

Biomarcadores de cáncer pancreático predictores de pancreatitis crónica: análisis mediante aprendizaje automático

Pancreatic Cancer Biomarkers Predictors of Chronic Pancreatitis: Analysis using Machine Learning

Biomarcadores de câncer de pâncreas indicativos de pancreatite crônica: análise mediante aprendizado de máquina

Alberto Guevara Tirado, MD, Maestro¹

Recibido: 16 de abril de 2024 • **Aprobado:** 24 de noviembre de 2025

Doi: <https://doi.org/10.12804/revistas.urosario.edu.co/revsalud/a.14382>

Para citar este artículo: Guevara Tirado A. Biomarcadores de cáncer pancreático predictores de pancreatitis crónica: análisis mediante aprendizaje automático. Rev Cienc Salud. 2025;23(3):1-14. <https://doi.org/10.12804/revistas.urosario.edu.co/revsalud/a.14382>

Resumen

Introducción: se realizan múltiples investigaciones orientadas a la búsqueda de biomarcadores de cáncer pancreático que serían útiles para el descarte de patologías pancreáticas crónicas. **Objetivo:** analizar y comparar concentraciones de biomarcadores plasmáticos y urinarios de cáncer pancreático en pacientes con pancreatitis crónica, y sanos mediante aprendizaje supervisado y no supervisado. **Materiales y métodos:** estudio analítico y transversal basado en una base de datos secundaria. Las variables fueron: pancreatitis crónica, REG1B, REG1A, TFF1, LYVE1, creatinina y CA19.9. Se usaron las pruebas t de Student, correlación de Spearman, análisis de componentes principales, perceptrón multicapa y árbol de decisiones mediante detección automática de interacciones por chi-cuadrado. **Resultados:** el promedio de biomarcadores fue mayor en pacientes con pancreatitis crónica. Mediante perceptrón multicapa, los biomarcadores más predictivos fueron: CA19.9, REG1B y TFF1 (eficiencia del 91 %). El árbol de decisiones clasificó como predictores a TFF1 y REG1B (REG1B $\leq$ 12,74 ng/ml y TFF1 entre 33,11 y 339 ng/ml) y otro nodo con TFF1 mayor a 339 ng/ml. El análisis de componentes principales generó un componente de biomarcadores REG1B, REG1A, TFF1, LYVE1 y creatinina, que creó un punto de corte de -0.55 para presencia o ausencia de pancreatitis crónica (sensibilidad: 26 % y especificidad: 93 %). **Conclusiones:** los

¹ Universidad Científica del Sur (Lima, Perú).

Alberto Guevara Tirado, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7536-7884>

* Correspondencia: albertoguevara1986@gmail.com

biomarcadores para cáncer pancreático REG1B, REG1A, TFF1, LYVE1, creatinina y CA19.9 se incrementan en pancreatitis crónica. Las herramientas de aprendizaje supervisado permiten predecir y clasificar eficientemente los biomarcadores, siendo TFF1 y REG1B los más relevantes. Mediante aprendizaje no supervisado, la combinación de REG1B, REG1A, TFF1, LYVE1 y creatinina es altamente específico para descartar inflamación pancreática crónica en sanos.

Palabras clave: enfermedades pancreáticas; biomarcadores de tumor; neoplasias pancreáticas; estudio comparativo; redes neurales de la computación.

Abstract

Introduction: Several studies have investigated biomarkers of pancreatic cancer, which would be useful for ruling out chronic pancreatic pathologies. The objective was to analyze and compare concentrations of plasma and urinary biomarkers of pancreatic cancer in patients with chronic pancreatitis and healthy people through supervised and unsupervised learning. *Materials and methods:* Analytical and cross-sectional study based on a secondary database. The variables were: chronic pancreatitis, REG1B, REG1A, TFF1 LYVE1, creatinine, and CA19.9. Student t tests, Spearman correlation, principal component analysis (PCA), multilayer perceptron and decision tree were used through automatic detection of interactions by Chi-square. *Results:* The average of biomarkers was higher in patients with chronic pancreatitis. Using multilayer perceptron, the most predictive biomarkers were: CA19.9, REG1B and TFF-1 (efficiency 91%). The decision tree classified TFF-1 and REG1B as predictors (REG1B equal to or less than 12.74ng/ml and TFF1 between 33.11-339ng/ml) and another node with TFF1 greater than 339ng/ml. The principal component analysis generated a component of biomarkers REG1B, REG1A, TFF1 LYVE1 and creatinine, creating a cut-off point of -0.55 for the presence or absence of chronic pancreatitis (sensitivity: 26%, and specificity: 93%) *Conclusions:* The biomarkers for pancreatic cancer REG1B, REG1A, TFF1 LYVE1, creatinine and CA19.9 are increased in chronic pancreatitis. Supervised learning tools allow efficient prediction and classification of biomarkers, with TFF1 and REG1B being the most relevant. Through unsupervised learning, the combination of REG1B, REG1A, TFF1 LYVE1 and creatinine is highly specific to rule out chronic pancreatic inflammation in healthy people.

Keywords: pancreatic diseases; biomarkers, tumor; pancreatic neoplasms; comparative study; neural networks; computer.

