentaenoico (C22:cis[7,10,13,16,19]5)      | hacia arriba        | 1,33   | 0,00913 | 2,64    |
| TAG_Ácido eicosadienoico (C20:cis[11,14]2)             | hacia arriba        | 1,86   | 0,01270 | 2,52    |
| Lisofosfatidilcolina (C20:4)                           | hacia arriba        | 1,19   | 0,01474 | 2,47    |
| TAG_Ácido eicosapentaenoico (C20:cis[5,8,11,14,17]5)   | hacia arriba        | 2,07   | 0,01495 | 2,46    |
| Lisofosfatidilcolina (C18:2)                           | hacia arriba        | 1,28   | 0,01580 | 2,44    |
| Carnosina  | hacia arriba        | 1,54   | 0,01592 | 2,44    |
| Ácido heptadecenoico (C17:cis[10]1)                    | hacia arriba        | 1,24   | 0,01689 | 2,42    |
| FFA_Ácido eicosapentaenoico (C20:cis[5,8,11,14,17]5)   | hacia arriba        | 1,99   | 0,01705 | 2,41    |
| PC_Ácido mirístico (C14:0)                             | hacia arriba        | 1,96   | 0,01840 | 2,38    |
| 14-Ácido metilhexadecanoico                            | hacia arriba        | 1,27   | 0,01954 | 2,36    |
| TAG_Ácido docosapentaenoico (C22:cis[4,7,10,13,16]5)   | hacia arriba        | 1,86   | 0,02131 | 2,33    |
| Fosfatidilcolina (C16:0,C20:5)                         | hacia arriba        | 1,17   | 0,02428 | 2,28    |
| Lisofosfatidilcolina (C18:0)                           | hacia arriba        | 1,22   | 0,02431 | 2,27    |
| TAG_Ácido linoleico conjugado (C18:cis[9]trans[11]2)   | hacia arriba        | 1,72   | 0,02560 | 2,25    |
| Éster de colesterol C18:2                              | hacia arriba        | 1,29   | 0,02623 | 2,24    |
| Testosterona   | hacia arriba        | 1,54   | 0,02680 | 2,24    |
| TAG_Ácido docosapentaenoico (C22:cis[7,10,13,16,19]5)  | hacia arriba        | 1,86   | 0,02948 | 2,20    |



ES 2 717 458 T3

(continuación)

| Metabolito   | Dirección de cambio | Resultado ANOVA del cáncer de páncreas respecto a la cirrosis hepática (suero) |         |         |
|--|---------------------|--|---------|---------|
|  |                     | Factor de cambio estimado  | valor p | valor t |
| Lisofosfatidilcolina (C16:0)                           | hacia arriba        | 1,11   | 0,03088 | 2,18    |
| Éster de colesterol C16:2                              | hacia arriba        | 1,25   | 0,03189 | 2,17    |
| LPC_Ácido palmítico (C16:0)                            | hacia arriba        | 1,28   | 0,03333 | 2,15    |
| Éster de colesterol C18:2                              | hacia arriba        | 1,19   | 0,03457 | 2,13    |
| Ácido mirístico (C14:0)                                | hacia arriba        | 1,29   | 0,03653 | 2,11    |
| Ácido docosatetraenoico (C22:cis[7,10,13,16]4)         | hacia arriba        | 1,19   | 0,04034 | 2,07    |
| TAG_Ácido mirístico (C14:0)                            | hacia arriba        | 1,51   | 0,04361 | 2,03    |
| Éster de colesterol C22:5                              | hacia arriba        | 1,21   | 0,04727 | 2,00    |
| PC_Ácido miristoleico (C14:cis[9]1)                    | hacia arriba        | 1,66   | 0,05242 | 1,95    |
| TAG_Ácido eicosanoico (C20:0)                          | hacia arriba        | 1,61   | 0,05258 | 1,95    |
| LPC_Ácido esteárico (C18:0)                            | hacia arriba        | 1,23   | 0,05580 | 1,93    |
| Éster de colesterol C18:4                              | hacia arriba        | 1,37   | 0,05787 | 1,91    |
| Éster de colesterol C16:0                              | hacia arriba        | 1,19   | 0,06247 | 1,88    |
| FFA_Ácido docosapentaenoico (C22:cis[7,10,13,16,19]5)  | hacia arriba        | 1,69   | 0,06500 | 1,86    |
| TAG_Ácido docosahexaenoico (C22:cis[4,7,10,13,16,19]6) | hacia arriba        | 1,76   | 0,06865 | 1,83    |
| PE_Ácido oleico (C18:cis[9]1)                          | hacia arriba        | 1,43   | 0,07002 | 1,82    |
| Esfingomielina (d16:1,C23:0)                           | hacia arriba        | 1,24   | 0,07046 | 1,82    |
| Esfingosina-1-fosfato (d16:1)                          | hacia arriba        | 1,28   | 0,07368 | 1,80    |
| Ácido láurico (C12:0)                                  | hacia arriba        | 1,30   | 0,07606 | 1,79    |
| mio-Inositol, fracción lipídica                        | hacia arriba        | 1,17   | 0,08053 | 1,76    |
| Fosfatidilcolina (C18:1,C18:2)                         | hacia arriba        | 1,06   | 0,09267 | 1,69    |
| Lisofosfatidiletanolamina (C22:5)                      | hacia arriba        | 1,11   | 0,11498 | 1,59    |
| Lisofosfatidilcolina (C17:0)                           | hacia arriba        | 1,18   | 0,11517 | 1,58    |
| DAG_Ácido oleico (C18:cis[9]1)                         | hacia arriba        | 1,79   | 0,12216 | 1,55    |
| Éster de colesterol C15:0                              | hacia arriba        | 1,16   | 0,12227 | 1,55    |
| Lisofosfatidilcolina (C18:1)                           | hacia arriba        | 1,11   | 0,12679 | 1,54    |
| PC_Ácido eicosatrienoico (C20:[11,14,17]3)             | hacia arriba        | 1,58   | 0,13618 | 1,50    |
| Leucina  | hacia arriba        | 1,11   | 0,14514 | 1,46    |
| Ácido erúcico (C22:cis[13]1)                           | hacia arriba        | 1,06   | 0,16005 | 1,41    |
| Valina   | hacia arriba        | 1,10   | 0,16236 | 1,40    |
| Esfingosina-1-fosfato (d18:0)                          | hacia arriba        | 1,19   | 0,16256 | 1,40    |
| PI_Ácido mirístico (C14:0)                             | hacia arriba        | 1,75   | 0,17323 | 1,37    |
| Fosfatidilcolina (C16:1,C18:2)                         | hacia arriba        | 1,11   | 0,17360 | 1,37    |
| PI_Ácido miristoleico (C14:cis[9]1)                    | hacia arriba        | 1,57   | 0,18259 | 1,34    |
| PS_Ácido miristoleico (C14:cis[9]1)                    | hacia arriba        | 1,83   | 0,18320 | 1,34    |
| Esfingomielina (d18:0,C16:0)                           | hacia arriba        | 1,11   | 0,19448 | 1,30    |
| Ácido eicosenoico (C20:cis[11]1)                       | hacia arriba        | 1,11   | 0,19801 | 1,29    |
| Ácido cólico   | hacia arriba        | 1,52   | 0,19824 | 1,29    |

**Tabla 20:** Lista de biomarcadores regulados a la baja identificados en suero para el cáncer de páncreas respecto a la cirrosis hepática

| Metabolito                               | Dirección de cambio | Resultado ANOVA del cáncer de páncreas respecto a la cirrosis hepática (suero) |         |         |
|--|---------------------|--|---------|---------|
|  |                     | Factor de cambio estimado  | valor p | valor t |
| Quinunerina                              | hacia abajo         | 0,82   | 0,02257 | -2,30   |
| Ribosa                                   | hacia abajo         | 0,57   | 0,02577 | -2,25   |
| Ácido tauroquenodesoxicólico             | hacia abajo         | 0,47   | 0,04388 | -2,03   |
| Ácido 5-Hidroxi-3-indoleacético (5-HIAA) | hacia abajo         | 0,84   | 0,08180 | -1,75   |
| Ácido pipercolico                        | hacia abajo         | 0,88   | 0,11401 | -1,59   |
| 1-Metiladenosina                         | hacia abajo         | 0,91   | 0,14557 | -1,46   |
| Éster de colesterol C20:1                | hacia abajo         | 0,85   | 0,15720 | -1,42   |
| Biliverdina                              | hacia abajo         | 0,82   | 0,19005 | -1,32   |
| 2-Metilserina                            | hacia abajo         | 0,92   | 0,19235 | -1,31   |
| Esfingomielina (d18:1,C16:0)             | hacia abajo         | 0,95   | 0,19464 | -1,30   |

5 **Tabla 21:** Lista de todos los biomarcadores identificados en plasma combinado con suero para el cáncer de páncreas respecto a voluntarios sanos (donantes de sangre) (PAC 1)

| Metabolito   | Dirección de cambio | Resultado ANOVA del cáncer de páncreas respecto a los donantes de sangre (plasma combinado con suero) |                   |         |
|--|---------------------|---|-------------------|---------|
|  |                     | Factor de cambio estimado   | valor p           | valor t |
| alfa-Cetoglutarato                                   | hacia arriba        | 9,34  | 0,000000000000002 | 8,25    |
| Éster de colesterol C22:4                            | hacia arriba        | 2,22  | 0,0000000000035   | 6,99    |
| Leucina  | hacia arriba        | 2,05  | 0,0000000002      | 6,70    |
| Valina   | hacia arriba        | 1,72  | 0,00000001        | 6,07    |
| Cetoleucina  | hacia arriba        | 2,35  | 0,00000001        | 5,91    |
| Ácido pipercolico                                    | hacia arriba        | 2,04  | 0,00000003        | 5,72    |
| Asparagina   | hacia arriba        | 1,72  | 0,00000014        | 5,43    |
| Ácido docosatetraenoico (C22:cis[7,10,13,16]4)       | hacia arriba        | 1,98  | 0,00000130        | 4,98    |
| 2-Metilserina  | hacia arriba        | 1,64  | 0,00000386        | 4,73    |
| Éster de colesterol C22:5                            | hacia arriba        | 1,67  | 0,00000440        | 4,71    |
| Fructosa   | hacia arriba        | 2,98  | 0,00000441        | 4,71    |
| Esfingosina-1-fosfato (d16:1)                        | hacia arriba        | 3,13  | 0,00001           | 4,62    |
| PC_Ácido docosapentaenoico (C22:cis[4,7,10,13,16]5)  | hacia arriba        | 4,57  | 0,00002           | 4,32    |
| PC_Ácido oleico (C18:cis[9]1)                        | hacia arriba        | 1,94  | 0,00004           | 4,23    |
| Succinato  | hacia arriba        | 1,56  | 0,00005           | 4,15    |
| Esfingomielina (d18:0,C16:0)                         | hacia arriba        | 1,70  | 0,00006           | 4,10    |
| Ácido hipúrico                                       | hacia abajo         | 0,27  | 0,00006           | -4,08   |
| Éster de colesterol C20:3                            | hacia arriba        | 1,67  | 0,00011           | 3,93    |
| TAG_Ácido docosapentaenoico (C22:cis[4,7,10,13,16]5) | hacia arriba        | 4,73  | 0,00031           | 3,66    |
| Ácido galactónico                                    | hacia arriba        | 2,30  | 0,00036           | 3,65    |
| PC_Ácido palmitoleico                                |                     |   |                   |         |

