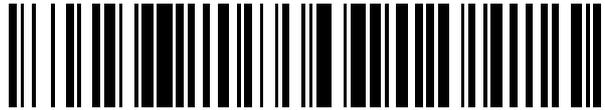


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 534 921**

51 Int. Cl.:

**G01N 33/68** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.08.2011 E 11743231 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.01.2015 EP 2609427**

54 Título: **Uso de biomarcadores en la evaluación de la transición temprana de la hipertensión arterial a la insuficiencia cardíaca**

30 Prioridad:

**06.10.2010 EP 10186710**  
**26.08.2010 EP 10174182**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**30.04.2015**

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)**  
**Grenzacherstrasse, 124**  
**4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**WIENHUES-THELEN, URSULA-HENRIKE;**  
**BLOCK, DIRK;**  
**HÜDIG, HENDRIK;**  
**VOGEL-ZIEBOLZ, SABINE y**  
**BÖHM, CHRISTINE**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 534 921 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

Uso de biomarcadores en la evaluación de la transición temprana de la hipertensión arterial a la insuficiencia cardíaca

5

La presente invención, se refiere a un procedimiento para diagnosticar las etapas tempranas de las anomalías funcionales y / o las anomalías estructurales del corazón, las cuales preceden a la insuficiencia cardíaca, en un individuo que es portador de factores de riesgo para desarrollar la insuficiencia cardíaca. En una forma preferida de presentación, el sujeto, sufre de hipertensión y / o de diabetes. En otra forma preferida de presentación, el sujeto, sufre de una disfunción diastólica. De una forma particular, la presente invención, proporciona un procedimiento para predecir el riesgo de insuficiencia cardíaca, antes de que, la hipertrofia ventricular izquierda (LVH), resulte evidente (es decir, visible, mediante, por ejemplo, un ecocardiografía ó ECG). La presente invención, se refiere, de una forma adicional, a un procedimiento para predecir el riesgo de un individuo de este tipo, a sufrir de una insuficiencia cardíaca, como consecuencia de la presencia de anomalías funcionales y / o estructurales, en el corazón. La diagnosis, se lleva a cabo procediendo a medir las concentraciones de por lo menos una troponina cardíaca. Según sea el caso, se determina, de una forma opcional, un marcador adicional, seleccionado entre el GDF-15 y el IGFBP7. El procedimiento, puede también utilizarse para decidir sobre un posible tratamiento de un individuo que sea portador de factores de riesgo de sufrir un una insuficiencia cardíaca y / o que se ha diagnosticado para anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, que preceden a la insuficiencia cardíaca y / o que se encuentran predispuestos a un elevado riesgo de sufrir de insuficiencia cardíaca. La presente invención, abarca así mismo, también, el uso de las pluralidad de marcadores para diagnóstico, anteriormente especificados, arriba, en un individuo, el cual sea portador de factores de riesgo de desarrollar la insuficiencia cardíaca, los estados de salud anteriormente referenciados, arriba.

25 La finalidad de la medicina moderna, es la consistente en proporcionar regímenes de tratamiento personalizados o individualizados. Éstos son regímenes de tratamientos, los cuales toman en consideración las necesidades o riesgos individualizados de un paciente. Los regímenes de tratamiento personalizados o individualizados, incluso deben tomarse en consideración, para medidas en donde se requiera decidir unos regímenes de tratamiento potenciales.

30 La insuficiencia cardíaca (HF – [del inglés, Heart failure] -), es un problema mayor y en crecimiento de la salud pública. Se estima el hecho de que, aproximadamente 5 millones de pacientes, en los Estados Unidos de América, tienen insuficiencia cardíaca (HF), y cada año, se diagnostican, por primera vez, más de 500.000 pacientes, con insuficiencia cardíaca (HF), y adicionalmente, además, en los Estados Unidos de América, mueren más de 50.000 pacientes, cada año, de HF, como primera causa. La insuficiencia cardíaca (HF), es una de las causas principales de morbilidad y de mortalidad, en los países desarrollados. Debido al envejecimiento de la población, y la mayor longevidad de los pacientes con enfermedad cardiovascular, se incrementa la incidencia y la prevalencia o frecuencia de la HF.

40 La identificación de personas con un riesgo incrementado de desarrollar la insuficiencia cardíaca (HF), una apoplejía (derrame cerebral) isquémica, una apoplejía no fatal, una isquemia miocárdica, / un infarto de miocardio, un aneurisma arterial, un insuficiencia renal crónica, y finalmente, una insuficiencia cardíaca y un riesgo incrementado de la estratificación, en pacientes con una insuficiencia cardíaca temprana (en las etapas A / B según la clasificación de las entidades estadounidenses AHA / ACC (Sociedad Americana del corazón – [AHA, del inglés American Heart association] y Colegio Americano de Cardiología – [ACC – del inglés, American Collage of Cardiology), es importante el hecho de iniciar un tratamiento preventivo apropiado, antes de que acontezca una progresión no reversible de la insuficiencia cardíaca (HF), o complicaciones mayores.

50 La insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco, es un síndrome clínico complejo, el cual puede provenir de un trastorno o desorden cardíaco estructural o funcional, el cual deteriore la capacidad del ventrículo, para llenarse con sangre, o expulsar sangre, y para asegurar las necesidades metabólicas del cuerpo, para en cuento a lo referente al abastecimiento con sangre y / u oxígeno. En tales casos, el cuerpo, intenta compensar la falta de abastecimiento, mediante cambios estructurales en el miocardio (tales como, por ejemplo, la fibrosis, la apóptosis, la necrosis), procurando el mantener el abastecimiento o suministro necesario. Los primeros cambios estructurales del miocardio son, de una forma general, los cambios reversibles, pero que, cuando no se tratan, éstos se convierten en cambios permanentes no reversibles, los cuales, finalmente, conducen a una HF crónica, (insuficiencia cardíaca crónica) con la etapa final de una HF terminal.

La insuficiencia cardíaca (HF), se clasifica en varios grados de gravedad.

60 Una clasificación, es la consistente en la denominada NYHA (Asociación del Corazón de New York – [NYHA, del inglés, New York Heart Assotiation] -). Los afectados de insuficiencia cardíaca, se clasifican, según la clasificación de la NYHA, en las clases I, II, III y IV. Un paciente que tenga insuficiencia cardíaca, ha experimentado ya, unos daños estructurales y funcionales en sus pericardio, miocardio, circulación coronaria o válvulas cardíacas. Éste no se encontrará en situación de poder restaurar plenamente su salud, y se encuentra en la necesidad de recurrir a un tratamiento terapéutico. Los pacientes de la Clase I, según la clasificación de la NYHA, no tienen unos síntomas obvios de enfermedad cardiovascular, pero tienen ya una evidencia objetiva de discapacidad funcional. Los

pacientes de la Clase II, según la clasificación de la NYHA, tienen una ligera limitación de la actividad física. Los pacientes de la Clase III, según la clasificación de la NYHA, exhiben una marcada limitación de la actividad física. Los pacientes de la Clase IV, según la clasificación de la NYHA, son incapaces de llevar a cabo cualquier actividad física, sin una incomodidad o disconfort. Éstos muestran síntomas de insuficiencia cardíaca, en reposo.

Esta clasificación funcional, viene suplementada por la clasificación, más reciente, que se realiza por parte de las entidades estadounidenses consistentes en la AHA (Sociedad Americana del corazón – [AHA, del inglés American Heart association] y el Colegio Americano de Cardiología – [ACC – del inglés, American Collage of Cardiology), (véase a dicho efecto, J. Am. Coll. Cardiol. 2001; 38; 2101 - 2113, actualizado en el 2005, pudiéndose ver, a dicho efecto, J. Am. Coll. Cardiol. 2005;46; e1 - e82). En esta clasificación, se definen, 4 etapas, A, B, C y D. Las etapas A y B, no son de insuficiencia cardíaca, HF, pero éstas se consideran como de ayuda para ayudar a los pacientes de una forma temprana, antes de desarrollar “realmente” la HF. Los pacientes pertenecientes a las etapas A y B, se definen, de la mejor forma, como aquéllos pacientes que tienen factores riesgo para el desarrollo de la HF. Así, por ejemplo, los pacientes con enfermedad de las arterias coronarias, hipertensión, o diabetes mellitas, los cuales no habían demostrado todavía la función ventricular izquierda (LV – [del inglés, left ventricular) – dañada, hipertrofia, o distorsión geométrica de la cámara, se considerarían como pertenecientes a la etapa A, mientras que, los pacientes los cuales son asintomáticos, pero que demuestran una hipertrofia ventricular izquierda (LVH -[del inglés left ventricular hypertrophy] -) siendo, la LVH, un fenómeno, en el cual, las paredes de los ventrículos, aumentan de espesor, y / o la función ventricular izquierda, se designarían como perteneciendo a la etapa N. La etapa C, denota, entonces, pacientes con síntomas actuales o en pasado, de HF (insuficiencia cardíaca), asociada con una enfermedad estructural, subyacente, de la enfermedad cardíaca o cardiopatía (la mayoría de los pacientes, con insuficiencia cardíaca, y la etapa D, designa pacientes con insuficiencia cardíaca refractaria.

La hipertensión arterial, emplaza una tensión incrementada sobre el miocardio ventricular izquierdo, la cual se manifiesta como rigidez e hipertrofia. Independientemente de ello, la aterosclerosis, se desarrolla en el interior de los vasos coronarios, como una consecuencia de la hipertensión. Los sujetos con hipertensión, tienen un riesgo incrementado de sufrir apoplejía no fatal, pernicioso. Se conoce el hecho consistente en que, los sujetos que sufren de diabetes mellitus, se encuentran en un riesgo elevado de sufrir de aterosclerosis. La medicación antihipertensiva, puede ayudar en la reducción del riesgo para la apoplejía isquémica y para la enfermedad cardíaca isquémica (cardiopatía isquémica).

Se ha encontrado el hecho de que, la disfunción sistólica, se encuentra asociada con un riesgo incrementado de desarrollar una insuficiencia cardíaca sistólica asintomática. Se cree que, la disfunción diastólica, es un precursor de la insuficiencia de insuficiencia cardíaca sistólica. El tratamiento temprano de la hipertensión, puede mejorar la función diastólica. Una gran cantidad de individuos con disfunción ventricular izquierda, disfunción sistólica, así como disfunción diastólica, permanecen como no diagnosticados y como no tratados, si bien, una terapia temprana, puede mejorar los resultados. La hipertensión no tratada, se encuentra asociada con un riesgo incrementado de desarrollar la insuficiencia cardíaca, la cual, viene a menudo precedida por otros eventos cardiovasculares y renales: La hipertensión o la diabetes, la cual conduce a la apoplejía isquémica, la apoplejía no fatal, pernicioso, la isquemia miocárdica / infarto de miocardio, el aneurisma arterial, y finalmente, la insuficiencia cardíaca, si los pacientes viven durante un tiempo suficientemente largo.

La hipertensión persistente, es un causa la cual conduce a la insuficiencia renal crónica. El tratamiento temprano de la hipertensión, puede ayudar a prevenir la progresión de la enfermedad, a una variedad de riesgos mortales cardiovasculares, así como renales.

De una forma general, la insuficiencia cardíaca, se diagnostica mediante, por ejemplo, una ecocardiografía, y una sonografía Doppler, la cual, no obstante, únicamente permite diagnosticar etapas posteriores sintomáticas de la insuficiencia cardíaca. Los individuos que sufren de formas presintomáticas de insuficiencia cardíaca (HF), no pueden diagnosticarse mediante estos procedimientos establecidos. Los diagnósticos insuficientes, son una de las razones por las cuales, la tasa de supervivencia para los individuos diagnosticados para la insuficiencia cardíaca, es únicamente de un porcentaje del 50 %, para un transcurso de tiempo de 5 años.

Las recientes estrategias terapéuticas, se han centralizado en la prevención de la insuficiencia cardíaca (a saber, las etapas C ó D de las entidades ACC / AHA), mediante un tratamiento temprano de los individuos que han experimentado cambios funcionales y / o estructurales, en cuanto a lo referente a su miocardio. De una forma correspondientemente en concordancia, estos sujetos, son aquéllos individuos, los cuales, de una forma general, han portado factores de riesgo o han sufrido de insuficiencia cardíaca, y de una forma adicional, de enfermedades consistentes en una enfermedad cardiovascular y una enfermedad renal, y que están a punto de desarrollar (una etapa temprana), o que han desarrollado (una etapa tardía) de anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden a una insuficiencia cardíaca, y que están causadas por cambios funcionales y / o estructurales en su miocardio. De una forma general, estos sujetos, se clasificarán en la etapa B de la clasificación de las entidades ACC / AHA (es decir, las cuales están a punto de abandonar la etapa A y que están a punto de entrar en la etapa B, o que han entrado en la etapa B).

En un artículo de revisión, De Cuoto et al (Nature Review Cardiology 2010; 7 (6): 334 – 344), enfatizan sobre la necesidad de proporcionar procedimientos de diagnóstico de anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, los cuales preceden a la insuficiencia cardíaca, en sujetos los cuales se encuentren en riesgo de sufrirlas, tales como los sujetos que duren de hipertensión, de diabetes, de obesidad, del síndrome metabólico y / o que tengan un historial como siendo fumadores, haciendo hincapié en el hecho de que, las etapas tempranas que conducen a una insuficiencia cardíaca, son clínicamente silenciosas, y en el hecho de que, los sujetos, son asintomáticos. Éstos discuten el uso de biomarcadores para diagnosticar anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden a la insuficiencia cardíaca (tales como los consistentes en los péptidos natriuréticos, las troponinas cardíacas, y la CRP [proteína C reactiva]), pero muestran que, hasta el momento actual, no se han proporcionado biomarcadores fiables, para la diagnóstico de las anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden a la insuficiencia cardíaca, en un sujeto en riesgo de sufrirlas (tales como los sujetos que sufren de hipertensión, de diabetes, de obesidad, del síndrome metabólico y / o que tienen un historial como fumadores), en donde, el sujeto, no muestra hipertrofia ventricular izquierda.

#### 15 Finalidad subyacente de la invención

De una forma correspondientemente en concordancia, existe una gran necesidad, en cuanto al hecho de poder disponer de procedimientos y de medios a disposición, los cuales permitan identificar, en sujetos, anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden a la insuficiencia cardíaca, provocada por cambios funcionales y / o estructurales en su miocardio, antes de que el paciente desarrolle síntomas de insuficiencia cardíaca evidente (tales como, por ejemplo, aquéllos los cuales son típicos, para las etapas C ó D de la clasificación según las entidades ACC/AHA). De una forma preferible, los procedimientos y los medios, deberían permitir la identificación de sujetos en una etapa temprana de la función cardíaca deteriorada o insuficiencia cardíaca, es decir, sujetos que están a punto de desarrollar una función cardíaca deteriorada o insuficiencia cardíaca. De una forma preferible, los sujetos, deberían encontrarse en una etapa, en donde hayan acontecido unos cambios funcionales y / o estructurales mínimos en el pericardio, el miocardio, la circulación coronaria o las válvulas cardíaca (tal como, por ejemplo, cambios estructurales en ventrículo izquierdo del paciente), de una forma preferible, antes de que se haya evidenciado una hipertrofia ventricular izquierda. De una forma preferible, el sujeto, debe estar a punto abandonar la etapa A, según la clasificación de las ACC / AHA, y estar a punto de entrar en la etapa B de la clasificación según ACC / AHA. El procedimiento y los medios, permiten la identificación de sujetos, los cuales se encuentren en un riesgo incrementado de desarrollar la HF (insuficiencia cardíaca), y otras enfermedades cardiovasculares y renales adicionales, y en un riesgo incrementado de estratificación, en pacientes con anomalías funcionales y / o estructurales tempranas del corazón, las cuales preceden a la insuficiencia cardíaca (etapas A / B, según la clasificación de AHA / ACC), con objeto de iniciar un tratamiento preventivo apropiado, antes de que acontezcan una progresión irreversible de la HF, o complicaciones mayores. Los procedimientos y medios, deberían permitir el realizar decisiones tempranas y un tratamiento apropiados del respectivo individuo / sujeto, y el seguimiento de control del tratamiento.

En los estudios los cuales se han llevado a cabo, en el contexto de la presente invención, se ha encontrado, de una forma sorprendente, el hecho de que, la determinación y la concentración de la troponina cardíaca, permite la identificación de sujetos, en la etapa temprana B, incluso antes de que se evidencie una hipertrofia y, así, de este modo, los sujetos los cuales tienen factores de riesgo de sufrir de una insuficiencia cardíaca, y que muestran los primeros cambios estructurales del ventrículo izquierdo y / o disfunción diastólica, pero que no sufren de una hipertrofia ventricular izquierda. Así, de este modo, la determinación de la troponina cardíaca, permite la diferenciación entre los sujetos con los primeros cambios estructurales del ventrículo izquierdo y / o una disfunción diastólica, y los sujetos sin ningunos primeros cambios estructurales del ventrículo izquierdo y / o una disfunción diastólica. De una forma particular, la determinación de un troponina cardíaca, permite la identificación de sujetos femeninos (mujeres), en una etapa temprana B.

Como contraste de ello, los estudios que se han llevado a cabo en el contexto de la presente invención, han mostrado adicionalmente el hecho de que, el NT-proBNP, a saber, un marcador el cual se conoce bien, para el diagnóstico del fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, no fue efectivo, es decir que, éste falló, en la identificación de sujetos con primeros cambios estructurales en el ventrículo izquierdo y / o en la disfunción diastólica. En lugar de ello, más bien, el NT-proBNP, se incrementó únicamente en pacientes con hipertrofia ventricular izquierda (LVH). El nivel de NT-proBNP, no se encontraba incrementado, en pacientes sin LVH y, así, de este modo, en pacientes con un índice de masa ventricular izquierda, por debajo del nivel de corte utilizado para definir la LVH. Así, de esta forma, como contraste a la NT-proBNP, las troponinas cardíacas, son marcadores valiosos para el diagnóstico de las primeras anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden a la LVH, y a la insuficiencia cardíaca (y así, de este modo, en sujetos sin LVH).

Los descubrimientos de la presente invención, resultan ser ventajosos, debido al hecho de que, éstos, permiten el realizar una diagnóstico temprana de las anomalías estructurales y / o funcionales del corazón, las cuales preceden a la insuficiencia cardíaca y / o que preceden a la hipertrofia ventricular izquierda. Las anomalías funcionales y / o estructurales del corazón y de la insuficiencia cardíaca, permanecen a menudo no diagnosticadas, de una forma particular, en las mujeres. Los primeros cambios estructurales en el corazón, de una forma general, son cambios reversibles, pero, los cuales, cuando no se tratan, cambian y se convierten en cambios permanentes, no reversibles,

los cuales, finalmente, pueden conducir a una insuficiencia cardíaca crónica, con la etapa final de una HF terminal. De ahí, por lo tanto, la importancia de la diagnosis temprana de los cambios estructurales en el corazón, ya que puede iniciarse un tratamiento preventivo apropiado, antes de que acontezca la progresión de la LVH y / o en la HF, u otras complicaciones mayores.

5

#### Procedimiento de diagnóstico

De una forma correspondientemente en concordancia, la presente invención, se refiere a un procedimiento de diagnóstico, en un sujeto, de anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, de una forma típica la insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco, en base a la comparación de las concentraciones de por lo menos en la troponina cardíaca o de una variante de ésta, y de una forma opcional, de uno o de más biomarcadores adicionales distintos de la insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco, con la concentración de este o estos marcador(es), en una muestra de control.

El procedimiento de la presente invención, puede comprender las siguientes etapas: a) la medición, en una muestra de sangre, de suero o de plasma, obtenida de un sujeto, de la concentración de por lo menos una troponina cardíaca o de una variante de ésta; b) de una forma opcional, la medición, en una muestra, de la concentración de uno o de más marcadores adicionales distintos de insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco; y c) la diagnosis de las citadas anomalías funcionales y / o estructurales, mediante la comparación de la concentración determinada en la etapa (a) y, de una forma opcional, la(s) concentración(es) determinada(s) en la etapa (b), con las cantidades de referencia, tal como, por ejemplo, con la concentración de este marcador o de estos marcadores, de la forma que se encuentra establecida en una muestra de control, en donde, el sujeto, no muestra una hipertrofia ventricular izquierda, y en donde, las anomalías estructurales y / o funcionales del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, comprenden una anomalía seleccionada de entre un cambio estructural ventricular izquierdo, un diámetro incrementado del septo, un diámetro de la pared posterior incrementado, y una disfunción diastólica.

Así, por lo tanto, la presente invención, proporciona un procedimiento de diagnóstico, en un sujeto, de anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, comprendiendo, el procedimiento, las etapas consistentes en

a) la medición, en una muestra de sangre, de suero o de plasma, obtenida de un sujeto, de la concentración de por lo menos una troponina cardíaca o de una variante de ésta, y  
b) la diagnosis de las citadas anomalías funcionales y / o estructurales, mediante la comparación de la concentración determinada en la etapa (a) con una cantidad de referencia, en donde, el sujeto, no muestra una hipertrofia ventricular izquierda, y en donde, las anomalías estructurales y / o funcionales del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, comprenden una anomalía seleccionada de entre un cambio estructural ventricular izquierdo, un diámetro incrementado del septo, un diámetro de la pared posterior incrementado, y una disfunción diastólica.

De una forma general, el sujeto no debe sufrir de una insuficiencia cardíaca, es decir que, el paciente, no haya experimentado daños estructurales o funcionales permanentes en su miocardio. De una forma preferible, el sujeto porta factores de riesgo para una insuficiencia cardíaca. Estos conceptos, son conocidos por parte de aquellas personas expertas en el arte especializado de la técnica, e incluyen, por ejemplo, a la hipertensión y a la diabetes. Así mismo, también, de una forma preferible, el sujeto, no muestra signos abiertos y / o síntomas de insuficiencia cardíaca. El sujeto, no debe mostrar LVH. De una forma preferible, el sujeto, sufre de hipertensión, de diabetes, de obesidad, de síndrome metabólico y / o de un historial como fumador (es decir que, el sujeto, tiene un historial como fumador). En una forma particularmente preferida de presentación, el sujeto, sufre de hipertensión y / o de diabetes.

De una forma preferible, la anomalía estructural y / o funcional del corazón, la cual precede a la insuficiencia cardíaca y / o hipertrofia ventricular izquierda, es una anomalía seleccionada entre los cambios estructurales del ventrículo izquierdo, un diámetro incrementado del septo, un diámetro de la pared posterior incrementado, y una disfunción diastólica.

De una forma correspondientemente en concordancia, la presente invención, se refiere, de una forma particular, a un procedimiento de diagnóstico, en un sujeto, de anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, en un sujeto, el cual sufre de hipertensión, de diabetes, de obesidad, de síndrome metabólico y / o que tiene un historial como fumador, comprendiendo, el procedimiento, las etapas consistentes en

a) la medición, en una muestra de suero o de plasma de sangre, obtenida de un sujeto, de la concentración de por lo menos una troponina cardíaca o de una variante de ésta, y  
b) la diagnosis de las citadas anomalías funcionales y / o estructurales, mediante la comparación de la concentración determinada en la etapa (a) con una cantidad de referencia, en donde, el sujeto, no muestra una hipertrofia ventricular izquierda, y

en donde, las anomalías estructurales y / o funcionales del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, comprenden una anomalía seleccionada de entre un cambio estructural ventricular izquierdo, un diámetro incrementado del septo, un diámetro de la pared posterior incrementado, y una disfunción diastólica.

5 Procedimiento de diferenciación

En una forma adicional de presentación de la presente invención, ésta se refiere a un procedimiento de diferenciación entre un sujeto el cual únicamente porta factores de riesgo de desarrollar un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, y un sujeto el cual no únicamente porta factores de riesgo, sino que está ya sufriendo de anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, en base a la comparación de las concentraciones de por lo menos la troponina cardíaca, o una variante de ésta y, de una forma opcional, de uno o más marcadores del fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, y de una forma opcional, de uno o más marcadores del fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, con respecto a la concentración de este o estos marcador(es), en una muestra de control.

15 El procedimiento de la presente invención, puede comprender las siguientes etapas:

a) la medición, en una muestra de sangre, de suero o de plasma, obtenida de un sujeto, de la concentración de por lo menos una troponina cardíaca o de una variante de ésta; b) de una forma opcional, la medición, en una muestra, de la concentración de uno o de más marcadores adicionales distintos de insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco; y c) la evaluación de las citadas anomalías funcionales y / o estructurales, mediante la comparación de la concentración determinada en la etapa (a) y, de una forma opcional, la(s) concentración(es) determinada(s) en la etapa (b), con las cantidades de referencia, tal como, por ejemplo, con la concentración de este marcador o de estos marcadores, de la forma que se encuentra establecida en una muestra de control.

25 De una forma correspondientemente en concordancia, la presente invención, proporciona un procedimiento de diferenciación entre un sujeto el cual únicamente porta factores de riesgo de desarrollar un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, y un sujeto el cual no únicamente porta factores de riesgo, sino que está ya sufriendo de anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, comprendiendo, el procedimiento, las etapas de

a) la medición, en una muestra de sangre, de suero o de plasma, obtenida de un sujeto, de la concentración de por lo menos una troponina cardíaca o de una variante de ésta;

35 b) la diferenciación entre los citados sujetos (es decir, aquéllos los cuales únicamente portan factores de riesgo de desarrollar una insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco, y aquéllos los cuales no únicamente portan factores de riesgo, sino que están ya sufriendo de anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca), mediante la comparación de la concentración determinada en la etapa (a), con una cantidad de referencia,

en donde, el sujeto, no muestra hipertrofia ventricular izquierda, y

40 en donde, las anomalías estructurales y / o funcionales del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, comprenden una anomalía seleccionada de entre un cambio estructural ventricular izquierdo, un diámetro incrementado del septo, un diámetro de la pared posterior incrementado, y una disfunción diastólica.

45 De una forma general, el sujeto (es decir, el individuo el cual porta los factores de riesgo y / o que sufre de anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca) no sufre de insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco, es decir que, el paciente, no ha experimentado daños estructurales o funcionales permanentes en su miocardio, y será capaz de restaurar completamente su corazón, y éste no se encuentra en las etapas C ó D de la clasificación según las ACC / AHA. Los factores de riesgo para el fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, son conocidos, por parte de las personas expertas en el arte especializado de la técnica, y éstos incluyen, por ejemplo, a la hipertensión y a la diabetes. Así mismo, también, de una forma preferible, el sujeto, no muestra signos abiertos y / o síntomas de fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca. De la forma mayormente preferible, el sujeto, no muestra LVH (hipertrofia ventricular izquierda).

55 De una forma preferible, la anomalía estructural y / o funcional del corazón, la cual precede al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, es una anomalía seleccionada de entre cambios estructurales del ventrículo izquierdo, un diámetro incrementado del septo, un diámetro de la pared posterior incrementado, y una disfunción diastólica.

60 Así, de este modo, la presente invención, se refiere, así mismo, también, a un procedimiento de diferenciación entre un sujeto el cual únicamente porta factores de riesgo de desarrollar un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, y un sujeto el cual no únicamente porta factores de riesgo, sino que está ya sufriendo de anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, comprendiendo, el procedimiento, las etapas de

65 a) la medición, en una muestra de sangre, de suero o de plasma, obtenida de un sujeto, de la concentración de por lo menos una troponina cardíaca o de una variante de ésta;

b) la diferenciación entre los citados sujetos, mediante la comparación de la concentración determinada en la etapa (a), con una cantidad de referencia, en donde, el sujeto, no muestra hipertrofia ventricular izquierda, y en donde, las anomalías estructurales y / o funcionales del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, comprenden una anomalía seleccionada de entre un cambio estructural ventricular izquierdo, un diámetro incrementado del septo, un diámetro de la pared posterior incrementado, y una disfunción diastólica.

Se dan también a conocer, así mismo, procedimientos y medios para predecir el riesgo de sujetos, de sufrir de una insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco. De una forma preferible, los sujetos, portan factores de riesgo de desarrollar un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, y éstos son, de una forma preferible, sujetos clasificados en la etapa A. La presente invención, de una forma preferible, proporciona procedimientos y medios para la predicción del riesgo de un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, antes de que se evidencie una hipertrofia ventricular izquierda (LVH).

Se dan también a conocer procedimientos y medios para la diagnosis de sujetos en la etapa A, los cuales están a punto de entrar en la etapa B (según la clasificación de las ACC / AHA), de una forma particular, cuando la hipertrofia ventricular izquierda, no es evidente (no indetectable, mediante, por ejemplo, una ecocardiografía y / o un ECG), y los cuales se encuentran en riesgo de progresar a una hipertrofia ventricular izquierda, dentro de los siguientes meses o años.

El individuo el cual porta factores de riesgo, puede haber experimentado cambios fisiológicos hacia anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, los cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, de una forma preferible, una disfunción diastólica ventricular izquierda, o una disfunción diastólica ventricular izquierda, con una (LVEF – [del inglés, preserved left ventricular ejection fraction] -). Estas anomalías funcionales / estructurales del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, se diagnostican mediante los procedimientos de la presente invención, la cual se explicará, en mayor detalle, en los párrafos los cuales siguen a continuación.

El individuo que porta factores de riesgo, puede haber experimentado cambios fisiológicos hacia anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, los cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, de una forma preferible, una disfunción diastólica ventricular izquierda, o una disfunción diastólica ventricular izquierda, con una fracción de eyección ventricular izquierda preservada (LVEF). Estas anomalías funcionales / estructurales del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, se diagnostican mediante los procedimientos de la presente invención, la cual se explicará, en mayor detalle, en los párrafos los cuales siguen a continuación.