Resumo

Introdução: múltiplas pesquisas são realizadas para buscar biomarcadores de câncer de pâncreas, o que seria útil para a exclusão de patologias pancreáticas crônicas. O objetivo foi analisar e comparar as concentrações de biomarcadores plasmáticos e urinários de câncer de pâncreas em pacientes com pancreatite crônica e pacientes saudáveis mediante aprendizado de máquina supervisionado e não supervisionado. *Materiais e métodos:* estudo analítico e transversal baseado em um banco de dados secundário. As variáveis foram: pancreatite crônica, REG1B, REG1A, TFF1 LYVE1, creatinine, CA19.9. Foram usados testes t de Student, correlação de Spearman, análise de componentes principais, perceptron multicamadas e árvore de decisão por meio da detecção automática de interações qui-quadrado. *Resultados:* a média de biomarcadores foi maior em pacientes com pancreatite crônica. Usando perceptron multicamada, os biomarcadores mais preditivos foram: CA19.9, REG1B e TFF1 (91% de eficiência). A árvore de decisão classificou TFF1 e REG1B como preditores (REG1B igual ou menor que 12,74 ng/ml e TFF1 entre 33,11-339 ng/ml) e outro nó com TFF1 superior a 339 ng/ml. A análise de componentes principais gerou um componente de biomarcadores REG1B, REG1A, TFF1, LYVE1 e creatinina, criando um ponto de corte de -0,55 para a presença ou ausência de pancreatite crônica (sensibilidade: 26% e, especificidade: 93%). *Conclusões:* os biomarcadores para câncer de pâncreas REG1B, REG1A, TFF1, LYVE1, creatinina e CA19.9 se encontram aumentados na pancreatite crônica. As ferramentas de aprendizado de máquina supervisionado permitem prever e classificar eficientemente os biomarcadores, sendo TFF1 e REG1B os

mais relevantes. Por meio do aprendizado não supervisionado, a combinação de REG1B, REG1A, TFF1, LYVE1 e creatinina é altamente específica para descartar inflamação crônica do pâncreas em pacientes saudáveis.

Palavras-chave: doenças pancreáticas; biomarcadores tumorais; neoplasias pancreáticas; estudo comparativo; redes neurais de computação.

Introducción

El cáncer pancreático, del cual el adenocarcinoma ductal representa más del 90 % de los casos (1), es de los cánceres más agresivos, con menor supervivencia, y cuya detección suele darse en fases localmente avanzadas o metastásicas (2). Ello llevó a la investigación de posibles biomarcadores séricos y urinarios que permitan una detección temprana de la enfermedad, sin que todavía se haya hallado un biomarcador de referencia (3); de ahí que el antígeno carbohidrato 19.9 aún sea el más usado como apoyo para el diagnóstico, pese a sus importantes limitaciones, por su poca especificidad (4).

La pancreatitis crónica es un proceso inflamatorio prolongado que destruye irreversiblemente el parénquima pancreático exocrino y endocrino, y lo reorganiza en tejido fibrótico (5). Las principales causas son el alcoholismo y el tabaquismo, presentes hasta en un 77 % y 60 % de los casos, respectivamente. Asimismo, alrededor del 28 % de los casos son idiopáticos (6). Otras causas incluyen hiperlipidemia, hipercalcemia, medicamentos e incluso deficiencias de vitaminas y antioxidantes (7).

Sobre su etiología, se ha propuesto una producción de bicarbonato insuficiente para responder al aumento de proteínas plasmáticas, las cuales taponarían lóbulos y conductos pancreáticos (8). Asimismo, podría ocurrir una activación intraparenquimatosa de enzimas digestivas por factores genéticos y externos (9), por ejemplo, por el efecto del alcohol sobre la señalización del calcio (10). En el mundo se ha estimado que se dan de 5 a 12 casos por cada 100 000 personas (11). El diagnóstico se basa en criterios clínicos sintomatológicos y de antecedentes de hábitos nocivos, radiográficos y de laboratorio, como la presencia de heces esteatorreicas, elevación de lipasa o amilasa (los cuales pueden ser normales), e imágenes de ecografía, tomografía o resonancia magnética (12).

La agresividad y dificultad diagnóstica temprana del carcinoma pancreático ha motivado a investigadores de todo el mundo a buscar biomarcadores que permitan una detección temprana; pero hasta la fecha no se han obtenido resultados que generen consenso de un biomarcador con la suficiente sensibilidad y especificidad (13). Sin embargo, al ser relevantes en procesos bioquímicos y fisiológicos del sistema pancreatobiliar, pueden ser de utilidad como posibles marcadores de la condición estructural o funcional del páncreas, como complemento para el diagnóstico o descarte de patologías pancreáticas inflamatorias crónicas.

Por ello, el objetivo de esta investigación fue analizar y comparar las concentraciones de biomarcadores urinarios y plasmáticos de cáncer pancreático en pacientes afectados por pancreatitis crónica y en personas sanas.

Materiales y métodos

Diseño y población de estudio

Estudio analítico y transversal proveniente de un conjunto de datos de un artículo de acceso abierto, de un estudio sobre biomarcadores urinarios para la detección temprana del cáncer de páncreas (“A combination of urinary biomarker panel and PancRISK score for earlier detection of pancreatic cancer: a case–control study”), publicado por Debernardi et al., en 2020, y liberado en *PLOS Medicine*, de acceso abierto y bajo licencia Creative commons 4.0 (14). La base de datos contó con 590 casos, de los cuales 302 casos eran de interés para esta investigación: 119 correspondieron a pancreatitis crónica y 183 fueron pacientes sanos. De ellos, 115 mujeres estaban sanas, y 42, con pancreatitis crónica; así mismo, hubo 66 hombres sanos y 77 con pancreatitis crónica. Debido a que se consideró el total de participantes, no se requirió de cálculo de muestra ni aleatorización.