(continuación)

| Metabolito   | Dirección de cambio | Resultado ANOVA del cáncer de páncreas respecto a los donantes de sangre (plasma combinado con suero) |         |         |
|--|---------------------|---|---------|---------|
|  |                     | Factor de cambio estimado   | valor p | valor t |
| (C16:cis[9]1)  | hacia arriba        | 2,37  | 0,00037 | 3,62    |
| Esfingomielina (d18:1,C16:0)                           | hacia arriba        | 1,22  | 0,00045 | 3,56    |
| Ácido docosapentaenoico (C22:cis[7,10,13,16,19]5)      | hacia arriba        | 1,60  | 0,00050 | 3,53    |
| Pregnenolona sulfato                                   | hacia arriba        | 2,21  | 0,00070 | 3,44    |
| Éster de colesterol C20:2                              | hacia arriba        | 1,42  | 0,00073 | 3,43    |
| Triptófano   | hacia arriba        | 1,51  | 0,00083 | 3,39    |
| Éster de colesterol C16:0                              | hacia arriba        | 1,41  | 0,00088 | 3,38    |
| FFA_Ácido docosapentaenoico (C22:cis[7,10,13,16,19]5)  | hacia arriba        | 4,68  | 0,00100 | 3,34    |
| Ácido cólico   | hacia arriba        | 6,33  | 0,00126 | 3,28    |
| FFA_Ácido eicosenoico (C20:cis[11]1)                   | hacia arriba        | 4,00  | 0,00129 | 3,26    |
| Ceramida (d18:1,C24:0)                                 | hacia arriba        | 1,59  | 0,00144 | 3,23    |
| Ácido quinurénico                                      | hacia arriba        | 2,27  | 0,00148 | 3,23    |
| PI_Ácido oleico (C18:cis[9]1)                          | hacia arriba        | 2,45  | 0,00523 | 2,82    |
| Lisofosfatidilcolina (C18:2)                           | hacia abajo         | 0,69  | 0,00595 | -2,78   |
| FFA_Ácido docosahexaenoico (C22:cis[4,7,10,13,16,19]6) | hacia arriba        | 2,48  | 0,00622 | 2,76    |
| LPC_Ácido esteárico (C18:0)                            | hacia arriba        | 1,48  | 0,00707 | 2,72    |
| PC_Ácido eicosenoico (C20:cis[11]1)                    | hacia arriba        | 2,22  | 0,00717 | 2,71    |
| Éster de colesterol C16:2                              | hacia arriba        | 1,43  | 0,00932 | 2,62    |
| Ácido glicocólico                                      | hacia arriba        | 5,42  | 0,00951 | 2,62    |
| Lisofosfatidilcolina (C18:0)                           | hacia arriba        | 1,31  | 0,01256 | 2,52    |
| Ácido heptadecenoico (C17:cis[10]1)                    | hacia arriba        | 1,44  | 0,01500 | 2,45    |
| Biliverdina  | hacia arriba        | 1,79  | 0,01527 | 2,45    |
| LPC_Ácido palmítico (C16:0)                            | hacia arriba        | 1,53  | 0,01921 | 2,36    |
| Ácido esteárico (C18:0)                                | hacia arriba        | 1,38  | 0,02091 | 2,33    |
| Ácido 5-Hidroxi-3-indoleacético (5-HIAA)               | hacia arriba        | 1,45  | 0,02204 | 2,31    |
| TAG_Ácido docosapentaenoico (C22:cis[7,10,13,16,19]5)  | hacia arriba        | 2,53  | 0,02330 | 2,29    |
| Lisofosfatidilcolina (C18:1)                           | hacia arriba        | 1,22  | 0,02485 | 2,26    |
| Lisofosfatidilcolina (C20:4)                           | hacia arriba        | 1,23  | 0,02684 | 2,23    |
| Quinunerina  | hacia arriba        | 1,28  | 0,02892 | 2,20    |
| Glucosamina  | hacia arriba        | 1,78  | 0,03443 | 2,13    |
| TAG_Ácido palmitoleico (C16:cis[9]1)                   | hacia arriba        | 1,60  | 0,03648 | 2,10    |
| Ácido tauroquenodesoxicólico                           | hacia arriba        | 3,43  | 0,04332 | 2,03    |
| Lisofosfatidilcolina (C17:0)                           | hacia arriba        | 1,32  | 0,04382 | 2,03    |
| DAG_Ácido oleico (C18:cis[9]1)                         | hacia arriba        | 2,77  | 0,04832 | 1,99    |
| TAG_Ácido docosahexaenoico                             | hacia arriba        | 2,39  | 0,04997 | 1,97    |

(continuación)

| Metabolito   | Dirección de cambio | Resultado ANOVA del cáncer de páncreas respecto a los donantes de sangre (plasma combinado con suero) |         |         |
|--|---------------------|---|---------|---------|
|  |                     | Factor de cambio estimado   | valor p | valor t |
| (C22:cis[4,7,10,13,16,19]6)                          |                     |   |         |         |
| Éster de colesteroilo C15:0                          | hacia arriba        | 1,29  | 0,05953 | 1,89    |
| TAG_Ácido linoleico conjugado (C18:cis[9]trans[11]2) | hacia arriba        | 1,84  | 0,08111 | 1,75    |
| Éster de colesteroilo C18:2                          | hacia arriba        | 1,22  | 0,08351 | 1,74    |
| Fosfatidilcolina (C16:0,C20:5)                       | hacia abajo         | 0,84  | 0,08774 | -1,71   |
| TAG_Ácido eicosapentaenoico (C20:cis[5,8,11,14,17]5) | hacia arriba        | 2,09  | 0,08949 | 1,71    |
| Ácido erúxico (C22:cis[13]1)                         | hacia arriba        | 1,12  | 0,09898 | 1,66    |
| Éster de colesteroilo C18:3                          | hacia arriba        | 1,25  | 0,09957 | 1,65    |
| LPC_Ácido linoleico (C18:cis[9,12]2)                 | hacia abajo         | 0,59  | 0,10137 | -1,65   |
| Lisofosfatidilcolina (C16:0)                         | hacia arriba        | 1,11  | 0,10256 | 1,64    |
| TAG_Ácido eicosadienoico (C20:cis[11,14]2)           | hacia arriba        | 1,72  | 0,10731 | 1,62    |
| 14-Ácido metilhexadecanoico                          | hacia arriba        | 1,31  | 0,10958 | 1,61    |
| Prolina betaína                                      | hacia arriba        | 1,77  | 0,11250 | 1,59    |
| Esfingosina-1-fosfato (d18:0)                        | hacia arriba        | 1,32  | 0,13098 | 1,52    |
| Fosfatidilcolina (C16:0,C22:6)                       | hacia arriba        | 1,11  | 0,14949 | 1,45    |
| Ceramida (d16:1,C24:0)                               | hacia abajo         | 0,79  | 0,15785 | -1,42   |
| Éster de colesteroilo C12:0                          | hacia abajo         | 0,72  | 0,16157 | -1,40   |
| Glucosa-1-fosfato                                    | hacia abajo         | 0,72  | 0,16783 | -1,38   |
| Ácido indol-3-láctico                                | hacia arriba        | 1,16  | 0,18190 | 1,34    |
| PE_Ácido oleico (C18:cis[9]1)                        | hacia arriba        | 1,75  | 0,18899 | 1,32    |
| Ácido indol-3-acético                                | hacia arriba        | 1,34  | 0,19449 | 1,30    |
| Betaína  | hacia arriba        | 1,42  | 0,19599 | 1,30    |
| PI_Ácido palmítico (C16:0)                           | hacia arriba        | 1,80  | 0,19993 | 1,29    |

5 **Tabla 22:** Lista de biomarcadores regulados al alza identificados en plasma combinado con suero para cáncer de páncreas respecto a voluntarios sanos (donantes de sangre)

| Metabolito                                     | Dirección de cambio | Resultado ANOVA del cáncer de páncreas respecto a los donantes de sangre (plasma combinado con suero) |                  |         |
|--|---------------------|---|------------------|---------|
|  |                     | Factor de cambio estimado   | valor p          | valor t |
| alfa-Cetoglutarato                             | hacia arriba        | 9,34  | 0,00000000000002 | 8,25    |
| Éster de colesteroilo C22:4                    | hacia arriba        | 2,22  | 0,000000000035   | 6,99    |
| Leucina  | hacia arriba        | 2,05  | 0,0000000002     | 6,70    |
| Valina   | hacia arriba        | 1,72  | 0,00000001       | 6,07    |
| Cetoleucina                                    | hacia arriba        | 2,35  | 0,00000001       | 5,91    |
| Ácido pipercolico                              | hacia arriba        | 2,04  | 0,00000003       | 5,72    |
| Asparagina                                     | hacia arriba        | 1,72  | 0,00000014       | 5,43    |
| Ácido docosatetraenoico (C22:cis[7,10,13,16]4) | hacia arriba        | 1,98  | 0,00000130       | 4,98    |