Se dan también a conocer, así mismo, procedimientos y medios para estratificar estos sujetos, para el tratamiento con fármacos antihipertensivos, de una forma particular, como consecuencia de una diagnosis temprana de las anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, y así, de este modo, la predicción de la insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco, incluso antes de que se evidencie la LVH (de una forma particular, incluso antes de la LVH, se evidencie mediante, por ejemplo, una ecocardiografía o un ECG (electrocardiograma)).

Los procedimientos y los medios de la presente invención, permiten diagnosticar, de una forma directa y sencilla, el hecho de si, un sujeto, sufre de anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden a un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca. De una forma particular, la presente invención, permite, de una forma ventajosa, el diagnosticar etapas tempranas de anomalías funcionales y / o estructurales, del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, en un sujeto, de la forma que se define posteriormente, abajo, de una forma particular, antes de que se evidencie una hipertrofia ventricular izquierda, LVH. De una forma correspondientemente en concordancia, la presente invención, proporciona así mismo, también, un procedimiento de diferenciación entre los factores de riesgo de desarrollar un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca (sujetos que portan factores de riesgo de desarrollar fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca), y anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca.

Los procedimientos y los medios de la presente invención, permiten predecir el riesgo de que un individuo porte factores de riesgo de desarrollar un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca. De una forma particular, la presente invención, permite, de una forma ventajosa, el predecir el riesgo de insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco, antes de que se evidencie la hipertrofia ventricular izquierda (LVH). Procedimientos adicionales de la presente invención, permiten la adaptación a una terapia de los sujetos en riesgo de padecer insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco, antes de que se evidencie una LVH, como consecuencia de diagnosticar anomalías funcionales y / o estructurales, del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca.

Se dan también a conocer, procedimientos de decisión en cuenta a lo referente a la terapia y el seguimiento de control de la terapia, en un individuo el cual se ha identificado como sufriendo de anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden a una insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco. Estas formas de presentación, resultarán evidentes, a raíz del estudio del presente documento de solicitud, en su totalidad. Por razones de claridad, los principios de la presente invención, incluyendo sus formas preferidas de presentación, se expondrán, en la parte que sigue de este documento de solicitud de patente, en el contexto de los procedimientos de la presente invención, los cuales se han citado de antemano, en forma de una reivindicación independiente

(diagnosticando las anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden a un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, y diferenciando entre los individuos que tienen tales anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, y aquéllos que solamente portan factores de riesgo). En el caso en el que no se indique de otro modo, estos principios y formas de presentación, se aplican con respecto a los procedimientos adicionales, los cuales pertenecen a la presente invención.

#### Definiciones generales

El fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, puede clasificarse en un sistema clasificación en concordancia con la Asociación del Corazón de New York (NYHA – [del inglés, New York Heart Association] -). Los pacientes de la clase I, según la clasificación de la NYHA, no tienen síntomas obvios de enfermedad cardiovascular, pero tienen ya una evidencia objetiva de discapacidad o deterioro funcional. La actividad física, no se encuentra limitada, y la actividad física ordinaria, no provoca un fatiga indebida, palpitaciones o disnea (dificultada respiratoria). Los pacientes pertenecientes a la clase II, según la clasificación de la NYHA, tienen una ligera limitación de la actividad física. Éstos se encuentran de una forma confortable, cuando están en reposo, pero, la realización de una actividad física de tipo normal, tiene como resultado la fatiga, palpitaciones o disnea. Los pacientes pertenecientes a la clase III, según la clasificación de la NYHA, muestran una marcada limitación de la actividad física. Éstos se encuentran de una forma confortable, cuando están en reposo, pero, la realización de una actividad física, la cual sea inferior a la del tipo normal, provoca fatiga, palpitaciones o disnea. Los pacientes pertenecientes a la clase IV, según la clasificación de la NYHA, son incapaces de realizar cualquier actividad física, sin experimentar disconfort o malestar. Éstos muestran síntomas de insuficiencia cardíaca, en reposo. El fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, es decir, una función sistólica y / o diastólica del corazón, dañada, puede determinarse, por ejemplo, mediante ecocardiografía, mediante angiografía, o mediante técnicas de diagnóstico de la imagen, consistentes en una consistente en una escintigrafía, o en una resonancia magnética. Este deterioro o discapacidad funcional, puede venir acompañado de síntomas de insuficiencia cardíaca, tal y como se ha descrito anteriormente, arriba (clases II – IV, según la clasificación de la NYHA), si bien, no obstante, algunos pacientes, pueden no presentar síntomas, de una forma significativa (clase I, según la clasificación de la NYHA).

La presente invención, se refiere a la clasificación más reciente, consistente en la clasificación según las entidades ACC / AHA, de la insuficiencia cardíaca, a cuyo efecto, nos remitimos a la parte introductoria, en las que identifican 4 etapas en el desarrollo del síndrome de la insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco (HF). Las dos primeras etapas (A y B), son claramente etapas exentas de HF, pero éstas suponen un intento para ayudar a los proveedores de los cuidados de la salud, a identificar a los pacientes los cuales se encuentran en riesgo de desarrollar una insuficiencia cardíaca, HF. Los pacientes pertenecientes a las etapas A y B de la clasificación, se definen, de la mejor forma, como aquéllos que con factores de riesgo, los cuales están plenamente predisuestos a un desarrollo de la HF. La etapa C, según esta clasificación, identifica a pacientes con síntomas actuales o pasados de HF, asociados con una enfermedad estructural, subyacente, del corazón y, la etapa D, identifica a pacientes con HF refractaria cierta, la cual puede ser apta para estrategias de tratamiento avanzado, especializado, tal como el consistente en un soporte circulatorio mecánico, procedimientos para facilitar la renovación de los fluidos, infusiones inotrópicas continuas, o trasplantes cardíacos, u otros procedimientos quirúrgicos innovadores o experimentales, o para un cuidado del final de la vida, tal como en un hospicio. Esta clasificación, reconoce el hecho de que existen factores de riesgo establecidos, y requisitos previos, para el desarrollo de insuficiencia cardíaca (HF), y de que las intervenciones terapéuticas introducidas, incluso antes de la aparición de la disfunción LV (disfunción ventricular izquierda) o de los síntomas, puede reducir la morbilidad o la mortalidad de la HF.

La definición de las varias etapas, es de la siguiente forma (definición ésta tomada de las directrices establecidas por las entidades ACC / AHA, para la evaluación y el seguimiento de control del fallo cardíaco crónico [insuficiencia cardíaca crónica], en el adulto), J. Am. Coll. Cardiol. 2001, 38 – 2101 – 2113). La información la cual se facilita abajo, a continuación, incluye una descripción de la etapa y ejemplos para los estados patofisiológicos en individuos los cuales se clasificarían en la etapa respectiva.

#### Etapa A:

Descripción: Pacientes con un alto riesgo de desarrollar HF, debido a la presencia de unas condiciones, las cuales se encuentran fuertemente asociadas con el desarrollo de la HF. En tales tipos de pacientes, no se han identificado anomalías estructurales o funcionales del pericardio, el miocardio, la circulación coronaria o las válvulas cardíacas y, éstos, no han mostrado nunca signos o síntomas de HF.

Ejemplos: Hipertensión asintomática; enfermedad de la arteria coronaria; diabetes mellitus; historial de terapia de fármacos cardiotoxicos o abuso del alcohol; historial personal de fiebre reumática; historial familiar de cardiomiopatía.

#### Etapa B:

Descripción: Pacientes los cuales han desarrollado una enfermedad cardíaca estructural, la cual se encuentre fuertemente asociada con el desarrollo de la HF, pero que nunca han mostrado signos o síntomas de HF.

Ejemplos: Hipertrofia ventricular o fibrosis; Dilatación ventricular izquierda o hipocontractilidad; enfermedad cardíaca valvular asintomática; infarto de miocardio previo.

5 Etapa C:

Descripción: Pacientes los cuales tienen síntomas actuales o previos de la HF, asociados con una enfermedad cardíaca (cardiopatía) estructural subyacente.

10 Ejemplos: Disnea o fatiga, debida a una disfunción sistólica ventricular izquierda; pacientes asintomáticos los cuales están recibiendo un tratamiento para los síntomas previos de la HF.

Etapa D:

15 Descripción: Pacientes con una enfermedad cardíaca o cardiopatía estructural avanzada, y con un síntomas remarcables de la HF, en reposo, a pesar del hecho de estar recibiendo una terapia máxima, médica, y los cuales requiere una intervención especializada.

20 Ejemplos: Pacientes, los cuales se encuentran frecuentemente hospitalizados a causa de la HF, o a los cuales no se les puede dejar que abandonen el hospital, de una forma segura. Pacientes los cuales se encuentran hospitalizados y que están a la espera de un trasplante de corazón; pacientes los cuales permanecen en caso, que están recibiendo un soporte intravenoso continuo, para el alivio de los síntomas, o a los cuales se les está ayudando con dispositivo asistido, circulatorio, mecánico; pacientes los cuales se encuentran en un ambiente consistente en un hospicio, para el seguimiento y control de la HF.

25 A las etapas según la clasificación de las entidades ACC / AHA, consistentes en las etapas A, B, C y D, las cuales se han especificado anteriormente, arriba, se les hace referencia, en el contexto de la presente invención, como "etapa A", "etapa B", "etapa C", y "etapa D".

30 En el contexto de la presente invención, los sujetos de la etapa A, los cuales tienen factores de riesgo, de una forma típica, asociados con el desarrollo de la insuficiencia cardíaca, pero a los cuales no se les ha identificado anomalías estructurales o funcionales del pericardio, del miocardio, las válvulas cardíacas o la circulación coronaria, son sujetos los cuales no tienen anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden a la insuficiencia cardíaca. Los sujetos de la etapa B, los cuales han desarrollado insuficiencia cardíaca funcional y / o estructural, la cual se encuentra fuertemente asociada con el desarrollo de anomalías, las cuales, de una forma típica, preceden a la HF pero que nunca han mostrado signos o síntomas de la HF, son sujetos, los cuales tienen un daño funcional y / o estructural del miocardio, el epicardio, las válvulas o la circulación coronaria. La presente invención, diagnóstica, de una forma ventajosa, las etapas tempranas de anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden a la insuficiencia cardíaca (etapa B, temprana), e incluso las preceden a la LVH (etapa B tardía). La presente invención, diferencia así mismo, también, entre las etapas tempranas de las anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden a la insuficiencia cardíaca (etapa B, temprana), y las etapas tardías de las anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden a la insuficiencia cardíaca (etapa B, tardía).

45 Anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden a la insuficiencia cardíaca

50 En el contexto de los procedimientos de la presente invención, deben diagnosticarse las anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden a la insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco y / las cuales preceden a una hipertrofia ventricular izquierda. El término "anomalías" (o "anormalidad"), tal y como se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, pretende dar a entender, de una forma preferible, "por lo menos una anomalía". Así, de este modo, en el contexto de los procedimientos descritos aquí, en este documento de solicitud de patente, puede diagnosticarse una anomalía o más de una anomalía.

55 El término "anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden a una insuficiencia cardíaca", se refiere a diversos estados patológicos del miocardio, los cuales, según se conoce en el arte de la técnica especializada, acontecen de una forma previa a la insuficiencia cardíaca (es decir que, éstas, preceden, de una forma típica, a la insuficiencia cardíaca). Las anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden a la insuficiencia cardíaca, en el sentido de la presente invención son, de una forma general, anomalías funcionales y / o estructurales asintomáticas del corazón, las cuales preceden a la insuficiencia cardíaca. Las anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden a la insuficiencia cardíaca, pueden desaparecer, después de eliminar la causa subyacente, o mediante la práctica de ejercicio. Las anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden a la insuficiencia cardíaca, de una forma particular, las anomalías funcionales y / o estructurales asintomáticas del corazón, las cuales preceden a la insuficiencia cardíaca, pueden también desarrollarse, convirtiéndose en una insuficiencia cardíaca.

65

El término “anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden a la insuficiencia cardíaca” tal y como se utiliza en la presente invención, se refiere a un cambio funcional y / o estructural y / o un daño funcional y / o estructural del miocardio, el epicardio, las válvulas circulación coronaria o las válvulas, y éste debe considerarse como una anomalía funcional y / o estructural del corazón. Un ejemplo para una anomalía funcional del corazón, es un bombeo o capacidad de llenado deteriorados o discapacitados, tratándose, a menudo, de una discapacidad diastólica. Un ejemplo para una anomalía o anomalía estructural del corazón, es un cambio en la geometría del ventrículo izquierdo. A menudo, la anomalía / deterioro o daño estructural y / o funcional del corazón, es reversible, cuando se remedia la causa subyacente (por ejemplo, cuando ésta se trata de una forma apropiada), sin dejar un daño o deterioro estructural o funcional permanente del miocardio, típico para una insuficiencia cardíaca (es decir, un individuo clasificado en la etapa B, puede retroceder volviendo a la etapa A). Un individuo el cual tenga anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden a la insuficiencia cardíaca, no debe mostrar signos de insuficiencia cardíaca (así, de este modo, el individuo, se encuentra aparentemente sano).

La insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco, se inicia, a menudo, con un cambio en la geometría del ventrículo izquierdo, cambiando, de una forma potencial, ambas, la función sistólica y diastólica (disfunción ventricular izquierda, LVD). La LVD, se divide en la LVD sistólica, y la LVD diastólica. La LVD puede desarrollarse convirtiéndose en una hipertrofia ventricular izquierda (LVH), en las cual, las paredes del ventrículo, se encuentran espesadas.

La disfunción ventricular izquierda, se inicia con una tensión o lesión del miocardio, y ésta es, de un forma general, un proceso progresivo, dando como resultado un cambio en la geometría y la estructura del LV (ventrículo izquierdo). La cámara, se dilata y / o se hipertrofia, y ésta se convierte en más esférica. A este proceso, se le hace referencia, de una forma general, como remodelación cardíaca. Este cambio en el tamaño y la estructura, incrementa las tensiones hemodinámicas sobre las paredes del corazón (que está fallando), y deprime el rendimiento mecánico. De una forma adicional, este hecho, puede también incrementar el flujo regurgitante a través de la válvula mitral, sosteniendo y exacerbando el proceso de remodelación. La remodelación cardíaca, precede, de una general, al desarrollo de los síntomas (la cual puede durar meses o incluso años), y ésta continúa, después de la aparición de los síntomas, y contribuye, de una forma substancial, a empeorar los síntomas. La progresión de la enfermedad de las arterias coronarias, la diabetes mellitus, la hipertensión, o el inicio de la fibrilación atrial, pueden también contribuir a la progresión de la HF.

En el contexto de los procedimientos de la presente invención, pueden diagnosticarse las anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden a la insuficiencia cardíaca, incluso antes de que, el sujeto, sufra de hipertrofia ventricular izquierda. Así, de este modo, el procedimiento de la presente invención, permite el diagnosticar anomalías estructurales del corazón, las cuales preceden a la insuficiencia cardíaca y / o que preceden a la hipertrofia ventricular izquierda. El término “hipertrofia ventricular izquierda”, se conoce bien, en arte especializado de la técnica. Una revisión detallada de la hipertrofia ventricular izquierda, puede encontrarse, por ejemplo, en libros de texto estándar (véase, a dicho efecto, Swamy Curr Cardiol Rep (2010) 12:277-282). La LVH, puede detectarse mediante electrocardiografía, ecocardiografía, ó diagnóstico de imágenes mediante resonancia magnética (MRI) cardíaca. De una forma preferible, La LVH, se detecta mediante ecocardiografía. De una forma adicional, los criterios para la diagnosis de la LVH, se conocen bien, en el arte especializado de la técnica (véase, a dicho efecto, Mancía et al., European Heart J. 2007, 28: 1462, Die Innere Medizin: Referenzwerk für den Facharzt, - La medicina interna: Herramientas de referencia para el médico especialista -, - Wolfgang Gerok- 2007, página 293., Swamy Curr Cardiol Rep (2010) 12:277-282).

La diagnosis de la LVH, de una forma preferible, incluye mediciones del diámetro del septo, del espesor de la pared ventricular posterior, y del diámetro diastólico final, con el cálculo de la masa ventricular izquierda, en concordancia con fórmulas las cuales son conocidas en el arte especializado de la técnica. Los criterios los cuales son particularmente preferidos, para la diagnosis de la LVH son, se dan a conocer, por ejemplo, en las directrices (Mancía et al., European Heart J. 2007, 28: 1462).

De una forma preferible, los criterios de voltaje de Cornell, los criterios de producto de Cornell, los criterios de voltaje de Sokolow-Lyon o el sistema de puntuación por puntos de Romhilt-Estes, son los que se utilizan (Mancía et al., European Heart J. 2007, 28: 1462).

El término “hipertrofia ventricular izquierda” (abreviado, “LVH”), tal y como éste se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, se refiere, de una forma preferible, al espesamiento de las paredes de los ventrículos. La LVH es, de una forma preferible, una respuesta a la carga de trabajo crónicamente incrementada, en el corazón. La LVH, se encuentra en los pacientes los cuales sufren de hipertensión arterial, y ésta es una enfermedad la cual requiere un tratamiento. En el contexto de la presente invención, las anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, preceden, de una forma típica, a la hipertrofia ventricular izquierda y / o a la insuficiencia cardíaca.

La hipertrofia, como respuesta a la postcarga incrementada con una elevada resistencia vascular sistémica, es necesaria, y protectora, hasta cierto punto. Más allá de este punto, acompañan una variedad de disfunciones a la LVH, incluyendo a una capacidad vasodilatadora coronaria inferior, unos mecanismos de la pared ventricular izquierda, reducidos, y un patrón de llenado diastólico ventricular izquierdo anormal.

De una forma preferible, un sujeto masculino (hombre), muestra la LVH (y así, de una forma preferible, éste sufre de LVH), si el factor de relación o proporción de la masa ventricular izquierda, con respecto a la superficie corporal, es mayor de  $112 \text{ g / m}^2$ , ó más, de una forma preferible, si el factor de relación o proporción de la masa ventricular izquierda, con respecto a la superficie corporal, es mayor de  $125 \text{ g / m}^2$ . De una forma preferible, un sujeto femenino (es decir, una mujer), muestra la LVH (y así, de una forma preferible, ésta sufre de LVH), si el factor de relación o proporción de la masa ventricular izquierda, con respecto a la superficie corporal, es mayor de  $89 \text{ g / m}^2$ , ó más, de una forma preferible, si el factor de relación o proporción de la masa ventricular izquierda, con respecto a la superficie corporal, es mayor de  $110 \text{ g / m}^2$ . (véase, a dicho efecto, por ejemplo, Drazner MH, Dries DL, Peshock RM, Cooper RS, Klassen C, Kazi F, Willett D, Victor RG. La hipertrofia ventricular izquierda, es más frecuente en las personas negras, que en las personas blancas, en la población en general. The Dallas Heart Study. Hypertension, - Estudio del Corazón, de Dallas. Hipertensión -. 2005;46:124 -129).

En el contexto del procedimiento de la presente invención, el término LVH, puede también incluir, así mismo, una hipertrofia concéntrica o excéntrica.

Se conoce el hecho consistente en que, la hipertensión, provocará el que regrese la LVH. El tratamiento con fármacos antihipertensivo, ha mostrado provocar la regresión de la LBH. Con la regresión, de una forma usual, mejora la función ventricular izquierda, y disminuye la morbilidad cardiovascular. u , la función ventricular izquierda.

La presente invención, ser refiere a un sujeto, el cual, según se conoce, porta por lo menos un factor de riesgo, de la forma que se especifica en otras partes del presente documento de solicitud de patente, para desarrollar la insuficiencia cardíaca, y el cual haya entrado en el estado de anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca. Las anomalías funcionales y / o estructurales, pueden ser las consistentes en una anomalía funcional y / o estructural temprana, la cual precede a una insuficiencia cardíaca, o en una anomalía funcional y / o estructural tardía, la cual precede a una insuficiencia cardíaca.

En una forma de presentación de la presente invención, el individuo en cuestión, ha sido previamente clasificado como perteneciente a la etapa A, y que ha entrado en anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca (etapa B, tardía). En una forma preferida de presentación, el individuo en cuestión, se encuentra a punto de entrar en anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca (etapa B, temprana).

#### Etapa B

De una forma correspondientemente en concordancia, el procedimiento de la presente invención, permite identificar individuos, los cuales sufran de cualesquiera anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales, de una forma típica, preceden a una hipertrofia ventricular izquierda y las cuales, de una forma típica, preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, incluyendo a aquéllos con una enfermedad cardíaca o cardiopatía estructural avanzada, de una forma típica, para la etapa B avanzada.

Los individuos los cuales han entrado en anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, de una forma típica, las cuales preceden a un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, vía el sufrimiento de una o más de las siguientes anomalías estructurales del corazón, las cuales, según se conoce, preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca. La lista la cual se facilita abajo, a continuación, incluye las etapas tempranas y las etapas tardías de anomalías funcionales y / o estructurales del corazón. Los individuos, de una forma preferible, pertenecientes a la etapa B, según la clasificación de las entidades ACC / AHA, incluyendo las etapas tempranas y las etapas tardías de la etapa B: irregularidades sistólicas y diastólicas; distorsión geométrica de la cámara; agrandamiento ventricular izquierdo; remodelación cardíaca; hipertrofia ventricular izquierda; hipertrofia concéntrica; fibrosis ventricular izquierda; hipocontractilidad ventricular izquierda; fallo cardíaco valvular asintomático; anomalía del movimiento de la pared regional; disfunción sistólica ventricular izquierda, de una forma preferible, con una LVEF (fracción de eyección ventricular izquierda preservada) de un porcentaje de  $\leq 50 \%$ ; disfunción diastólica ventricular (DD ventricular), de una forma preferible, una DD como una relajación anormal, sin una presión diastólica final de llenado, del LV (ventrículo izquierdo) incrementada (factor de relación E / A disminuido  $< 0,75$ ), o una DD moderada o pseudonormal, como una relajación anormal con una presión diastólica final de llenado del LV incrementada (factor de relación E / A de  $0,75$  a  $1,5$ , tiempo de desaceleración  $> 140 \text{ ms}$ , y 2 índices de Doppler adicionales, distintos, de una presión diastólica final de llenado, de LV); DD, como disfunción miocárdica, con fracción de eyección preservada, disfunción cardíaca, como un test de ensayo de caminar, de seis minutos, disfunción cardíaca, como detectable con cateterización coronaria; infarto de miocardio previo.

De una forma preferible, las anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden a la insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco, de la forma a las que se les hace referencia aquí, en este documento de solicitud de patente son anomalías funcionales y / o estructurales tempranas (etapa temprana). De una forma preferible, las anomalías tempranas (etapa temprana) funcionales y / o estructurales del corazón, preceden a la insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco, y a la hipertrofia ventricular izquierda.

5 En el contexto de la presente invención, los individuos afectados de anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden a la insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco (de una forma preferible, en la etapa temprana B), de una forma general, sufren de por lo menos una las siguientes anomalías funcionales y / o  
 10 estructurales del corazón: deterioro funcional y / o estructural del miocardio, del epicardio, de las válvulas o de la circulación coronaria; deterioro o discapacidad de bombeo o de la capacidad de llenado, a menudo, una discapacidad o deterioro sistólico o diastólico; cambio en la geometría del ventrículo izquierdo; hipertensión asociada con la distorsión geométrica de la cámara; hipertensión asociada con los cambios estructurales ventriculares del ventrículo izquierdo, sin el desarrollo o con el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda, de una forma preferible, la hipertensión asociada con un incremento del diámetro de la pared posterior, la hipertensión asociada con un  
 15 agrandamiento miocárdial incrementado, concéntrico, la hipertensión asociada con un agrandamiento miocárdial excéntrico, la disfunción ventricular izquierda, diastólica, asintomática, con una fracción de la eyección ventricular izquierda (LVEF) preservada, de una forma particular, una LVEF de un porcentaje > 50 %.

15 En una forma preferida de presentación, la anomalía funcional y / o estructural del corazón, la cual precede a la insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco y / a la hipertrofia ventricular izquierda, es por lo menos una anomalía seleccionada de entre

- cambios estructurales en el ventrículo izquierdo,
- un diámetro del septo incrementado (y / o agrandamiento del septo), de una forma particular, hipertensión asociado  
 20 con un diámetro del septo incrementado (o agrandamiento del septo),
- un diámetro incrementado de la pared posterior, de una forma particular, la hipertensión asociada con un diámetro de la pared posterior incrementado, y
- disfunción diastólica, de una forma particular, con fracción de eyección preservada.

25 De una forma preferible, la disfunción diastólica, es una disfunción ventricular izquierda, diastólica, asintomática, con fracción de eyección ventricular izquierda, preservada (LVEF), de una forma particular, una LVEF de un valor > 50 %.

30 Así, de este modo, una anomalía estructural preferida del corazón, la cual precede al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca y / o a la hipertrofia ventricular izquierda, se selecciona de entre los cambios estructurales del ventrículo izquierdo, un diámetro del septo incrementado (y / o agrandamiento del septo), y un diámetro de la pared posterior incrementado.

35 Así, de este modo, una anomalía funcional preferida del corazón, la cual precede al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, es una función sistólica, de una forma particular, una disfunción diastólica con fracción de eyección preservada.

40 De una forma preferible, el diámetro del septo, se encuentra incrementado (y / o, el septo, se encuentra agrandado), si la pared del septo, es más gruesa de 11 mm. De una forma más preferible, el diámetro del septo, se encuentra incrementado (y / o, el septo se encuentra agrandado), si el espesor de la pared del septo, es mayor de 11 mm, pero inferior a 16 mm, ó de una forma mayormente preferible, si el espesor, es de un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre los 12 mm y los 16 mm.

45 De una forma preferible, el diámetro de la pared posterior, se encuentra incrementado, incrementado, si la pared posterior, es más gruesa de 11 mm. De una forma más preferible, el diámetro de la pared posterior, se encuentra incrementado, si el espesor de la pared posterior, es mayor de 11 mm, pero inferior a 16 mm, ó de una forma mayormente preferible, si el espesor, es de un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre los 12 mm y los 16 mm.

50 En una forma preferida de presentación de la presente invención, el paciente que tiene anomalías funcionales y / o estructurales en una etapa temprana, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca (etapa B temprana), muestra los siguientes factores de riesgo, o sufren de fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca: historial como fumador de cigarrillos, obesidad, síndrome metabólico, diabetes tipo 1 y tipo 2, hipertensión arterial. Así, de este modo, el sujeto, de una forma preferible, sufre de hipertensión, diabetes, obesidad, síndrome metabólico y / un  
 55 historial como fumador (y, así, de este modo, éste tiene un historial como fumador).

En una forma particularmente preferida de presentación de la presente invención, el paciente, sufre de hipertensión y / o diabetes.

60 Disfunción diastólica

65 En una forma preferida de presentación de la presente invención, el procedimiento, permite diagnosticar una disfunción diastólica asintomática, en el individuo que tiene anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, en una etapa temprana, las cuales preceden a la insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco (etapa B, temprana). El individuo, puede sufrir de una disfunción sistólica. De una forma adicional, el individuo, puede también sufrir, así mismo, de cambios morfológicos en su ventrículo izquierdo. De una forma preferible, el individuo que sufre de una

disfunción diastólica, no sufre de una fracción de eyección ventricular izquierda (LVEF) reducida (es decir que, el individuo, tiene una LVEF preservada. En una forma preferida de presentación, el individuo que sufre de una disfunción diastólica, no sufre de una disfunción sistólica. El individuo, de una forma particular,, no sufre de hipertrofia ventricular izquierda, LVH.

5 En una forma preferida de presentación todavía más preferida de la presente invención, el paciente, el cual tiene anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, en una etapa temprana, las cuales preceden a la insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco (etapa B, temprana), y que sufre de una disfunción diastólica, de la forma que se ha especificado en los párrafos precedentes, muestra uno de los siguientes factores de riesgo, o sufre de fallo cardíaco  
10 o insuficiencia cardíaca: historial como fumador de cigarrillos, obesidad, síndrome metabólico, diabetes tipo 1 y tipo 2, hipertensión arterial, de una forma particular, hipertensión arterial.

#### Insuficiencia cardíaca

15 La insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco, es una condición, la cual puede ser el resultado de cualquier desorden o trastorno cardíaco, estructural o funcional, el cual deteriora la capacidad del corazón, para llenar la totalidad del cuerpo, con una cantidad suficiente de sangre, o para bombear sangre a través de la totalidad del cuerpo. La insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco, es una enfermedad crónica; ésta puede acontecer, entre otros motivos, bien ya sea a continuación de un evento cardiovascular (tal como el consistente en un infarto de miocardio), ó este puede  
20 acontecer, por ejemplo, como una consecuencia de cambios inflamatorios o degenerativos en el tejido miocárdico.

Las anomalías funcionales y / o estructurales-funcionales y / o estructurales del corazón, y el fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, permanecen a menudo no diagnosticadas, de una forma particular, cuando la condición se considera como “suave” o “leve”. Un paciente el cual tiene fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, no obstante, no  
25 será capaz de restaurar completamente su salud. Incluso con la mejor terapia, el fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, se encuentra asociado con una mortalidad anual de aproximadamente un porcentaje del 10 %.