Variables y mediciones

Las variables fueron: pancreatitis crónica, como variable dependiente, dicotomizada en: presencia de pancreatitis crónica y sano. Las variables independientes fueron, como marcadores urinarios: REG1B (litostatina-1- β , en nanogramos por mililitro), proteína que inhibe la precipitación del carbonato de calcio en el páncreas; REG1A (litostatina-1- α , en nanogramos por mililitro), proteína que promueve la proliferación celular y suprime la apoptosis, hallada en todo el tubo digestivo; TFF1 (factor de trébol-1, en nanogramos por mililitro), proteína que induce la migración celular, expresada en la mayor parte del tubo digestivo y que permite la reparación del tejido dañado; LYVE1 (receptor 1 de hialuronano endotelial de los vasos linfáticos, en nanogramos por mililitro), el cual es un receptor transmembrana presente en células de la piel y el tejido conectivo, y creatinina (en miligramos por decilitro). El marcador plasmático fue CA19.9 (antígeno carbohidrato 19-9, en unidades por mililitro), el cual es un tetrasacárido presente en la membrana celular en la mayor parte de los tejidos del cuerpo.

Análisis estadístico

Por medio de la prueba t de Student se compararon los promedios de cada biomarcador en pacientes con pancreatitis crónica y pacientes sanos. Se utilizó el aprendizaje supervisado de redes neuronales mediante perceptrón multicapa para determinar las variables con mayor importancia predictiva de presencia o ausencia de pancreatitis crónica. El perceptrón multicapa es una red neuronal artificial mediante métodos de aprendizaje profundo que conecta múltiples capas en un gráfico dirigido, donde cada nodo de la red neuronal tiene una función de activación no lineal, y donde la capa de entrada recibe la señal. Así, la capa oculta entrena el modelo con funciones y algoritmos de activación, y la capa de salida es responsable de las funciones de clasificación y predicción.

Si bien todas las variables fueron predictivas, el perceptrón fue más eficiente con la inclusión de TFF1, CA19.9 y REG1B. Otro tipo de aprendizaje supervisado utilizado fue el árbol de decisiones mediante detección automática de interacciones mediante chi-cuadrado (CHIAD), el cual es un algoritmo rápido de árbol estadístico y multidireccional, que produce segmentos y perfiles respecto al resultado obtenido. Consigue la detección automática de interacciones entre variables con chi-cuadrado (15). En cada paso, CHIAD elige la variable predictora independiente que posee la interacción más fuerte con la variable dependiente (16).

En el árbol de decisiones se eligen los nodos principales según el mayor valor del chi-cuadrado, descendiendo por cada nodo hasta el nodo terminal, para obtener las variables que poseen la mayor interacción con la variable dependiente. Asimismo, con el método de aprendizaje no supervisado llamado *análisis de componentes principales* —una técnica de reducción de dimensionalidad— se describieron datos a partir de nuevas variables, se pasó al análisis exploratorio y se generaron modelos predictivos (17). Para emplear el análisis de componentes principales, primero se estandarizaron las variables. De este modo, la nueva variable generada que agrupó a los biomarcadores más relacionados entre sí se usó, con el fin de determinar su sensibilidad y especificidad, y diferenciar entre pancreatitis crónica y pacientes sanos. Para ello se utilizó una calculadora de prueba de diagnóstico en línea (18). El análisis y procesamiento, incluyendo el uso de métodos de aprendizaje automático, se realizó con el programa SPSS Statistics, versión 25™ (19).

Consideraciones éticas

La base de datos fue puesta a disposición por sus autores, junto al artículo, en una revista científica en línea (*PLOS Medicine*) que publica datos bajo licencia de dominio público Creative Commons (CC0), de uso gratuito, y que no admite la publicación de datos confidenciales (20).