(continuación)

| Metabolito   | Dirección de cambio | Resultado ANOVA del cáncer de páncreas respecto a los donantes de sangre (plasma combinado con suero) |            |         |
|--|---------------------|---|------------|---------|
|  |                     | Factor de cambio estimado   | valor p    | valor t |
| 2-Metilserina  | hacia arriba        | 1,64  | 0,00000386 | 4,73    |
| Éster de colesterol C22:5                              | hacia arriba        | 1,67  | 0,00000440 | 4,71    |
| Fructosa   | hacia arriba        | 2,98  | 0,00000441 | 4,71    |
| Esfingosina-1-fosfato (d16:1)                          | hacia arriba        | 3,13  | 0,00001    | 4,62    |
| PC_Ácido docosapentaenoico (C22:cis[4,7,10,13,16]5)    | hacia arriba        | 4,57  | 0,00002    | 4,32    |
| PC_Ácido oleico (C18:cis[9]1)                          | hacia arriba        | 1,94  | 0,00004    | 4,23    |
| Succinato  | hacia arriba        | 1,56  | 0,00005    | 4,15    |
| Esfingomielina (d18:0,C16:0)                           | hacia arriba        | 1,70  | 0,00006    | 4,10    |
| Éster de colesterol C20:3                              | hacia arriba        | 1,67  | 0,00011    | 3,93    |
| TAG_Ácido docosapentaenoico (C22:cis[4,7,10,13,16]5)   | hacia arriba        | 4,73  | 0,00031    | 3,66    |
| Ácido galactónico                                      | hacia arriba        | 2,30  | 0,00036    | 3,65    |
| PC_Ácido palmitoleico (C16:cis[9]1)                    | hacia arriba        | 2,37  | 0,00037    | 3,62    |
| Esfingomielina (d18:1,C16:0)                           | hacia arriba        | 1,22  | 0,00045    | 3,56    |
| Ácido docosapentaenoico (C22:cis[7,10,13,16,19]5)      | hacia arriba        | 1,60  | 0,00050    | 3,53    |
| Pregnenolona sulfato                                   | hacia arriba        | 2,21  | 0,00070    | 3,44    |
| Éster de colesterol C20:2                              | hacia arriba        | 1,42  | 0,00073    | 3,43    |
| Triptófano   | hacia arriba        | 1,51  | 0,00083    | 3,39    |
| Éster de colesterol C16:0                              | hacia arriba        | 1,41  | 0,00088    | 3,38    |
| FFA_Ácido docosapentaenoico (C22:cis[7,10,13,16,19]5)  | hacia arriba        | 4,68  | 0,00100    | 3,34    |
| Ácido cólico   | hacia arriba        | 6,33  | 0,00126    | 3,28    |
| FFA_Ácido eicosenoico (C20:cis[11]1)                   | hacia arriba        | 4,00  | 0,00129    | 3,26    |
| Ceramida (d18:1,C24:0)                                 | hacia arriba        | 1,59  | 0,00144    | 3,23    |
| Ácido quinurénico                                      | hacia arriba        | 2,27  | 0,00148    | 3,23    |
| PI_Ácido oleico (C18:cis[9]1)                          | hacia arriba        | 2,45  | 0,00523    | 2,82    |
| FFA_Ácido docosahexaenoico (C22:cis[4,7,10,13,16,19]6) | hacia arriba        | 2,48  | 0,00622    | 2,76    |
| LPC_Ácido esteárico (C18:0)                            | hacia arriba        | 1,48  | 0,00707    | 2,72    |
| PC_Ácido eicosenoico (C20:cis[11]1)                    | hacia arriba        | 2,22  | 0,00717    | 2,71    |
| Éster de colesterol C16:2                              | hacia arriba        | 1,43  | 0,00932    | 2,62    |
| Ácido glicocólico                                      | hacia arriba        | 5,42  | 0,00951    | 2,62    |
| Lisofosfatidilcolina (C18:0)                           | hacia arriba        | 1,31  | 0,01256    | 2,52    |
| Ácido heptadecenoico (C17:cis[10]1)                    | hacia arriba        | 1,44  | 0,01500    | 2,45    |
| Biliverdina  | hacia arriba        | 1,79  | 0,01527    | 2,45    |
| LPC_Ácido palmítico (C16:0)                            | hacia arriba        | 1,53  | 0,01921    | 2,36    |
| Ácido esteárico (C18:0)                                | hacia arriba        | 1,38  | 0,02091    | 2,33    |

(continuación)

| Metabolito   | Dirección de cambio | Resultado ANOVA del cáncer de páncreas respecto a los donantes de sangre (plasma combinado con suero) |         |         |
|--|---------------------|---|---------|---------|
|  |                     | Factor de cambio estimado   | valor p | valor t |
| Ácido 5-Hidroxi-3-indoleacético (5-HIAA)               | hacia arriba        | 1,45  | 0,02204 | 2,31    |
| TAG_Ácido docosapentaenoico (C22:cis[7,10,13,16,19]5)  | hacia arriba        | 2,53  | 0,02330 | 2,29    |
| Lisofosfatidilcolina (C18:1)                           | hacia arriba        | 1,22  | 0,02485 | 2,26    |
| Lisofosfatidilcolina (C20:4)                           | hacia arriba        | 1,23  | 0,02684 | 2,23    |
| Quinunerina  | hacia arriba        | 1,28  | 0,02892 | 2,20    |
| Glucosamina  | hacia arriba        | 1,78  | 0,03443 | 2,13    |
| TAG_Ácido palmitoleico (C16:cis[9]1)                   | hacia arriba        | 1,60  | 0,03648 | 2,10    |
| Ácido tauroquenodesoxicólico                           | hacia arriba        | 3,43  | 0,04332 | 2,03    |
| Lisofosfatidilcolina (C17:0)                           | hacia arriba        | 1,32  | 0,04382 | 2,03    |
| DAG_Ácido oleico (C18:cis[9]1)                         | hacia arriba        | 2,77  | 0,04832 | 1,99    |
| TAG_Ácido docosahexaenoico (C22:cis[4,7,10,13,16,19]6) | hacia arriba        | 2,39  | 0,04997 | 1,97    |
| Éster de colesteroilo C15:0                            | hacia arriba        | 1,29  | 0,05953 | 1,89    |
| TAG_Ácido linoleico conjugado (C18:cis[9]trans[11]2)   | hacia arriba        | 1,84  | 0,08111 | 1,75    |
| Éster de colesteroilo C18:2                            | hacia arriba        | 1,22  | 0,08351 | 1,74    |
| TAG_Ácido eicosapentaenoico (C20:cis[5,8,11,14,17]5)   | hacia arriba        | 2,09  | 0,08949 | 1,71    |
| Ácido erúcico (C22:cis[13]1)                           | hacia arriba        | 1,12  | 0,09898 | 1,66    |
| Éster de colesteroilo C18:3                            | hacia arriba        | 1,25  | 0,09957 | 1,65    |
| Lisofosfatidilcolina (C16:0)                           | hacia arriba        | 1,11  | 0,10256 | 1,64    |
| TAG_Ácido eicosadienoico (C20:cis[11,14]2)             | hacia arriba        | 1,72  | 0,10731 | 1,62    |
| 14-Ácido metilhexadecanoico                            | hacia arriba        | 1,31  | 0,10958 | 1,61    |
| Prolina betaína  | hacia arriba        | 1,77  | 0,11250 | 1,59    |
| Esfingosina-1-fosfato (d18:0)                          | hacia arriba        | 1,32  | 0,13098 | 1,52    |
| Fosfatidilcolina (C16:0,C22:6)                         | hacia arriba        | 1,11  | 0,14949 | 1,45    |
| Ácido indol-3-láctico                                  | hacia arriba        | 1,16  | 0,18190 | 1,34    |
| PE_Ácido oleico (C18:cis[9]1)                          | hacia arriba        | 1,75  | 0,18899 | 1,32    |
| Ácido indol-3-acético                                  | hacia arriba        | 1,34  | 0,19449 | 1,30    |
| Betaína  | hacia arriba        | 1,42  | 0,19599 | 1,30    |
| PI_Ácido palmítico (C16:0)                             | hacia arriba        | 1,80  | 0,19993 | 1,29    |

5 **Tabla 23:** Lista de biomarcadores regulados a la baja en plasma combinado con suero para el cáncer de páncreas respecto a voluntarios sanos (donantes de sangre)

| Metabolito     | Dirección de cambio | Resultado ANOVA del cáncer de páncreas respecto a los donantes de sangre (plasma combinado con suero) |         |         |
|----------------|---------------------|---|---------|---------|
|                |                     | Factor de cambio estimado   | valor p | valor t |
| Ácido hipúrico | hacia abajo         | 0,27  | 0,00006 | -4,08   |

(continuación)

| Metabolito                           | Dirección de cambio | Resultado ANOVA del cáncer de páncreas respecto a los donantes de sangre (plasma combinado con suero) |         |         |
|--------------------------------------|---------------------|---|---------|---------|
|                                      |                     | Factor de cambio estimado   | valor p | valor t |
| Lisofosfatidilcolina (C18:2)         | hacia abajo         | 0,69  | 0,00595 | -2,78   |
| Fosfatidilcolina (C16:0,C20:5)       | hacia abajo         | 0,84  | 0,08774 | -1,71   |
| LPC_Ácido linoleico (C18:cis[9,12]2) | hacia abajo         | 0,59  | 0,10137 | -1,65   |
| Ceramida (d16:1,C24:0)               | hacia abajo         | 0,79  | 0,15785 | -1,42   |
| Éster de colesterol C12:0            | hacia abajo         | 0,72  | 0,16157 | -1,40   |
| Glucosa-1-fosfato                    | hacia abajo         | 0,72  | 0,16783 | -1,38   |