El término “insuficiencia cardíaca” o “fallo cardíaco”, se refiere a una función sistólica y / o diastólica del corazón, dañada, la cual viene acompañada de signos abiertos de la insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco, tal y como es  
30 conocido por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica. De una forma preferible, la insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco, a la que se hace referencia, aquí, en este documento de solicitud de patente, se trata así mismo, también, de una insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco. La insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco en concordancia con la presente invención, incluye la insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco abierto y / o avanzado. En el insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco abierto, los sujetos, muestran síntomas de insuficiencia cardíaca o fallo  
35 cardíaco, tal y como es conocido por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica.

El término “fallo cardíaco” o “insuficiencia cardíaca”, tal y como se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, se refiere a las etapas C y D de la clasificación según las ACC / AHA; en estas etapas, el sujeto, muestra signos típicos de insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco, es decir que, el sujeto no se encuentra aparentemente sano.  
40 El sujeto el cual se encuentra afectado de insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco, el cual se clasifica como perteneciente a la etapa C ó D, ha experimentado cambios estructurales y / o funcionales, permanentes, no reversibles, en su miocardio, y como consecuencia de estos cambios, o es posible una restauración posible de su salud. Un sujeto el cual se haya alcanzado la etapa C ó incluso la etapa D de la clasificación según las ACC / AHA, no puede retroceder a la etapa B o incluso a la etapa A.

Los daños estructurales o funcionales permanentes en el miocardio, los cuales son típicos de la insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco, son conocidos, por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica, y éstos incluyen a una variedad de procesos de remodelación cardíaca molecular, tales como los  
45 consistentes en la fibrosis, la inflamación, la infiltración, la formación de cicatrices, la apoptosis, la necrosis.

Una pared ventricular más rígida, debido a la fibrosis intersticial, provoca un llenado inadecuado del ventrículo en disfunción diastólica. Los daños estructurales o funcionales permanentes en el miocardio, están provocados por la disfunción o destrucción de miocitos cardíacos. Los miocitos y sus componentes, pueden dañarse por inflamación o por infiltración. Las toxinas y los agentes farmacológicos (tales como los consistentes en etanol, la cocaína, y las  
55 anfetaminas), provocan un daño intracelular y una tensión oxidante. Un mecanismo común de deterioro o de daños, es la isquemia, la cual provoca el infarto y la formación de cicatrices. Después de un infarto de miocardio, los miocitos muertos, se reemplazan por tejido de cicatrices, afectando de una forma perjudicial, a la función del miocardio. En un ecocardiograma, esto se manifiesta mediante un moviendo anormal o ausente de la pared.

Las manifestaciones (síntomas) de la HF, son la disnea y la fatiga, y la retención de fluidos, la cual puede conducir a la congestión pulmonar, y a un edema periférico, siendo, los signos típicos de un examen físico, el edema y los rales (sonidos pulmonares anormales). No existe ningún test de ensayo de diagnóstico para la insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco (HF), debido al hecho de que, éste es, en gran medida, una diagnosis clínica, la cual se basa en un  
60 cuidadoso estudio del historial y examen físico.

65

El síndrome clínico de la HF, puede ser resultado de trastornos o desórdenes del pericardio, del miocardio, del endocardio, o de los vasos mayores, pero, la mayoría de los pacientes con HF, sufren de una función miocárdica deteriorada del LV (ventrículo izquierdo). El fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, puede encontrarse asociada con un amplio espectro de anomalías funcionales del LV, las cuales pueden encontrarse comprendidas dentro de unos márgenes que van desde un tamaño normal del ventrículo izquierdo (LV), y EF (fracción de eyección) preservada, hasta una dilatación grave y / o marcadamente reducida de la EF. En la mayoría de los pacientes, coexisten las anomalías de la disfunción sistólica y diastólica. Los pacientes con una EF normal, pueden tener un historial natural diferente, y pueden requerir unas estrategias de tratamiento diferentes, con una EF reducida.

Las alteraciones varias de la función sistólica y diastólica, las cuales se ven con una LVH (hipertrofia ventricular izquierda), pueden obviamente progresar, convirtiéndose en una insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco congestivo (CHF).

La insuficiencia cardíaca sistólica y diastólica, pueden diagnosticarse mediante procedimientos los cuales son bien conocidos por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica, de una forma preferible, mediante ecocardiografía, de una forma particular, mediante ecocardiografía Doppler de tejido (TD).

De una forma general, la insuficiencia cardíaca sistólica, se evidencia mediante una fracción de eyección ventricular izquierda reducida (LVEF). En una forma de presentación de la presente invención, el fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, tal y como se utiliza aquí, en este documento, viene acompañado de una fracción de eyección ventricular izquierda (LVEF), de menos de un porcentaje del 50 %, ó un acortamiento fraccional de la pared intermedia (MFS) < 15 %.

Se supone que, la insuficiencia cardíaca diastólica (DHF), significa un porcentaje de más de un 50 % de los pacientes con insuficiencia cardíaca, y a ésta se le hace también referencia, así mismo, como insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco con fracción de eyección LVEF normal (HFNEF). La diagnosis de la HFNEF, requiere el hecho de que satisfagan las siguientes condiciones: signos o síntomas de insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco; (ii) función sistólica ventricular izquierda (LV), normal o ligeramente anormal; (iii) evidencia de disfunción LV diastólica. La función sistólica LV normal o ligeramente anormal, implica ambas, una LVEF > 50 %, y un índice del volumen diastólico final LV (LVEDVI) < 97 ml / m<sup>2</sup>. La disfunción LV, se diagnostica, de una forma preferible, mediante el tejido de Doppler (TD), en donde, un factor de relación o cociente E / E' > 15, se considera como una evidencia de diagnóstico para la disfunción LV diastólica (siendo, E, la velocidad de flujo temprana de la válvula mitral; y siendo, E', la velocidad de extensión temprana del TD). Si el TD, alcanza un factor de relación o cociente E / E', el cual es sugestivo de una disfunción LV diastólica (15 > E / E' > 8 ), entonces, son necesarias investigaciones no invasivas, para diagnosticar la evidencia de para una disfunción LV diastólica (tal como, por ejemplo, Doppler del anillo mitral lateral, Doppler de la válvula mitral o venas pulmonares, mediciones del eco del índice de masa LV (ventricular izquierda), o índice del volumen atrial izquierdo, evidencia electrocardiográfica de fibrilación atrial). Para una información más detallada de la disfunción LV diastólica, hacemos referencia a la declaración concensuada en cuanto a lo referente a la diagnosis del fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, con fracción de eyección ventricular izquierda, realizada por parte de las entidades consistentes en las Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology, - Asociaciones de la insuficiencia cardíaca y ecocardiografía de la Sociedad Europea de Cardiografía -, European Heart Journal 2007, 28, 2359-2550.

#### Factores de riesgo

De una forma general, previamente a llevar cabo los procedimientos de la presente invención, el respectivo individuo, se diagnostica, en cuanto a los factores de riesgo para desarrollar la insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco.

Los factores de riesgo, son conocidos por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica, y éstos, incluyen a los siguientes: la hipertensión, la edad, la hipertensión sistólica o diastólica; la enfermedad de las arterias coronarias (CAD); el daño subclínico de los órganos, tales como, por ejemplo, el corazón, el cerebro, los riñones,, los vasos sanguíneos, la obesidad, de una forma preferible, la obesidad definida como un índice de masa corporal BMI < 25 kg / m<sup>2</sup>; la adipositas; el síndrome metabólico; la diabetes millitus tipo 1 ó tipo 2, de una forma particular, la diabetes millitus tipo 2; la diabetes millitus tipo 1, con microalbúmina, historial como fumador de cigarrillos; historial de revascularización; historial de terapia de drogas cardiotóxicas; dislipidemia; colesterol total, factor de relación o cociente de colesterol total / colesterol HDL, historial personal de fiebre reumática; historial familiar de cardiomiopatía.

Debe entenderse el hecho de que, la lista proporcionada anteriormente, arriba, no es exhaustiva. Una citación más exhaustiva de los factores de riesgo, es la que se encuentra en las recomendaciones publicadas en el Diario europeo del Corazón, consistentes en The 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension, Directrices para el seguimiento de control de la hipertensión arterial, del año 2007, - European Heart Journal (2007) 28, 1462-1536, con respecto a los factores de riesgo, de una forma particular, las tablas 1, 2 y 3, y la figura 1.

Los factores individuales de riesgo, comprenden el riesgo de CVD (enfermedad cardiovascular), y de desarrollar eventos ateroscleróticos fatales, los cuales se calculan, mediante el sistema ESCORE (sistema de puntuación), comercialmente disponible en el mercado, de la European Society of Hipertensión, - Sociedad Europea de la hipertensión -, (European Society of Hipertensión Scientific Newsletter, - Boletín informativo científico de la Sociedad europea de la hipertensión -, 2010, 11, No 48). En concordancia con el sistema de puntuación recomendado por la ESC de la hipertensión, basado en el número y en los niveles de factores de riesgo, se forman diferentes grupos de riesgo (reducido, moderado-bajo, ...) y se adapta una terapia correspondientemente en concordancia.

El término “daño subclínico de órganos”, tal y como éste se utiliza aquí, en este documento, se refiere a un estado patofisiológico (daño) de un órgano. El término, es conocido por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica. El daño subclínico de los órganos, puede estar causado por varias razones, tales como, por ejemplo, mediante uno o más factores de riesgo de sufrir de insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco, de la forma que se ha especificado anteriormente, arriba, de una forma particular, la hipertensión, no da lugar a aparición de síntomas clínicos, y éstos no pueden reconocerse por parte de la persona experta en el arte especializado de la técnica, sin referirse a un procedimiento de diagnóstico establecido (tal como, por ejemplo, una hipertrofia cardíaca, una albuminuria de bajo grado, velocidad de las ondas del pulso, ...). Para una definición más detallada del daño subclínico en los órganos, se hace referencia al European Heart Journal (2007) 28, 1462-1536, con respecto a los factores de riesgo, de una forma particular, el capítulo 3.6, incluyendo a la casilla 7.

Deberá entenderse el hecho consistente en que, la lista anteriormente proporcionada, arriba, no es exhaustiva. De una forma adicional, el respectivo individuo, puede mostrar un factor de riesgo, ó 2, o incluso éste puede mostrar más factores de riesgo. Así, por ejemplo, se conoce el hecho de que, la diabetes mellitus, de una forma general, desencadena la CAD (enfermedad de las arterias coronarias) y / o la hipertensión; la enfermedad de las arterias coronarias, de una forma independiente en cuanto a la existencia de una diabetes mellitus, conduce, a menudo, a la hipertensión.

Un individuo el cual sufra de uno o de más factores de riesgo, de la forma que se ha especificado anteriormente, arriba, y el cual no tenga síntomas de fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca (es decir, el cual se encuentra aparentemente sano), se clasificará, de una forma general, y preferiblemente, en la etapa A, según la clasificación ACC / AHA, en caso de que no se le hayan diagnosticado, al individuo, anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca.

Es importante tomar debida nota de que, los criterios, no son ambiguos y que, la clasificación de un individuo, puede variar, en dependencia del médico el cual esté llevando a cabo el examen. El primer criterio para la clasificación de un individuo en la fase A (y así mismo, también, en las fases A, B, C y D), según la clasificación de las ACC / AHA, es la descripción del paciente (véase la clasificación de las ACC / AHA, facilitada anteriormente, arriba, de la forma que ésta se ha tomado de la publicación de las directrices). Los ejemplos de los factores de riesgo / estado patofisiológico, de cada etapa, no pueden ser exhaustivos, tal y como se deduce claramente, a raíz de una inspección de las publicaciones originales. Esto significa el hecho de que, en el contexto de la presente invención, un individuo de una forma general, y preferiblemente, se clasificará en la etapa A de las ACC / AHA, incluso en el caso de factores de riesgo, los cuales porta el individuo, no se citan, de una forma explícita, en las directrices.

En una forma de presentación de la presente invención, el individuo el cual porta factores de riesgo de desarrollar una insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco, es un individuo el cual se ha clasificado en la etapa A, según la clasificación de las ACC / AHA, previamente a llevar a cabo los procedimientos en concordancia con la presente invención. El individuo clasificado en la etapa A, puede haber experimentado cambios fisiológicos hacia estados patofisiológicos, pertenecientes a la etapa B, según la clasificación de las ACC / AHA (es decir, anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca). En el contexto de la presente invención, a este estado, se le hace referencia como “estado temprano de las anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden a la insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco” (estado B, temprano), y éste es diferentes de un “estado tardío de las anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden a la insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco” (estado B, tardío). De una forma preferible, el individuo, no muestra síntomas evidentes de insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco. Es todavía más preferible, si el individuo no muestra hipertrofia ventricular izquierda (es decir que, el individuo, se encuentra aparentemente sano).

Ya que, el individuo, de una forma preferible no muestra signos evidentes de insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco y, de una forma más preferible, éste no muestra signos evidentes de una hipertrofia ventricular (a saber, in individuo, se encuentra aparentemente sano), los cambios fisiológicos los cuales hayan podido acontecer, no se diagnostican, sin llevar a cabo una diagnosis detallada, bien ya sea mediante procedimientos los cuales sean conocidos en el arte especializado de la técnica (los cuales son onerosos o molestos, costosos y éstos requieren mucho tiempo), o bien ya sea mediante los procedimientos de la presente invención.

De una forma preferible, el sujeto en cuestión, sufre de hipertensión, de una forma particular, de hipertensión arterial. En el contexto de la presente invención, a un sujeto el cual sufre de hipertensión, se le hará referencia como “individuo hipertenso”. La hipertensión, puede ser la consistente en cualquier forma de hipertensión la cual sea conocida por parte de la persona experta en el arte especializado de la técnica. Los ejemplos no limitativos de los

5 sujetos en cuestión, incluyen a los sujetos los cuales son apropiados para recibir una medicación antihipertensiva, debido a su perfil de riesgo cardiovascular, en concordancia con las recomendaciones de las directrices, así como a los sujetos los cuales están ya recibiendo una medicación antihipertensiva. A este respecto, se hace referencia a las recomendaciones publicadas en el Diario europeo del Corazón, consistentes en The 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension, Directrices para el seguimiento de control de la hipertensión arterial, del año 2007, - European Heart Journal (2007) 28, 1462-1536, y a las publicadas por la Sociedad Europea de la hipertensión, consistente en The European Society of Hipertensión Scientific Newsletter, - Boletín informativo científico de la Sociedad europea de la hipertensión -, 2010, 11, No 48).

10 En una forma preferida de presentación de la presente invención, el individuo en cuestión, sufre de hipertensión arterial, de hipertensión sistólica y / o de hipertensión diastólica. La hipertensión, puede venir acompañada de uno o más de los factores de riesgo anteriormente mencionados, arriba. Así, de este modo, un sujeto el cual porta factores de riesgo de insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco, puede sufrir de hipertensión, acompañada de uno o más de los factores de riesgo anteriormente mencionados, arriba. Sin embargo, no obstante, se contempla también el hecho consistente en que, el citado sujeto, sufra solamente de hipertensión.

15 En otra forma preferida de prestación de la presente invención, el individuo en cuestión, sufre de diabetes mellitus, de una forma particular, de diabetes mellitus tipo 2. En todavía otra forma de presentación de la presente invención, el individuo en cuestión, sufre de síndrome metabólico. En todavía otra forma de presentación de la presente invención, el individuo, sufre de un riesgo reducido, moderado, alto o muy alto, en concordancia con el cuadro de riesgos de la Sociedad Europea de la Hipertensión.

20 La diagnosis de los factores de riesgo, acontece, de una forma general, mediante procedimientos los cuales son bien conocidos por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica, de una forma general, mediante auscultación cardíaca y / ó ECG y / o rayos x (radiografía) del tórax y / o ecocardiografía, ecocardiografía Doppler de tejidos, cateterización coronaria, determinación de la presión sanguínea, determinación de la velocidad de la onda de pulso, determinación del espesor íntima-medio, determinación de la diabetes mellitus, determinación del síndrome metabólico, determinación del índice de masa corporal, determinación del hábito de fumar, determinación del colesterol total, determinación del colesterol LDL (lipoproteína de baja densidad), determinación de la glucosa en sangre, determinación del perfil del riesgo cardiovascular, en concordancia con la tabla de riesgos publicada por parte del Diario europeo del Corazón, consistentes en The 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension, Directrices para el seguimiento de control de la hipertensión arterial, del año 2007, - European Heart Journal (2007) 28, 1462-1536, y la publicada por la Sociedad Europea de la hipertensión, consistente en The European Society of Hipertensión Scientific Newsletter, - Boletín informativo científico de la Sociedad europea de la hipertensión -, 2010, 11, No 48).

35 En una forma preferida de presentación de la presente invención, una o más etapas de diagnóstico adicionales citadas anteriormente, arriba, son parte de la presente invención, es decir que, pueden llevarse a cabo estas etapas adicionales, adicionalmente al procedimiento de la presente invención, haciendo unos de una troponina cardíaca o de una variante de ésta, para diagnosticar anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca. Esto se aplica así mismo, también, para los otros procedimientos de la presente invención.

40 De una forma correspondientemente en concordancia, la presente invención, se refiere a un procedimiento de diagnóstico, en un sujeto, de anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden a un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, en base a la diagnosis de los factores de riesgo de desarrollar una insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco, mediante un procedimiento o procedimientos, los cuales son conocidos por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica, y adicionalmente, mediante la comparación de las concentraciones de por lo menos una troponina cardíaca o de una variante de ésta, y de una forma opcional, de uno o de más biomarcadores adicionales distintos de la insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco, con la concentración de este o estos marcador(es), en una muestra de control.

45 El procedimiento de la presente invención, puede comprender las siguientes etapas: a) el diagnosticar los factores de riesgo de desarrollar una insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco, mediante un procedimiento o procedimientos los cuales son conocidos por parte de la persona experta en el arte especializado de la técnica, b) la medición, en una muestra de sangre, de suero o de plasma, obtenida de un sujeto, de la concentración de por lo menos una troponina cardíaca o de una variante de ésta; c) de una forma opcional, la medición, en una muestra, de la concentración de uno o de más marcadores adicionales distintos de insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco; y d) la evaluación de las citadas anomalías funcionales y / o estructurales, mediante la comparación de la concentración determinada en la etapa (a) y, de una forma opcional, la(s) concentración(es) determinada(s) en la etapa (b), con la concentración de este marcador o de estos marcadores de referencia, tal como, por ejemplo, con la concentración de este marcador o de estos marcadores, de la forma que se encuentra establecida en una muestra de control,

50 La presente invención, proporciona un procedimiento de diagnóstico, en un sujeto, de anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, comprendiendo, el procedimiento, las etapas consistentes en

a) el diagnosticar los factores de riesgo de desarrollar una insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco, mediante un procedimiento o procedimientos los cuales son conocidos por parte de la persona experta en el arte especializado de la técnica,

5 b) la medición, en una muestra de sangre, de suero o de plasma, obtenida de un sujeto, de la concentración de por lo menos una troponina cardíaca o de una variante de ésta,

c) de una forma opcional, la medición, en la muestra, de la concentración de uno o más marcadores de insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco, y

10 d) la evaluación de las citadas anomalías funcionales y / o estructurales, mediante la comparación de la concentración determinada en la etapa (a) y, de una forma opcional, la(s) concentración(es) determinada(s) en la etapa (b), con las cantidades de referencia.

15 Los procedimientos los cuales son conocidos, por parte de la persona experta en el arte especializado de la técnica, son los siguientes:

auscultación cardíaca y / ó ECG y / o rayos x (radiografía) del tórax y / o ecocardiografía, ecocardiografía Doppler de tejidos, cateterización coronaria, determinación de la presión sanguínea, determinación de la velocidad de la onda de pulso, determinación del espesor íntima-medio, determinación de la diabetes mellitus, determinación del síndrome metabólico, determinación del índice de masa corporal, determinación del hábito de fumar, determinación del colesterol total, determinación del colesterol LDL (lipoproteína de baja densidad), determinación de la glucosa en sangre, determinación del perfil del riesgo cardiovascular, en concordancia con la tabla de riesgos publicada por parte del Diario europeo del Corazón, consistentes en The 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension, Directrices para el seguimiento de control de la hipertensión arterial, del año 2007, - European Heart Journal (2007) 28, 1462-1536, y la publicada por la Sociedad Europea de la hipertensión, consistente en The European Society of Hipertensión Scientific Newsletter, - Boletín informativo científico de la Sociedad europea de la hipertensión -, 2010, 11, No 48).

30 En el procedimiento descrito anteriormente, arriba, la etapa a) y la etapa b) ó la etapa a) y las etapas b) a d), pueden llevarse a cabo de una forma simultánea (a saber, en el mismo punto de tiempo), o subsiguientemente (a saber, en diferentes puntos de tiempo). En el caso de las etapas llevadas a cabo de una forma simultánea, el intervalo de tiempo entre las etapas, no es lo suficientemente prologado, como para permitir un cambio en el estado patofisiológico del sujeto.

35 En concordancia con la presente invención, una concentración incrementada de la troponina cardíaca o de una variante de ésta, de una forma particular, la troponina T, o una variante de ésta, es indicativa para anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden a la insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco. El sujeto en cuestión, porta factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco y, de una forma preferible, éste es un sujeto asintomático, de una forma más preferible, un sujeto el cual sufre de disfunción ventricular izquierda (LVD), de una forma todavía más preferible, que sufre de disfunción ventricular izquierda diastólica, de una forma aún todavía más preferible, que sufre de disfunción ventricular izquierda diastólica con función ventricular izquierda sistólica preservada. De una forma particular, el individuo en cuestión, no ha desarrollado una LVH (hipertrofia ventricular izquierda), (es decir que, la LVH, no es evidente. Una concentración disminuida de troponina cardíaca, de una forma preferible, troponina T, o una variante de ésta, o troponina I, o una variante de ésta, de una forma particular, Troponina T, o una variante de ésta, es indicativa para la ausencia de enfermedad cardíaca.

50 En concordancia con la anteriormente expuesto, arriba, las concentraciones de troponina T correspondientes a un valor  $\leq$  (igual a o mayor de) aproximadamente 5,0 pg / ml, de una forma preferible,  $\leq$  de aproximadamente 6,0 pg / ml, de una forma particular  $\leq$  de aproximadamente 7,0 pg / ml, son concentraciones de troponina T incrementada, las cuales son indicativas para anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden a un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca y / o las cuales preceden a una hipertrofia ventricular izquierda, tal y como se ha expuesto anteriormente, arriba, en el párrafo precedente. De una forma adicional, las concentraciones de troponina T, las cuales son de un valor igual a, o mayor de aproximadamente 3,3 pg /ml, de una forma preferible, de un valor igual a, o mayor de aproximadamente 3,5 pg /ml, son concentraciones incrementadas de troponina T, las cuales son indicativas para anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden a un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca y / o a una hipertrofia ventricular izquierda.

60 De una forma adicional, las concentraciones de de troponina I, las cuales son, de una forma preferible, de un valor igual o mayor de un rango comprendido dentro de unos márgenes situados entre 0,2 – 9,0 pg / ml, o de una forma más preferible, de un valor igual o mayor de aproximadamente 9,0 pg / ml, son concentraciones las cuales son indicativas para anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden a un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca y / o las cuales preceden a una hipertrofia ventricular izquierda. Una concentración de troponina cardíaca, de una forma preferible, troponina T ó I, la cual sea inferior a las concentraciones anteriormente mencionadas, arriba, de una forma preferible, es indicativa para la ausencia de anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden a un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca y / o las cuales preceden a una hipertrofia ventricular izquierda.

65

- 5 En los estudios llevados a cabo en el contexto de la presente invención, se encontró, de una forma sorprendente, el hecho de que, un incremento de una troponina cardíaca, de una forma particular, de troponina T, a saber, de un porcentaje correspondiente a por lo menos un 20%, ó de una forma más preferible, de por lo menos un 30 %, mayor que el correspondiente a la cantidad de troponina cardíaca, de una forma particular, de troponina T, es indicativo para la diagnosis de anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden a un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca y / o que preceden a la hipertrofia ventricular izquierda. En concordancia con la explicación de los términos (cantidad) “disminuida” o (cantidad) “incrementada”, tal y como éstos se utilizan en el contexto de la presente invención, de una preferible, éstos denotan un incremento o una disminución de un porcentaje de por lo menos un 10 %, de por lo menos un 20 % y, de una forma preferible, de por lo menos un 30 %, preferiblemente, con respecto a la cantidad / concentración del marcador en un muestra procedente de un individuo / sujeto sano, o de individuos / sujetos sanos. Con respecto a las cantidades de, no se observó ningún incremento de Nt-ProBNP, en los sujetos pertenecientes a los grupos 1 a 3, los cuales se describen en el Ejemplo 1.
- 15 En los estudios llevados a cabo en el contexto de la presente invención, se encontró, de una forma adicionalmente sorprendente, el hecho de que, un incremento de una troponina cardíaca, de una forma particular, de troponina T, en una muestra, la cual se deriva de una sujeto femenino (es decir, una mujer), a saber, de un porcentaje correspondiente a por lo menos un 30 %, ó de una forma más preferible, de por lo menos un 50 %, mayor que el correspondiente a la cantidad de troponina cardíaca, de una forma particular, de troponina T, en una muestra, en un sujeto femenino (es decir, una mujer) sano (o en un grupo de sujetos femeninos [mujeres] sanos), es indicativo para la diagnosis de anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden a un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca y / o que preceden a la hipertrofia ventricular izquierda.
- 20 Si se mide la cantidad de troponina T, la cantidad de referencia la cual sirve como valor de corte, de una forma preferible, es la cantidad correspondiente a un rango de valores comprendido dentro de unos márgenes que van desde los 2 pg / ml hasta los 14 pg / ml. De una forma más preferible, la cantidad de referencia de troponina T, la cual sirve como valor de corte, es la cantidad correspondiente a un rango de valores comprendido dentro de unos márgenes que van desde los 3,2 pg / ml hasta los 4 pg / ml. De una forma particularmente preferida, la cantidad de referencia de troponina T, la cual sirve como valor de corte, es la cantidad, en un orden incrementante, de preferencia, correspondiente a unos valores de 3,2 pg / ml, 3,4 pg / ml, y 4,2 pg / ml. Una cantidad de referencia preferida de troponina I, la cual puede servir como valor de corte, es la correspondiente a 9,0 pg / ml. Una cantidad de troponina cardíaca, en una muestra, de una forma preferible, en una muestra de suero o en una muestra de plasma, de un sujeto, la cual sea mayor que la cantidad de referencia, de una forma preferible, es indicativa para la diagnosis de anomalías funcionales y / o estructurales (del corazón), las cuales preceden a un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca y / o a una hipertrofia ventricular izquierda. Una cantidad de troponina cardíaca, en una muestra, de una forma preferible, en una muestra de suero o en una muestra de plasma, la cual sea inferior que la cantidad de referencia, de una forma preferible, indica el hecho de que, el sujeto no tiene anomalías funcionales y / o estructurales (del corazón), las cuales preceden a un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca y / o a una hipertrofia ventricular izquierda.
- 25 Los valores anteriormente citados, arriba, se establecieron mediante la utilización de un test de ensayo sandwich ELISA, de electroluminiscencia, realizado en el analizador Elecsys, para la Troponina T, hs (de alta sensibilidad), STAT (Short Turn Around Time – [de plazo breve] -) de la firma Roche, ensayo éste, el cual se especifica en los ejemplos, bajo “Procedimientos.”
- 30 De una forma adicional, se ha encontrado el hecho de que, cada uno de los citados biomarcadores, son estadísticamente independientes, los unos con respecto a los otros.
- 35 La presente invención, se refiere a un procedimiento, el cual permite diagnosticar, o valorar, o evaluar, el hecho de si, un sujeto el cual es portador de factores de riesgo para el fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, únicamente porta factores de riesgo, o si, los factores de riesgo, se han desarrollado, evolucionando a anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca.
- 40 Un individuo el cual sufra de anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden a al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, de la forma la cual se ha especificado anteriormente, arriba, y el cual no tenga síntomas de fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca (encontrándose aparentemente sano), se clasificará, de una forma general y preferiblemente, en el estado B, según la clasificación de las entidades ACC / AHA, en el caso en el que, no se haya diagnosticado, en el individuo, un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca.
- 45 Es importante tomar debida nota, en cuanto al hecho de que, los criterios, no son ambiguos, y que la clasificación de un individuo, puede variar, en dependencia de médico especialista, el cual esté llevando a cabo el examen. El primer criterio, para la clasificación de un individuo en la etapa B (y también, en las etapas A, C y D) de la clasificación según las entidades ACC / AHA, es el consistente en la descripción del paciente (véase la definición proporcionada anteriormente, arriba, de la clasificación según las entidades ACC / AHA, tal y como éstas se obtienen de la publicación original de las directrices o instrucciones generales. Los ejemplos de factores de riesgos / estado patofisiológico de cada etapa, no puede ser exhaustivo, tal y como se evidencia claramente, a raíz de la inspección
- 50
- 55
- 60
- 65

de las publicaciones originales. Esto significa el hecho de que, en concordancia con la presente invención, un individuo, se clasificará, de una forma general y preferiblemente, en la etapa B de la clasificación de las entidades ACC / AHA, incluso en el caso en que, las anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, las cuales porte el individuo, no se citen, de una forma explícita, en las directrices de las entidades CCC / AHA.