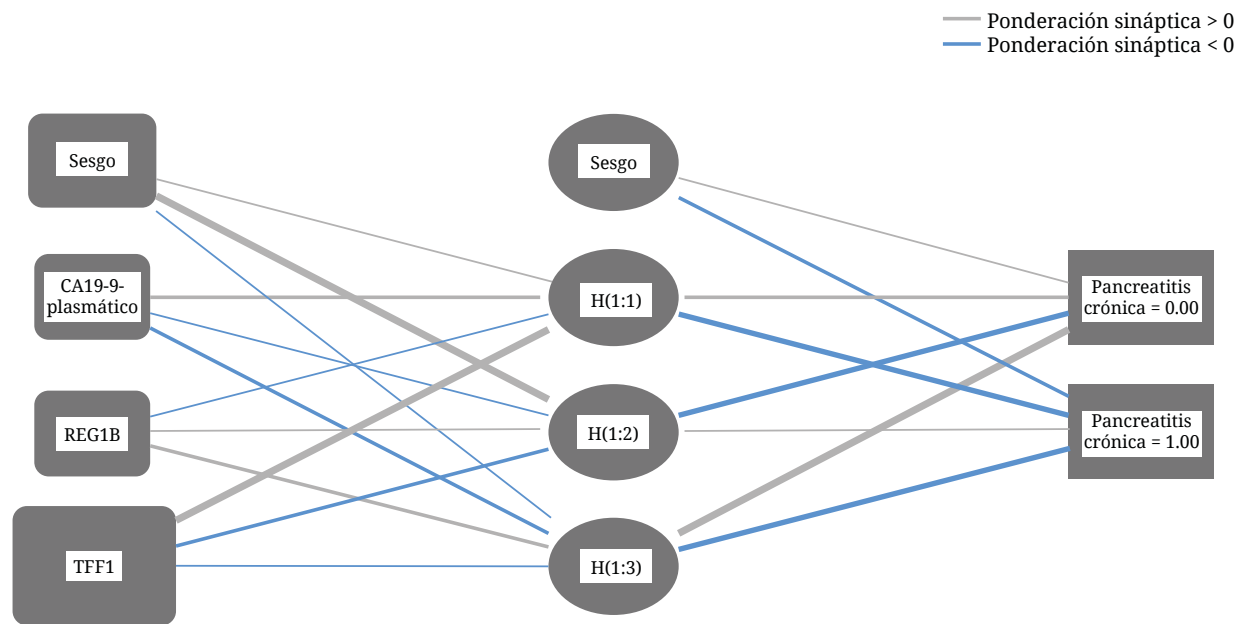
Resultados

El promedio de los biomarcadores séricos y urinarios fue mayor en pacientes con pancreatitis crónica en todos los casos, con las mayores diferencias en TFF1 y REG1A (tabla 1). Además, mediante el algoritmo de redes neuronales (perceptrón multicapa) se encontró que los biomarcadores con más rendimiento predictivo para diferenciar casos de pancreatitis crónica y personas sanas fueron en los cuales se incluyeron los biomarcadores de CA19.9 plasmático, así como REG1B y TFF1 urinarios. Así resultó un modelo con tres capas de entrada, tres capas ocultas y dos capas de salida, en orden de importancia: TFF1, CA19.9 y REG1B (figura 1).

Tabla 1. Promedio de biomarcadores urinarios de cáncer pancreático en pacientes con y sin pancreatitis crónica

Biomarcadores		Promedio	Desviación estándar	Error promedio
CA19.9 (<i>p</i> = 0.010)	Pancreatitis crónica	91.056 U/ml	303.59	37.949
	Sanos	8.749 U/ml	12.189	1.27
Creatinina (<i>p</i> = 0.025)	Pancreatitis crónica	0.958 mg/dl	0.67	0.0614
	Sanos	0.797 mg/dl	0.559	0.0413
LYVE1 (<i>p</i> < 0.001)	Pancreatitis crónica	2.62 ng/ml	2.631	0.2412
	Sanos	1.212 ng/ml	1.915	0.1416
REG1B (<i>p</i> = 0.001)	Pancreatitis crónica	78.373 ng/ml	132.478	12.144
	Sanos	41.327 ng/ml	61.853	4.572
TFF1 (<i>p</i> < 0.001)	Pancreatitis crónica	601.94 ng/ml	729.95	66.914
	Sanos	169.02 ng/ml	278.209	20.565
REG1A (<i>p</i> = 0.026)	Pancreatitis crónica	549.89 ng/ml	1240.212	136.958
	Sanos	227.87 ng/ml	288.272	32.433

REG1B: litostatina-1-β; REG1A: litostatina-1-α; TFF1: factor de trébol-1; LYVE1: receptor 1 de hialuronano endotelial de los vasos linfáticos; CA19.9: antígeno carbohidrato 19.9.



Función de activación de capa oculta: tangente hiperbólica
Función de activación de capa de salida: Softmax

Figura 1. Algoritmo de redes neuronales (perceptrón multicapa) para biomarcadores plasmáticos y urinarios de cáncer pancreático predictores de pancreatitis crónica

REG1B: litostatina-1-β; TFF1: factor de trébol-1; CA19.9: antígeno carbohidrato 19.9.

El entrenamiento del algoritmo de redes neuronales mostró un porcentaje de eficiencia del 76 %, y en la prueba el porcentaje se elevó al 91 %. Se halló que el algoritmo que incluyó CA19.9, TFF1 y REG1B predijo correctamente el 96 % de individuos con ausencia de pancreatitis crónica, y un 81 % de predicciones correctas para casos de pancreatitis crónica (tabla 2).

Tabla 2. Resultados del proceso de entrenamiento y prueba mediante redes neuronales (perceptrón multicapa) para biomarcadores predictivos de pancreatitis crónica

Muestra		Valores pronosticados		Porcentaje correcto
		Pancreatitis crónica	Sanos	
Entrenamiento	Pancreatitis crónica	36	12	0.75
	Sanos	15	49	0.77
	Porcentaje global	0.46	0.54	0.76
Pruebas	Pancreatitis crónica	13	3	0.81
	Sanos	1	27	0.96
	Porcentaje global	0.32	0.68	0.91

Variable dependiente: presencia de enfermedad pancreática/pacientes sanos; variables independientes: REG1B, TFF1 y CA19.9.

Se utilizó el árbol de decisiones con el fin de obtener un modelo de clasificación y predicción. De este modo, se generó un árbol con una profundidad de 3 y un total de 6 nodos, de los cuales 4 fueron terminales. Si bien inicialmente habían sido introducidos todos los biomarcadores urinarios y plasmáticos, en el árbol solo dio como resultado la inclusión de TFF1 y REG1B, observándose que los nodos que mejor predijeron la presencia de pancreatitis crónica fueron la secuencia de nodos 4-2, que incluye pacientes con concentraciones de REG1B igual o menores a 12.74 y de TFF1 entre 33,11 y 339, y el nodo 3, el cual solo incluyó al TFF1 con valores mayores a 339 (figura 2).