5 **Tabla 24:** Lista de todos los biomarcadores identificados en plasma combinado con suero para el cáncer de páncreas respecto a los controles críticos (PAC 2)

| Metabolito                                 | Dirección de cambio | Resultado ANOVA del cáncer de páncreas respecto a los controles críticos (plasma combinado con suero) |         |         |
|--|---------------------|---|---------|---------|
|  |                     | Factor de cambio estimado   | valor p | valor t |
| LPC_Ácido oleico (C18:cis[9]1)             | hacia abajo         | 0,69  | 0,00546 | -2,79   |
| Éster de colesterol C12:0                  | hacia abajo         | 0,75  | 0,00748 | -2,69   |
| Éster de colesterol C14:0                  | hacia abajo         | 0,86  | 0,00881 | -2,63   |
| Alanina                                    | hacia abajo         | 0,88  | 0,01017 | -2,58   |
| Éster de colesterol C18:4                  | hacia abajo         | 0,74  | 0,01394 | -2,47   |
| Ácido glicocólico                          | hacia arriba        | 1,82  | 0,02287 | 2,28    |
| Glicina                                    | hacia abajo         | 0,90  | 0,02482 | -2,25   |
| Ácido esteárico (C18:0)                    | hacia arriba        | 1,14  | 0,02804 | 2,21    |
| 2-Metilserina                              | hacia abajo         | 0,91  | 0,02992 | -2,18   |
| TAG_Ácido eicosadienoico (C20:cis[11,14]2) | hacia arriba        | 1,35  | 0,04018 | 2,06    |
| Fosfatidilcolina (C16:0,C22:6)             | hacia arriba        | 1,09  | 0,04165 | 2,04    |
| Asparagina                                 | hacia abajo         | 0,91  | 0,04736 | -1,99   |
| Ácido pipercolico                          | hacia abajo         | 0,90  | 0,05013 | -1,96   |
| Glutamina                                  | hacia abajo         | 0,77  | 0,05148 | -1,95   |
| Lisofosfatidiletanolamina (C22:5)          | hacia abajo         | 0,92  | 0,05198 | -1,95   |
| PC_Ácido oleico (C18:cis[9]1)              | hacia arriba        | 1,12  | 0,06220 | 1,87    |
| DAG_Ácido esteárico (C18:0)                | hacia abajo         | 0,79  | 0,08217 | -1,74   |
| Glicerato                                  | hacia abajo         | 0,88  | 0,09088 | -1,69   |
| TAG_Ácido miristoleico (C14:cis[9]1)       | hacia abajo         | 0,74  | 0,09560 | -1,67   |
| 5-Oxoprolina                               | hacia abajo         | 0,92  | 0,10028 | -1,65   |
| Colina                                     | hacia abajo         | 0,91  | 0,10048 | -1,65   |
| Ácido salicílico                           | hacia abajo         | 0,80  | 0,10848 | -1,61   |
| Éster de colesterol C16:2                  | hacia abajo         | 0,90  | 0,11472 | -1,58   |
| Esfingomielina (d18:0,C16:0)               | hacia arriba        | 1,08  | 0,11808 | 1,57    |
| Biliverdina                                | hacia arriba        | 1,18  | 0,12151 | 1,55    |
| TAG_Ácido linolénico (C18:cis[9,12,15]3)   | hacia arriba        | 1,17  | 0,14699 | 1,45    |

(continuación)

| Metabolito   | Dirección de cambio | Resultado ANOVA del cáncer de páncreas respecto a los controles críticos (plasma combinado con suero) |         |         |
|--|---------------------|---|---------|---------|
|  |                     | Factor de cambio estimado   | valor p | valor t |
| Éster de colesteroilo C18:0                          | hacia abajo         | 0,91  | 0,16196 | -1,40   |
| PE_Ácido docosapentaenoico (C22:cis[7,10,13,16,19]5) | hacia abajo         | 0,79  | 0,16219 | -1,40   |
| Ribosa   | hacia abajo         | 0,79  | 0,16452 | -1,39   |
| Fumarato   | hacia abajo         | 0,91  | 0,16548 | -1,39   |
| Glicolato  | hacia abajo         | 0,95  | 0,16991 | -1,38   |
| TAG_Ácido linoleico conjugado (C18:cis[9]trans[11]2) | hacia arriba        | 1,21  | 0,17916 | 1,35    |
| TAG_Ácido docosapentaenoico (C22:cis[4,7,10,13,16]5) | hacia arriba        | 1,26  | 0,18170 | 1,34    |
| Ácido tauroquenodesoxicólico                         | hacia arriba        | 1,42  | 0,18203 | 1,34    |
| PC_Ácido eicosatrienoico (C20:[11,14,17]3)           | hacia arriba        | 1,33  | 0,18356 | 1,33    |
| TAG (C16:0,C18:2)                                    | hacia arriba        | 1,06  | 0,19207 | 1,31    |
| LPC_Ácido esteárico (C18:0)                          | hacia abajo         | 0,91  | 0,19809 | -1,29   |

5 **Tabla 25:** Lista de biomarcadores regulados al alza identificados en plasma combinado con suero para el cáncer de páncreas respecto a los controles críticos

| Metabolito   | Dirección de cambio | Resultado ANOVA del cáncer de páncreas respecto a los controles críticos (plasma combinado con suero) |         |         |
|--|---------------------|---|---------|---------|
|  |                     | Factor de cambio estimado   | valor p | valor t |
| Ácido glicocólico                                    | hacia arriba        | 1,82  | 0,02287 | 2,28    |
| Ácido esteárico (C18:0)                              | hacia arriba        | 1,14  | 0,02804 | 2,21    |
| TAG_Ácido eicosadienoico (C20:cis[11,14]2)           | hacia arriba        | 1,35  | 0,04018 | 2,06    |
| Fosfatidilcolina (C16:0,C22:6)                       | hacia arriba        | 1,09  | 0,04165 | 2,04    |
| PC_Ácido oleico (C18:cis[9]1)                        | hacia arriba        | 1,12  | 0,06220 | 1,87    |
| Esfingomielina (d18:0,C16:0)                         | hacia arriba        | 1,08  | 0,11808 | 1,57    |
| Biliverdina  | hacia arriba        | 1,18  | 0,12151 | 1,55    |
| TAG_Ácido linolénico (C18:cis[9,12,15]3)             | hacia arriba        | 1,17  | 0,14699 | 1,45    |
| TAG_Ácido linoleico conjugado (C18:cis[9]trans[11]2) | hacia arriba        | 1,21  | 0,17916 | 1,35    |
| TAG_Ácido docosapentaenoico (C22:cis[4,7,10,13,16]5) | hacia arriba        | 1,26  | 0,18170 | 1,34    |
| Ácido tauroquenodesoxicólico                         | hacia arriba        | 1,42  | 0,18203 | 1,34    |
| PC_Ácido eicosatrienoico (C20:[11,14,17]3)           | hacia arriba        | 1,33  | 0,18356 | 1,33    |
| TAG (C16:0,C18:2)                                    | hacia arriba        | 1,06  | 0,19207 | 1,31    |



**Tabla 26:** Lista de biomarcadores regulados a la baja identificados en plasma combinado con suero para el cáncer de páncreas respecto a los controles críticos

| Metabolito   | Dirección de cambio | Resultado ANOVA del cáncer de páncreas respecto a los controles críticos (plasma combinado con suero) |         |         |
|--|---------------------|---|---------|---------|
|  |                     | Factor de cambio estimado   | valor p | valor t |
| LPC_Ácido oleico (C18:cis[9]1)                       | hacia abajo         | 0,69  | 0,00546 | -2,79   |
| Éster de colesterol C12:0                            | hacia abajo         | 0,75  | 0,00748 | -2,69   |
| Éster de colesterol C14:0                            | hacia abajo         | 0,86  | 0,00881 | -2,63   |
| Alanina  | hacia abajo         | 0,88  | 0,01017 | -2,58   |
| Éster de colesterol C18:4                            | hacia abajo         | 0,74  | 0,01394 | -2,47   |
| Glicina  | hacia abajo         | 0,90  | 0,02482 | -2,25   |
| 2-Metilserina  | hacia abajo         | 0,91  | 0,02992 | -2,18   |
| Asparagina   | hacia abajo         | 0,91  | 0,04736 | -1,99   |
| Ácido piperico                                       | hacia abajo         | 0,90  | 0,05013 | -1,96   |
| Glutamina  | hacia abajo         | 0,77  | 0,05148 | -1,95   |
| Lisofosfatidiletanolamina (C22:5)                    | hacia abajo         | 0,92  | 0,05198 | -1,95   |
| DAG_Ácido esteárico (C18:0)                          | hacia abajo         | 0,79  | 0,08217 | -1,74   |
| Glicerato  | hacia abajo         | 0,88  | 0,09088 | -1,69   |
| TAG_Ácido miristoleico (C14:cis[9]1)                 | hacia abajo         | 0,74  | 0,09560 | -1,67   |
| 5-Oxoprolina   | hacia abajo         | 0,92  | 0,10028 | -1,65   |
| Colina   | hacia abajo         | 0,91  | 0,10048 | -1,65   |
| Ácido salicílico                                     | hacia abajo         | 0,80  | 0,10848 | -1,61   |
| Éster de colesterol C16:2                            | hacia abajo         | 0,90  | 0,11472 | -1,58   |
| Éster de colesterol C18:0                            | hacia abajo         | 0,91  | 0,16196 | -1,40   |
| PE_Ácido docosapentaenoico (C22:cis[7,10,13,16,19]5) | hacia abajo         | 0,79  | 0,16219 | -1,40   |
| Ribosa   | hacia abajo         | 0,79  | 0,16452 | -1,39   |
| Fumarato   | hacia abajo         | 0,91  | 0,16548 | -1,39   |
| Glicolato  | hacia abajo         | 0,95  | 0,16991 | -1,38   |
| LPC_Ácido esteárico (C18:0)                          | hacia abajo         | 0,91  | 0,19809 | -1,29   |

5 **Tabla 27:** Lista de todos los biomarcadores identificados en plasma combinado con suero para el cáncer de páncreas respecto a la pancreatitis (PAC 2A)

| Metabolito                                       | Dirección de cambio | Resultado ANOVA del cáncer de páncreas respecto a los controles críticos (plasma combinado con suero) |         |         |
|--|---------------------|---|---------|---------|
|  |                     | Factor de cambio estimado   | valor p | valor t |
| Éster de colesterol C14:0                        | hacia abajo         | 0,77  | 0,00005 | -4,09   |
| Éster de colesterol C18:4                        | hacia abajo         | 0,58  | 0,00010 | -3,95   |
| Lisofosfatidiletanolamina (C22:5)                | hacia abajo         | 0,84  | 0,00012 | -3,90   |
| Éster de colesterol C12:0                        | hacia abajo         | 0,61  | 0,00015 | -3,84   |
| LPC_Ácido oleico (C18:cis[9]1)                   | hacia abajo         | 0,55  | 0,00022 | -3,73   |
| Ácido eicosapentaenoico (C20:cis[5,8,11,14,17]5) | hacia abajo         | 0,68  | 0,00027 | -3,69   |
| Alanina  | hacia abajo         | 0,80  | 0,00029 | -3,66   |
| Ceramida (d16:1,C24:0)                           | hacia abajo         | 0,72  | 0,00034 | -3,63   |