Las proteínas las cuales se miden en el contexto de la presente invención, pueden medirse en una muestra individual, o en varias muestras procedentes del sujeto, tales como por ejemplo, las consistentes en 2, 3, 4 ó 5 muestras. Las muestras, pueden obtenerse al mismo tiempo (es decir de una forma simultánea), o en diferentes puntos de tiempo. Así, por ejemplo, las muestras, pueden recolectarse antes / o durante / o después de la terapia del paciente.

De una forma preferible, la troponina cardíaca, es la troponina T, o una variante de ésta, o la troponina I o una variante de ésta, de una forma particular, la troponina T o una variante de ésta.

En formas adicionales de presentación de la presente invención, se utiliza, en los procedimientos de la presente invención, por lo menos un marcado adicional al marcador seleccionado de entre las troponinas cardíacas, concretamente, por lo menos un marcador adicional de la insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco. El por lo menos un marcador de fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, se selecciona de entre el GDF-15 y variantes de éste, y el IGFBP7 y variante de éste. En una forma de presentación de la presente invención, la troponina cardíaca, se selecciona de entre la troponina T, y variantes ésta, y la troponina I y variantes de ésta, siendo la troponina cardíaca, de una forma particular, la troponina T o una variante de ésta. En una forma de presentación de la presente invención, se determinan los siguientes marcadores, en combinación: la troponina cardíaca, se selecciona de entre la troponina T y la troponina I y variantes de éstas, siendo, de una forma particular, la troponina cardíaca, la troponina T o una variante de ésta; el GDF-15 ó una variante de éste; y el IGFBP7 ó una variante de éste.

El término "diagnosticar", tal y como se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, significa la valoración, la identificación, la evaluación, o la clasificación, si un sujeto sufre de anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca. El término "diagnosticar", se refiere así mismo, también, al hecho de distinguir entre un sujeto el cual porta únicamente factores de riesgo de desarrollar el fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, o un sujeto el cual esté ya sufriendo de anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca.

La persona experta en el arte especializado de la técnica, está al corriente de los procedimientos para diagnosticar si un sujeto sufre de anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, o si éste está a punto de desarrollar anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, en donde, el sujeto, se clasifica en la etapa A, según la clasificación de las entidades ACC / AHA. Esta diagnosis, es en general cara, requiere mucho tiempo, y requiere también unos conocimientos médicos especializados y experiencia. Los procedimientos de evaluación, son conocidos por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica, y éstos se basan, de una forma típica, en el historial médico, incluyendo, una evaluación adicional, a la utilización de dispositivos / aparatos de diagnóstico (auscultación cardíaca, ECG, ecografía (ecocardiografía), radiografía del tórax (mediante rayos x), diagnóstico mediante imágenes de medicina nuclear (diagnóstico mediante radionucleidos), ventriculografía, exploración por tomografía computada (CT ó TAC), MRI (exploración mediante resonancia magnética), y / o test de ensayo de tensión), angiografía, ultrasonografía, cateterización coronaria). Pueden también llevarse a cabo otros tests de ensayo, de la forma que sea necesaria, con objeto de determinar la causa. El tratamiento, depende del tipo específico y de la gravedad de las anomalías funcionales y / o estructurales (del corazón), las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca.

Así, por ejemplo, puede realizarse, de una forma usual, una diagnosis preliminar de hipertrofia ventricular izquierda, en base a los resultados de un examen físico. Los sonidos del corazón, los cuales se oyen mediante el empleo de un estetoscopio, son usualmente característicos. La ecocardiografía, es la mejor forma de confirmar la diagnosis. La electrocardiografía ECG, y la radiografía (rayos x) del tórax, son también de una eficacia útil. La cateterización cardíaca, la cual es un procedimiento invasivo, se lleva a cabo con objeto de medir las presiones en las cámaras del corazón, únicamente en el caso en el que se esté considerando una cirugía.

Los procedimientos de diagnóstico los cuales se han enumerado anteriormente, arriba, pueden ser suplementarios / complementarios a (con) los procedimientos de la presente invención, en base a la determinación de los citados marcadores.

Los marcadores (péptidos), los cuales son de utilidad en la presente invención, pueden ser utilizados en formas adicionales de presentación de la presente invención, para la confirmación de una diagnosis establecida mediante procedimiento de diagnóstico convencional, el cual sea conocido en el arte especializado de la técnica, y viceversa. De una forma correspondientemente en concordancia, la presente invención, se refiere así mismo, también, a un procedimiento para confirmar una diagnosis, la cual no está basada, o únicamente está parcialmente basada, en la determinación de los marcadores utilizados en la presente invención, mediante la determinación de la concentración

de los citados marcadores en una muestra de control, y confirmando, o no confirmando la diagnosis obtenida mediante los procedimientos en concordancia con el estado actual del arte especializado de la técnica.

Confirmación (revelación)

5 Se da también a conocer, como revelación, un procedimiento de confirmación, en un sujeto, de anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, en base a la diagnosis de los factores de riesgo de desarrollar un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, mediante un procedimiento o procedimientos, los cuales son conocidos por parte de la persona experta en el arte especializado de la técnica y, de una forma adicional, mediante la comparación de las concentraciones de por lo menos una troponina cardíaca o una variante de ésta, y de una forma opcional, uno o más marcadores adicionales distintos del fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, con la concentración de este marcador o estos marcadores, en una muestra de control.

15 El citado procedimiento, puede comprender las siguientes etapas: a) el diagnosticar los factores de riesgo de desarrollar una insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco, mediante un procedimiento o procedimientos los cuales son conocidos por parte de la persona experta en el arte especializado de la técnica, b) la medición, en una muestra de sangre, de suero o de plasma, obtenida de un sujeto, de la concentración de por lo menos una troponina cardíaca o de una variante de ésta; c) de una forma opcional, la medición, en una muestra, de la concentración de uno o de más marcadores adicionales distintos de insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco; y d) la confirmación de las citadas anomalías funcionales y / o estructurales, mediante la comparación de la concentración determinada en la etapa (a) y, de una forma opcional, la(s) concentración(es) determinada(s) en la etapa (b), con la concentración de las cantidades de referencia, tal como, por ejemplo, con la concentración de este marcador o de estos marcadores, de la forma que se encuentra establecida en una muestra de control.

25 De una forma correspondientemente en concordancia, se da a conocer un procedimiento de confirmación, en un sujeto, de anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, comprendiendo, el procedimiento, las etapas consistentes en:

30 a) el diagnosticar los factores de riesgo de desarrollar una insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco, mediante un procedimiento o procedimientos los cuales son conocidos por parte de la persona experta en el arte especializado de la técnica,

35 b) la medición, en una muestra de sangre, de suero o de plasma, obtenida de un sujeto, de la concentración de por lo menos una troponina cardíaca o de una variante de ésta,

c) de una forma opcional, la medición, en la muestra, de la concentración de uno o más marcadores de insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco, y

40 d) la confirmación de las citadas anomalías funcionales y / o estructurales, mediante la comparación de la concentración determinada en la etapa (a) y, de una forma opcional, la(s) concentración(es) determinada(s) en la etapa (b), con las cantidades de referencia,

en donde, el sujeto, no muestra una hipertrofia ventricular izquierda, y en donde, las anomalías estructurales y / o funcionales del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, comprenden una anomalía seleccionada de entre un cambio estructural ventricular izquierdo, un diámetro incrementado del septo, un diámetro de la pared posterior incrementado, y una disfunción diastólica.

45 Los procedimientos los cuales son conocidos, por parte de la persona experta en el arte especializado de la técnica son, de una forma general, aquéllos en los que se utilizan aparatos / dispositivos de diagnóstico, y éstos se seleccionan de entre los siguientes: la biopsia endomiocárdica transvenosa, la cateterización cardíaca, la auscultación cardíaca, la ECG, la ecocardiografía, radiografía del tórax (mediante rayos x), diagnóstico mediante imágenes de medicina nuclear (diagnóstico mediante radionucleidos), ventriculografía, exploración por tomografía computada (CT ó TAC), MRI (exploración mediante resonancia magnética), y / o test de ensayo de tensión), angiografía, ultrasonografía.

55 En el procedimiento descrito anteriormente, arriba, la etapa a) y la etapa b) ó las etapas a) a c), y la d), pueden llevarse a cabo de una forma simultánea (a saber, en el mismo punto de tiempo), o subsiguientemente (a saber, en diferentes puntos de tiempo). En el caso de las etapas llevadas a cabo de una forma simultánea, el intervalo de tiempo entre las etapas, no es lo suficientemente prologado, como para permitir un cambio en el estado patofisiológico del sujeto.

60 Tal y como se ha mencionado anteriormente, arriba, la causa para la aparición de una hipertrofia ventricular izquierda, en un sujeto, puede ser debida a más de un patomecanismo.

Predicción de riesgos (revelación)

65 Se da también a conocer, como revelación, un procedimiento de predicción del riesgo, en un sujeto, de sufrir de un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca o, respectivamente, de eventos cardiovasculares y renales, los cuales

preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, en base a la comparación de las concentraciones de por lo menos una troponina cardíaca o una variante de ésta, y de una forma opcional, uno o más marcadores adicionales distintos del fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, con la concentración de este marcador o estos marcadores, en una muestra de control.

5 El citado procedimiento, puede comprender las siguientes etapas: a) la medición, en una muestra de sangre, de suero o de plasma, obtenida de un sujeto, de la concentración de por lo menos una troponina cardíaca o de una variante de ésta; b) de una forma opcional, la medición, en una muestra, de la concentración de uno o de más marcadores adicionales distintos de insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco; y c) la predicción de riesgo, de los  
10 sujetos, de sufrir de fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca o de eventos cardiovasculares y renales, mediante la comparación de la concentración determinada en la etapa (a) y, de una forma opcional, la(s) concentración(es) determinada(s) en la etapa (b), con la concentración de las cantidades de referencia, tal como, por ejemplo, con la concentración de este marcador o de estos marcadores, de la forma que se encuentra establecida en una muestra de control.

15 De una forma correspondientemente en concordancia, se da a conocer un procedimiento de predicción del riesgo, en un sujeto, de sufrir de un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca o, respectivamente, de eventos cardiovasculares y renales, los cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, procedimiento éste, el cual comprende las siguientes etapas

20 a) la medición, en una muestra de sangre, de suero o de plasma, obtenida de un sujeto, de la concentración de por lo menos una troponina cardíaca o de una variante de ésta,  
b) de una forma opcional, la medición, en la muestra, de la concentración de uno o más marcadores adicionales distintos de insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco, y

25 c) la predicción de riesgo, de los sujetos, de sufrir de un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, o de eventos cardiovasculares y renales, mediante la comparación de la concentración determinada en la etapa (a) y, de una forma opcional, la(s) concentración(es) determinada(s) en la etapa (b), con la cantidad de referencia.

30 El procedimiento descrito anteriormente, puede comprender una etapa opcional bb), de diagnóstico de las anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca. Esta etapa bb), puede identificar cualesquiera de la enfermedades del corazón citadas anteriormente, arriba, incluyendo, de una forma preferible, a aquéllas las cuales se encuentran en las anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, en una etapa temprana, las cuales preceden a un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca.

35 El individuo en cuestión, es un individuo para el cual se determina el riesgo de sufrir de un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, y en el cual, no se evidencia una LVH (hipertrofia ventricular izquierda).

Procedimiento de predicción, previo a una LVH (revelación)

40 Se da también a conocer, como revelación, un procedimiento de predicción del riesgo, en un sujeto, de sufrir de un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, antes de que se evidencie una hipertrofia ventricular izquierda (LVH), en base a la comparación de las concentraciones de por lo menos una troponina cardíaca o una variante de ésta, y de una forma opcional, uno o más marcadores adicionales distintos del fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, con la concentración de este marcador o estos marcadores, en una muestra de control.

45 El citado procedimiento, puede comprender las siguientes etapas: a) la medición, en una muestra de sangre, de suero o de plasma, obtenida de un sujeto, de la concentración de por lo menos una troponina cardíaca o de una variante de ésta; b) de una forma opcional, la medición, en una muestra, de la concentración de uno o de más marcadores adicionales distintos de insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco; y c) la predicción de riesgo, de los  
50 sujetos, de sufrir de fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, mediante la comparación de la concentración determinada en la etapa (a) y, de una forma opcional, la(s) concentración(es) determinada(s) en la etapa (b), con la concentración de las cantidades de referencia, tal como, por ejemplo, con la concentración de este marcador o de estos marcadores, de la forma que se encuentra establecida en una muestra de control.

55 De una forma correspondientemente en concordancia, se da a conocer un procedimiento de predicción del riesgo, en un sujeto, de sufrir de un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, antes de que se evidencie una hipertrofia ventricular izquierda (LVH), comprendiendo, el procedimiento, las etapas de

60 a) la medición, en una muestra de sangre, de suero o de plasma, obtenida de un sujeto, de la concentración de por lo menos una troponina cardíaca o de una variante de ésta,  
b) de una forma opcional, la medición, en la muestra, de la concentración de uno o más marcadores adicionales distintos de insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco, y

65 c) la predicción de riesgo, de los sujetos, de sufrir de un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, mediante la comparación de la concentración determinada en la etapa (a) y, de una forma opcional, la(s) concentración(es) determinada(s) en la etapa (b), con la cantidad de referencia.

El individuo en cuestión, es un individuo el cual es portador de factores de riesgo, tales como, por ejemplo, la hipertensión y la diabetes. Así mismo, también, el sujeto en cuestión, no muestra signos abiertos y / o síntomas de un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca.

5 Disfunción diastólica (revelación)

Se da también a conocer, como revelación, un procedimiento, el cual permite predecir el riesgo de sufrir de un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, en un sujeto, el cual tiene anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, en un estado temprano, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca (etapa B temprana), y que sufren de una disfunción diastólica. El individuo, puede también sufrir, así mismo, también, de una disfunción sistólica. De una forma adicional, el individuo en cuestión, puede sufrir de cambios morfológicos en su ventrículo izquierdo. De una forma preferible, el individuo el cual sufre de una disfunción diastólica, no sufre de una fracción de eyección ventricular izquierda reducida, LVEF (es decir que, el individuo, tiene una LVEF preservada). En una forma preferida de presentación, el individuo el cual sufre de una disfunción diastólica, no sufre de una disfunción sistólica. El individuo, de una forma particular, no sufre de hipertrofia ventricular izquierda, LVH.

El paciente el cual tiene anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, en un estado temprano, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca (etapa B temprana), y / o que sufren de una disfunción diastólica, tal y como se ha especificado en el párrafo precedente, muestra los siguientes factores de riesgo de sufrir de un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca: historial como fumador de cigarrillos, obesidad, síndrome metabólico, diabetes tipo 1 y tipo 2, hipertensión arterial, de una forma particular, hipertensión arterial.

En el caso de una predicción de un sujeto, el cual tenga una disfunción diastólica, el procedimiento descrito anteriormente, arriba, puede comprender una etapa opcional bb), de diagnóstico de de la disfunción diastólica (asintomática). Esta etapa bb), puede identificar cualesquiera de las anomalías funcionales y / o estructurales del corazón citadas anteriormente, arriba, incluyendo, de una forma preferible, a aquellas las cuales se encuentran en las anomalías funcionales y / o estructurales tempranas del corazón, las cuales preceden a un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca.

Se conoce también, en el arte especializado de la técnica, el hecho de que, los individuos los cuales tienen una disfunción diastólica, se encuentran predispuestos a sufrir de un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, como consecuencia de una disfunción diastólica. Esto se encuentra publicado, por ejemplo, en: Med Clin North Am. Mayo del 2009; 93(3):647-64; Am J Hypertens. Febrero del 2001; 14(2). 06-13; Hypertension. 2002;40: 136-14.

35 Predicción de la etapa B temprana (revelación)

El procedimiento dado a conocer anteriormente, arriba, permite predecir el riesgo, de un individuo, de una forma preferible, e un individuo el cual tiene factores de riesgo de desarrollar un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca (etapa A), de sufrir anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden a un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca (etapa B) y / o que preceden a una hipertrofia ventricular izquierda. Se predice, mediante este procedimiento, el riesgo de sufrir de una disfunción ventricular izquierda, de una forma particular, de una disfunción diastólica, del individuo que tiene factores de riesgo. De una forma preferible, el individuo el cual sufre de una disfunción diastólica, no sufre de una fracción de eyección ventricular izquierda reducida, LVEF (es decir que, el individuo, tiene una LVEF preservada). El individuo el cual sufre de una disfunción diastólica, no sufre de una disfunción sistólica. En una forma preferida de presentación de procedimiento anteriormente descrito, arriba, se predice el riesgo de sufrir de un cambio estructural del ventrículo izquierdo. De una forma particular, el riesgo, se predice antes de que, el individuo sufra una hipertrofia ventricular izquierda, LVH (es decir que, se predice el riesgo, de un individuo, de una forma preferible, de un individuo el cual tiene factores de riesgo de desarrollar un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca (etapa A), de sufrir anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, en una etapa temprana, las cuales preceden a un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca (etapa B temprana), las cuales, de una forma típica, preceden a una hipertrofia ventricular izquierda (etapa B, tardía).

El sujeto el cual tiene factores de riesgo de sufrir de un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca (etapa A), o de sufrir de anomalías funcionales y / o estructurales el corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca (etapa B), de la forma que se ha especificado en los párrafos precedentes, exhibe los siguientes factores de riesgo de sufrir de un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca: historial como fumador de cigarrillos, obesidad, síndrome metabólico, diabetes tipo 1 y tipo 2, hipertensión arterial, de una forma particular, hipertensión arterial. En el caso de una predicción de un sujeto, el cual tenga una disfunción diastólica, el procedimiento de predicción, descrito anteriormente, arriba, puede comprender una etapa opcional bb), de diagnóstico de la disfunción diastólica (asintomática).

Esta etapa bb), puede identificar cualesquiera de las anomalías funcionales y / o estructurales del corazón citadas anteriormente, arriba, incluyendo, de una forma preferible, a aquellas las cuales se encuentran en las anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, en una fase temprana, las cuales preceden a un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca.

Procedimiento de predicción del riesgo de un sujeto femenino (una mujer) de sufrir de LVH (revelación)

Las definiciones y explicaciones, las cuales se facilitan aquí, en este documento de solicitud de patente, se aplican, mutatis mutandis (es decir, con los cambios pertinentes) a la parte que sigue.

5 Se da también a conocer, como revelación, un procedimiento para predecir el riesgo, en un sujeto femenino (es decir, en una mujer), de sufrir de hipertrofia ventricular izquierda, comprendiendo, el procedimiento, las etapas de

- 10 a) la medición, en una muestra obtenida de un sujeto, de la concentración de por lo menos una troponina cardíaca o de una variante de ésta,  
 b) de una forma opcional, la medición, en la muestra, de la concentración de uno o más marcadores adicionales distintos de insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco, y  
 c) la predicción de riesgo, de los sujetos, de sufrir de un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, mediante la comparación de la concentración determinada en la etapa (a) y, de una forma opcional, la(s) concentración(es)  
 15 determinada(s) en la etapa (b), con la cantidad de referencia.

El procedimiento de la presente invención, de una forma preferible, es un procedimiento ex vivo. De una forma adicional, éste puede comprender etapas adicionales a aquéllas las cuales se han mencionado de una forma explícita, arriba. Así, por ejemplo, dichas etapas adicionales, pueden referirse a pretratamientos (tratamientos previos) o a la evaluación de los resultados obtenidos en el procedimiento. El procedimiento, puede llevarse a cabo manualmente, o éste puede realizarse de una forma asistida, mediante automatización. De una forma preferible, las etapas, pueden encontrarse asistidas, bien ya sea totalmente o bien ya sea parcialmente, mediante un sistema de automatización, tal como, por ejemplo, mediante un equipo robótico y sensorial apropiado, para la determinación de una comparación asistida o implementada mediante computadora, en base a dicha comparación. De una forma más  
 20 preferible, el procedimiento, se lleva a cabo, en su totalidad, de una forma automatizada. En dichos casos, el resultado del pronóstico, el cual se establece en la etapa c), se genera en un formato apropiado de datos de salida, de tal forma que, éste, pueda utilizarse como una ayuda o asistencia para el establecimiento de la prognosis clínica total, por parte de, por ejemplo, un médico practicante (especialista).

30 En el contexto del procedimiento de la presente invención, anteriormente mencionado, arriba, debe predecirse el riesgo de un sujeto femenino (es decir, una mujer) de sufrir de una LVH (hipertrofia ventricular izquierda. El término "predecir el riesgo", tal y como éste se utiliza aquí, en este documento, se refiere a la valoración o evaluación de la probabilidad, en concordancia con la cual, el sujeto femenino (es decir, una mujer), de la forma a la cual se le hace referencia, aquí, en este documento de solicitud de patente, sufrirá de una hipertrofia ventricular izquierda. De una forma más preferible, se predice el riesgo / probabilidad de sufrir de una hipertrofia ventricular izquierda, dentro de un determinado transcurso de tiempo. En una forma preferida de presentación de la presente invención, el transcurso de tiempo predictivo, de una forma preferible, es el correspondiente a un intervalo de tiempo de por lo menos 6 meses, de por lo menos 9 meses, de por lo menos 1 año, de por lo menos 2 años, de por lo menos 3 años, de por lo menos 4 años, de por lo menos 5 años, de por lo menos 10 años, de por lo menos 15 años, o de un rango correspondiente a cualquier transcurso de tiempo intermedio. En una forma particular de presentación de la presente invención, el transcurso de tiempo predictivo, es el correspondiente a un intervalo de tiempo de 10 meses, siendo éste, de una forma más preferible, de 5 años. De una forma preferible, el citado transcurso de tiempo predictivo, se calcula desde el punto de tiempo en el cual se ha obtenido la muestra a someterse a test de ensayo.

45 Tal y como se entenderá, por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica, no se pretende el hecho de que, la predicción mencionada anteriormente, arriba, sea correcta, en un porcentaje del 100 % de los pacientes a ser analizados. Sin embargo, no obstante, el término, requiere el hecho de que, la evaluación o valoración, sea válida, para una porción estadísticamente significativa de los sujetos a ser analizados. El si una porción es estadísticamente significativa, puede determinarse, sin ningún preámbulo adicional, por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica, mediante la utilización de varias herramientas de evaluación o valoración estadística, las cuales son bien conocidas en el arte especializado de la técnica, tales como, por ejemplo, la determinación del valor p, el test t del estudiante, el test de ensayo de Mann – Whitney, etc. Los detalles sobre éstos, pueden encontrarse en Dowdy y Wearden, Statistics for Research, - Estadísticas para la investigación, New York, 1983. Los intervalos de confianza, son los correspondientes a unos porcentajes de por lo menos un 90 %, de por lo menos un 95 %, de por lo menos un 97 %, de por lo menos un 98 %, o de por lo menos un  
 50 99 %.

El término "predecir" ( o "predicción"), tal y como se pretende dar a entender, en este documento de solicitud de patente, se refiere, de una forma preferible, a la valoración o evaluación, en cuanto a lo referente a si un sujeto, se encuentra en riesgo, o éste no se encuentra en riesgo, de sufrir de una hipertrofia ventricular izquierda (el término correspondiente a una hipertrofia ventricular izquierda) se definido en cualquier otro lugar, aquí, en este documento, aplicándose, la definición, de una forma correspondientemente en concordancia). De una forma preferible, se evaluará (valorará) el hecho de si, un sujeto femenino (es decir, una mujer) en riesgo, se encuentra en un elevado riesgo o ésta se encuentra en un reducido riesgo, si se compara con el riesgo medio de una población de sujetos. El término "predicción del riesgo de sufrir d una hipertrofia ventricular izquierda", tal y como éste se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, significa el hecho de que, el sujeto a ser analizado mediante el procedimiento de  
 60  
 65

la presente invención, se asigna, bien ya sea al grupo de sujetos los cuales se encuentran en riesgo de sufrir de una hipertrofia ventricular izquierda, o bien éste se asigna al grupo de sujetos, los cuales no se encuentran en riesgo de sufrir de una hipertrofia ventricular izquierda. Tener un riesgo de sufrir de una hipertrofia ventricular izquierda, tal y como se hace referencia a éste, en concordancia con la presente invención, significa, de una forma preferible, el hecho consistente en que, el riesgo de sufrir de una hipertrofia ventricular izquierda, se encuentra incrementado (de una forma preferible, dentro de los márgenes correspondientes al rango predictivo). De una forma preferible, el citado riesgo, es elevado, si éste se compara con el riesgo medio en una cohorte de sujetos femeninos (es decir, mujeres), de una forma particular, en una cohorte de sujetos, los cuales portan por lo menos un factor de riesgo, de sufrir de insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco (de una forma preferible, el mismo factor de riesgo o los mismos factores de riesgo que los correspondientes al sujeto sometido al test de ensayo). Un sujeto, el cual no se encuentra en riesgo de sufrir de una hipertrofia ventricular izquierda, tal y como se hace referencia a éste, en concordancia con la presente invención, de una forma preferible, tiene un riesgo reducido de sufrir de una hipertrofia ventricular izquierda (de una forma preferible, dentro de los márgenes correspondientes al rango predictivo). De una forma preferible, el citado riesgo, es reducido, si éste se compara con el riesgo medio en una cohorte de sujetos femeninos (es decir, mujeres), de una forma particular, en una cohorte de sujetos, los cuales portan por lo menos un factor de riesgo, de sufrir de insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco (de una forma preferible, el mismo factor de riesgo o los mismos factores de riesgo que los correspondientes al sujeto sometido al test de ensayo). Un sujeto, el cual se encuentra en riesgo de sufrir de una hipertrofia ventricular izquierda, tal y como se hace referencia a éste, en concordancia con la presente invención, de una forma preferible, tiene un riesgo de sufrir de una hipertrofia ventricular izquierda, correspondientes a un porcentaje del 10 – 20 %, ó superior, o de una forma más preferible de un porcentaje correspondiente a un 20 %, ó superior, de sufrir de hipertrofia ventricular izquierda, de una forma preferible, dentro de un rango predictivo de 5 años. Un sujeto, el cual no se encuentra en riesgo de sufrir de una hipertrofia ventricular izquierda, de una forma preferible, tiene un riesgo de sufrir de una hipertrofia ventricular izquierda, correspondientes a un porcentaje inferior a un 10 %, y de una forma más preferible de un porcentaje inferior a un 5 %, ó inferior, dentro de un rango predictivo de 10 años.

El término “sujeto”, se ha definido en cualquier otro lugar, en este documento de solicitud de patente. La definición, se aplica de una forma correspondientemente en concordancia. El sujeto en concordancia con el procedimiento anteriormente definido, arriba, será un sujeto femenino (es decir, una mujer).

En una forma preferida de presentación del procedimiento anteriormente mencionado, arriba, el sujeto femenino (es decir, una mujer), a ser sometida a test de ensayo, exhibe por lo menos un factor de riesgo (y así, de este modo, uno, o más de un factores de riesgo), de sufrir de un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca. De una forma particular, el sujeto femenino (una mujer) a ser sometido a test de ensayo, de una forma preferible, exhibe por lo menos un factor de riesgo, seleccionado de entre el grupo consistente en el historial como fumador de cigarrillos, obesidad, síndrome metabólico, diabetes tipo 1 y tipo 2, e hipertensión, una forma particular, hipertensión arterial. Así, de este modo, el sujeto femenino (una mujer), sufre, de una forma preferible, de hipertensión (de una forma particular, de hipertensión arterial), de diabetes, de obesidad, del síndrome metabólico y / o de un historial como fumador (es decir que, el sujeto, tiene un historial como fumador). En una forma particularmente preferida de presentación de la presente invención, el sujeto femenino (una mujer), el cual porta por lo menos un factor de riesgo de insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco, sufre de hipertensión (de una forma particular, de hipertensión arterial) y / o de diabetes.

El término “cantidad de referencia”, se ha descrito en cualquier otro lugar, en este documento de solicitud de patente. La definición, se aplica de una forma correspondientemente en concordancia. De una forma adicional, el término “cantidades de referencia” o “valores de regencia”, tal y como éste se utiliza aquí, en el contexto del procedimiento anteriormente mencionado, arriba, se refiere a un cantidad de polipéptidos, los cuales permiten la predicción del riesgo de sufrir de una LVH (hipertrofia ventricular izquierda).

Así, por lo tanto, las cantidades de referencia, se derivarán, de una forma general, de un sujeto el cual se conoce que porta un riesgo de sufrir de LVH, o de un sujeto, el cual, según se conoce, no es portador de un riesgo de sufrir de LVH.

De una forma preferible, una cantidad incrementada de troponina cardíaca, o de una variante de ésta, según se mide a partir de una muestra derivada de sujeto femenino (mujer) a ser sometido a test de ensayo, indica el hecho de que, el sujeto femenino (mujer), se encuentra en riesgo de sufrir de una LVH. Así mismo, también, una cantidad incrementada de GDF15, ó de una variante de éste, y de IGFB7, ó de una variante de éste, según se mide a partir de una muestra derivada de un sujeto femenino (una mujer) a ser sometida a test de ensayo, es indicativo de un riesgo de sufrir de una LVH (hipertrofia ventricular izquierda). De una forma preferible, unas cantidades incrementadas con respecto a la cantidad de referencia, son indicativas del riesgo de sufrir de una LVH.