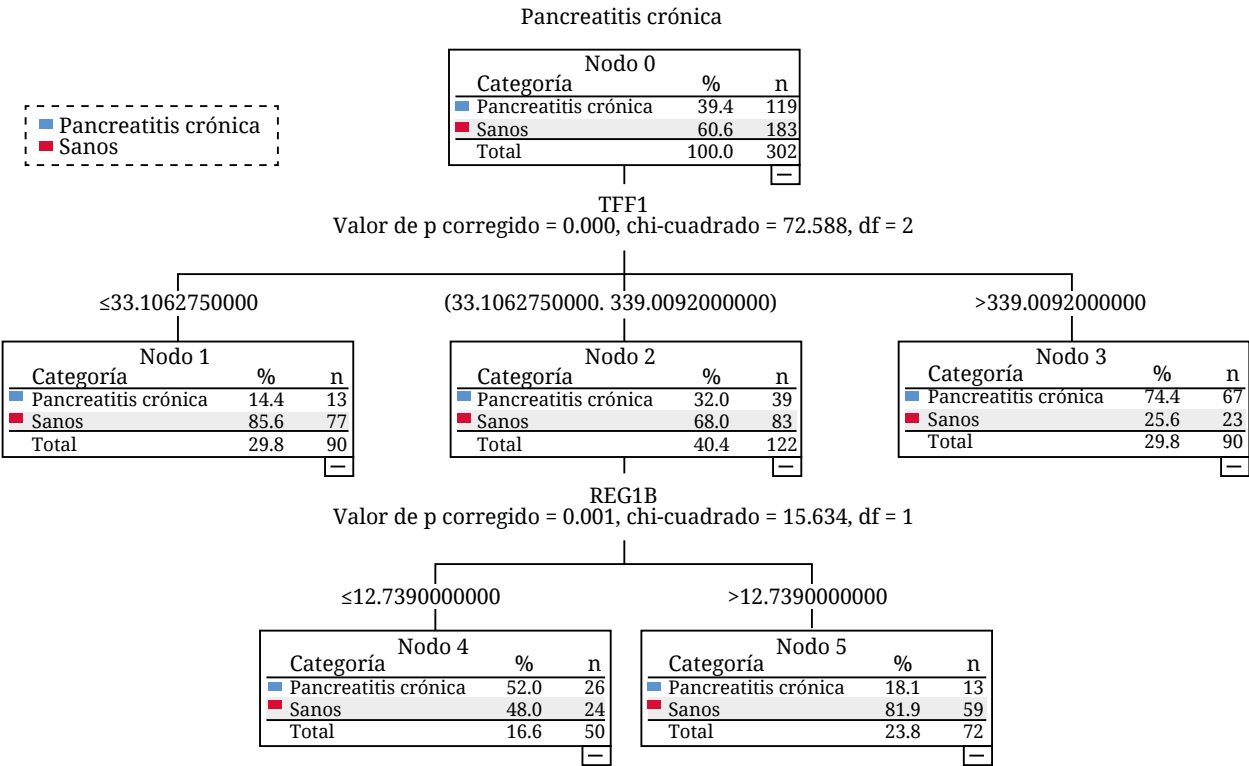


Figura 2. Uso del árbol de decisiones a través de la detección automática de interacciones de chi-cuadrado para biomarcadores urinarios y plasmáticos de cáncer prostático predictores de pancreatitis crónica

REG1B; litostatina-1-β; TFF1: factor de trébol-1.

Mediante el análisis de componentes principales, el cual incluyó como variables previamente estandarizadas el marcador plasmático CA19.9 y los marcadores urinarios REG1B, REG1A, TFF1, LYVE1 y creatinina, se generaron dos nuevas variables divididas en un componente que agrupó los biomarcadores urinarios: REG1B, REG1A, TFF1, LYVE1 y creatinina y una variable cuyo único componente fue el CA19.9 plasmático (figura 3).