(continuación)

| Metabolito   | Dirección de cambio | Resultado ANOVA del cáncer de páncreas respecto a los controles críticos (plasma combinado con suero) |         |         |
|--|---------------------|---|---------|---------|
|  |                     | Factor de cambio estimado   | valor p | valor t |
| Éster de colesterol C20:5                            | hacia abajo         | 0,74  | 0,00057 | -3,48   |
| Lisofosfatidilcolina (C18:1)                         | hacia abajo         | 0,86  | 0,00091 | -3,35   |
| Éster de colesterol C16:2                            | hacia abajo         | 0,77  | 0,00109 | -3,30   |
| LPC_Ácido esteárico (C18:0)                          | hacia abajo         | 0,78  | 0,00130 | -3,25   |
| Fosfatidilcolina (C16:0,C20:5)                       | hacia abajo         | 0,86  | 0,00163 | -3,18   |
| PC_Ácido eicosapentaenoico (C20:cis[5,8,11,14,17]5)  | hacia abajo         | 0,74  | 0,00167 | -3,17   |
| LPC_Ácido palmítico (C16:0)                          | hacia abajo         | 0,76  | 0,00170 | -3,17   |
| Glicina  | hacia abajo         | 0,84  | 0,00188 | -3,13   |
| Ácido glicocólico                                    | hacia arriba        | 2,46  | 0,00404 | 2,90    |
| Lisofosfatidilcolina (C18:2)                         | hacia abajo         | 0,81  | 0,00404 | -2,90   |
| 5-Oxoprolina   | hacia abajo         | 0,85  | 0,00410 | -2,89   |
| Esfingosina-1-fosfato (d18:0)                        | hacia abajo         | 0,78  | 0,00425 | -2,88   |
| TAG_Ácido miristoleico (C14:cis[9]1)                 | hacia abajo         | 0,55  | 0,00488 | -2,84   |
| LPC_Ácido linoleico (C18:cis[9,12]2)                 | hacia abajo         | 0,63  | 0,00547 | -2,80   |
| Éster de colesterol C18:0                            | hacia abajo         | 0,81  | 0,00670 | -2,73   |
| Lisofosfatidilcolina (C18:0)                         | hacia abajo         | 0,86  | 0,00685 | -2,72   |
| Éster de colesterol C18:3                            | hacia abajo         | 0,82  | 0,00736 | -2,70   |
| Lisofosfatidilcolina (C20:4)                         | hacia abajo         | 0,87  | 0,00739 | -2,70   |
| Ácido tauroquenodesoxicólico                         | hacia arriba        | 2,17  | 0,01179 | 2,53    |
| Leucina  | hacia abajo         | 0,86  | 0,01568 | -2,43   |
| Éster de colesterol C20:3                            | hacia abajo         | 0,85  | 0,01867 | -2,36   |
| Pregnenolona sulfato                                 | hacia abajo         | 0,78  | 0,01873 | -2,36   |
| Serina   | hacia abajo         | 0,89  | 0,01943 | -2,35   |
| Carnosina  | hacia abajo         | 0,68  | 0,02021 | -2,34   |
| Esfingomielina (d16:1,C24:0)                         | hacia abajo         | 0,83  | 0,02233 | -2,30   |
| DAG_Ácido esteárico (C18:0)                          | hacia abajo         | 0,72  | 0,02884 | -2,20   |
| Ceramida (d16:1,C23:0)                               | hacia abajo         | 0,80  | 0,03191 | -2,16   |
| TAG_Ácido palmitoleico (C16:cis[9]1)                 | hacia abajo         | 0,77  | 0,03262 | -2,15   |
| Asparagina   | hacia abajo         | 0,89  | 0,03707 | -2,09   |
| Éster de colesterol C16:0                            | hacia abajo         | 0,90  | 0,03905 | -2,07   |
| PE_Ácido docosapentaenoico (C22:cis[7,10,13,16,19]5) | hacia abajo         | 0,67  | 0,04939 | -1,97   |
| Triptófano   | hacia abajo         | 0,87  | 0,05941 | -1,89   |
| Colina   | hacia abajo         | 0,88  | 0,06011 | -1,89   |
| Biliverdina  | hacia arriba        | 1,26  | 0,06655 | 1,84    |
| Valina   | hacia abajo         | 0,91  | 0,07986 | -1,76   |
| Glicerato  | hacia abajo         | 0,86  | 0,08079 | -1,75   |
| Ceramida (d18:1,C24:0)                               | hacia abajo         | 0,90  | 0,09344 | -1,68   |
| Lisina   | hacia abajo         | 0,91  | 0,10007 | -1,65   |

(continuación)

| Metabolito                          | Dirección de cambio | Resultado ANOVA del cáncer de páncreas respecto a los controles críticos (plasma combinado con suero) |         |         |
|-------------------------------------|---------------------|---|---------|---------|
|                                     |                     | Factor de cambio estimado   | valor p | valor t |
| Ácido láurico (C12:0)               | hacia abajo         | 0,81  | 0,10060 | -1,65   |
| Ácido mirístico (C14:0)             | hacia abajo         | 0,83  | 0,10275 | -1,64   |
| Ácido pipercolico                   | hacia abajo         | 0,90  | 0,11358 | -1,59   |
| Ácido indol-3-láctico               | hacia abajo         | 0,89  | 0,11582 | -1,58   |
| Éster de colesteroilo C22:5         | hacia abajo         | 0,91  | 0,11967 | -1,56   |
| 2-Metilserina                       | hacia abajo         | 0,91  | 0,12497 | -1,54   |
| Cisteína                            | hacia abajo         | 0,86  | 0,13689 | -1,49   |
| Fumarato                            | hacia abajo         | 0,89  | 0,14401 | -1,46   |
| Glucosa-1-fosfato                   | hacia arriba        | 1,25  | 0,14459 | 1,46    |
| Glucosa                             | hacia arriba        | 1,37  | 0,16252 | 1,40    |
| Lisofosfatidilcolina (C17:0)        | hacia abajo         | 0,91  | 0,18118 | -1,34   |
| Glutamina                           | hacia abajo         | 0,81  | 0,18744 | -1,32   |
| Lactato                             | hacia abajo         | 0,87  | 0,18771 | -1,32   |
| Sorbitol                            | hacia abajo         | 0,84  | 0,19282 | -1,31   |
| PC_Ácido miristoleico (C14:cis[9]1) | hacia abajo         | 0,76  | 0,19825 | -1,29   |
| Cetoleucina                         | hacia abajo         | 0,89  | 0,19870 | -1,29   |
| Piruvato                            | hacia abajo         | 0,84  | 0,19911 | -1,29   |

**Tabla 28:** Lista de biomarcadores regulados al alza en plasma combinado con suero para el cáncer de páncreas respecto a la pancreatitis

| Metabolito                   | Dirección de cambio | Resultado ANOVA del cáncer de páncreas respecto a la pancreatitis (plasma combinado con suero) |         |         |
|------------------------------|---------------------|--|---------|---------|
|                              |                     | Factor de cambio estimado  | valor p | valor t |
| Ácido glicocólico            | hacia arriba        | 2,46   | 0,00404 | 2,90    |
| Ácido tauroquenodesoxicólico | hacia arriba        | 2,17   | 0,01179 | 2,53    |
| Biliverdina                  | hacia arriba        | 1,26   | 0,06655 | 1,84    |
| Glucosa-1-fosfato            | hacia arriba        | 1,25   | 0,14459 | 1,46    |
| Glucosa                      | hacia arriba        | 1,37   | 0,16252 | 1,40    |

5 **Tabla 29:** Lista de biomarcadores regulados a la baja identificados en plasma combinado con suero para el cáncer de páncreas respecto a la pancreatitis

| Metabolito                        | Dirección de cambio | Resultado ANOVA del cáncer de páncreas respecto a la pancreatitis (plasma combinado con suero) |         |         |
|-----------------------------------|---------------------|--|---------|---------|
|                                   |                     | Factor de cambio estimado  | valor p | valor t |
| Éster de colesteroilo C14:0       | hacia abajo         | 0,77   | 0,00005 | -4,09   |
| Éster de colesteroilo C18:4       | hacia abajo         | 0,58   | 0,00010 | -3,95   |
| Lisofosfatidiletanolamina (C22:5) | hacia abajo         | 0,84   | 0,00012 | -3,90   |
| Éster de colesteroilo C12:0       | hacia abajo         | 0,61   | 0,00015 | -3,84   |
| LPC_Ácido oleico (C18:cis[9]1)    | hacia abajo         | 0,55   | 0,00022 | -3,73   |

(continuación)

| Metabolito   | Dirección de cambio | Resultado ANOVA del cáncer de páncreas respecto a la pancreatitis (plasma combinado con suero) |         |         |
|--|---------------------|--|---------|---------|
|  |                     | Factor de cambio estimado  | valor p | valor t |
| Ácido eicosapentaenoico (C20:cis[5,8,11,14,17]5)     | hacia abajo         | 0,68   | 0,00027 | -3,69   |
| Alanina  | hacia abajo         | 0,80   | 0,00029 | -3,66   |
| Ceramida (d16:1,C24:0)                               | hacia abajo         | 0,72   | 0,00034 | -3,63   |
| Éster de colesterol C20:5                            | hacia abajo         | 0,74   | 0,00057 | -3,48   |
| Lisofosfatidilcolina (C18:1)                         | hacia abajo         | 0,86   | 0,00091 | -3,35   |
| Éster de colesterol C16:2                            | hacia abajo         | 0,77   | 0,00109 | -3,30   |
| LPC_Ácido esteárico (C18:0)                          | hacia abajo         | 0,78   | 0,00130 | -3,25   |
| Fosfatidilcolina (C16:0,C20:5)                       | hacia abajo         | 0,86   | 0,00163 | -3,18   |
| PC_Ácido eicosapentaenoico (C20:cis[5,8,11,14,17]5)  | hacia abajo         | 0,74   | 0,00167 | -3,17   |
| LPC_Ácido palmítico (C16:0)                          | hacia abajo         | 0,76   | 0,00170 | -3,17   |
| Glicina  | hacia abajo         | 0,84   | 0,00188 | -3,13   |
| Lisofosfatidilcolina (C18:2)                         | hacia abajo         | 0,81   | 0,00404 | -2,90   |
| 5-Oxoprolina   | hacia abajo         | 0,85   | 0,00410 | -2,89   |
| Esfingosina-1-fosfato (d18:0)                        | hacia abajo         | 0,78   | 0,00425 | -2,88   |
| TAG_Ácido miristoleico (C14:cis[9]1)                 | hacia abajo         | 0,55   | 0,00488 | -2,84   |
| LPC_Ácido linoleico (C18:cis[9,12]2)                 | hacia abajo         | 0,63   | 0,00547 | -2,80   |
| Éster de colesterol C18:0                            | hacia abajo         | 0,81   | 0,00670 | -2,73   |
| Lisofosfatidilcolina (C18:0)                         | hacia abajo         | 0,86   | 0,00685 | -2,72   |
| Éster de colesterol C18:3                            | hacia abajo         | 0,82   | 0,00736 | -2,70   |
| Lisofosfatidilcolina (C20:4)                         | hacia abajo         | 0,87   | 0,00739 | -2,70   |
| Leucina  | hacia abajo         | 0,86   | 0,01568 | -2,43   |
| Éster de colesterol C20:3                            | hacia abajo         | 0,85   | 0,01867 | -2,36   |
| Pregnenolona sulfato                                 | hacia abajo         | 0,78   | 0,01873 | -2,36   |
| Serina   | hacia abajo         | 0,89   | 0,01943 | -2,35   |
| Carnosina  | hacia abajo         | 0,68   | 0,02021 | -2,34   |
| Esfingomielina (d16:1,C24:0)                         | hacia abajo         | 0,83   | 0,02233 | -2,30   |
| DAG_Ácido esteárico (C18:0)                          | hacia abajo         | 0,72   | 0,02884 | -2,20   |
| Ceramida (d16:1,C23:0)                               | hacia abajo         | 0,80   | 0,03191 | -2,16   |
| TAG_Ácido palmitoleico (C16:cis[9]1)                 | hacia abajo         | 0,77   | 0,03262 | -2,15   |
| Asparagina   | hacia abajo         | 0,89   | 0,03707 | -2,09   |
| Éster de colesterol C16:0                            | hacia abajo         | 0,90   | 0,03905 | -2,07   |
| PE_Ácido docosapentaenoico (C22:cis[7,10,13,16,19]5) | hacia abajo         | 0,67   | 0,04939 | -1,97   |
| Triptófano   | hacia abajo         | 0,87   | 0,05941 | -1,89   |
| Colina   | hacia abajo         | 0,88   | 0,06011 | -1,89   |
| Valina   | hacia abajo         | 0,91   | 0,07986 | -1,76   |
| Glicerato  | hacia abajo         | 0,86   | 0,08079 | -1,75   |
| Ceramida (d18:1,C24:0)                               | hacia abajo         | 0,90   | 0,09344 | -1,68   |