Las cantidades para la troponina cardíaca o de una variante de ésta, de GDF15 ó una variante de éste, y de IGFBP7 ó una variante de éste, tal y como éstas se miden en un grupo de control, o población de control, se utilizan, por ejemplo, para establecer la cantidad de corte de un rango de referencia. Una cantidad la cual se encuentre por encima de dicha cantidad de corte, o fuera de este rango de referencia y de su valor más alto, se considera como siendo elevada.

En una forma de presentación, se establece un valor de corte fijo. Dicho valor de corte, se elige para concordar con la cuestión de diagnóstico de interés.

5 En el contexto del procedimiento anteriormente mencionado, arriba, los términos (cantidad) “disminuida” o (cantidad) “incrementada”, de una forma preferible, pueden referirse a las cantidades las cuales se encuentran incrementadas o disminuidas, con respecto a la cantidad correspondiente al promedio, en la población de sujetos, siendo ésta de una forma particular, la cantidad media. De una forma preferible, la citada población, es una población de sujetos sanos.

10 De una forma preferible, una cantidad de una troponina cardíaca, de una forma particular, de troponina T, en una muestra, la cual se deriva de una sujeto femenino (es decir, una mujer), es de un porcentaje correspondiente a por lo menos un 30 %, ó de una forma más preferible, de por lo menos un 50 %, mayor que el correspondiente a la cantidad de una troponina cardíaca, de una forma particular, de troponina T, en una muestra, en un sujeto femenino (es decir, una mujer) (o en un grupo de sujetos femeninos [mujeres], el cual (los cuales) no se encuentra(n) en riesgo de sufrir de una LVH, indica el hecho de que, el sujeto sometido a test de ensayo, se encuentra en riesgo de sufrir de una LVH. Un sujeto, el cual no se encuentra en riesgo de sufrir de una LVH, de una forma preferible, es un sujeto sin anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden a un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca y / o que preceden a la hipertrofia ventricular izquierda (para la definición de este término, véase en cualquier otro lugar). Dicho sujeto, puede portar por lo menos un factor de riesgo, para el fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca (y así, de este modo, éste se encuentra, de una forma preferible, en la etapa A, de la forma que se describe en cualquier otro lugar, aquí, en este documento). Sin embargo, no obstante, de una forma preferible, el sujeto el cual no se encuentra en riesgo de sufrir de una LVH, es un sujeto sano. De una forma preferible, la muestra, es una muestra de suero o de plasma.

25 Así, de este modo, la cantidad de referencia, se deriva de un sujeto femenino (mujer) sano (o de un grupo de éstos). De una forma preferible, un incremento de una troponina cardíaca (de una forma particular, de troponina T), de un porcentaje de por lo menos un 30 %, ó de una forma más preferible, de un porcentaje de por lo menos un 50 %, sin se compara con la cantidad en un sujeto femenino (mujer) (o con la cantidad media, en un grupo de sujetos femeninos [mujeres] sanos), es indicativo para un riesgo del sujeto, de sufrir de hipertrofia ventricular izquierda.

30 Si se mide la cantidad de troponina T, la cantidad de referencia la cual sirve como valor de corte, de una forma preferible, es la cantidad correspondiente a un rango de valores comprendido dentro de unos márgenes que van desde los 2 pg / ml hasta los 14 pg / ml. De una forma todavía más preferible, la cantidad de referencia de troponina T, la cual sirve como valor de corte, es la cantidad correspondiente a un rango de valores comprendido dentro de unos márgenes que van desde los 3,2 pg / ml hasta los 4 pg / ml. De una forma particularmente preferida, la cantidad de referencia de troponina T, la cual sirve como valor de corte, es la cantidad, en un orden incrementante, de preferencia, correspondiente a unos valores de 3,2 pg / ml, 3,4 pg / ml, y 4,2 pg / ml. Una cantidad de referencia de troponina I, la cual puede servir como valor de corte, es la correspondiente a un rango comprendido dentro de unos márgenes que van desde los 0,2 pg / ml hasta los 9,0 pg / ml. Una cantidad de referencia adicionalmente preferida de troponina I, la cual puede servir como valor de corte, es la correspondiente a 9,0 pg / ml. Una cantidad de troponina cardíaca, en una muestra, de una forma preferible, en una muestra de suero o en una muestra de plasma, de un sujeto femenino (mujer), la cual sea mayor que la cantidad de referencia, de una forma preferible, indica que, el sujeto, se encuentra en riesgo de sufrir de una LVH. Una cantidad de troponina cardíaca, en una muestra, de una forma preferible, en una muestra de suero o en una muestra de plasma, de un sujeto femenino (mujer), la cual sea inferior que la cantidad de referencia, de una forma preferible, indica el hecho de que, el sujeto no se encuentra en riesgo de sufrir de LVH.

50 Si se mide la cantidad de IGFBP7, la cantidad de referencia la cual sirve como valor de corte, de una forma preferible, es la correspondiente a un rango comprendido dentro de unos márgenes que van desde los 33,3 pg / ml hasta los 46,2 pg / ml. De una forma todavía más preferible, la cantidad de referencia la cual sirve como valor de corte, para el IGFBP7, de una forma preferible, es la correspondiente a un rango comprendido dentro de unos márgenes que van desde los 42,6 pg / ml hasta los 46,2 pg / ml. De una forma particularmente preferida, las cantidades de referencia las cuales pueden servir como valor de corte, para el IGFBP7, son, en orden incrementante, de una forma preferible, los correspondientes a unos valores de 42,6 pg / ml y 46,2 pg / ml.

55 Se da también a conocer, como revelación, un procedimiento de diagnóstico de fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, en un sujeto, comprendiendo, el procedimiento, las etapas de

60 a) la medición, en una muestra de sangre, de suero o de plasma, obtenida de un sujeto, de la concentración de por lo menos una troponina cardíaca o de una variante de ésta,  
 b) de una forma opcional, la medición, en la muestra, de la concentración de uno o más marcadores adicionales distintos de insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco, y  
 c) la evaluación de la insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco, mediante la comparación de la concentración determinada en la etapa (a) y, de una forma opcional, la(s) concentración(es) determinada(s) en la etapa (b), con las  
 65 cantidades de referencia.

Los procedimientos de la presente invención, de una forma preferible, son procedimientos in vitro. De una forma preferible, se determinan las concentraciones de por lo menos un marcador, en una muestra obtenida del citado sujeto. De una forma adicional, éstos pueden comprender etapas adicionales a aquéllas las cuales se han mencionado de una forma explícita, anteriormente, arriba. Así, por ejemplo, dichas etapas adicionales, pueden referirse a pretratamientos (tratamientos previos) o a la evaluación de los resultados obtenidos en el procedimiento. El procedimiento de la presente invención, puede también utilizarse para el seguimiento de control, la confirmación y la subclasificación del sujeto. El procedimiento, puede llevarse a cabo manualmente, o éste puede realizarse de una forma asistida, mediante automatización. De una forma preferible, la etapa de determinar la concentración de por lo menos una troponina cardíaca, en por lo menos una muestra del citado sujeto, la etapa de comparar la concentración de esta forma determinada, del citado marcador o de los citados marcadores, de la forma que se determina en la etapa precedente a la concentración de este marcador, establecida en una muestra de control, y / o la etapa de diagnóstico / diferenciación / predicción, obtenida, pueden encontrarse asistidas mediante un sistema de automatización, tal como, por ejemplo, mediante un equipo robótico y sensorial apropiado.

Tal y como se entenderá, por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica, no se pretende el hecho de que, tal tipo de evaluación, sea correcta, para la totalidad (es decir, para un porcentaje del 100 %) de los sujetos a ser analizados. Sin embargo, no obstante, el término, requiere el hecho de que pueda identificarse una porción estadísticamente significativa de los sujetos (tal como, por ejemplo, una cohorte, en un estudio de cohorte). El si una porción es estadísticamente significativa, puede determinarse, por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica, mediante la utilización de varias herramientas de evaluación o valoración estadística, las cuales son bien conocidas en el arte especializado de la técnica, tales como, por ejemplo, la determinación del valor p, el test t del estudiante, el test de ensayo de Mann – Whitney, etc. Los detalles sobre éstos, pueden encontrarse en Dowdy y Wearden, Statistics for Research, - Estadísticas para la investigación, New York, 1983. Los intervalos de confianza preferidos, son los correspondientes a unos porcentajes de por lo menos un 90 %, de por lo menos un 95 %, de por lo menos un 97 %, de por lo menos un 98 %, o de por lo menos un 99 %. Los valores p, de una forma preferible, son los correspondientes a 0,1, 0,05, 0,01, 0,005, ó 0,0001. De una forma más preferible, un porcentaje de por lo menos un 60 %, de por lo menos un 70 %, de por lo menos un 80 %, ó de por lo menos un 90 % de los sujetos de una población, pueden identificarse de una forma apropiada, mediante el procedimiento de la presente invención.

Los términos “individuo”, “sujeto”, y “paciente”, pueden utilizarse, aquí, en este documento de solicitud de patente, de una forma intercambiable, y éstos se refieren a un animal, de una forma preferible, a un mamífero, y de una forma más preferible, a un humano. El sujeto, puede ser un sujeto masculino o un sujeto femenino. Es preferible el hecho de que, el sujeto, sea un sujeto femenino.

Se prevé, en concordancia con el procedimiento de la presente invención, anteriormente mencionado, arriba, el hecho de que, el sujeto, sea un sujeto perteneciente a la etapa A, según la clasificación de las ACAA / AHA, y el cual muestra uno o más factores de riesgo para desarrollar HF (fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca). De una forma adicional, el sujeto, puede haber entrado en la etapa B, o éste puede encontrarse a punto de entrar en la etapa B (etapa B temprana) de la clasificación según las entidades ACC / AHA. Dicho sujeto, no exhibirá síntomas y / signos físicos, los cuales sean conocidos como encontrándose asociado con HF (es decir que, el sujeto, es un sujeto el cual se encuentra aparentemente sano).

El procedimiento de la presente invención, hace uso de los denominados “marcadores” ó “marcadores moleculares”. Estos términos, son conocidos por parte de las personas expertas en el arte especializado de la técnica, y éste se refiere a polipéptidos o proteínas, las cuales se expresan en el cuerpo del sujeto. Por otro lado, la expresión, o la elevada expresión, puede ser la consecuencia de un estado patofisiológico, el cual haya acontecido que esté aconteciendo en el sujeto y, una elevada concentración, con respecto a unos valores “normales” (los cuales, según sea el caso, pueden ser los correspondientes a un valor de cero), medidos en un sujeto fisiológicamente sano, es indicativo de un estado patológico (o de “enfermedad”), el cual acontece en el sujeto. Por otro lado, la proteína, puede expresarse, en ciertas concentraciones, en sujetos los cuales se encuentran fisiológicamente sanos, y la expresión, se encuentra incrementada, como consecuencia de un estado fisiológico, el cual haya acontecido o esté aconteciendo en el sujeto.

En el contexto de la presente invención, los marcadores los cuales se miden, pertenecen, la totalidad de ellos, al primer grupo, a saber, éstos se expresan, o se expresan en concentraciones más altas que las normales, si el sujeto sufre de un estado patofisiológico o de una enfermedad patofisiológica. La totalidad de los tipos de marcadores y de los marcadores empleados en la presente invención, son conocidos, por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica.

La presente invención, hace uso de troponinas cardíacas y de variantes de éstas. Es conocido el hecho de que, los pacientes los cuales sufren de un infarto de miocardio (MI – [del inglés, myocardial infarction] -), pueden diagnosticarse mediante la utilización de troponinas cardíacas, de una forma preferible, troponina T ó I, de una forma preferible, troponina T. El infarto de miocardio, se considera como siendo causado mediante un estado necrótico del miocardio, es decir, muerte celular. Las troponinas cardíacas, se liberan, a continuación de una muerte celular y pueden así utilizarse para la diagnosis de un MI. Si la concentración de troponina T, en la sangre, es elevada, a

saber, superior a un valor de 0,1 ng / ml, se asume un evento cardiovascular agudo y, el paciente, se trata de una forma correspondientemente en concordancia. Sin embargo, no obstante, se conoce el hecho de que, las troponinas cardíacas se liberan así mismo, también (en unas pequeñas concentraciones) en estados patológicos, los cuales preceden a la muerte celular, tal como, por ejemplo, una isquemia.

El término "Troponina cardíaca", se refiere a todas las isoformas expresadas en las células del corazón y, de una forma preferible, en las células subendocárdicas. Estas isoformas, se encuentran bien caracterizadas, en el arte especializado de la técnica, tal y como éstas se describen, por ejemplo, en Anderson 1995, *Circulation Research*, vol. 76, no. 4: 681-686 y Ferrieres 1998, *Clinical Chemistry*, 44: 487-493. De una forma preferible, la Troponina cardíaca, se refiere a la Troponina T y / o la Troponina I, y de una forma mayormente preferible, a la Troponina T. Debe entenderse el hecho de que, las isoformas de las Troponinas, pueden determinarse, mediante el procedimiento de la presente invención, conjuntamente, o de una forma simultánea, o de una forma secuencial, o de una forma individual, es decir, sin determinar la otra forma en absoluto. Las secuencias de aminoácidos, para la Troponina T humana y para la Troponina I humana, se dan a conocer en Anderson, loc cit (en el lugar citado) y Ferrieres 1998, *Clinical Chemistry*, 44: 487-493.

El término "Troponina cardíaca", abarca así mismo, también, a variantes de las "Troponinas cardíacas", anteriormente mencionadas, arriba, a saber, de una forma preferible, de Troponina I, y de una forma más preferible, de "Troponina T. Tales tipos de variantes, tienen por lo menos las mismas propiedades esenciales, biológicas e inmunológicas, que las de las Troponinas cardíacas específicas. De una forma particular, éstas comparten las mismas propiedades esenciales biológicas e inmunológicas, se éstas son susceptibles de poderse detectar mediante los mismos ensayos específicos, a los que se hace referencia, por ejemplo, en los ensayos ELISA, mediante la utilización de anticuerpos policlonales y monoclonales, los cuales reconocen, de una forma específica, a las citadas Troponinas cardíacas. De una forma adicional, debe entenderse el hecho consistente en que, una variante, de la forma a la que se le hace referencia en concordancia con la presente invención, tendrá una secuencia de aminoácidos, la cual difiere, debido a, por lo menos, una sustitución, eliminación y / o adición de aminoácidos, en donde, la secuencia de aminoácidos de la variante, es todavía idéntica, en por lo menos un porcentaje de aproximadamente un 50 %, en por lo menos un porcentaje de aproximadamente un 60 %, en por lo menos un porcentaje de aproximadamente un 70 %, en por lo menos un porcentaje de aproximadamente un 80 %, en por lo menos un porcentaje de aproximadamente un 85 %, en por lo menos un porcentaje de aproximadamente un 90 %, en por lo menos un porcentaje de aproximadamente un 92 %, en por lo menos un porcentaje de aproximadamente un 95 %, en por lo menos un porcentaje de aproximadamente un 97 %, en por lo menos un porcentaje de aproximadamente un 98 %, en por lo menos un porcentaje de aproximadamente un 99 %, con respecto a la secuencia de aminoácidos de la Troponina específica. Las variantes, pueden ser variantes alélicas o cualesquiera otros homólogos, parálogos u ortólogos de especies específicas. De una forma adicional, las variantes a las cuales se les hace referencia, aquí, en este documento de solicitud de patente, incluyen a fragmentos de Troponinas cardíacas específicas de los tipos anteriormente mencionados, arriba, de variantes, siempre y cuando, estos fragmentos, tengan las mismas propiedades esenciales, inmunológicas y biológicas, a las que se ha hecho referencia, anteriormente, arriba. De una forma preferible, las variantes de troponinas cardíacas, tienen unas propiedades inmunológica (es decir, una composición epítipo) comparables a las de la Troponina T ó Troponina I, humanas. Así, de este modo, las variantes, serán reconocibles, mediante los medios o ligandos anteriormente mencionados, arriba, utilizados para la determinación de la concentración de las troponinas cardíacas. Así, de este modo, las variantes, serán susceptibles de poder ser reconocidas, mediante los medios o ligandos anteriormente mencionados, arriba, utilizados para la determinación de la concentración de las troponinas cardíacas. Tales tipos de fragmentos, pueden ser, por ejemplo, productos de degradación de las Troponinas. Se incluyen, de una forma adicional, variantes las cuales difieren, debido a las modificaciones post-transcripcionales (post-traduccionales), tales como las consistentes en fosforilación y la miristilación. De una forma preferible, la propiedad biológica de la troponina I, y sus variantes, es la capacidad de inhibir ATPasa de la actomiosina, o de inhibir la angiogénesis in vivo e in vitro, las cuales pueden detectarse, por ejemplo, en base al ensayo descrito por parte de Moses et al. 1999 *PNAS USA* 96 (6): 2645-2650). De una forma preferible, la propiedad biológica de la troponina T y su variante, es la consistente en su capacidad para formar complejos con Troponina C e I, para enlazar iones de calcio ó para enlazar con la tropomiosina, de una forma preferible, si ésta se encuentra presente como un complejo de la troponina C, I y T, o un complejo formado por la troponina C, la troponina I, o una variante de la troponina T. Es conocido el hecho de que pueden detectarse reducidas concentraciones de troponina cardíaca circulante, en sujetos, en varias condiciones, pero se requieren estudios adicionales, para comprender su respectivo rol interpretativo, y su tasa (Masson et al., *Curr Heart Fail Rep* (2010) 7:15-21).

El término "factor de diferenciación del crecimiento - 15" ó "GDF-15" (del inglés, Growth-Differentiation Factor-15), se refiere a un polipéptido, el cual es miembro de la superfamilia de citocinas del factor de crecimiento transformante (TGF)  $\beta$  (del inglés, transforming growth factor (TGF)- $\beta$ ). Los términos polipéptido, péptido y proteína, se utilizan aquí, en de una forma intercambiable, a través de la totalidad de esta especificación. El GDF-15, se clonó, originalmente, como una citocina-1 inhibitoria de macrófagos y, posteriormente, éste se identificó como factor de crecimiento transformante  $\beta$ , placentario, proteína morfogenética ósea, placentaria, gen-1 activado por fármacos antiinflamatorios no esteroides, y factor derivado de la próstata (véase, a dicho efecto, Bootcov loc cit; Hromas, 1997 *Biochim Biophys Acta* 1354:40-44; Lawton 1997, *Gene* 203:17-26; Yokoyama-Kobayashi 1997, *J Biochem* (Tokyo), 122:622-626; Paralkar 1998, *J Biol Chem* 273:13760-13767). De una forma similar a otras citocinas relacionadas con

el TGF- $\beta$ , GDF, se sintetiza como una proteína precursora inactiva, la cual se somete a homodimerización enlazada por disulfuros. En la segmentación proleolítica del pro-péptido N-terminal, el GDF-15, se secreta como una proteína dimérica de ~ 38 kDA (véase, a dicho efecto, Bauskin 2000, Embo J 19:2212-2220). Las secuencia de aminoácidos para el GDF-15 se dan a conocer en las publicaciones de patente internacional WO 99 / 06 445, WO 00 / 70 051, WO 2005 / 113 585, Bottner 1999, Gene 237: 105-111, Bootcov loc. cit, Tan loc. cit., Baek 2001, Mol Pharmacol 59: 901-908, Hromas loc cit, Paralkar loc cit, Morrish 1996, Placenta 17:431-441 ó Yokoyama-Kobayashi loc cit.. El GDF-15, al y como éste se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, abarca así mismo, también, a variantes de los anteriormente mencionados polipéptidos GDF-15 específicos. Tales tipos de variantes, tienen por lo menos las mismas propiedades esenciales, biológicas e inmunológicas, que las de los polipéptidos GDF-15 específicos. De una forma particular, éstas comparten las mismas propiedades esenciales biológicas e inmunológicas, si éstas son susceptibles de poderse detectar mediante los mismos ensayos específicos, a los que se hace referencia, por ejemplo, en los ensayos ELISA, mediante la utilización de anticuerpos policlonales y monoclonales, los cuales reconocen, de una forma específica, a los citados polipéptidos GDF—1-5. Un ensayo preferido, es el que se describe en los ejemplos que se acompañan. De una forma adicional, debe entenderse el hecho consistente en que, una variante, de la forma a la que se le hace referencia en concordancia con la presente invención, tendrá una secuencia de aminoácidos, la cual difiera, debido a, por lo menos, una sustitución, eliminación y / o adición de aminoácidos, en donde, la secuencia de aminoácidos de la variante, es todavía idéntica, en por lo menos un porcentaje de aproximadamente un 50 %, en por lo menos un porcentaje de aproximadamente un 60 %, en por lo menos un porcentaje de aproximadamente un 70 %, en por lo menos un porcentaje de aproximadamente un 80 %, en por lo menos un porcentaje de aproximadamente un 85 %, en por lo menos un porcentaje de aproximadamente un 90 %, en por lo menos un porcentaje de aproximadamente un 92 %, en por lo menos un porcentaje de aproximadamente un 95 %, en por lo menos un porcentaje de aproximadamente un 97 %, en por lo menos un porcentaje de aproximadamente un 98 %, en por lo menos un porcentaje de aproximadamente un 99 %, con respecto a la secuencia de aminoácidos de los polipéptidos GDF-15 específicos, de una forma preferible, con la secuencia de aminoácidos del GDF-15 humano, de una forma preferible, con la longitud en su totalidad del GDF-15 específico del GDF-15 humano. El grado de identidad entre dos secuencias de aminoácidos, puede determinarse mediante algoritmos, los cuales son bien conocidos en el arte especializado de la técnica. De una forma preferible, el grado de identidad, debe determinarse mediante la comparación de dos secuencias óptimamente alineadas, en un rango de comparación, en donde, el fragmento de la secuencia de aminoácidos, en el rango de comparación, puede comprender adiciones o eliminaciones adiciones (tales como, por ejemplo, vacíos o añadidos), si se compara con la secuencia de referencia (la cual no comprende adiciones o eliminaciones), para un alineamiento óptimo. El porcentaje, se calcula mediante la determinación del número de posiciones en las cuales acontece el residuo de aminoácidos idénticos, en ambas secuencias, con objeto de producir el número de posiciones las cuales concuerdan, dividiendo el número de posiciones concordantes, por el número total de posiciones en el rango de comparación, y multiplicando el resultado por 100, para proporcionar el porcentaje de identidad de secuencia. Los alineamientos óptimos de las secuencias para la comparación, pueden llevarse a cabo mediante el algoritmo de homología local de Smith y Waterman Add. APL. Math. 2:482 (1981), mediante el algoritmo de alineamiento de homología de Needleman y Wunsch J. Mol. Biol. 48:443 (1970), mediante la búsqueda para el procedimiento de similitud de Pearson y Lipman Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 85: 2444 (1988), mediante implementaciones computerizadas de estos algoritmos (GAP, BESTFIT, BLAST, PASTA, y TFASTA, en el paquete de software informático del tipo "Wisconsin Genetics Software Package", de Genetics Computer Group (GCG), 575 Science Dr., Madison, WI), o mediante una inspección visual. Dado que se han identificado dos secuencias, para la comparación, se emplean, de una forma preferible, los algoritmos GAP y BESTFIT, para determinar su alineamiento óptimo y, así, de este modo, el grado de identidad. De una forma preferible, se utilizan los valores default (es decir, por defecto) de 5,00 para el peso del gap (hueco o vacío) y de 0,30 para la longitud del peso del gap. Las variantes a las cuales se les ha hecho referencia, anteriormente, arriba, pueden ser variantes alélicas o cualesquiera otros homólogos, parálogos u ortólogos de especies específicas. De una forma adicional, las variantes a las cuales se les hace referencia, aquí, en este documento de solicitud de patente, incluyen a fragmentos de polipéptidos GDF-15 específicos, de los tipos anteriormente mencionados, arriba, de variantes, siempre y cuando, estos fragmentos, tengan las mismas propiedades esenciales, inmunológicas y biológicas, a las que se ha hecho referencia, anteriormente, arriba. Tales tipos de fragmentos, pueden ser, por ejemplo, productos de degradación de polipéptidos GDF-15. Se incluyen, de una forma adicional, variantes las cuales difieren, debido a las modificaciones post-translacionales (post-traduccionales), tales como las consistentes en fosforilación y la miristilación.

El sistema de proteínas de unión al factor de crecimiento semejante a la insulina (IGFBP), juega un importante papel interpretativo en el crecimiento y en la diferenciación celular. Éste comprende dos ligandos, el ligando IGF-I y el ligando IGF-II, dos receptores, el receptor de IGF del tipo I y el receptor de IGF del tipo 2, y a partir del año 1995, seis proteínas de unión del IGF (IGFBPs), las IGFBP-1 a 6 (véase, a dicho efecto, Jones, J.I., et al., Endocr. Rev. 16 (1995) 3-34). Recientemente, la familia de las IGFBP, se ha expandido, para incluir las proteínas relacionadas con la IGFBP (IGFBP-rPs), las cuales tienen unas similitudes estructurales significativas con las IGFBPs (véase, a dicho efecto, Hwa, V., et al., Endocr. Rev 20 (1999) 761-787). Así, de este modo, la superfamilia de la IGFBP, incluye las seis IGFBPs convencionales, las cuales tienen una alta afinidad para los IGFs, en por lo menos 10 IGFBP-rPs, las cuales no únicamente comparten el dominio amino-terminal conservado de las IGFBPs, sino que éstas comparten así mismo, también, algún grado de afinidad para los IGFs y la insulina. Las IGFBPs, son un grupo de proteínas ricas en cisteína, las cuales controlan diversas funciones celulares, tales como las consistentes en el crecimiento celular, la adhesión y migración celular, y la síntesis de la matriz extracelular. De una forma adicional, estas

proteínas, podrían encontrarse involucradas en procesos biológicos, tales como los consistentes en la proliferación y la diferenciación de tejidos, en la reproducción de tejidos, en la angiogénesis, en la reparación de heridas, en la inflamación (de tejidos), en la fibrosis y en la tumorigénesis (véase, a dicho efecto, Hwa, V., et al., *Endocr. Rev* 20 (1999)761-787).

La proteína de unión a IGF 7 (= IGFBP7), es una glicoproteína modular de 30 kDa, la cual, según se conoce, se segrega mediante las células endoteliales, la células del músculo liso vascular, los fibroblastos, y las células epiteliales (véase, a dicho efecto, Ono, Y., et al., *Biochem Biophys Res Comm* 202 (1994) 1490-1496). En la literatura especializada, a estas moléculas, se les ha denominado, también, como FSTL2; IBP 7; proteína relacionada con la proteína de unión del IGF I; IGFBP 7; IGFBP 7v; IGFBP rPI; IGFBP7; IGFBPRP1; proteína de unión al factor de crecimiento insulínico 7, precursor de la proteína de unión al factor de crecimiento insulínico 7; MAC25; proteína MAC25; factor de estimulación de la PGI2; y PSF ó factor de estimulación de la prostaciclina. Los estudios de transferencia Northern, revelaron una amplia expresión de este gen, en tejidos humanos, incluyendo al corazón, al cerebro, a la placenta, al hígado, al músculo esquelético y al páncreas (véase, a dicho efecto, Oh, Y., et al., *J. Biol. Chem.* 271 (1996) 30322-30325).

La IGFBP 7, se identificó, inicialmente, como un gen diferencialmente expresado en células epiteliales leptomeníngicas y mamarias, normales, en comparación con sus células tumorales homólogas, y se denominó DNA asociado con el meningioma (MAC25) (véase, a dicho efecto, Burger, A.M., et al., *Oncogene* 16 (1998) 2459-2467). La proteína expresada, se purificó, de una forma independiente, como un factor de adhesión derivado de un tumor (posteriormente denominado angiomodulina)(véase a dicho efecto, Sprenger, C.C., et al., *Cancer Res* 59 (1999) 2370-2375) y como un factor de estimulación de la prostaciclina (véase, a dicho efecto, Akaogi, K., et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 93 (1996) 8384-8389). Se ha informado adicionalmente sobre ésta, como T1A12, un gen infra-regulado (down-regulated) en carcinomas de mama (véase, a dicho efecto, StCroix, B., et al., *Science* 289 (2000) 1197-1202).

Los roles interpretativos biológicos de la IGFBP7, no se han establecido todavía de una forma clara. Los datos experimentales preliminares, son algo controvertidos, y éstos se refieren a diversas acciones para la IGFBP7, tal como los correspondientes a una supresión tumoral (véase, a dicho efecto, Sprenger, C.C., et al., *Cancer Res* 59 (1999) 2370-2375), la promoción del crecimiento tumoral (véase, a dicho efecto, Lopez-Bermejo, A., et al., *J. Clinical Endocrinology and Metabolism* 88, - *Endocrinología clínica y metabolismo*, 88 -, (2003) 3401-3408), la estimulación de la prostaciclina (véase, a dicho efecto, Akaogi, K., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93 (1996) 8384-8389), y su involucración en la angiogénesis (véase, a dicho efecto, Yamauchi, T., et al., *Biochem J.* 303 (1994) 591-598), y la senescencia (véase, a dicho efecto, Lopez-Bermejo, A., et al., *Endocrinology* 141 (2000) 4072-4080).

La expresión diferencial del IGFBP7 mRNA, se midió en pacientes los cuales sufrían de varias enfermedades, incluyendo a la enfermedad cardíaca, la enfermedad renal, las enfermedades inflamatorias (véase, a dicho efecto, la patente estadounidense US 6.709.855, concedida a la firma Scios Inc.) y la enfermedad del injerto (véase, a dicho efecto, la patente estadounidense US 2006 / 0.003.338).