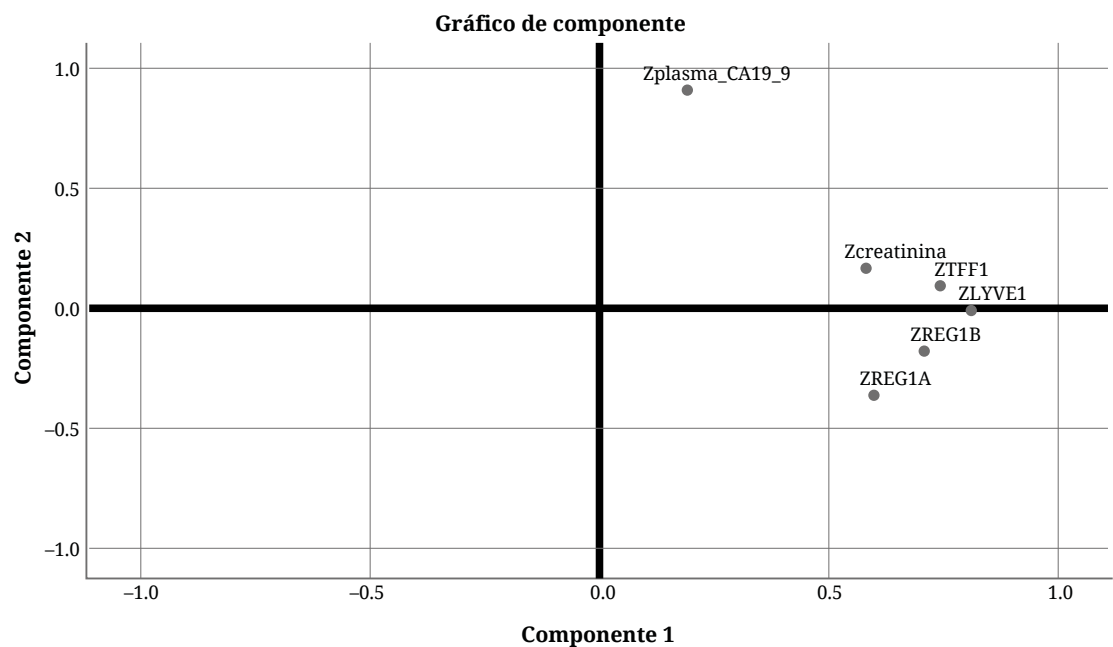


Figura 3. Análisis de componentes principales para biomarcadores plasmáticos y urinarios de cáncer pancreático
REG1B; litostatina-1-β; REG1A: litostatina-1-α; TFF1: factor de trébol-1; LYVE1: receptor 1 de hialuronano endotelial de los vasos linfáticos; CA19.9: antígeno carbohidrato 19.9.

Con base en el nuevo componente principal compuesto por los biomarcadores urinarios, se creó un punto de corte según presencia o ausencia de pancreatitis crónica, con un área bajo la curva de 0.717 ($p = 0.002$). Así resultó un valor de -0.55 , con el cual se obtuvo una sensibilidad del 26 % y una especificidad del 93 % (tabla 3).

Tabla 3. Establecimiento del punto de corte y área bajo la curva según la nueva variable generada mediante análisis de componentes principales

Área	<i>p</i>	IC95 %	Punto de corte	S	E
0.717	0.002	0.694-0.817	-0.55	26 %	93 %
Pancreatitis crónica		Sanos	Total		
Pancreatitis crónica (pronosticado)*	32 (26.90 %)	13 (7.10 %)	45 (14.90 %)		
Sanos (pronosticado)*	87 (73.10 %)	170 (92.90 %)	257 (85.10 %)		
Total	119 (100 %)	183 (100 %)	302 (100 %)		

*Según el análisis de componentes principales (componente 1), cuyas variables lo conformaron: REG1B (litostatina-1-β), REG1A (litostatina-1-α), TFF1 (factor de trébol-1); LYVE1 (receptor 1 de hialuronano endotelial de los vasos linfáticos) y creatinina.

S: sensibilidad; E: especificidad; IC: intervalo de confianza.

Discusión

El promedio de cada biomarcador fue mayor en pacientes con pancreatitis crónica, lo cual puede estar relacionado con la actividad funcional que desempeñan en el parénquima pancreático, así como ser parte de la estructura de dicho órgano: el CA19.9, al ser un tetrasacárido hallado en la superficie celular de diferentes órganos y que participa en el reconocimiento celular (21). En la pancreatitis crónica este antígeno se ve afectado y liberado a la circulación, debido a la destrucción del parénquima pancreático.

LYVE1, una proteína que se une y transporta ácido hialurónico por vía linfática (22), se halla, además del endotelio linfático, en sinusoides hepáticos, vasos sanguíneos embrionarios y macrófagos residentes en tejidos pancreáticos (23), los cuales, según Baer et al. (24), participarían en la fisiopatología del cáncer pancreático y de la pancreatitis crónica. En la pancreatitis crónica, la pérdida de estos macrófagos durante la fase aguda de la enfermedad dañaría el parénquima pancreático, debido a la falta de regulación que proporcionan estas células, hasta el cese del proceso inflamatorio y posterior remodelación fibrótica, hecho que explicaría su incremento en el plasma y la orina, lo cual concuerda con el hecho de que existen subconjuntos del gen LYVE1 en macrófagos que expresan genes de colágeno y reorganización de la matriz extracelular. Entre tanto, en el cáncer de páncreas, la intensa actividad de los macrófagos residentes aumentaría el tejido fibrótico, el cual se ha observado que promueve el crecimiento y expansión tumoral (25), por lo que el aumento del LYVE1 urinario en la pancreatitis crónica se debería a pérdidas por destrucción parenquimatosa y de macrófagos residentes pancreáticos; mientras que en el carcinoma pancreático se atribuiría a un aumento de su secreción y actividad por estimulación fibroblástica.

REG1A y REG1B, que expresan proteínas regeneradoras de islotes de Langerhans a través de los acinos pancreáticos, participan en la nucleación de cristales de carbonato cálcico (26,27), y se han propuesto como posibles marcadores pronósticos de pancreatitis crónica (28). Debido a su participación en la conservación y homeostasis pancreática, y al ser componentes estructurales del parénquima, el proceso inflamatorio crónico pancreático, con pérdida de células acinares, puede generar una liberación intermitente de estas proteínas al torrente sanguíneo y posteriormente al sistema urinario.

TFF1, altamente expresado en carcinomas digestivos, pancreáticos y lesiones preneoplásicas (29), se cree que posee funciones de protección y estabilización de la mucosa del sistema digestivo, así como de su regeneración; incluso puede ser un posible supresor de tumores, debido a lo observado en carcinomas gástricos (30), donde la expresión de su gen se pierde, por lo que se ha propuesto como un prometedor biomarcador para cáncer pancreático. En la pancreatitis crónica, por la lesión inflamatoria prolongada y posterior pérdida de tejido pancreático sano, la producción de TFF1 se ve incrementada como parte del proceso de

recuperación de este órgano. Este aumento sería persistente porque la lesión y reorganización fibrótica es irreversible, además de la estimulación por citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias, así como la interacción con células como los macrófagos residentes del tejido pancreático.