(continuación)

| Metabolito                          | Dirección de cambio | Resultado ANOVA del cáncer de páncreas respecto a la pancreatitis (plasma combinado con suero) |         |         |
|-------------------------------------|---------------------|--|---------|---------|
|                                     |                     | Factor de cambio estimado  | valor p | valor t |
| Lisina                              | hacia abajo         | 0,91   | 0,10007 | -1,65   |
| Ácido láurico (C12:0)               | hacia abajo         | 0,81   | 0,10060 | -1,65   |
| Ácido mirístico (C14:0)             | hacia abajo         | 0,83   | 0,10275 | -1,64   |
| Ácido pipercolico                   | hacia abajo         | 0,90   | 0,11358 | -1,59   |
| Ácido indol-3-láctico               | hacia abajo         | 0,89   | 0,11582 | -1,58   |
| Éster de colesterol C22:5           | hacia abajo         | 0,91   | 0,11967 | -1,56   |
| 2-Metilserina                       | hacia abajo         | 0,91   | 0,12497 | -1,54   |
| Cisteína                            | hacia abajo         | 0,86   | 0,13689 | -1,49   |
| Fumarato                            | hacia abajo         | 0,89   | 0,14401 | -1,46   |
| Lisofosfatidilcolina (C17:0)        | hacia abajo         | 0,91   | 0,18118 | -1,34   |
| Glutamina                           | hacia abajo         | 0,81   | 0,18744 | -1,32   |
| Lactato                             | hacia abajo         | 0,87   | 0,18771 | -1,32   |
| Sorbitol                            | hacia abajo         | 0,84   | 0,19282 | -1,31   |
| PC_Ácido miristoleico (C14:cis[9]1) | hacia abajo         | 0,76   | 0,19825 | -1,29   |
| Cetoleucina                         | hacia abajo         | 0,89   | 0,19870 | -1,29   |
| Piruvato                            | hacia abajo         | 0,84   | 0,19911 | -1,29   |

5 **Tabla 30: Lista de todos los biomarcadores identificados en plasma combinado con suero para el cáncer de páncreas respecto a la cirrosis hepática (PAC 2B)**

| Metabolito  | Dirección de cambio | Resultado ANOVA del cáncer de páncreas respecto a la cirrosis hepática (plasma combinado con suero) |         |         |
|---|---------------------|---|---------|---------|
|   |                     | Factor de cambio estimado   | valor p | valor t |
| Ácido esteárico (C18:0)                             | hacia arriba        | 1,40  | 0,00005 | 4,14    |
| Ceramida (d18:1,C24:0)                              | hacia arriba        | 1,48  | 0,00008 | 4,01    |
| Éster de colesterol C20:5                           | hacia arriba        | 1,65  | 0,00013 | 3,89    |
| PC_Ácido eicosapentaenoico (C20:cis[5,8,11,14,17]5) | hacia arriba        | 1,76  | 0,00014 | 3,87    |
| Éster de colesterol C20:3                           | hacia arriba        | 1,46  | 0,00040 | 3,59    |
| Fosfatidilcolina (C16:0,C22:6)                      | hacia arriba        | 1,25  | 0,00041 | 3,58    |
| Esfingomielina (d16:1,C24:0)                        | hacia arriba        | 1,48  | 0,00069 | 3,44    |
| Ácido eicosapentaenoico (C20:cis[5,8,11,14,17]5)    | hacia arriba        | 1,51  | 0,00085 | 3,38    |
| TAG_Ácido linolénico (C18:cis[9,12,15]3)            | hacia arriba        | 1,62  | 0,00099 | 3,34    |
| PC_Ácido oleico (C18:cis[9]1)                       | hacia arriba        | 1,33  | 0,00119 | 3,28    |
| LPC_Ácido linoleico (C18:cis[9,12]2)                | hacia arriba        | 2,33  | 0,00128 | 3,26    |
| PC_Ácido gamma linolénico (C18:cis[6,9,12]3)        | hacia arriba        | 2,07  | 0,00134 | 3,25    |
| Ceramida (d16:1,C24:0)                              | hacia arriba        | 1,48  | 0,00138 | 3,24    |
| Éster de colesterol C18:3                           | hacia arriba        | 1,40  | 0,00139 | 3,24    |

(continuación)

| Metabolito   | Dirección de cambio | Resultado ANOVA del cáncer de páncreas respecto a la cirrosis hepática (plasma combinado con suero) |         |         |
|--|---------------------|---|---------|---------|
|  |                     | Factor de cambio estimado   | valor p | valor t |
| Ácido docosapentaenoico (C22:cis[7,10,13,16,19]5)      | hacia arriba        | 1,35  | 0,00180 | 3,16    |
| Ceramida (d16:1,C23:0)                                 | hacia arriba        | 1,52  | 0,00193 | 3,14    |
| PC_Ácido docosapentaenoico (C22:cis[4,7,10,13,16]5)    | hacia arriba        | 1,85  | 0,00220 | 3,10    |
| Carnosina  | hacia arriba        | 1,74  | 0,00273 | 3,04    |
| FFA_Ácido docosahexaenoico (C22:cis[4,7,10,13,16,19]6) | hacia arriba        | 1,89  | 0,00275 | 3,03    |
| TAG_Ácido eicosadienoico (C20:cis[11,14]2)             | hacia arriba        | 1,87  | 0,00290 | 3,01    |
| TAG_Ácido eicosapentaenoico (C20:cis[5,8,11,14,17]5)   | hacia arriba        | 2,19  | 0,00302 | 3,00    |
| Ácido heptadecenoico (C17:cis[10]1)                    | hacia arriba        | 1,28  | 0,00325 | 2,97    |
| TAG_Ácido linoleico conjugado (C18:cis[9]trans[11]2)   | hacia arriba        | 1,77  | 0,00470 | 2,85    |
| 14-Ácido metilhexadecanoico                            | hacia arriba        | 1,29  | 0,00545 | 2,81    |
| Éster de colesterol C18:2                              | hacia arriba        | 1,30  | 0,00572 | 2,79    |
| Lisofosfatidilcolina (C18:0)                           | hacia arriba        | 1,25  | 0,00580 | 2,78    |
| TAG_Ácido docosapentaenoico (C22:cis[4,7,10,13,16]5)   | hacia arriba        | 1,96  | 0,00704 | 2,72    |
| PC_Ácido linoléico (C18:cis[9,12,15]3)                 | hacia arriba        | 1,77  | 0,00818 | 2,67    |
| Lisofosfatidilcolina (C20:4)                           | hacia arriba        | 1,13  | 0,00885 | 2,64    |
| Lisofosfatidilcolina (C16:0)                           | hacia arriba        | 1,16  | 0,00910 | 2,63    |
| Fosfatidilcolina (C16:0,C20:5)                         | hacia arriba        | 1,34  | 0,01151 | 2,55    |
| Esfingosina-1-fosfato (d16:1)                          | hacia arriba        | 0,58  | 0,01196 | -2,54   |
| Ribosa   | hacia abajo         | 1,95  | 0,01286 | 2,51    |
| FFA_Ácido eicosapentaenoico (C20:cis[5,8,11,14,17]5)   | hacia arriba        | 1,25  | 0,01428 | 2,47    |
| Éster de colesterol C16:2                              | hacia arriba        | 1,21  | 0,01443 | 2,47    |
| Éster de colesterol C16:0                              | hacia arriba        | 1,13  | 0,00885 | 2,64    |
| TAG_Ácido docosapentaenoico (C22:cis[7,10,13,16,19]5)  | hacia arriba        | 1,86  | 0,01534 | 2,44    |
| LPC_Ácido esteárico (C18:0)                            | hacia arriba        | 1,27  | 0,01574 | 2,43    |
| Leucina  | hacia arriba        | 1,18  | 0,01738 | 2,40    |
| Éster de colesterol C22:5                              | hacia arriba        | 1,21  | 0,01781 | 2,39    |
| PC_Ácido mirístico (C14:0)                             | hacia arriba        | 2,02  | 0,01880 | 2,37    |
| LPC_Ácido palmítico (C16:0)                            | hacia arriba        | 1,33  | 0,01927 | 2,36    |
| Valina   | hacia arriba        | 1,16  | 0,01964 | 2,35    |
| Quinunerina  | hacia abajo         | 0,84  | 0,02218 | -2,30   |
| Ácido mirístico (C14:0)                                | hacia arriba        | 1,29  | 0,02234 | 2,30    |
| TAG_Ácido mirístico (C14:0)                            | hacia arriba        | 1,59  | 0,02424 | 2,27    |
| Lisofosfatidilcolina (C18:2)                           | hacia arriba        | 1,23  | 0,02479 | 2,26    |