Se ha descrito un gran número de diferentes ensayos y éstos se han utilizado para someter a test de ensayo las propiedades de unión a hormonas de la IGFBP7. La reducida afinidad de enlace de la IGF, se analizó, vía ensayos de ligamento cruzado de afinidad. La proteína recombinante humana mac25, enlaza, de una forma específica al IGF I y al IGF II (véase, a dicho efecto, Oh, Y., et al., *J. Biol. Chem.* 271 (1996) 20322-20325; Kim, H.S., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 94 (1997) 12981-12986.) La actividad de la IGFBP, puede también detectarse, mediante la medición de la proteína, de enlazar al IGF radiomarcado, en transferencia Western de ligandos.

La determinación inmunológica de la IGFBP7 circulante, se realizó recientemente. Se detectaron unos reducidos niveles de este analito, en suero humano aleatorio, y se han visto niveles de suero incrementados en asociación con resistencia a la insulina (véase, a dicho efecto, Lopez-Bermejo, A., et al., *J. Clinical Endocrinology and Metabolism*, - *Endocrinología clínica y metabolismo*, - 88 (2003) 3401-3408, Lopez-Bermejo, A., et al., *Diabetes* 55 (2006) 2333-2339).

El término "cantidades de referencia" o "valores de referencia", tal y como éste se utiliza aquí, en esta forma de presentación de la presente invención, se refiere a cantidad de polipéptidos, las cuales permiten la diagnosis de si el respectivo individuo clasificado en la clase A, según la clasificación de las ACC / AHA, ha desarrollado una enfermedad cardíaca, la cual, de una forma típica, precede al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, o de si está a punto de desarrollar una enfermedad cardíaca, la cual de una forma típica, precede a un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca.

Así, por lo tanto, las cantidades de referencia, se derivarán, de una forma general, de un sujeto, el cual se conoce que tiene una enfermedad cardíaca, la cual, de una forma típica, precede al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca y / o que está a punto de desarrollar una enfermedad cardíaca, la cual de una forma típica, precede a un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca. En una forma presentación de la presente invención, el sujeto, se clasifica en la clase A, según la clasificación de ACC / AHA.

La expresión, “comparar la concentración... con respecto a la concentración de la forma que se ha establecido en la muestra de control”, se utiliza meramente para ilustrar, de una forma adicional, aquello que, de cualquier modo, es obvio, para una persona experta en el arte especializado de la técnica. La muestra de control, puede ser una muestra de control interno o externo. En una forma de presentación, se utiliza una muestra de control interno, es decir que, el nivel o niveles del marcador o marcadores, se evalúan en la muestra de ensayo, así como en una o en más muestras adicionales distintas, tomadas del mismo sujeto, con objeto de determinar el hecho de si existen algunos cambios en el nivel o niveles del (de los) citado(s) marcador(es). En otra forma de presentación, se utiliza una muestra de control externo. Para una muestra de control externo, se comparara la presencia o concentración de un marcador, en una muestra, derivada de un individuo, con respecto a su presencia o concentración en un individuo, el cual, según se conoce, sufrir de una condición conocida, o se encuentra en riesgo de sufrirla; o un individuo el cual se conoce que está exento de una condición dada, es decir, un individuo normal. Así, por ejemplo, un nivel de marcador o marcadores, en una muestra procedente de un paciente, puede compararse con respecto a un nivel, el cual se conoce que se encuentra asociado con un curso específico de una enfermedad, en la HF (fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca). De una forma usual, el nivel de marcador(es) en una muestra, se encuentra directamente o indirectamente asociado con una diagnosis y, los niveles de marcador(es), se utiliza(n) para determinar el hecho de si, el paciente se encuentra en riesgo de sufrir de una HF. De una forma alternativa, el nivel de marcado(es), en la muestra, puede compararse, por ejemplo, con respecto a un nivel de marcador, el cual se conoce que se encuentra asociado con una respuesta a la terapia en pacientes los cuales sufren de anomalías estructurales y / o funcionales del corazón, las cuales preceden a la insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco, la diagnosis diferencial de factores de riesgo para desarrollar anomalías estructurales y / o funcionales del corazón, las cuales preceden a la insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco, la orientación para seleccionar un fármaco apropiado para tratar las anomalías estructurales y / o funcionales del corazón, las cuales preceden a la insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco, de una forma particular, etapas tempranas, en la consideración del riesgo de la progresión de la enfermedad, o en el seguimiento de pacientes los cuales tienen anomalías estructurales y / o funcionales del corazón, las cuales preceden a la insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco. En dependencia del diagnóstico pretendido, se elige el uso de una muestra de control apropiada, y un valor de control o de referencia para el marcador, el cual se ha establecido aquí. Se apreciará el hecho, por parte de aquellas personas expertas en el arte especializado de la técnica, de que, cada muestra de control, en una forma de presentación, se obtiene a partir de una población de referencia, la cual se encuentra se encuentra en el mismo grupo de edad, y exenta de enfermedades las cuales pudieran conducir a confusión. Así mismo, también, tal y como quedará claro para la persona experta en el arte especializado de la técnica, los valores absolutos del (de los) marcador(es), establecidos en una muestra de control, dependerán del ensayo utilizado. De una forma preferible, se utilizan muestras procedentes de 100 individuos bien caracterizados, de la población de referencia apropiada, con objeto de establecer un valor (de referencia) de control. Así mismo, la población de referencia, puede elegirse de tal forma que, ésta, consista en 20, 30, 50, 200, 500 ó 1000 individuos. Los individuos sanos, representan una población de referencia preferida, para establecer el valor de control.

Un valor incrementado para la troponina cardíaca, o de una variante de ésta, de la forma medida en una muestra derivada de un individuo, indica anomalías estructurales y / o funcionales del corazón, las cuales preceden a la insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco, y un valor incrementado del GDF15 ó de una variante de éste, y de la IGFBP7, o de una variante de ésta, según se mide en una muestra derivada de un individuo, es indicativa para el fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca. Los valores para una troponina cardíaca, o una variante de ésta, para el GDF15 ó de una variante de éste, y para la IGFBP7, ó una variante de ésta, según se mide en grupo de control o en una población de control, se utilizan, por ejemplo, para establecer el valor de corte o el rango de los márgenes de referencia. Un valor el cual se encuentre por encima del citado valor de corte, o fuera de los márgenes del rango de referencia y su extremo superior, se consideran como siendo elevados.

En una forma de presentación de la presente invención, se establece un valor de corte fijo. Tal tipo de valor de corte, se elige para que éste coincida con la cuestión de diagnóstico de interés.

En una forma de presentación de la presente invención, los valores para la troponina cardíaca o de una variante de ésta, del GDF15 ó de una variante de ésta, y de la IGFBP7 ó de una variante de ésta, según éstos se miden en un grupo de control o en población de control, se utilizan para establecer un rango comprendido dentro de unos determinados márgenes de referencia. En una forma de presentación, una concentración de una troponina cardíaca o de una variante de ésta, del GDF15 o de una variante de ésta, y de la IGFBP7 ó de una variante de ésta, se considera como siendo elevada, si el valor medido, es el correspondiente a un percentil el cual se encuentra por encima de un porcentaje del 90 %, en los márgenes correspondientes a los márgenes de referencia. En formas adicionales preferidas de presentación de la presente invención, una concentración de una troponina cardíaca o de una variante de ésta, del GDF15 o de una variante de ésta, y de la IGFBP7 ó de una variante de ésta, se considera como siendo elevada, si el valor medido, es el correspondiente a un percentil el cual se encuentra por encima de un porcentaje del 90 %, por encima de un porcentaje del 96%, por encima de un porcentaje del 97 %, ó por encima de un porcentaje del 99 %, en los márgenes correspondientes a los márgenes de referencia.

En una forma de presentación de la presente invención, la muestra de control, será una muestra de control interno. Es esta muestra de control, se obtienen muestras en serie, procedentes de un individuo el cual se encuentra en

régimen de investigación, y se procede a comparar los niveles de los marcadores. Esto puede ser de utilidad, por ejemplo, en la valoración o evaluación de la eficacia de la terapia.

5 La sensibilidad y la especificidad de un test de ensayo de diagnóstico y / o pronóstico, depende de más de un parámetro que el correspondiente a únicamente la "calidad" analítica del test de ensayo, dependiendo así mismo, también, de la definición de en qué constituye un resultado anormal. En la práctica, las curvas de las Características de Operación del Receptor o curvas "ROC" (del inglés, Receiver Operating Characteristics), se calculan, de una forma típica, mediante la elaboración de un gráfico en el que constan los valores de una variable, versus su frecuencia en poblaciones "normales" y "enfermas". Para cualquier marcador particular de la invención, una distribución de los niveles del marcador para sujetos con una enfermedad y sin ella, probablemente, se solapará. En estas condiciones, un test de ensayo, no distingue, de una forma absoluta, sujetos normales de sujetos enfermos, con un porcentaje del 100 % de precisión y, el área de solapado, indica el hecho de que, el test de ensayo, no puede distinguir normal de enfermo. Se selecciona un umbral o valor límite, por encima del cual (o por debajo del cual, en dependencia de, de qué forma cambia un marcador, con la enfermedad), se considera como siendo anormal, y por debajo del cual, el test de ensayo se considera normal. El área que se encuentra bajo la curva ROC, es una medición de la probabilidad de que, la medición percibida, permitirá una identificación correcta de una condición. Las curvas ROC, pueden utilizarse incluso cuando, los resultados del test de ensayo, no proporcionan necesariamente un número preciso. Siembre y cuando se puedan clasificar los resultados, en un rango comprendido dentro de unos determinados márgenes, s puede crear una curva ROC. Así, por ejemplo, los resultados de un test de ensayo, en muestras de "enfermedad", pueden clasificarse dentro de un rango, en concordancia con el grado de la enfermedad (indicando 1 = reducida, 2 = normal, y 3 = alta). Esta clasificación dentro de un rango, puede correlacionarse con los resultados en la población "normal", y puede crearse una curva ROC. Estos procedimientos, se conocen bien, en el arte especializado de la técnica. Véase, a dicho efecto, por ejemplo, Hanley et al, Radiology 143: 29-36 (1982).

25 En ciertas formas de presentación de la presente invención, los marcadores y / o los paneles de marcadores, se seleccionan para exhibir por lo menos un porcentaje del 70 % de sensibilidad, seleccionándose éstos, de una forma más preferible, para exhibir por lo menos un porcentaje del 80 % de sensibilidad, de una forma todavía más preferible, para exhibir por lo menos un porcentaje del 85 % de sensibilidad, de una forma aún todavía más preferible, para exhibir por lo menos un porcentaje del 90 % de sensibilidad, y de la forma mayormente preferible, para exhibir por lo menos un porcentaje del 95 % de sensibilidad, combinados con unos valores correspondientes a por lo menos un porcentaje del 70 % de especificidad, de una forma más preferible, de lo menos un porcentaje del 80 % de especificidad, de una forma todavía más preferible, de por lo menos un porcentaje del 85 % de especificidad, de una forma aún todavía más preferible, de por lo menos un porcentaje del 90 % de especificidad, y de la forma mayormente preferible, de por lo menos un porcentaje del 95 % de especificidad. En formas particularmente preferidas de presentación, ambas, la sensibilidad y la especificidad, son las correspondientes a unos porcentajes de por lo menos un 75 %, siendo éstas, de una forma más preferible, las correspondientes a unos porcentajes de por lo menos un 80 %, de una forma todavía más preferible, las correspondientes a unos porcentajes de por lo menos un 85 %, de una forma aún todavía más preferible, las correspondientes a unos porcentajes de por lo menos un 90 %, y de una forma mayormente preferible, las correspondientes a unos porcentajes de por lo menos un 95 %. El término "aproximadamente", en este contexto, se refiere a +/- 5 %, con respecto a una medición dada.

45 En otras formas de presentación de la presente invención, se utiliza un cociente (o factor) de probabilidades positivo, un cociente de probabilidades negativo, una razón de momios (o factor de oportunidades), un cociente (factor) de riesgo, como una medida para la capacidad de un test de ensayo, para predecir el riesgo o la diagnosis de una enfermedad. En el caso de un cociente de probabilidades positivo, un valor de 1, indica el hecho de que, un resultado positivo, es igualmente probable, entre los sujetos correspondientes a ambos grupos, el grupo "enfermo" y el grupo de "control"; un valor mayor de 1, indica el hecho de que, un resultado positivo, es más probable, en el grupo enfermo; y un valor de menos de 1, indica el hecho de que, un resultado positivo, es más probable, en el grupo de control. En el caso de un cociente de probabilidades negativo, un valor de 1, indica el hecho de que, un resultado negativo, es igualmente probable, entre los sujetos correspondientes a ambos grupos, el grupo "enfermo" y el grupo de "control"; un valor mayor de 1, indica el hecho de que, un resultado negativo, es más probable, en el grupo sometido a test de ensayo; y un valor de menos de 1, indica el hecho de que, un resultado negativo, es más probable, en el grupo de control. En determinadas formas preferidas de presentación, los marcadores y / o los paneles de marcadores, se seleccionan, de una forma preferible, para exhibir un factor de probabilidad positivo o negativo, de por lo menos aproximadamente 1,5 ó superior, o de aproximadamente 0,67 ó inferior, seleccionándose éste, de una forma más preferible, para exhibir un factor de probabilidad positivo o negativo, de por lo menos aproximadamente 2 ó superior, o de aproximadamente 0,5 ó inferior, de una forma todavía más preferible, de por lo menos aproximadamente 5 ó superior, o de aproximadamente 0,2 ó inferior, de una forma aún todavía más preferible, de por lo menos aproximadamente 10 ó superior, o de aproximadamente 0,1 ó inferior, y de una forma mayormente preferible, de por lo menos aproximadamente 20 ó superior, o de aproximadamente 0,05 ó inferior. El término "aproximadamente", en este contexto, se refiere a +/- 5 %, con respecto a una medición dada.

65 En el caso de la razón de momios (o factor de oportunidades), un valor de 1, indica el hecho de que, un resultado positivo, es igualmente probable, entre los sujetos, en ambos grupos, el grupo "enfermo" y el grupo de "control"; un valor mayor de 1, indica el hecho de que, un resultado positivo, es más probable, en el grupo enfermo; y un valor de

menos de 1, indica el hecho de que, un resultado positivo, es más probable, en el grupo de control. En ciertas formas preferidas de presentación de la presente invención, los marcadores y / o los paneles de marcadores, se seleccionan, de una forma preferible, para exhibir un cociente de probabilidades de por lo menos aproximadamente 2 ó más, o de aproximadamente 0,5 ó menos, de una forma más preferible, de por lo menos aproximadamente 3, ó más, o de aproximadamente 0,33 ó menos, de una forma todavía más preferible, de por lo menos aproximadamente 4, ó más, o de aproximadamente 0,25 ó menos, de una forma aún todavía más preferible, de por lo menos aproximadamente 5, ó más, o de aproximadamente 0,2 ó menos, y de la forma mayormente preferible, de por lo menos aproximadamente 10, ó más, o de aproximadamente 0,1 ó menos. El término "aproximadamente", en este contexto, se refiere a +/- 5 %, con respecto a una medición dada.

En el caso de un cociente (factor) de riesgo, un valor de 1, indica el hecho de que, el riesgo relativo para un punto final (tal como, por ejemplo, la muerte), es igual en ambos grupos, el grupo "enfermo" y el grupo de "control"; un valor mayor de 1, indica el hecho de que, el riesgo, es mayor en el grupo enfermo, y un valor de menos de 1, indica el hecho de que, el riesgo, es mayor en el grupo de control. En ciertas formas preferidas de presentación de la presente invención, los marcadores y / o los paneles de marcadores, se seleccionan, de una forma preferible, para exhibir un cociente o factor de riesgo, de por lo menos aproximadamente 1,1 ó más, o de aproximadamente 0,91 ó menos, de una forma más preferible, de por lo menos aproximadamente 1,25 ó más, o de aproximadamente 0,8 ó menos, de una forma todavía más preferible, de por lo menos aproximadamente 1,5 ó más, o de aproximadamente 0,67 ó menos, de una forma aún todavía más preferible, de por lo menos aproximadamente 2, ó más, o de aproximadamente 0,5 ó menos, y de la forma mayormente preferible, de por lo menos aproximadamente 2,5, ó más, o de aproximadamente 0,4 ó menos. El término "aproximadamente", en este contexto, se refiere a +/- 5 %, con respecto a una medición dada.

Mientras que, aquí, en este documento, se describen paneles ejemplares, uno o más marcadores, pueden reemplazarse, añadirse, o sustraerse de estos paneles ejemplares, mientras que éstos todavía proporcionan unos resultados de utilidad clínica. Los paneles, pueden comprender ambos, marcadores específicos de una enfermedad (tales como, por ejemplo, marcadores los cuales se han aumentado o se han disminuido en cuanto a lo referente a la infección bacteriana, pero no en otros estados de enfermedad) y / o marcadores no específicos (tales como, por ejemplo, marcadores los cuales se han aumentado o se han disminuido, independientemente de la causa; marcadores los cuales se han aumentado o se han disminuido, debido a cambios en la hemostasis, independientemente de la causa, etc.). Mientras que, ciertos marcadores, pueden no ser individualmente definitivos, en los procedimientos descritos aquí, en este documento de solicitud de patente, sin embargo, no obstante, un particular modelo patrón del tipo de "fingerprint" (de identificación de huellas dactilares) de los cambios, puede actuar, en efecto, como un indicador específico de un estado de enfermedad. Tal y como se ha discutido anteriormente, arriba, el modelo patrón de cambios, puede obtenerse a partir de una muestra individual, o éste puede considerarse, de una forma opcional, cambios temporales en uno o más miembros del panel (o cambios temporales en el valor de respuesta del panel).

La diagnosis de los individuos, los cuales se encuentran sanos, o los cuales sufren de cierto estado patofisiológico, se lleva a cabo mediante procedimientos establecidos, los cuales son conocidos por parte de aquellas personas expertas en el arte especializado de la técnica. Los procedimientos, difieren, en cuanto a lo referente al estado patofisiológico individual.

Los algoritmos para establecer la diagnosis deseada, se presentan, en el presente documento de solicitud de patente, en los pasajes los cuales hacen referencia a las respectivas formas de presentación, a los cuales se hace referencia.

De una forma correspondientemente en concordancia, se da a conocer un procedimiento para determinar el nivel correspondiente al umbral o valor de límite indicativo para un estado fisiológico y / o patológico y / o un cierto estado fisiológico, el cual comprende las etapas de determinar, en grupos de pacientes apropiados, los niveles del (de los) marcador(es) apropiado(s), recolectar los datos, y analizar los datos, mediante procedimientos estadísticos, y establecer los valores de umbral o de límite

En la presente invención, los marcadores apropiados, son las troponinas cardíacas y variantes de éstas, de una forma preferible, la troponina T ó una variante de ésta, o la troponina I ó una variante de ésta, de una forma particular, la troponina T ó una variante de ésta; y de una forma opcional, por lo menos un marcador adicional, distinto, seleccionado de entre el GDF ó una variante de éste, y la IGFBP7 ó una variante de ésta.

Se da también a conocer, un procedimiento para decidir sobre la terapia de un sujeto, de la forma a la cual se ha hecho referencia, anteriormente, arriba, en base a las etapas anteriormente mencionadas, arriba. Así, por lo tanto, el procedimiento en cuestión, permite tomar una decisión, en cuanto a cual tipo de intervención o a cual agente farmacéutico o agentes farmacéuticos, deben entrar en consideración, en un sujeto el cual sufra de anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden a fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, o el cual está a punto de desarrollar anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden a fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, en donde, el sujeto se encuentra clasificado en la etapa A, según la clasificación establecida por las entidades ACC / AHA.

Decisión sobre el tratamiento (revelación)

5 De una forma correspondientemente en concordancia, se da a conocer un procedimiento para decidir sobre el tratamiento de las anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden a la insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco, en un sujeto, en base a la comparación de las concentraciones de por lo menos en la troponina cardíaca o de una variante de ésta, y de una forma opcional, de uno o de más marcadores adicionales distintos de la insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco, con la concentración de este o estos marcador(es), en una muestra de control.

10 El procedimiento de la presente invención, puede comprender las siguientes etapas: a) la medición, en una muestra de sangre, de suero o de plasma, obtenida de un sujeto, de la concentración de por lo menos una troponina cardíaca o de una variante de ésta; b) de una forma opcional, la medición, en una muestra, de la concentración de uno o de más marcadores adicionales distintos de insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco; y c) la comparación de la concentración de esta forma determinada, con la concentración de este marcador o de estos marcadores, de la forma que se encuentra establecida en una muestra de control.

15 De una forma preferible, la decisión sobre la terapia seguir, se toma procediendo a comparar las concentraciones determinadas con una cantidad de referencia.

20 Así, de este modo, se proporciona un procedimiento para decidir sobre el tratamiento de las anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, en un sujeto, comprendiendo, el procedimiento, las etapas consistentes en

25 a) la medición, en una muestra de sangre, de suero o de plasma, obtenida de un sujeto, de la concentración de por lo menos una troponina cardíaca o de una variante de ésta,  
b) de una forma opcional, la medición, en una muestra, de la concentración de uno o de más marcadores adicionales distintos de fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, y  
30 c) la decisión sobre el tratamiento a seguir, en un sujeto, mediante la comparación de la concentración de esta forma determinada, con una cantidad de referencia.

De una forma preferible, antes de decidir sobre el tratamiento, se procede a diagnosticar el hecho de si, el sujeto en cuestión, sufre de anomalías funcionales y / o estructurales, del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, y / o que preceden a la hipertrofia ventricular izquierda.

35 De una forma general, el sujeto no debe sufrir de una insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco, es decir que, el paciente, no haya experimentado daños estructurales o funcionales permanentes en su miocardio. De una forma preferible, el sujeto en cuestión, tiene un índice de masa ventricular, el cual se encuentra por debajo de los criterios utilizados para definir la hipertrofia ventricular izquierda. De una forma preferible, el sujeto porta factores de riesgo para una insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco. Estos conceptos, son conocidos por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica, e incluyen, por ejemplo, a la hipertensión y a la diabetes. Así mismo, también, de una forma preferible, el sujeto, no muestra signos abiertos y / o síntomas de insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco.

45 El sujeto en cuestión, se ha clasificado, de una general, en la etapa A de la clasificación establecida por parte de las entidades ACC / AHA, antes de proceder a llevar a cabo el procedimiento de la presente invención.

La persona experta en el arte especializado de la técnica, está al corriente de los procedimientos para diagnosticar si un sujeto sufre de anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, o si éste está a punto de desarrollar anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, en donde, el sujeto, se clasifica en la etapa A, según la clasificación de las entidades ACC / AHA. Esta diagnosis, es en general cara, requiere mucho tiempo, y requiere también unos conocimientos médicos especializados y experiencia. Así, por lo tanto, las anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, permanecen, a menudo, en una situación no diagnosticada. Los procedimientos de evaluación, son conocidos por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica, y éstos se basan, de una forma típica, en el historial médico, incluyendo, una evaluación adicional, a la utilización de aparatos / dispositivos de diagnóstico (auscultación cardíaca, ECG, ecografía (ecocardiografía), radiografía del tórax (mediante rayos x), diagnóstico mediante imágenes de medicina nuclear (diagnóstico mediante radionucleidos), ventriculografía, exploración por tomografía computada (CT ó TAC), MRI (exploración mediante resonancia magnética), y / o test de ensayo de tensión), angiografía, ultrasonografía, cateterización coronaria). Pueden también llevarse a cabo otros tests de ensayo, de la forma que sea necesaria, con objeto de determinar la causa. Los procedimientos descritos anteriormente, arriba, se aplican de una forma reticente, debido a la limitada sensibilidad para detectar anomalías estructurales y / o funcionales del corazón, las cuales preceden a la LVH (hipertrofia ventricular izquierda), y / o a la insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco. El tratamiento, depende del tipo específico y de la gravedad de las anomalías funcionales y / o estructurales (del corazón), las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca. El tratamiento preventivo,

puede limitarse, antes de la progresión a la LVH y / o al HF (fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca) u otras complicaciones mayores. Como una consecuencia de la diagnosis de las primeras anomalías estructurales en sujetos con hipertensión arterial o diabetes, estos pacientes, los cuales pueden progresar rápidamente a una LVH, necesitan una medicación más intensiva ó adaptación de la medicación, y un seguimiento de control más intensivo.

Se revela así mismo, también, un procedimiento para la adaptación de la terapia a consecuencia de la diagnosis sobre las anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, precediendo, de una forma particular, a la LVH. La consecuencia terapéutica, es un cambio en la medicación antihipertensiva, concediéndose una preferencia a los inhibidores de enzimas de conversión de la angiotensina (ACE), a los bloqueantes de los receptores de la angiotensina II (ARB), a los antagonistas de la aldosterona, a los betabloqueantes versus diuréticos y a los antagonistas del calcio. De una forma correspondientemente en concordancia, se recomienda, de una forma preferible, la administración de inhibidores de enzimas de conversión de la angiotensina (ACE), de bloqueantes de los receptores de la angiotensina II (ARB), y / de antagonistas de la aldosterona, en el caso en el que se diagnostiquen anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca.

Los procedimientos suplementarios / complementarios, al y como éstos se han establecidos anteriormente, arriba, pueden utilizarse para los procedimientos de decisión sobre el tratamiento de los sujetos, de la forma a los que se ha hecho referencia a éstos, anteriormente, arriba, en base a las etapas anteriormente mencionadas. Estos procedimientos, se presentan, posteriormente, más abajo, en el presente documento de solicitud de patente, y éstos permiten decidir cual agente farmacéutico o agentes farmacéuticos, deberían ser tomados, por parte del citado sujeto, o cual terapia debería seguir el sujeto en cuestión.

Se da también a conocer el uso de por lo menos un marcador seleccionado de entre las troponinas cardíacas y variantes de éstas y, de una forma opcional, por lo menos un marcador seleccionado de entre: el GDF-15, ó una variante de éste, y la IGFBP7, ó una variante de ésta, para decidir sobre el tratamiento de las anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden a la insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco, en un sujeto el cual porte factores de riesgo para desarrollar un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, pero el cual no muestra signos de fallo cardíaca o insuficiencia cardíaca.

En una forma de presentación de la presente invención, la troponina cardíaca se selecciona de entre la troponina T, ó una variante ésta, y la troponina I, ó una y variantes de ésta, siendo la troponina cardíaca, de una forma particular, la troponina T o una variante de ésta. En una forma de presentación de la presente invención, se determinan los siguientes marcadores, en combinación: la troponina cardíaca, se selecciona de entre la troponina T ó una variante de ésta, y la troponina I, ó una variante de ésta, siendo, de una forma particular, la troponina cardíaca, la troponina T ó una variante de ésta; el GDF-15 ó una variante de éste; y el IGFBP7 ó una variante de éste.

El término “decidir”, tal y como se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, significa la evaluación o valoración en cuanto al hecho de si cierta medicación o cierto tratamiento, debería administrarse a un sujeto, el cual se haya sometido al test de ensayo en concordancia con la presente invención.

#### Terapia, tratamiento (revelación)

El término “terapia”, tal y como éste se utiliza, en el contexto de la presente invención, abarca a los cambios en el estilo de vida, al régimen dietético, a las intervenciones en el cuerpo, así como a la administración de fármacos apropiados para el tratamiento de un sujeto en concordancia con la presente invención. El sujeto sufre de anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden a la hipertrofia ventricular izquierda y / o al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, o éste está a punto de desarrollar anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, y el sujeto, se encuentra clasificado, de una forma preferible, en la etapa A, según la clasificación de las entidades ACC / AHA. De una forma más preferible, el sujeto, tiene hipertensión arterial, hipertensión sistólica y / o diastólica, obesidad, síndrome metabólico, y / o diabetes mellitus (de una forma preferible diabetes mellitus del tipo 2). En todavía otra forma preferida de presentación, el individuo, sufre de un riesgo reducido, moderado, alto, o muy alto, en concordancia con la tabla de riesgos de la Sociedad Europea de la Hipertensión.

Los agentes farmacéuticos apropiados para el tratamiento de anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, se conocen bien, en el arte especializado de la técnica, pudiéndose ver, a dicho efecto, Heart Disease 2008, 8th Edition, - Insuficiencia cardíaca (fallo cardíaco) 2008, 8ª Edición -, Eds. Braunwald, Elsevier Saunders, capítulo 24 (con respecto al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca), y capítulo 41 (con respecto a la hipertensión). Estos tratamientos, son una parte de la presente invención. De una forma preferible, la administración de tales tipos de tratamiento, tiene como objetivo el tratamiento de los síntomas y de los signos de las anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales se han provocado, y la cual pretende también, como objeto, el prevenir una progresión adicional de las anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia y / que desarrollan el fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca.

Los cambios en el estilo de vida, incluyen el dejar de fumar, a la moderación del consumo de alcohol, al incremento de la actividad física, a la pérdida de peso, a la restricción del sodio (sal), al control del peso y al comer de una forma sana, a la ingesta de aceite de pescado diariamente, y a la restricción de sal.