El uso de estos biomarcadores plasmáticos y urinarios como predictores de pancreatitis crónica se probaron mediante sistemas de aprendizaje automático, y para definir los principales marcadores asociados. Se observó que en los modelos de aprendizaje supervisado (perceptrón multicapa y árbol de decisiones) las variables en común con mayor capacidad predictiva fueron TFF1 y REG1B, ambas proteínas altamente vinculadas a los mecanismos de reparación y regeneración del parénquima pancreático, y, en el caso de TFF1 relacionado también con el mantenimiento de la indemnidad del sistema digestivo, el cual se ve afectado por el estado inflamatorio de la pancreatitis crónica. Cabe señalar que, en el algoritmo de perceptrón multicapa, todas las variables fueron predictoras; pero el porcentaje de detección más elevado fue en el cual se incluyeron TFF1, REG1B y CA19.9.

Los estudios sobre biomarcadores de cáncer pancreático sugieren una combinación de estos en aras de mejorar la sensibilidad o especificidad para esta neoplasia (31). Por ello, y de forma análoga, en la presente investigación, por medio del algoritmo de aprendizaje no supervisado, mediante análisis de componentes principales, se obtuvo el componente principal, conformado por los biomarcadores urinarios TFF1, LYVE1, REG1B, REG1A, creatinina y otro conformados solo CA19.9 plasmático. El propósito era determinar si la combinación de estas variables predice con suficiente sensibilidad o especificidad la pancreatitis crónica, pero se obtuvo una muy baja sensibilidad, y una especificidad cercana al 100 %, por lo que la combinación de los biomarcadores urinarios y plasmáticos que tuvieron el propósito original de detectar tempranamente el cáncer pancreático no podrían diagnosticar correctamente a los pacientes con pancreatitis crónica, aun cuando sí descartaría posibles procesos inflamatorios pancreáticos crónicos en pacientes sanos.

Las limitaciones del estudio fueron el tamaño muestral, dado que son necesarios estudios con números más grandes; el sesgo de información, debido a que la información proviene de una base de datos secundaria, por lo cual el control sobre las variables de estudio ha sido mínimo, y el ser un estudio de corte transversal, porque no se pudo evaluar la evolución de las concentraciones de los biomarcadores según la condición del paciente afectado por pancreatitis crónica.

En conclusión, los biomarcadores para cáncer pancreático REG1B, REG1A, TFF1, LYVE1, creatinina y CA19.9 se encuentran elevados en pacientes con pancreatitis crónica. El uso supervisado de herramientas de aprendizaje permitió predecir y clasificar eficientemente biomarcadores para cáncer pancreático, esto es, TFF1 y REG1B. Asimismo, mediante herramientas de aprendizaje no supervisado se determinó que el uso combinado de REG1B, REG1A, TFF1, LYVE1 y creatinina es altamente específico para descartar inflamación pancreática crónica

en pacientes sanos. Debido a que la pancreatitis crónica no posee biomarcadores diagnósticos ni pronósticos eficientes, el estudio de marcadores derivados de la investigación del cáncer pancreático, debido a su proximidad fisiopatológica y etiológica con la pancreatitis crónica, puede ser una opción viable de investigación, especialmente si el enfoque se basa en el uso de múltiples marcadores simultáneamente.

Fuentes de financiamiento

Autofinanciado.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de interés.

Contribución de autoría

El autor es responsable por el contenido de esta investigación.

Referencias

1. Gupta N, Yelamanchi R. Pancreatic adenocarcinoma: a review of recent paradigms and advances in epidemiology, clinical diagnosis and management. *World J Gastroenterol*. 2021;27(23):3158-81. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i23.3158>
2. Kannan S, Shaik SAP, Sheeza A. Short report - Lethal and aggressive pancreatic cancer: molecular pathogenesis, cellular heterogeneity, and biomarkers of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022;26(3):1017-9. https://doi.org/10.26355/eurrev_202202_28010
3. O'Neill RS, Stoita A. Biomarkers in the diagnosis of pancreatic cancer: Are we closer to finding the golden ticket? *World J Gastroenterol*. 2021;27(26):4045-87. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i26.4045>