(continuación)

| Metabolito   | Dirección de cambio | Resultado ANOVA del cáncer de páncreas respecto a la cirrosis hepática (plasma combinado con suero) |         |         |
|--|---------------------|---|---------|---------|
|  |                     | Factor de cambio estimado   | valor p | valor t |
| TAG_Ácido eicosanoico (C20:0)                          | hacia arriba        | 1,61  | 0,02915 | 2,20    |
| DAG_Ácido oleico (C18:cis[9]1)                         | hacia arriba        | 1,91  | 0,02971 | 2,19    |
| Lisofosfatidilcolina (C17:0)                           | hacia arriba        | 1,22  | 0,03054 | 2,18    |
| Ácido docosatetraenoico (C22:cis[7,10,13,16]4)         | hacia arriba        | 1,19  | 0,03291 | 2,15    |
| Esfingomielina (d16:1,C23:0)                           | hacia arriba        | 1,27  | 0,03500 | 2,12    |
| FFA_Ácido docosapentaenoico (C22:cis[7,10,13,16,19]5)  | hacia arriba        | 1,78  | 0,03767 | 2,09    |
| TAG_Ácido docosahexaenoico (C22:cis[4,7,10,13,16,19]6) | hacia arriba        | 1,77  | 0,03880 | 2,08    |
| Ácido tauroquenodesoxicólico                           | hacia abajo         | 0,46  | 0,03929 | -2,07   |
| mio-Inositol, fracción lipídica                        | hacia arriba        | 1,18  | 0,04068 | 2,06    |
| Ácido pipecólico                                       | hacia abajo         | 0,86  | 0,04451 | -2,02   |
| Ácido erúcico (C22:cis[13]1)                           | hacia arriba        | 1,07  | 0,05519 | 1,93    |
| Lisofosfatidilcolina (C18:1)                           | hacia arriba        | 1,12  | 0,05540 | 1,93    |
| Éster de colesterol C15:0                              | hacia arriba        | 1,17  | 0,05800 | 1,91    |
| Esfingomielina (d18:0,C16:0)                           | hacia arriba        | 1,15  | 0,05841 | 1,90    |
| Éster de colesterol C18:2                              | hacia arriba        | 1,17  | 0,05915 | 1,90    |
| Ácido láurico (C12:0)                                  | hacia arriba        | 1,27  | 0,06037 | 1,89    |
| PC_Ácido miristoleico (C14:cis[9]1)                    | hacia arriba        | 1,57  | 0,06602 | 1,85    |
| Ácido eicosenoico (C20:cis[11]1)                       | hacia arriba        | 1,14  | 0,06673 | 1,84    |
| Esfingosina-1-fosfato (d18:0)                          | hacia arriba        | 1,21  | 0,06750 | 1,84    |
| PC_Ácido eicosatrienoico (C20:[11,14,17]3)             | hacia arriba        | 1,70  | 0,07040 | 1,82    |
| Fosfatidilcolina (C18:1,C18:2)                         | hacia arriba        | 1,05  | 0,07407 | 1,79    |
| 1-Metiladenosina                                       | hacia abajo         | 0,91  | 0,07889 | -1,76   |
| Éster de colesterol C18:4                              | hacia arriba        | 1,30  | 0,08050 | 1,76    |
| Glutamina  | hacia abajo         | 0,74  | 0,10018 | -1,65   |
| Prolina betaína  | hacia abajo         | 0,71  | 0,10394 | -1,63   |
| PI_Ácido mirístico (C14:0)                             | hacia arriba        | 1,74  | 0,10509 | 1,63    |
| Cetoleucina  | hacia arriba        | 1,16  | 0,11319 | 1,59    |
| TAG_Ácido palmitoleico (C16:cis[9]1)                   | hacia arriba        | 1,20  | 0,12119 | 1,56    |
| PC_Ácido palmitoleico (C16:cis[9]1)                    | hacia arriba        | 1,22  | 0,12245 | 1,55    |
| Éster de colesterol C20:1                              | hacia abajo         | 0,86  | 0,13202 | -1,51   |
| PI_Ácido miristoleico (C14:cis[9]1)                    | hacia arriba        | 1,54  | 0,13299 | 1,51    |
| Lisofosfatidiletanolamina (C22:5)                      | hacia arriba        | 1,10  | 0,13392 | 1,50    |
| Ácido 5-Hidroxi-3-indoleacético (5-HIAA)               | hacia abajo         | 0,86  | 0,13656 | -1,49   |
| PE_Ácido oleico (C18:cis[9]1)                          | hacia arriba        | 1,40  | 0,14003 | 1,48    |
| PC_Ácido elaídico (C18:trans[9]1)                      | hacia arriba        | 1,29  | 0,14045 | 1,48    |

(continuación)

| Metabolito                          | Dirección de cambio | Resultado ANOVA del cáncer de páncreas respecto a la cirrosis hepática (plasma combinado con suero) |         |         |
|-------------------------------------|---------------------|---|---------|---------|
|                                     |                     | Factor de cambio estimado   | valor p | valor t |
| Fumarato                            | hacia abajo         | 0,89  | 0,15659 | -1,42   |
| Biliverdina                         | hacia abajo         | 0,81  | 0,16094 | -1,41   |
| Glucosamina                         | hacia arriba        | 1,25  | 0,17602 | 1,36    |
| Glicolato                           | hacia abajo         | 0,93  | 0,17616 | -1,36   |
| Malato                              | hacia abajo         | 0,86  | 0,17952 | -1,35   |
| PC_Ácido eicosenoico (C20:cis[11]1) | hacia arriba        | 1,24  | 0,18019 | 1,34    |
| PS_Ácido miristoleico (C14:cis[9]1) | hacia arriba        | 1,81  | 0,18664 | 1,33    |
| Triptófano                          | hacia arriba        | 1,10  | 0,18840 | 1,32    |
| DAG_Ácido mirístico (C14:0)         | hacia arriba        | 1,57  | 0,19098 | 1,31    |
| Éster de colesteroilo C20:4         | hacia arriba        | 1,18  | 0,19414 | 1,30    |

5 **Tabla 31:** Lista de biomarcadores regulados al alza identificados en plasma combinado con suero para el cáncer de páncreas respecto a la cirrosis hepática

| Metabolito  | Dirección de cambio | Resultado ANOVA del cáncer de páncreas respecto a la cirrosis hepática (plasma combinado con suero) |         |         |
|---|---------------------|---|---------|---------|
|   |                     | Factor de cambio estimado   | valor p | valor t |
| Ácido esteárico (C18:0)                             | hacia arriba        | 1,40  | 0,00005 | 4,14    |
| Ceramida (d18:1,C24:0)                              | hacia arriba        | 1,48  | 0,00008 | 4,01    |
| Éster de colesteroilo C20:5                         | hacia arriba        | 1,65  | 0,00013 | 3,89    |
| PC_Ácido eicosapentaenoico (C20:cis[5,8,11,14,17]5) | hacia arriba        | 1,76  | 0,00014 | 3,87    |
| Éster de colesteroilo C20:3                         | hacia arriba        | 1,46  | 0,00040 | 3,59    |
| Fosfatidilcolina (C16:0,C22:6)                      | hacia arriba        | 1,25  | 0,00041 | 3,58    |
| Esfingomielina (d16:1,C24:0)                        | hacia arriba        | 1,48  | 0,00069 | 3,44    |
| Ácido eicosapentaenoico (C20:cis[5,8,11,14,17]5)    | hacia arriba        | 1,51  | 0,00085 | 3,38    |
| TAG_Ácido linolénico (C18:cis[9,12,15]3)            | hacia arriba        | 1,62  | 0,00099 | 3,34    |
| PC_Ácido oleico (C18:cis[9]1)                       | hacia arriba        | 1,33  | 0,00119 | 3,28    |
| LPC_Ácido linoleico (C18:cis[9,12]2)                | hacia arriba        | 2,33  | 0,00128 | 3,26    |
| PC_Ácido gamma linolénico (C18:cis[6,9,12]3)        | hacia arriba        | 2,07  | 0,00134 | 3,25    |
| Ceramida (d16:1,C24:0)                              | hacia arriba        | 1,48  | 0,00138 | 3,24    |
| Éster de colesteroilo C18:3                         | hacia arriba        | 1,40  | 0,00139 | 3,24    |
| Ácido docosapentaenoico (C22:cis[7,10,13,16,19]5)   | hacia arriba        | 1,35  | 0,00180 | 3,16    |
| Ceramida (d16:1,C23:0)                              | hacia arriba        | 1,52  | 0,00193 | 3,14    |
| PC_Ácido docosapentaenoico (C22:cis[4,7,10,13,16]5) | hacia arriba        | 1,85  | 0,00220 | 3,10    |
| Carnosina   | hacia arriba        | 1,74  | 0,00273 | 3,04    |



ES 2 717 458 T3

(continuación)