5 La terapia, puede también incluir a intervenciones. Una intervención preferida, es la consistente en la administración de una medicación con antihipertensivos, con una preferencia especial en cuanto a los inhibidores de enzimas de conversión de la angiotensina (ACE), a los bloqueantes de los receptores de la angiotensina II (ARB), a los antagonistas de la aldosterona, a los betabloqueantes versus diuréticos y a los antagonistas del calcio. En una forma preferida de presentación de la presente invención, la presente invención, proporciona un procedimiento de una adaptación de una terapia, a consecuencia de una diagnosis de anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, tempranas, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca y / o, de una forma preferible, que preceden a la LVH (hipertrofia ventricular izquierda). La consecuencia terapéutica, es la consistente en un cambio de la medicación hipertensiva, con una preferencia de los inhibidores de enzimas de conversión de la angiotensina (ACE), de los bloqueantes de los receptores de la angiotensina II (ARB), de los antagonistas de la aldosterona, de los bloqueantes de los receptores de la angiotensina II (ARB), de los antagonistas de la aldosterona, de los betabloqueantes versus diuréticos y de los antagonistas del calcio.

20 Cuando un nivel de troponina cardíaca o variantes de ésta, de una forma particular, la Troponina T ó una variante ésta, indica el hecho de que, el sujeto, tiene anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden a la LVH (hipertrofia ventricular izquierda) y / o que preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, deben entonces suministrarse uno o más de los siguientes fármacos:

25 Diuréticos, tales como los diuréticos de bucle, la tiazida y los diuréticos semejantes a la tiazida, diuréticos ahorradores de K (potasio), antagonistas de los receptores mineralcorticoides el tipo I, antialdosterona, inhibidores de la anhidrasa carbónica, antagonistas vasopresores,  
 30 Betabloqueantes, tales como el propranolol, el metoprolol, el bisoprolol, el carvedilol, el bucindolol, el nebivolol; los antagonistas del Calcio, tales como las dihidropiridinas, el verapamil, el diltiazem;  
 los agonistas adrenérgicos, tales como la dobutamina, la dopamina, epinefrina, el isoprotenerol, la norepinefrina, la fenilefrina;  
 los agentes inotrópicos positivos, tales como los consistentes en la digoxina, la digitoxina;  
 Los inhibidores de la ACE (enzima de conversión de la angiotensina), tales como los consistentes en el Enalapril, el Captopril, el Ramipril, el Trandolapril;  
 los antagonistas de los receptores de la angiotensina, tales como los consistentes en el Losartan, el Valsartan, el Irbesartan, el Candesartan, el Telmisartan, el Eprosartan;  
 35 los antagonistas de la aldosterona, tales como los consistentes en la Eplerona, la Espironolactona la Canrenona, la Mexrenona, la Prorenona;  
 las estatinas, de una forma particular, la Atorvastatina, la Fluvastatina, la Lovastatina, la Pravastatina, la Rosuvastatina, la Simvastatina;  
 la Hidazalina y el dinitrato de isosorbida.

40 Cuando un nivel de troponina cardíaca o de una variante de ésta, indica el hecho de que, el sujeto, sufre de una etapa temprana de anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca (etapa B, temprana), y que de una forma más preferible, no muestra una LVH (hipertrofia ventricular izquierda, de una forma incluso más preferible, disfunción diastólica sin LVH, deben entonces administrarse uno o más de los siguientes fármacos:

45 Beta bloqueantes, tales como los consistentes en el propranolol, el metoprolol, el bisoprolol, el carvedilol, el bucindolol, el nebivolol;  
 50 agonistas adrenérgicos, tales como los consistentes en la dobutamina, la dopamina, la epinefrina, el isoprotenerol, la norepinefrina, la fenilefrina;  
 los antagonistas de la aldosterona, tales como la Eplerona, la espironolactona, la Canrenona, la Mexrenona, la Prorenona;  
 los agentes terapéuticos preferidos, incluyen a:  
 los inhibidores de la ACE, tales como los consistentes en el Enalapril, el Captopril, el Ramipril, el Trandolapril;  
 55 los antagonistas de los receptores de la angiotensina, tales como los consistentes en el Losartan, el Valsartan, el Irbesartan, el Candesartan, el Telmisartan, el Eprosartan;

Seguimiento de control del tratamiento (revelación)

60 De una forma adicional, se da a conocer un procedimiento para la realización del seguimiento de control del tratamiento de las anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden a la insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco, en un sujeto, en base a la comparación de las concentraciones de por lo menos en la troponina cardíaca o de una variante de ésta, repetidamente determinada, y de una forma opcional, de uno o de más marcadores adicionales distintos de la insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco, repetidamente determinada, con la concentración de este o estos marcador(es), en una muestra de control.

El procedimiento de la presente invención, puede comprender las siguientes etapas: a) la determinación, de una forma repetitiva, dentro de unos determinados intervalos de tiempo, de la concentración de por lo menos una troponina cardíaca o una variante de ésta, b) de una forma opcional, la medición, de una forma repetitiva, en la muestra, de la concentración de uno o más marcadores adicionales distintos de insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco; y c) la comparación de la concentración de esta forma determinada, de los citados marcadores, de la forma que se ha determinado en la etapa a), con su concentración en una muestra de control, y d) la evaluación, en base a las diferencias en las concentraciones determinadas, en uno o en más de los marcadores anteriormente citados, arriba, en cuanto al hecho de si el sujeto, ha experimentado un cambio en su estado patofisiológico.

5 De una forma preferible, la evaluación, se lleva a cabo procediendo a comparar la concentración de este modo determinada, de los citados marcadores, de la forma que se ha determinado en la etapa a) y de una forma opcional, la etapa b), con su concentración en una muestra de control.

15 Así, de este modo, se da a conocer un procedimiento para el seguimiento de control del tratamiento de las anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, en un sujeto, comprendiendo, el procedimiento, las etapas consistentes en

20 a) la determinación, de una forma repetitiva de por lo menos una troponina cardíaca o una variante de ésta, b) de una forma opcional, la medición, en la muestra, de la concentración de uno o más marcadores adicionales distintos de insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco; y c) la evaluación, en cuanto al hecho de si el sujeto, ha experimentado un cambio en su estado patofisiológico, mediante la comparación de la concentración de esta forma determinada, de los citados marcadores, de la forma que se ha determinado en la etapa a), con su concentración en una muestra de control.

25 En una forma preferida de presentación de la presente invención, la determinación de la troponina cardíaca y, de una forma opcional, el uno o más marcadores adicionales distintos del fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, se lleva a cabo, de una forma repetitiva, es decir, por lo menos 2 veces y, de una forma preferible, dentro de determinados intervalos de tiempo o a intervalos de tiempo determinados.

30 De una forma general, el sujeto no debe sufrir de una insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco, es decir que, el paciente, no haya experimentado daños estructurales o funcionales permanentes en su miocardio. De una forma preferible, el sujeto en cuestión, es portador de factores de riesgo para el fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca. Estos conceptos, son conocidos por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica, e incluyen, por ejemplo, a la hipertensión y a la diabetes. Así mismo, también, de una forma preferible, el sujeto, no muestra signos abiertos y / o síntomas de insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco.

35 La concentración citada en la etapa b), puede ser la concentración citada en el presente documento de solicitud de patente, con respecto a la decisión de la terapia a seguir, tomada previamente, o ésta puede ser la concentración determinada antes de que se haya procedido a iniciar la terapia, o ambas.

40 De una forma general, en una forma preferida de presentación de la presente invención, previamente a llevar a cabo el procedimiento de seguimiento de control de la presente invención, se lleva a cabo el procedimiento de decidir sobre la terapia para tratar la hipertrofia ventricular izquierda.

45 Adaptación de la terapia (revelación)

Se revela así mismo, también, un procedimiento para la adaptación de la terapia a consecuencia de la predicción del riesgo de sufrir de fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, en un sujeto al cual se le han diagnosticado anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, de una forma particular, cuando no se evidencia una LVH. En el caso de un riesgo de sufrir insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco, la consecuencia terapéutica, es la consistente en un cambio en la medicación antihipertensiva, concediéndose una preferencia a los inhibidores de enzimas de conversión de la angiotensina (ACE), a los bloqueantes de los receptores de la angiotensina II (ARB), a los antagonistas de la aldosterona, a los betabloqueantes versus diuréticos y a los antagonistas del calcio. Los procedimientos, proporcionan la adaptación de una terapia antihipertensiva de los sujetos los cuales se encuentran en la etapa A y / o en una etapa B temprana de HF (fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca), como consecuencia de la diagnosis de cambios estructurales los cuales preceden a la hipertrofia ventricular izquierda y / o al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, con una preferencia para los inhibidores de enzimas de conversión de la angiotensina (ACE), para los bloqueantes de los receptores de la angiotensina II (ARB), para los antagonistas de la aldosterona, para los betabloqueantes versus diuréticos y para los antagonistas del Calcio. De una forma ventajosa, puede prevenirse la progresión adicional hacia la hipertrofia ventricular izquierda y / o el fallo o insuficiencia cardíaca.

65 La determinación de la concentración de una troponina cardíaca o de una variante de ésta, tal como puede ser el caso, del GDF-15 ó de una variante de ésta, o de la IGFBP7 ó de una variante de ésta, o de cualquier otro péptido o polipéptido al cual se le haga referencia aquí, en esta especificación, se refiere a la medición de la concentración o las concentraciones de una forma preferible, semicuantitativamente o cuantitativamente. La medición puede llevarse

a cabo directamente o indirectamente. La medición directa, se refiere a la medición de las concentraciones o la concentración del péptido o polipéptido, en base a la señal la cual se obtiene a partir del péptido o polipéptido, en sí mismos, y cuya intensidad se correlaciona de una forma directa con el número de moléculas del péptido presente en la muestra. Tal tipo de señal, - a la cual, algunas veces, se le hace referencia como la señal de intensidad -, puede obtenerse por ejemplo, procediendo a medir un valor de la intensidad de una propiedad física o química del péptido o polipéptido. La medición indirecta, incluye la medición de una señal obtenida de un componente secundario (a saber, un componente, el cual, no es el péptido o el polipéptido en sí mismo), o de sistema de lectura exterior biológica, tal como por ejemplo, respuestas celulares susceptibles de poderse medir, ligandos, marcadores, o productos de reacciones enzimáticas.

Se proporcionan, también, procedimientos para el seguimiento de control de la terapia y de la adaptación de la terapia, en un sujeto el cual esté recibiendo la administración de un medicamento seleccionado de entre los inhibidores de ACE, los bloqueantes de los receptores de la angiotensina, y los antagonistas de la aldosterona, o cualquier combinación de los medicamentos anteriormente citados, arriba, en este documento de solicitud de patente, y dado el caso, adicionalmente a cualquier medicamento o combinación de medicamento los cuales sean conocidos para el tratamiento de las enfermedades las cuales se citan en la parte que sigue de este documento. El procedimiento en concordancia con esta forma de presentación, permite, de una forma particular, el tomar una decisión sobre la administración de antagonistas de aldosterona, de una forma opcional, adicionalmente a los inhibidores de ACE (inhibidores de enzimas de conversión de la angiotensina) y bloqueantes de los receptores de la angiotensina y, eventualmente y dado el caso, adicionalmente a cualquier otro medicamento adicional el cual sea conocido para el tratamiento del fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca y / o anomalías estructurales y / o funcionales del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca.

En una forma de presentación de la presente invención, el sujeto, tiene una fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, y de una forma particular, el sujeto se encuentra clasificado en la etapa C del sistema de clasificación establecido por parte de las entidades ACC / AHA. En una forma preferida de presentación, el individuo, sufre de anomalías o anomalías estructurales y / o funcionales del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca.

En concordancia con el estado actual del arte especializado de la técnica, actualmente, se recomienda el tratar pacientes los cuales se encuentren en riesgo de sufrir de fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, con inhibidores de ACE (inhibidores de enzimas de conversión de la angiotensina) o bloqueantes de los receptores de la angiotensina. Esto incluye a pacientes, los cuales se encuentran clasificado en las etapas A y B, según el sistema de clasificación y directrices establecidas por parte de las entidades ACC / AHA.

Empezando por la etapa C (la cual incluye a los pacientes con enfermedades estructurales del corazón, los cuales han tenido previamente, o los cuales tienen en la actualidad, síntomas de fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca), se recomiendan diuréticos los cuales incluyen a los antagonistas de la aldosterona, en pacientes seleccionados en concordancia con las directrices establecidas por parte de las entidades ACC / AHA. Los pacientes seleccionados, incluyen a aquellos con una insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco, moderado o grave, y de los cuales se tiene una evidencia de descompensación reciente (véanse, a dicho efecto, las directrices establecidas por parte de las entidades ACC / AHA)

Se aprecia el hecho de que, el efecto de los inhibidores de ACE, así como de los bloqueantes de los receptores de la angiotensina, se ve afectado por parte de los polimorfismos funcionales (véase, a dicho efecto, McNamara, Heart Failure Clin 6 (2010), páginas 35-43, de una forma particular, la Tabla 1). Se ha mostrado el hecho de que, la prevalencia del escape o fuga de la aldosterona, en los inhibidores de ACE, es de la mayor magnitud, en el genotipo DD de la ACC (véase, a dicho efecto, Mc Namara et al, página 39), dando soporte a los argumentos para el uso de los antagonistas de la aldosterona.

La formación de colágeno en el tejido cardíaco, viene precedida por la inflamación. Se conoce el hecho de que, la inflamación, se encuentra presente, en los pacientes afectados de fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, mediante la activación del sistema renina – angiotensina - aldosterona (RAAS), dando soporte al uso de los antagonistas de la aldosterona en el fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca. Previamente, se ha mostrado el hecho de que el antagonista de aldosterona consistente en la eplerona, reduce la formación de colágeno en pacientes afectados de fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, mediante los niveles de PIIINP (véase, a dicho efecto, G. Mak et al, JACC volumen 54, n° 18, 2009, páginas 1674 - 1682, de una forma particular la Figura 2). Este hecho, viene soportado mediante los estudios los cuales se están efectuando en la actualidad, para someter a tests de ensayo el uso de los antagonistas de la aldosterona, en los pacientes clasificados en la clase II, según el sistema de clasificación de la NYHA (New York Heart Association – [Asociación del corazón de la ciudad de New York])-(véase, a dicho efecto, Mc Murray NEJM 362, 228 - 238, 2010, de una forma particular, la página 236, "Areas of uncertainty" [Áreas de incertidumbre]). Esto es no obstante consistente con la revisión recientemente efectuada, la cual indica el hecho de que, la aldosterona, fomenta la síntesis del colágeno en el corazón, y fomenta la remodelación cardíaca maladaptativa (véase, a dicho efecto, KIM Y.S., Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine, - Opciones actuales de tratamiento en la medicina cardiovascular -, 11, 455 - 466, 2009, de una forma particular, la página 462, "ARAs").

Se ha encontrado, por parte de los presentes inventores, el hecho de que, la troponinas cardíacas o variantes de éstas, de una forma preferible, la troponina T ó una variante de ésta, o la troponina I ó una variante de ésta, de una forma particular, la troponina T ó una variante de ésta, y la GDF-15 ó una variante de ésta, y, de una forma opcional, un péptido natriurético seleccionado de entre los péptidos natriuréticos del tipo ANP y del tipo BNP y variantes de éstos, de una forma preferible, del tipo BNP ó una variante de éste, o del tipo NT-proBNP ó una variante de éste, de una forma particular, del tipo NT-proBNP ó una variante de éste, proporcionan una relevante información sobre la eficacia del tratamiento de los sujetos anteriormente mencionados, arriba. Por otro lado, estos sujetos, son aquellos los cuales tienen un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, de una forma particular, aquellos sujetos los cuales se encuentran clasificados en la etapa C, según el sistema de clasificación establecido por las entidades ACC / AHA. Por otro lado, los sujetos, tienen factores de riesgo de sufrir de un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca y, éstos, se encuentran clasificados, de una forma preferible, en la etapa A, según el sistema de clasificación establecido por las entidades ACC / AHA, ó éstos sufren de anomalías estructurales y / o funcionales del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca y se encuentran clasificados, de una forma preferible, en la etapa B, según el sistema de clasificación establecido por las entidades ACC / AHA.

De una forma particular, se procedió a determinar las cantidades de GDF-15, de NT-proBNP, y de troponina T, en 97 pacientes los cuales sufrían de insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco abierto. Todos los pacientes, se estaban tratando con una terapia a base de betabloqueantes, así como también a base de un inhibidor de la ACE, tratándose, 59 pacientes, con antagonistas de la aldosterona y, 38 pacientes, no recibían tratamiento con antagonistas de la aldosterona. Después de haber procedido a la determinación de las cantidades de los marcadores anteriormente mencionados, arriba, se procedió a formar los factores de relación de NT-proBNP y GDF-15, y los factores de relación de Troponina T y GDF-15. De una forma interesante, se encontró el hecho de que, los factores de relación en el grupo tratado con los antagonistas de la aldosterona, eran mayores que los factores de relación correspondientes al grupo de pacientes no tratados con los antagonistas de la aldosterona. Así, por lo tanto, la determinación del GDF-15, en combinación con un péptido natriurético o una Troponina cardíaca, debe permitir el hecho de tomar decisiones, en cuanto a la adaptación de la terapia, en los pacientes los cuales se estén tratando con un inhibidor de la ACE, un antagonista de los receptores de la angiotensina, o antagonistas de la aldosterona (o combinaciones de entre éstos). De una forma particular, dicha determinación, deberá permitir la toma de decisiones en cuanto a lo referente a la adaptación de la terapia, en los pacientes tratados con un inhibidor de la ACE. Los medicamentos anteriormente mencionados, arriba, de una forma particular, los inhibidores de la ACE, algunas veces, resultan ser menos efectivos, dando como resultado un nivel de inflamación incrementada. En este caso, sería de utilidad una terapia de adaptación con antagonistas de la aldosterona, de la forma la forma que se describe más abajo, a continuación, en este documento, puesto que, los antagonistas de la aldosterona, permiten la reducción del nivel de inflamación. Los procedimientos que se describen aquí, en este documento, permiten la identificación de los sujetos los cuales podrían beneficiarse de una terapia de adaptación.

Mientras que, los inhibidores de la ACE y los bloqueantes de los receptores de la angiotensina (ARBs), han mostrado ser efectivos en amplios ensayos aleatorios, no existe, en la actualidad, ningún procedimiento disponible para diagnosticar la efectividad de estos fármacos, en el paciente individual. Esto es, como contraste a la aplicación de estos fármacos, en pacientes con enfermedad renal, en donde, la disminución de la albúmina urinaria, puede utilizarse para verificar el éxito del tratamiento. Así, de este modo, el procedimiento descrito, ofrece, por primera vez, un procedimiento para la diagnosis del fallo o fracaso de un tratamiento, y proporciona una guía u orientación para un tratamiento mejorado, mediante la utilización de inhibidores de la aldosterona, o en los fármacos futuros, los cuales inhiban la síntesis de la aldosterona.

Se podría hacer un seguimiento de control, de una medicación la cual se ha iniciado en un sujeto en concordancia con la presente invención (es decir, se puede evaluar el hecho de si, la medicación, es efectiva).

Podría tomarse una decisión sobre la adaptación del medicamento, de una forma preferible, en concordancia con los resultados del seguimiento de control de la medicación. En una forma particularmente preferida de presentación de la presente invención, se procede a decidir el hecho en cuanto a lo referente a si es apropiada la administración de un antagonista de la aldosterona. Podría así mismo concebirse el hecho de administrar uno o más inhibidores de la aldosterona sintética, pudiéndose ver, a dicho efecto, Roumen L. et al J Medical Chemistry, - Química médica -, 2010, 53 1712 -25.

Se da también a conocer un procedimiento para el seguimiento de control de una medicación, la cual se haya iniciado, en un sujeto que sufra de fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca o de etapas las cuales preceden a la hipertrofia ventricular izquierda y / o las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, incluyendo a los factores de riesgo para el fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, en base a la comparación de las concentraciones de por lo menos una troponina cardíaca o una variante de ésta, y de una forma opcional, de uno o de más marcadores adicionales distintos del fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, con la concentración de este marcador o estos marcadores, en una muestra de control.

El procedimiento, puede comprender las siguientes etapas: a) la medición, en una muestra obtenida de un sujeto, de la concentración de por lo menos una troponina cardíaca o una variante de ésta, b) la medición, en una muestra, de la concentración de GDF-15 ó una variante de éste, c) el seguimiento de control de la medicación, procediendo a

comparar las concentraciones de esta forma determinadas, con una cantidad de referencia, tal como, por ejemplo, en una muestra de control.

5 De una forma preferible, la evaluación, se lleva a cabo procediendo a comparar las concentraciones de este modo determinadas, con una cantidad de referencia.

10 De una forma correspondientemente en concordancia, se da a conocer un procedimiento para la realización de un seguimiento de control de la medicación a la cual se le está sometiendo a un sujeto (paciente), el cual sufra de fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, o de etapas las cuales preceden a la hipertrofia ventricular izquierda y / o fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, incluyendo a los factores de riesgo para el fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, comprendiendo, el procedimiento, las etapas consistentes en

15 a) la medición, en un muestra de sangre, de suero o de plasma, obtenida de un sujeto, de la concentración de por lo menos una troponina cardíaca o una variante de ésta y / o de un péptido natriurético o una variante de éste,  
 b) la medición, en una muestra, de la concentración de GDF-15 ó una variante de éste,  
 c) el seguimiento de control de la medicación, procediendo a comparar las concentraciones de esta forma determinadas, con una cantidad de referencia.

20 Se da también a conocer un procedimiento para tomar una decisión sobre la adaptación de una medicación, la cual se haya iniciado, en un sujeto que sufra de fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca o de etapas las cuales preceden a la hipertrofia ventricular izquierda y / o las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, incluyendo a los factores de riesgo para el fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, en base a la comparación de las concentraciones de por lo menos una troponina cardíaca o una variante de ésta, y de una forma opcional, de uno o de más marcadores adicionales distintos del fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, con la concentración de este marcador o  
 25 estos marcadores, en una muestra de control.

El procedimiento, puede comprender las siguientes etapas: a) la medición, en un muestra de sangre, de suero o e plasma, obtenida de un sujeto, de las concentraciones de por lo menos una troponina cardíaca o una variante de ésta, b) la medición, de una forma repetitiva, en una muestra, de la concentración de GDF-15 ó una variante de éste,  
 30 c) la decisión sobre la adaptación de la medicación, mediante la comparación de las concentraciones de esta forma determinadas, con una cantidad de referencia.

De una forma preferible, la decisión, se lleva a cabo procediendo a comparar las concentraciones de este modo determinadas, con una cantidad de referencia.

35 De una forma correspondientemente en concordancia, se da también a conocer un procedimiento para tomar la decisión sobre la adaptación de una medicación, en un sujeto (paciente), el cual se esté sometiendo a dicha medicación y el cual sufra de fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, o de etapas las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, comprendiendo, el procedimiento, las etapas consistentes en

40 a) la medición, en un muestra de sangre, de suero o de plasma, obtenida de un sujeto, de la concentración de por lo menos una troponina cardíaca o una variante de ésta y / o de un péptido natriurético o una variante de éste,  
 b) la medición, en una muestra, de la concentración de GDF-15 ó una variante de éste,  
 45 c) la decisión sobre la adaptación de la medicación, procediendo a comparar las concentraciones de esta forma determinadas, con una cantidad de referencia.

La determinación de la troponina cardíaca y, de una forma opcional, de uno o de más marcadores adicionales distintos del fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, se lleva a cabo de un forma repetitiva, es decir, por lo menos 2 veces y, de una forma preferible, dentro de un de determinando intervalo de tiempo o a determinados intervalos de  
 50 tiempo.

Una definición del término "sujeto", se ha dado ya, en cualquier otro lugar, en este documento de solicitud de patente. La definición, se aplica de una forma correspondientemente en concordancia. De una forma preferible, el sujeto en cuestión, en el contexto del procedimiento para la toma de decisiones en cuanto a lo referente sobre la adaptación de una medicación y, el sujeto en cuestión, en el contexto de un procedimiento para la realización de un seguimiento de control de una medicación (ambos procedimientos, basados en la determinación de la cantidad de GDF-15, en combinación con un péptido natriurético y una Troponina cardíaca), de una forma preferible, no han tenido que exhibir una síndrome coronario agudo durante un transcurso de tiempo correspondiente a por lo menos las 2 últimas semanas o, de una forma más preferible, no han tenido que exhibirlo durante un transcurso de tiempo correspondiente a por lo menos las 4 últimas semanas, antes de haberse procedido a obtener la muestra para llevar a cabo el procedimiento. Así mismo, también, y de una forma preferible, el sujeto, no debe sufrir de una inflamación aguda, no debiendo sufrir, de una forma particular, de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS – [del inglés, systemic inflammatory syndrome] -), en el momento, en cual, se haya obtenido la muestra para llevar a cabo el procedimiento en cuestión.

65

De una forma preferible, la medicación, se selecciona de entre los inhibidores de la ACE (inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina). De una forma particular, la medicación, es la consistente en un inhibidor de la ACE.

5 Los ejemplos para esta clase de fármacos, son los siguientes:

Los inhibidores de la ACE: el Enalapril, el Captopril, el Ramipril, el Trandolapril; prefiriéndose el Enalapril.

Los antagonistas de los receptores de la angiotensina: el Losartan, el Valsartan, el Irbesartan, el Candesartan, el Telmisartan, el Eprosartan; prefiriéndose el Losartan.

10 Los antagonistas de la aldosterona: la Eplerenona, la Espironolactona, la Canrenona, la Mexrenona, la Prorenona, de una forma preferible, la Espironolactona y, de una forma más preferible, la Eplerenona;

15 Tal y como se ha descrito anteriormente, arriba, las recomendaciones para los inhibidores de ACE, en las etapas A y B, sugieren el hecho de la necesidad de llevar a cabo un tratamiento antiinflamatorio, sin embargo, no obstante, debido al hecho de los polimorfismos, esto parece no ser efectivo en todos los casos. Los antagonistas de la aldosterona, se consideran como siendo de utilidad, así mismo, también, en los pacientes los cuales pertenecen a las etapas A y B de la clasificación establecida por parte de las entidades ACC / AHA, de una forma preferible, en los casos en donde, los inhibidores de la ACE y los bloqueantes de los receptores de la angiotensina, no son efectivos.

20 La falta de efectividad de los inhibidores de la ACE y de los bloqueantes de los receptores de la angiotensina, pueden ser identificados mediante el procedimiento de la presente invención. Esto se aplica, por otro lado, para los sujetos los cuales no estén sufriendo de fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, pero los cuales, no obstante, sean portadores de factores de riesgo para desarrollar un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, de una forma preferible, los sujetos los cuales se encuentren clasificados en la etapa A (según la clasificación establecida por parte de las entidades ACC / AHA); por otro lado, el procedimiento, se aplica a los sujetos los cuales sufran de anomalías o anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, de una forma preferible, los sujetos los cuales se encuentren clasificados en la etapa B, según la anteriormente mencionada clasificación de las entidades ACC / AHA. El procedimiento de la presente invención, se presta en sí mismo, también, así mismo, para los sujetos los cuales tienen un daño estructural no reversible en el corazón (es decir, un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca), de una forma preferible, los sujetos clasificados en la etapa C (según la anteriormente mencionada clasificación de las entidades ACC / AHA).

35 En el contexto de la presente invención, la efectividad del tratamiento, con un medicamento procedente del grupo consistente en los inhibidores de la ACE, los bloqueantes de los receptores de la angiotensina, y los antagonistas de la aldosterona, se evalúa mediante las concentraciones de la troponina cardíaca y variantes de ésta, de una forma preferible, mediante las concentraciones de la troponina T ó una variante de ésta, o mediante las concentraciones de la troponina I ó una variante de ésta, de una forma particular, mediante las concentraciones de la troponina T ó una variante de ésta, en conexión con las concentraciones del GDF-15 ó una variante de éste. En una forma adicional de presentación de la presente invención, la efectividad del tratamiento, se evalúa mediante las concentraciones de un péptido natriurético, de una forma preferible, del BPN ó del NT-proBNP, de una forma particular, del NT-proBNP, en conexión con las concentraciones del GDF-15.

45 Tal y como resultará claro a raíz de las explicaciones facilitadas anteriormente, arriba, unas concentraciones incrementadas de una troponina cardíaca, en un sujeto, indican el hecho de que, el sujeto en cuestión, o bien sufre de anomalías o anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden a un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, o bien éste se encuentra ya sufriendo de un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca. Unas concentraciones incrementadas de una troponina cardíaca, pueden también indicar, así mismo, el hecho de que, el sujeto, sufre de una enfermedad de las arterias coronarias; tal y como es conocido, por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica, aquí, las concentraciones de troponina cardíaca, pueden encontrarse incrementadas, con respecto a los individuos sanos.

55 Unas concentraciones incrementadas de un péptido natriurético, en un sujeto, indican el hecho de que, el sujeto en cuestión, o bien sufre de anomalías o anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden a un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, o bien éste se encuentra ya sufriendo de un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca. Unas concentraciones incrementadas de un péptido natriurético, pueden también indicar, así mismo, el hecho de que, el sujeto, sufre de una enfermedad de las arterias coronarias; tal y como es conocido, por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica, aquí, en este caso, las concentraciones de un péptido natriurético, pueden encontrarse incrementadas, con respecto a los individuos sanos.