4. Ballehaninna UK, Chamberlain RS. The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: an evidence based appraisal. *J Gastrointest Oncol*. 2012;3(2):105. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2078-6891.2011.021>
5. Yamashita Y, Ashida R, Kitano M. Imaging of fibrosis in chronic pancreatitis. *Front Physiol*. 2022;12. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.800516>
6. Hao L, Liu Y, Dong Z-Q, Yi J-H, Wang D, Xin L, et al. Clinical characteristics of smoking-related chronic pancreatitis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.939910>
7. O'Brien SJ, Omer E. Chronic pancreatitis and nutrition therapy. *Nutr Clin Pract*. 2019;34(S1):S13-26. <https://doi.org/10.1002/ncp.10379>
8. Goudshelwar R, Adimoolam BM, Lakhtakia S, Thota JR, Sripadi P, Rupula K, et al. Alterations in the pH of pancreatic juice are associated with chymotrypsin C inactivation and lithostathine precipitation in chronic pancreatitis patients: a proteomic approach. *Clin Proteomics*. 2022;19(49). <https://doi.org/10.1186/s12014-022-09384-8>
9. Goosenberg E, Lappin SL. Chronic pancreatitis [actualizado 2025 Apr 4]. En: StatPearls [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482325/>
10. Pallagi P, Madácsy T, Varga Á, Maléth J. Intracellular Ca²⁺ signalling in the pathogenesis of acute pancreatitis: Recent advances and translational perspectives. *Int J Mol Sci*. 2020;21(11):4005. <https://doi.org/10.3390/ijms21114005>
11. Olesen SS, Mortensen LH, Zinck E, Becker U, Drewes AM, Nøjgaard C, et al. Time trends in incidence and prevalence of chronic pancreatitis: A 25-year population-based nationwide study. *United European Gastroenterol J*. 2021;9(1):82-90. <https://doi.org/10.1177/2050640620966513>
12. Barry K. Chronic pancreatitis: Diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2018;97(6):385-93.
13. Jenks S. The search for early detection of pancreatic cancer accelerates with biomarkers [internet]. National Cancer Institute; 2021 abr 27. Disponible en: <https://prevention.cancer.gov/news-and-events/blog/search-early-detection-pancreatic-cancer-accelerates-biomarkers>
14. Debernardi S, O'Brien H, Algahmadi AS, Malats N, Stewart GD, Plješa-Ercegovac M, et al. A combination of urinary biomarker panel and PancRISK score for earlier detection of pancreatic cancer: A case-control study. *PLoS Med*. 2020;17(12):e1003489. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003489>
15. Ye F, Chen Z-H, Chen J, Liu F, Zhang Y, Fan Q-Y, et al. Chi-squared automatic interaction detection decision tree analysis of risk factors for infant anemia in Beijing, China. *Chin Med J (Engl)*. 2016;129(10):1193-9. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.181955>
16. Choi H-Y, Kim E-Y, Kim J. Prognostic factors in diabetes: comparison of chi-square automatic interaction detector (CHAID) decision tree technology and logistic regression. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(42):e31343. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000031343>
17. Groth D, Hartmann S, Klie S, Selbig J. Análisis de componentes principales. En: Métodos en biología molecular. Totowa, Nueva Jersey: Humana Press; 2013. p. 527-47. https://doi.org/10.1007/978-1-62703-059-5_22

18. Diagnostic test calculator [internet]. University of Illinois Chicago. Disponible en: <http://araw.mede.uic.edu/cgi-bin/testcalc.pl>
19. IBM. Multilayer perceptron [internet]. 2021. Disponible en: <https://www.ibm.com/docs/en/spss-statistics/25.0.0?topic=networks-multilayer-perceptron>
20. Creative Commons. Attribution 4.0 international: deed [internet]. Disponible en: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>
21. Lee T, Teng TZJ, Shelat VG. Carbohydrate antigen 19-9 - tumor marker: past, present, and future. *World J Gastrointest Surg.* 2020;12(12):468-90. <https://doi.org/10.4240/wjgs.v12.i12.468>
22. Jackson DG. Hyaluronan in the lymphatics: the key role of the hyaluronan receptor LYVE-1 in leucocyte trafficking. *Matrix Biol.* 2019;78-79:219-35. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.02.001>
23. Shen C-N, Goh K-S, Huang C-R, Chiang T-C, Lee C-Y, Jeng Y-M, et al. Lymphatic vessel remodeling and invasion in pancreatic cancer progression. *EBioMedicine.* 2019;47:98-113. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.08.044>
24. Baer JM, Zuo C, Kang L-I, de la Lastra AA, Borchert NC, Knolhoff BL, et al. Fibrosis induced by resident macrophages has divergent roles in pancreas inflammatory injury and PDAC. *Nat Immunol.* 2023;24(9):1443-57. <https://doi.org/10.1038/s41590-023-01579-x>
25. LaRue MM, Parker S, Puccini J, Cammer M, Kimmelman AC, Bar-Sagi D. Metabolic re-programming of tumor-associated macrophages by collagen turnover promotes fibrosis in pancreatic cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2022;119(16). <https://doi.org/10.1073/pnas.2119168119>
26. STRING Consortium. REG1A protein (human) [internet]. Disponible en: <https://string-db.org/network/9606.ENSP00000233735>
27. The Human Protein Atlas. REG1B protein expression summary [internet]. Disponible en: <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000172023-REG1B>
28. Chen W, Imasaka M, Lee M, Fukui H, Nishiura H, Ohmuraya M. Reg family proteins contribute to inflammation and pancreatic stellate cells activation in chronic pancreatitis. *Sci Rep.* 2023;13(1):1-10. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-39178-3>
29. Arumugam T, Brandt W, Ramachandran V, Moore TT, Wang H, May FE, et al. Trefoil factor 1 stimulates both pancreatic cancer and stellate cells and increases metastasis. *Pancreas.* 2011;40(6):815-22. <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e31821f6927>
30. Heuer J, Heuer F, Stürmer R, Harder S, Schlüter H, Braga Emidio N, et al. The tumor suppressor TFF1 occurs in different forms and interacts with multiple partners in the human gastric mucus barrier: Indications for diverse protective functions. *Int J Mol Sci.* 2020;21(7):2508. <https://doi.org/10.3390/ijms21072508>
31. Wu H, Ou S, Zhang H, Huang R, Yu S, Zhao M, et al. Advances in biomarkers and techniques for pancreatic cancer diagnosis. *Cancer Cell Int.* 2022;22(1). <https://doi.org/10.1186/s12935-022-02640-9>