| Metabolito   | Dirección de cambio | Resultado ANOVA del cáncer de páncreas respecto a la cirrosis hepática (plasma combinado con suero) |         |         |
|--|---------------------|---|---------|---------|
|  |                     | Factor de cambio estimado   | valor p | valor t |
| FFA_Ácido docosahexaenoico (C22:cis[4,7,10,13,16,19]6) | hacia arriba        | 1,89  | 0,00275 | 3,03    |
| TAG_Ácido eicosadienoico (C20:cis[11,14]2)             | hacia arriba        | 1,87  | 0,00290 | 3,01    |
| TAG_Ácido eicosapentaenoico (C20:cis[5,8,11,14,17]5)   | hacia arriba        | 2,19  | 0,00302 | 3,00    |
| Ácido heptadecenoico (C17:cis[10]1)                    | hacia arriba        | 1,28  | 0,00325 | 2,97    |
| TAG_Ácido linoleico conjugado (C18:cis[9]trans[11]2)   | hacia arriba        | 1,77  | 0,00470 | 2,85    |
| 14-Ácido metilhexadecanoico                            | hacia arriba        | 1,29  | 0,00545 | 2,81    |
| Éster de colesteroilo C18:2                            | hacia arriba        | 1,30  | 0,00572 | 2,79    |
| Lisofosfatidilcolina (C18:0)                           | hacia arriba        | 1,25  | 0,00580 | 2,78    |
| TAG_Ácido docosapentaenoico (C22:cis[4,7,10,13,16]5)   | hacia arriba        | 1,96  | 0,00704 | 2,72    |
| PC_Ácido linolénico (C18:cis[9,12,15]3)                | hacia arriba        | 1,77  | 0,00818 | 2,67    |
| Lisofosfatidilcolina (C20:4)                           | hacia arriba        | 1,19  | 0,00833 | 2,66    |
| Lisofosfatidilcolina (C16:0)                           | hacia arriba        | 1,13  | 0,00885 | 2,64    |
| Fosfatidilcolina (C16:0,C20:5)                         | hacia arriba        | 1,16  | 0,00910 | 2,63    |
| Esfingosina-1-fosfato (d16:1)                          | hacia arriba        | 1,34  | 0,01151 | 2,55    |
| FFA_Ácido eicosapentaenoico (C20:cis[5,8,11,14,17]5)   | hacia arriba        | 1,95  | 0,01286 | 2,51    |
| Éster de colesteroilo C16:2                            | hacia arriba        | 1,25  | 0,01428 | 2,47    |
| Éster de colesteroilo C16:0                            | hacia arriba        | 1,21  | 0,01443 | 2,47    |
| TAG_Ácido docosapentaenoico (C22:cis[7,10,13,16,19]5)  | hacia arriba        | 1,86  | 0,01534 | 2,44    |
| LPC_Ácido esteárico (C18:0)                            | hacia arriba        | 1,27  | 0,01574 | 2,43    |
| Leucina  | hacia arriba        | 1,18  | 0,01738 | 2,40    |
| Éster de colesteroilo C22:5                            | hacia arriba        | 1,21  | 0,01781 | 2,39    |
| PC_Ácido mirístico (C14:0)                             | hacia arriba        | 2,02  | 0,01880 | 2,37    |
| LPC_Ácido palmítico (C16:0)                            | hacia arriba        | 1,33  | 0,01927 | 2,36    |
| Valina   | hacia arriba        | 1,16  | 0,01964 | 2,35    |
| Ácido mirístico (C14:0)                                | hacia arriba        | 1,29  | 0,02234 | 2,30    |
| TAG_Ácido mirístico (C14:0)                            | hacia arriba        | 1,59  | 0,02424 | 2,27    |
| Lisofosfatidilcolina (C18:2)                           | hacia arriba        | 1,23  | 0,02479 | 2,26    |
| TAG_Ácido eicosanoico (C20:0)                          | hacia arriba        | 1,61  | 0,02915 | 2,20    |
| DAG_Ácido oleico (C18:cis[9]1)                         | hacia arriba        | 1,91  | 0,02971 | 2,19    |
| Lisofosfatidilcolina (C17:0)                           | hacia arriba        | 1,22  | 0,03054 | 2,18    |
| Ácido docosatetraenoico (C22:cis[7,10,13,16]4)         | hacia arriba        | 1,19  | 0,03291 | 2,15    |
| Esfingomielina (d16:1,C23:0)                           | hacia arriba        | 1,27  | 0,03500 | 2,12    |
| FFA_Ácido docosapentaenoico (C22:cis[7,10,13,16,19]5)  | hacia arriba        | 1,78  | 0,03767 | 2,09    |

(continuación)

| Metabolito   | Dirección de cambio | Resultado ANOVA del cáncer de páncreas respecto a la cirrosis hepática (plasma combinado con suero) |         |         |
|--|---------------------|---|---------|---------|
|  |                     | Factor de cambio estimado   | valor p | valor t |
| TAG_Ácido docosahexaenoico (C22:cis[4,7,10,13,16,19]6) | hacia arriba        | 1,77  | 0,03880 | 2,08    |
| mio-Inositol, fracción lipídica                        | hacia arriba        | 1,18  | 0,04068 | 2,06    |
| Ácido erúxico (C22:cis[13]1)                           | hacia arriba        | 1,07  | 0,05519 | 1,93    |
| Lisofosfatidilcolina (C18:1)                           | hacia arriba        | 1,12  | 0,05540 | 1,93    |
| Éster de colesterol C15:0                              | hacia arriba        | 1,17  | 0,05800 | 1,91    |
| Esfingomielina (d18:0,C16:0)                           | hacia arriba        | 1,15  | 0,05841 | 1,90    |
| Éster de colesterol C18:2                              | hacia arriba        | 1,17  | 0,05915 | 1,90    |
| Ácido láurico (C12:0)                                  | hacia arriba        | 1,27  | 0,06037 | 1,89    |
| PC_Ácido miristoleico (C14:cis[9]1)                    | hacia arriba        | 1,57  | 0,06602 | 1,85    |
| Ácido eicosenoico (C20:cis[11]1)                       | hacia arriba        | 1,14  | 0,06673 | 1,84    |
| Esfingosina-1-fosfato (d18:0)                          | hacia arriba        | 1,21  | 0,06750 | 1,84    |
| PC_Ácido eicosatrienoico (C20:[11,14,17]3)             | hacia arriba        | 1,70  | 0,07040 | 1,82    |
| Fosfatidilcolina (C18:1,C18:2)                         | hacia arriba        | 1,05  | 0,07407 | 1,79    |
| Éster de colesterol C18:4                              | hacia arriba        | 1,30  | 0,08050 | 1,76    |
| PI_Ácido mirístico (C14:0)                             | hacia arriba        | 1,74  | 0,10509 | 1,63    |
| Cetoleucina  | hacia arriba        | 1,16  | 0,11319 | 1,59    |
| TAG_Ácido palmitoleico (C16:cis[9]1)                   | hacia arriba        | 1,20  | 0,12119 | 1,56    |
| PC_Ácido palmitoleico (C16:cis[9]1)                    | hacia arriba        | 1,22  | 0,12245 | 1,55    |
| PI_Ácido miristoleico (C14:cis[9]1)                    | hacia arriba        | 1,54  | 0,13299 | 1,51    |
| Lisofosfatidiletanolamina (C22:5)                      | hacia arriba        | 1,10  | 0,13392 | 1,50    |
| PE_Ácido oleico (C18:cis[9]1)                          | hacia arriba        | 1,40  | 0,14003 | 1,48    |
| PC_Ácido elaídico (C18:trans[9]1)                      | hacia arriba        | 1,29  | 0,14045 | 1,48    |
| Glucosamina  | hacia arriba        | 1,25  | 0,17602 | 1,36    |
| PC_Ácido eicosenoico (C20:cis[11]1)                    | hacia arriba        | 1,24  | 0,18019 | 1,34    |
| PS_Ácido miristoleico (C14:cis[9]1)                    | hacia arriba        | 1,81  | 0,18664 | 1,33    |
| Triptófano   | hacia arriba        | 1,10  | 0,18840 | 1,32    |
| DAG_Ácido mirístico (C14:0)                            | hacia arriba        | 1,57  | 0,19098 | 1,31    |
| Éster de colesterol C20:4                              | hacia arriba        | 1,18  | 0,19414 | 1,30    |

5 **Tabla 32:** Lista de biomarcadores regulados a la baja en plasma combinado con suero para el cáncer de páncreas respecto a la cirrosis hepática

| Metabolito  | Dirección de cambio | Resultado ANOVA del cáncer de páncreas respecto a la cirrosis hepática (plasma combinado con suero) |         |         |
|-------------|---------------------|---|---------|---------|
|             |                     | Factor de cambio estimado   | valor p | valor t |
| Ribosa      | hacia abajo         | 0,58  | 0,01196 | -2,54   |
| Quinunerina | hacia abajo         | 0,84  | 0,02218 | -2,30   |

(continuación)

| Metabolito                               | Dirección de cambio | Resultado ANOVA del cáncer de páncreas respecto a la cirrosis hepática (plasma combinado con suero) |         |         |
|--|---------------------|---|---------|---------|
|  |                     | Factor de cambio estimado   | valor p | valor t |
| Ácido tauroquenodesoxicólico             | hacia abajo         | 0,46  | 0,03929 | -2,07   |
| Ácido pipecólico                         | hacia abajo         | 0,86  | 0,04451 | -2,02   |
| 1-Metiladenosina                         | hacia abajo         | 0,91  | 0,07889 | -1,76   |
| Glutamina                                | hacia abajo         | 0,74  | 0,10018 | -1,65   |
| Prolina betaína                          | hacia abajo         | 0,71  | 0,10394 | -1,63   |
| Éster de colesteroilo C20:1              | hacia abajo         | 0,86  | 0,13202 | -1,51   |
| Ácido 5-Hidroxi-3-indoleacético (5-HIAA) | hacia abajo         | 0,86  | 0,13656 | -1,49   |
| Fumarato                                 | hacia abajo         | 0,89  | 0,15659 | -1,42   |
| Biliverdina                              | hacia abajo         | 0,81  | 0,16094 | -1,41   |
| Glicolato                                | hacia abajo         | 0,93  | 0,17616 | -1,36   |
| Malato                                   | hacia abajo         | 0,86  | 0,17952 | -1,35   |

**REIVINDICACIONES**

1. Un procedimiento para diagnosticar cáncer de páncreas en un sujeto que comprende las etapas de:
  - (a) determinar en una muestra de plasma, sangre o suero de un sujeto que se sospecha que padece cáncer de páncreas al menos la cantidad del biomarcador Ceramida (d18:1, C24:0) y
  - (b) comparar la dicha cantidad de al menos un biomarcador con una referencia, mediante lo cual se diagnosticará el cáncer de páncreas.
2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que dicha referencia se deriva de una muestra de un sujeto o grupo de sujetos que se sabe que no padecen cáncer de páncreas o es una referencia calculada.
3. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que dicha referencia se deriva de una muestra de un sujeto o grupo de sujetos que se sabe que padecen cáncer de páncreas.
4. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dicho sujeto presenta pancreatitis como una enfermedad pancreática subyacente.
5. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que dicha referencia se deriva de un sujeto o grupo de sujetos que padecen cirrosis hepática.
6. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que dicho sujeto es un ser humano.
7. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que dicho cáncer de páncreas es adenocarcinoma de páncreas.
8. Un dispositivo para diagnosticar cáncer de páncreas en una muestra de un sujeto que comprende:
  - a) una unidad de análisis para una muestra de plasma, sangre o suero del sujeto que comprende un detector para el biomarcador Ceramida (d18:1, C24:0), permitiendo dicho detector la determinación de la cantidad del dicho biomarcador en la muestra y operativamente conectado al mismo,
  - 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 incorporado de manera tangible para realizar una comparación de la cantidad del biomarcador determinada por la unidad de análisis y la referencia almacenada y para generar una información de salida en base a la cual se puede establecer el diagnóstico, en el que la información de salida es al menos un clasificador que indica si el sujeto sufre o no cáncer de páncreas.
9. Uso del biomarcador Ceramida (d18:1, C24:0) o un agente de detección del mismo en una muestra de plasma, sangre o suero de un sujeto que se sospecha que padece cáncer de páncreas para diagnosticar cáncer de páncreas.