60 Resultará también claro, así mismo, a raíz de las explicaciones facilitadas anteriormente, arriba, el hecho de que, unas concentraciones incrementadas del GDF-15, en un sujeto, no solamente son indicativas del hecho de que, el sujeto en cuestión, sufre de un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, sino que, adicionalmente, además, indican el hecho de que está aconteciendo un proceso inflamatorio, en el miocardio del individuo en cuestión. Así, de este modo, de una forma correspondientemente en concordancia, si la concentración de GDF-15, no se encuentra incrementada, ó únicamente se encuentra ligeramente incrementada, con respecto a los individuos sanos, este hecho es indicativo de que no está aconteciendo ningún proceso inflamatorio en el miocardio, o bien que solamente

están aconteciendo un reducido número de procesos inflamatorios, en el miocardio. Por el contrario, unas concentraciones incrementadas o altamente incrementadas de GDF-15, ó una variante de ésta, en el sujeto, muestran el hecho de que está aconteciendo un proceso inflamatorio en el miocardio del individuo.

5 La persona experta en el arte especializado de la técnica, tiene la capacidad de completar la información necesaria para el realizar el seguimiento de control de la terapia y / o la adaptación de la terapia, a partir de los valores respectivos de la troponina cardíaca o una variante de ésta y de las concentraciones de GDF-15 y variantes de éste. Así, por ejemplo, una concentración únicamente ligeramente incrementada (con respecto a la de los individuos sanos) de una troponina cardíaca o una variante de ésta, de forma preferible, de la troponina T ó una variante de ésta, o de la troponina I ó una variante de ésta, de una forma particular, de la troponina T ó una variante de ésta, en conexión con una concentración incrementada, o incluso altamente incrementada del GDF-15, ó una variante de éste, indica el hecho de que, el sujeto en cuestión, no sufre de una insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco, pero que, en su miocardio, están aconteciendo un gran número de procesos inflamatorios, apuntando a un peligro del desarrollo de un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca y al hecho de que, la adaptación de la terapia, no es efectiva, siendo entonces recomendable una adaptación (para las aclaraciones o explicaciones de la adaptación de la terapia, véase en cualquier otro lugar, aquí, en este documento de solicitud de patente). De una forma correspondientemente en concordancia, un nivel incrementado (o altamente incrementado) de GDF-15, en combinación con un nivel ligeramente incrementado de una troponina cardíaca, indica el hecho de que debe adaptarse la terapia, de una forma particular, la terapia con un inhibidor de la ACE.

20 Por otro lado, una concentración altamente incrementada (con respecto a los individuos sanos) de una troponina cardíaca o una variante de ésta, de forma preferible, de la troponina T ó una variante de ésta, o de la troponina I ó una variante de ésta, de una forma particular, de la troponina T ó una variante de ésta, en conexión con una concentración únicamente ligeramente incrementada del GDF-15, ó una variante de éste, indica el hecho de que, el sujeto en cuestión, sufre de una insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco, pero que, los procesos inflamatorios (en su miocardio) son moderados y que, la medicación, es efectiva y que no es necesaria ninguna adaptación. De una forma correspondientemente en concordancia, un nivel altamente incrementado de Troponina cardíaca, en combinación con un nivel ligeramente incrementado de GDF-15, indica el hecho de que, la terapia, de una forma particular, la terapia con un inhibidor de la ACE, no es necesaria, y así de este modo, que puede continuarse con la terapia establecida.

La persona experta en el arte especializado de la técnica, está al corriente de la existencia de las varias constelaciones intermedias de las concentraciones de los marcadores anteriormente citados, arriba, indicando varios grados de eficacia, en cuanto a lo referente a la administración de los medicamentos.

35 En una forma preferida de presentación de la presente invención, se forma el factor de relación o cociente troponina cardíaca / GDF-15, en donde, la troponina cardíaca es, de una forma preferible, la troponina T ó la troponina I, siendo ésta, de una forma particular, la troponina T. Mediante ello, a menudo, se obtiene una información más profunda, en cuanto a lo referente al tratamiento del respectivo sujeto o paciente. De una forma general, un alto factor de relación o cociente de troponina cardíaca / GDF-15, es a menudo indicativo de una apropiada medicación, la cual suprime el proceso inflamatorio. De una forma correspondientemente en concordancia, un alto factor de relación o cociente de la troponina cardíaca con respecto al GDF-15, indica el hecho de que no es necesaria la adaptación de la terapia y, así, de este modo, de que se puede continuar con la terapia establecida. Así mismo, también, y de una forma correspondientemente en concordancia, un reducido factor de relación o cociente de troponina cardíaca con respecto al GDF-15, indica el hecho de que, la terapia, debe adaptarse.

50 En una forma preferida de presentación del procedimiento anteriormente mencionado, arriba, se forma el factor de relación o cociente de la cantidad de troponina cardíaca con respecto a la cantidad de GDF-15, y éste se compara con el factor de relación o cociente de referencia, de la cantidad de troponina cardíaca con respecto a la cantidad de GDF-15. De una forma preferible, el factor de relación o cociente de referencia, se deriva de un sujeto para el cual no es necesaria la adaptación de la terapia, o de un sujeto para el cual debe adaptarse la terapia (y así, de este modo, de un sujeto el cual se beneficiaría de la adaptación de la terapia).

55 De una forma preferible, un factor de relación o cociente incrementado de la cantidad de troponina cardíaca, con respecto a la cantidad de GDF-15, en la muestra procedente de un sujeto o paciente a ser sometido a test de ensayo, si éste se compara con el factor de relación o cociente de referencia, indica el hecho de que no es necesaria una adaptación de la terapia, y así, de este modo, que puede continuarse con la terapia establecida (y así, de este modo, que la terapia, no debe cambiarse), mientras que, un factor de relación o cociente disminuido de la cantidad de una troponina cardíaca, con respecto a la cantidad de GDF-15, en la muestra procedente del sujeto o paciente a ser sometido a test de ensayo, si éste se compara con el factor de relación o cociente de referencia, indica el hecho de que, la terapia, debe adaptarse. Los factores de relación o cocientes preferidos, se mencionan abajo, a continuación, en este documento de solicitud de patente.

65 En una forma de presentación todavía más preferida (del procedimiento anteriormente mencionado), el factor de relación o cociente de troponina cardíaca / GDF-15, anteriormente mencionado, arriba, se utiliza conjuntamente con las concentraciones individuales.

De una forma general, un factor de relación de troponina T / GDF -15 correspondiente a un valor  $\geq$  (igual o mayor de) aproximadamente 0,01, de una forma preferible, de aproximadamente 0,017, es indicativo de hecho de que, la medicación, es apropiada, y que ésta no debería cambiarse. Por el contrario, un factor de relación de troponina T / GDF -15 correspondiente a un valor  $<$  (inferior a) aproximadamente 0,01, de una forma preferible, de aproximadamente 0,005, es indicativo de hecho de que, la medicación, no es apropiada, y que ésta debería adaptarse.

En una forma adicional de presentación, se forma el factor de relación o cociente péptido natriurético / GDF-15. El péptido natriurético, de una forma preferible, es un péptido natriurético del tipo BNP, ó un péptido natriurético del tipo ANP, tratándose, de una forma todavía más preferible, del BNP ó del NT-proBNP, de una forma particular, del NT-proBNP.

En una forma adicionalmente preferida de presentación del procedimiento anteriormente mencionado, arriba, se forma el factor de relación o cociente del péptido natriurético, con respecto a la cantidad de GDF-15, y éste se compara con el factor de relación o cociente de referencia, de la cantidad de péptido natriurético con respecto a la cantidad de GDF-15. De una forma preferible, el factor de relación o cociente de referencia, se deriva de un sujeto para el cual no es necesaria la adaptación de la terapia, o de un sujeto para el cual debe adaptarse la terapia (y así, de este modo, de un sujeto el cual se beneficiaría de la adaptación de la terapia).

De una forma preferible, un factor de relación o cociente incrementado de la cantidad de péptido natriurético, con respecto a la cantidad de GDF-15, en la muestra procedente de un sujeto o paciente a ser sometido a test de ensayo, si éste se compara con el factor de relación o cociente de referencia, indica el hecho de no es necesaria una adaptación de la terapia, y así, de este modo, que puede continuarse con la terapia establecida (y así, de este modo, que la terapia, no debe cambiarse), mientras que, un factor de relación o cociente disminuido de la cantidad de un péptido natriurético, con respecto a la cantidad de GDF-15, en la muestra procedente del sujeto o paciente a ser sometido a test de ensayo, si éste se compara con el factor de relación o cociente de referencia, indica el hecho de que, la terapia, debe adaptarse. Los factores de relación o cocientes preferidos, se mencionan abajo, a continuación, en este documento de solicitud de patente.

De una forma general, un factor de relación de NT-proBNP / GDF-15 correspondiente a un valor  $\geq$  (igual o mayor de) aproximadamente 0,8, de una forma preferible, de aproximadamente 1,9, es indicativo de hecho de que, la medicación, es apropiada, y que ésta no debería cambiarse. Por el contrario, un factor de relación de NT-proBNP / GDF-15 correspondiente a un valor  $<$  (inferior a) aproximadamente 0,7 de una forma preferible, de aproximadamente 0,4, es indicativo de hecho de que, la medicación, no es apropiada, y que ésta debería adaptarse.

En el contexto del procedimiento del seguimiento de control de una medicación, en un sujeto (paciente), el cual se esté sometiendo a dicha medicación, y el cual sufra de fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, o etapas las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, incluyendo los factores de riesgo en cuanto al hecho de sufrir de fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, se aplica lo siguiente:

De una forma preferible, se procede a formar el factor de relación o cociente troponina / GDF-15, siendo, la troponina cardíaca, de una forma preferible, la troponina T ó la troponina I, de una forma particular, la troponina T. Procediendo de este modo, puede entonces obtenerse, a menudo, un información más profunda con respecto al tratamiento del respectivo sujeto o paciente. De una forma general, un alto valor del factor de relación o cociente de troponina cardíaca / GDF 15, es a menudo indicativo del hecho de que, se está procediendo a una apropiada medicación, la cual suprime los procesos inflamatorios. De una forma correspondientemente en concordancia, un alto valor del factor de relación o cociente de la cantidad de una troponina cardíaca con respecto a la cantidad de GDF, indica, de una forma preferible, el hecho de que, la terapia, es la apropiada y, así, de este modo, que puede continuarse con la terapia en cuestión. De una forma correspondientemente en concordancia, un bajo valor del factor de relación o cociente de la cantidad de una troponina cardíaca con respecto a la cantidad de GDF, indica el hecho de que, la terapia, no es la apropiada.

En una forma preferida de presentación del procedimiento anteriormente mencionado, arriba, se procede a formar el factor de relación o cociente de la cantidad de una troponina cardíaca con respecto a la cantidad del GDF-15, y éste se compara con un factor de relación o cociente de referencia de la cantidad de una troponina cardíaca con la cantidad de GDF-15. De una forma preferible, el factor de de relación o cociente, se deriva de la un sujeto, para el cual la terapia es apropiada, o de un sujeto, para el cual la terapia no es apropiada.

De una forma preferible, un factor de relación o cociente incrementado, de la cantidad de una troponina cardíaca con respecto a la cantidad de GDF-15, en la muestra, procedente del sujeto o paciente, a ser sometido a test de ensayo, si se compara con el factor de relación o cociente de referencia, indica el hecho de que, la terapia, es apropiada (y así, de este modo, que la terapia no debe cambiarse), mientras que, un factor de relación o cociente disminuido, de la cantidad de una troponina cardíaca con respecto a la cantidad de GDF-15, en la muestra, procedente del sujeto o paciente, a ser sometido a test de ensayo, si se compara con el factor de relación o cociente de referencia, indica el

hecho de que, la terapia, no es apropiada. De una forma preferible, los factores de relación o cocientes de referencia, se mencionan abajo, a continuación.

5 En una forma de presentación todavía más preferida del procedimiento en concordancia con la presente invención, el factor de relación o cociente troponina cardíaca / GDF-15, anteriormente mencionado, arriba, se utiliza en conexión con las concentraciones individuales.

10 De una forma general, un factor de relación o cociente de troponina T / GDF-15 correspondiente a un valor  $\geq$  (igual o mayor de) aproximadamente 0,01, de una forma preferible, de aproximadamente 0,017, es indicativo de hecho de que, la medicación, es apropiada. Por el contrario, un factor de relación de troponina cardíaca / GDF-15 correspondiente a un valor  $<$  (inferior a) aproximadamente 0,01, de una forma preferible, de aproximadamente 0,005, es indicativo de hecho de que, la medicación, no es apropiada.

15 En una forma adicional de presentación, se forma el factor de relación o cociente péptido natriurético / GDF-15. El péptido natriurético, de una forma preferible, es un péptido natriurético del tipo BNP, ó un péptido natriurético del tipo ANP, tratándose, de una forma aún más preferible, del BNP ó del NT-proBNP, de una forma particular, del NT-proBNP.

20 En una forma adicionalmente preferida de presentación del procedimiento anteriormente mencionado, arriba, se forma el factor de relación o cociente del péptido natriurético, con respecto a la cantidad de GDF-15, y éste se compara con el factor de relación o cociente de referencia, de la cantidad de péptido natriurético con respecto a la cantidad de GDF-15. De una forma preferible, el factor de relación o cociente de referencia, se deriva de un sujeto para el cual la terapia es apropiada, o de un sujeto para el cual la terapia no es apropiada.

25 De una forma preferible, un valor del factor de relación o cociente incrementado de la cantidad de péptido natriurético, con respecto a la cantidad de GDF-15, en la muestra procedente de un sujeto o paciente a ser sometido a test de ensayo, si éste se compara con el factor de relación o cociente de referencia, indica el hecho de que, la terapia, es apropiada, mientras que, un valor del factor de relación o cociente disminuido de la cantidad de un péptido natriurético, con respecto a la cantidad de GDF-15, en la muestra procedente del sujeto o paciente a ser sometido a test de ensayo, si éste se compara con el factor de relación o cociente de referencia, indica el hecho de que, la terapia, no es apropiada. Los factores de relación o cocientes preferidos, se mencionan abajo, a continuación, en este documento de solicitud de patente.

35 De una forma general, un factor de relación de NT-proBNP / GDF-15 correspondiente a un valor  $\geq$  (igual o mayor de) aproximadamente 0,8, de una forma preferible, de aproximadamente 1,9, es indicativo de hecho de que, la medicación, es apropiada. Por el contrario, un factor de relación de NT-proBNP / GDF-15 correspondiente a un valor  $<$  (inferior a) aproximadamente 0,7 de una forma preferible, de aproximadamente 0,4, es indicativo de hecho de que, la medicación, no es apropiada.

40 Debe entenderse el hecho de que, los sujetos o pacientes (los cuales sufran de bien ya sea un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, de una forma preferible, los cuales se encuentren clasificados en la etapa C de la clasificación establecida por las entidades ACC / AHA; o bien, los cuales tengan factores de riesgo para un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca y / o anomalías o anormalidades del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, los cuales, se una forma preferible, se encuentren clasificados en la etapa A ó la etapa B, según la clasificación establecida por las entidades ACC / AHA) se encuentra ya recibiendo una medicación para el tratamiento de los estados o trastornos anteriormente mencionados, arriba, de una forma general, una medicación seleccionada de entre los inhibidores de la ACE, los bloquantas de los receptores de angiotensina y los antagonistas de la aldosterona. En una forma de presentación incluso más preferida del procedimiento de la presente invención, el sujeto o paciente, no recibe una administración de antagonista de la aldosterona.

50 De una forma correspondientemente en concordancia, la adaptación de la terapia, de una forma preferible, se selecciona de entre: i) la administración de un antagonista de la aldosterona, ii) el aumento de la concentración (de una forma particular, de la dosificación) del antagonista de la aldosterona, y iii) la administración de una antagonista de la aldosterona diferente o adicional. De una forma preferible, i), se recomienda si el sujeto o paciente, no ha recibido antagonistas de la aldosterona, previamente a llevar a cabo el procedimiento (es decir, antes de que se haya obtenido la muestra). De una forma preferible, ii) ó iii), se recomienda, si el sujeto o paciente, ha recibido antagonistas de la aldosterona, previamente a llevar a cabo el procedimiento (es decir, antes de que se haya obtenido la muestra).

60 En el caso en el que, la concentraciones del GDF-15 ó de una variante de éste, en el individuo, muestren el hecho de que, los procesos inflamatorios, son predominantes, de una forma particular, en consideración de las concentraciones de una troponina cardíaca, en el individuo que muestre un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, o etapas las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, debería adaptarse la medicación. De una forma preferible, debería iniciarse la administración de un antagonista de la aldosterona.

65

En el caso en el que, las concentraciones del GDF-15 ó de una variante de éste, en el individuo, muestren el hecho de que, los procesos inflamatorios, son predominantes, de una forma particular, en consideración de las concentraciones de una troponina cardíaca, en el individuo que muestre un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, o etapas las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, debería adaptarse la medicación. De una forma preferible, debería iniciarse la administración de un antagonista de la aldosterona.

En el caso en el que, las concentraciones de una troponina cardíaca ó de una variante de ésta, en el individuo, muestren el hecho de que, el individuo, sufre de fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca y de etapas las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, de una forma particular, en consideración de las concentraciones del GDF-15 ó de una variante de éste, en el individuo que muestra procesos inflamatorios, o no, la medicación, debería adaptarse, si la concentración del GDF-15, muestra el hecho de que, los procesos inflamatorios, son predominantes, y la medicación, no debería adaptarse, si las concentraciones de GDF-15, no se encuentran incrementadas ó únicamente ligeramente incrementadas, con respecto a los individuos sanos, indicando el hecho de que, los procesos inflamatorios, no existen, o éstos no son predominantes.

Se cree que, la síntesis del colágeno, en el corazón, es una razón para una disfunción diastólica, ya que, el ventrículo izquierdo, se convierte en más rígido, como consecuencia de la deposición de colágeno entre las células. Resulta, a raíz de ello, una capacidad de llenado dañada o deteriorada. Así, por lo tanto, los antagonistas de la aldosterona, parecen ser apropiados, de una forma particular, para individuos los cuales se encuentran en riesgo de sufrir de una disfunción diastólica, o los cuales están a punto de desarrollar una disfunción diastólica, o los cuales sufran de una disfunción diastólica, la cual pueda empeorar.

En el contexto de la presente forma de presentación del procedimiento de la presente invención, los términos “disminuido(s)” o “aumentado(s)”, se refiere a los valores medios, en un sujeto sano. Estos valores, son conocidos, por parte de aquellas personas expertas en el arte especializado de la técnica, y éstos son como sigue: de aproximadamente 2,0 pg / ml ó de aproximadamente 3 pg / ml, para la troponina T (o de aproximadamente 0,00 pg / ml, tomando en consideración la sensibilidad al test de ensayo de aproximadamente 2,0), ó aproximadamente 680 pg / ml, de una forma preferible, de aproximadamente 580 pg / ml, de una forma particular, de aproximadamente 500 pg / ml, para el GDF-15; ó de aproximadamente 68 pg / ml, ó de aproximadamente, de una forma preferible, de aproximadamente 37 pg / ml, de una forma particular, de aproximadamente 18 pg / ml, para el NT-proBNP.

Tal y como es conocido por parte de aquellas personas expertas en el arte especializado de la técnica, los valores medios de promedio, del NT-ProBNP, en los sujetos sanos, se incrementan con la edad (tales como por ejemplo, unos valores medios de promedio correspondientes a 37 pg / ml, a una edad de 18 – 44 años, unos valores medios de promedio correspondientes a 107 pg / ml, a una edad de 55 – 64 años, unos valores medios de promedio correspondientes a 211 pg / ml, a una edad por encima de los 75 años). Las personas expertas en el arte especializado de la técnica, tiene en consideración estos datos, cuando procede a evaluar el hecho de si un péptido natriurético, se encuentra incrementado. Así, de este modo, puede determinarse, por parte de la persona experta en el arte especializado de la técnica, sin ninguna dilación, el hecho de si, una cantidad de péptido natriurético, se encuentra incrementada, por ejemplo, en un porcentaje de por lo menos un 20 %, con respecto a la cantidad en una muestra procedente de un individuo sano.

Los términos “disminuido(s)” o “incrementado(s)”, tal y como éstos de utilizan en el contexto de la presente invención, denotan, en el caso del GDF-15, un incremento o una disminución, respectivamente, de por lo menos un porcentaje del 10 %, y de una forma preferible, un incremento o disminución, respectivamente, de por lo menos un porcentaje del 20 %, con respecto a individuos sanos; en el caso de la troponina T y del NT-proBNP, los términos “disminuido(s)” o “incrementado(s)”, tal y como éstos de utilizan en el contexto de la presente invención, denotan un incremento o una disminución, respectivamente, de por lo menos un porcentaje del 20 %, de una forma preferible, un incremento o disminución, respectivamente, de por lo menos un porcentaje del 30 %, con respecto a individuos sanos. De una forma correspondientemente en concordancia, un incremento el cual, de una forma preferible, sea de por lo menos un porcentaje del 20 %, y que, de una forma más preferible, sea de por lo menos un porcentaje del 30 %, de una troponina cardíaca, de una forma particular, de la troponina T, con respecto a la cantidad en una muestra procedente de un sujeto sano, o con respecto a la cantidad, en una muestra procedente de un sujeto el cual sea portador de factores de riesgo en cuanto a sufrir de fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, pero que no tenga anomalías o anormalidades funcionales y / o estructurales, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca (de una forma particular, en un sujeto el cual se encuentre en la etapa A), es indicativo para la diagnosis de anomalías o anormalidades funcionales y / o estructurales, las cuales preceden a un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca y / o las cuales preceden a la hipertrofia ventricular izquierda. Se prefiere, de una forma adicional, el hecho de que, un incremento correspondiente a un porcentaje de por lo menos un 50% de una troponina cardíaca, de una forma particular, la troponina T, con respecto a las cantidades anteriormente mencionadas, arriba, sea indicativo para la diagnosis de anomalías o anormalidades funcionales y / o estructurales, las cuales preceden a un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca y / o las cuales preceden a la hipertrofia ventricular izquierda. De una forma preferible, los factores de riesgo del sujeto a someter a test de ensayo, y del sujeto de referencia, son los mismos.

Un sujeto / individuo sano es, de una forma preferible, un sujeto, el cual no es portador de factores de riesgo de fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, de una forma particular, un sujeto no hipertensivo (véase, a dicho efecto, el grupo 1 del Ejemplo 1). De una forma más preferible, el citado sujeto, es un paciente, el cual no es portador de factores de riesgo del fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, y el cual no tiene anomalías o anormalidades funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden a un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca y / o las cuales preceden a la hipertrofia ventricular izquierda. Se prefiere, de una forma adicional, el hecho de que, el sujeto sano, sea un sujeto el cual sea portador de factores de riesgo del fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, pero el cual no tenga anomalías o anormalidades funcionales y / o estructurales, las cuales preceden a un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca y / o las cuales preceden a la LVH (hipertrofia ventricular izquierda)(véase, a dicho efecto, el grupo 2, en el Ejemplo 1). De una forma preferible, el sujeto el cual es portador de factores de riesgo de insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco, pero que no tiene anomalías o anormalidades funcionales y / o estructurales, las cuales preceden a un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca y / o las cuales preceden a la LVH (hipertrofia ventricular izquierda), es un sujeto el cual pertenece a la etapa A (según la clasificación establecida por las entidades ACCV / AHA). De una forma preferible, si el sujeto sano es portador de factores de riesgo de fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, el sujeto a ser sometido a test de ensayo, es portador de los mismos factores de riesgo.

De una forma preferible, una cantidad de una troponina cardíaca en una muestra procedente de un sujeto sometido a test de ensayo, la cual se encuentra disminuida, o la cual es esencialmente la misma, al compararse con la cantidad de una troponina cardíaca en una muestra procedente de un sujeto sano (o de un sujeto el cual es portador de riesgos de fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, pero el cual no tiene anomalías o anormalidades funcionales y / o estructurales, las cuales preceden a un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca (de una forma particular, en un sujeto perteneciente a la etapa A [según la clasificación de las entidades ACC / AHA]), indica el hecho de que, el sujeto, no sufre de anomalías o anormalidades funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden a un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca y / o las cuales preceden a la hipertrofia ventricular izquierda (LVH).

De una forma particularmente preferida, las cantidades de referencia para la troponina T, las cuales pueden servir como la cantidad correspondiente a un valor de corte o valor límite son, de una forma preferible, las correspondientes a 3,3 pg / ml ó, de una forma más preferible, las correspondientes a 2,5 pg / ml. Una cantidad de referencia preferida para la troponina I, la cual puede servir como una cantidad correspondiente a un valor de corte o valor límite es, de una forma preferible, la correspondiente a 9 pg / ml. Un rango de referencia preferido, puede ser el correspondiente a unos valores comprendidos dentro de unos márgenes que van desde los 0,2 pg / ml hasta los 9 pg / ml. Una cantidad de una troponina cardíaca, en una muestra, de una forma preferible, en una muestra de suero o en una muestra de plasma, procedente de un sujeto, la cual sea mayor que la correspondiente a la cantidad de referencia, indica, de una forma preferible, el hecho de que, el sujeto, sufre de anomalías o anormalidades funcionales y / o estructurales, en el corazón, las cuales preceden a un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca y / o las cuales preceden a la hipertrofia ventricular izquierda. Una cantidad de una troponina cardíaca, en una muestra, de una forma preferible, en una muestra de suero o en una muestra de plasma, procedente de un sujeto, la cual sea inferior que la correspondiente a la cantidad de referencia, indica, de una forma preferible, el hecho de que, el sujeto, no sufre de anomalías o anormalidades funcionales y / o estructurales, en el corazón, las cuales preceden a un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca y / o las cuales preceden a la hipertrofia ventricular izquierda.

Las cantidades de referencia particularmente preferidas para el IGFBP7, las cuales pueden servir como una cantidad correspondiente a un valor de corte o un valor límite son, de una forma preferible, las correspondientes a un valor de 42,6 pg / ml, o de una forma más preferible, las correspondientes a un valor de 46,2 pg / ml. Un rango de referencia preferido, es el correspondiente a unos valores comprendidos dentro de unos márgenes que van desde los 33,3 pg / ml hasta los 46,2 pg / ml.

El término "péptido natriurético" comprende los péptidos del tipo péptido natriurético atrial (ANP) y del tipo péptido natriurético cerebral (BNP) y variantes de los mismos que poseen el mismo potencial predictivo. Los péptidos natriuréticos de acuerdo con la presente invención comprenden los péptidos de tipo ANP y BNP y variantes de los mismos (véase, a dicho efecto, por ejemplo, Bonow, 1996, Circulation 93: 1946-1950). Los péptidos del tipo ANP comprenden los pre-proANP, proANP, NT-proANP, y ANP. Los péptidos de tipo BNP comprenden a los pre-proBNP, proBNP, NT-proBNP, y BNP. El pre-pro péptido (134 aminoácidos en el caso del pre-proBNP) comprende un péptido señal corto, el cual se encuentra enzimáticamente segmentado (escindido) para liberar el pro péptido (108 aminoácidos en el caso del proBNP). El pro-péptido se segmenta, además, en un pro-péptido N-terminal (pro-péptido NT, 76 aminoácidos en el caso del NT-proBNP) y la hormona activa (32 aminoácidos en el caso del BNP, 28 aminoácidos en el caso del ANP). Los péptidos natriuréticos preferibles de acuerdo con la presente invención, son el NT-proANP, el ANP, el NT-proBNP, BNP, y variantes de las mismas. Los ANP y BNP son las hormonas activas y poseen una vida media más corta que sus correspondientes homólogos inactivos, el NTproANP y el NT-proBNP. El BNP se metaboliza en la sangre, mientras que NT-proBNP circula en la sangre como una molécula intacta y como tal, ésta se elimina por vía renal. La vida media in-vivo del NTproBNP es 120 minutos más larga que la del BNP, la cual es de 20 minutos (Smith 2000, J Endocrinol. 167: 239-46.). Las preanalíticas, son más sólidas con el NT-proBNP permitiendo un transporte fácil de la muestra a un laboratorio central (véase, a dicho efecto, Mueller 2004, Clin Chem Lab Med 42: 942-4.). Las muestras de sangre pueden almacenarse a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de varios días, o éstas pueden enviarse por correo o expedirse sin pérdida de recuperable. Como contraste de ello, el almacenaje del BNP, durante un transcurso de tiempo de 48 horas, a la temperatura

ambiente, o a una temperatura de 4° Celsius conduce a una pérdida de concentración correspondiente a un porcentaje de por lo menos un 20 % (véase, a dicho efecto, Mueller loc.cit.; Wu 2004, Clin Chem 50: 867-73.). Así, por lo tanto, dependiendo de la duración o propiedades de interés, puede ser ventajosa la medición de o bien ya sea las formas activas, o bien ya la forma inactivas, del péptido natriurético. Los péptidos natriuréticos mayormente preferibles, de acuerdo con la presente invención, son el NT-proBNP o variantes de los mismos. Tal como se ha discutido brevemente anteriormente, arriba, el NT-proBNP humano, tal como se le hace referencia a éste, en concordancia con la presente invención, es un polipéptido que comprende, preferiblemente, 76 aminoácidos de longitud, que se corresponde con la porción N-terminal de la molécula NT-proBNP humana. La estructura de las hormonas (polipéptidos) BNP y NT-proBNP se han descrito ya en detalle en el estado anterior de la técnica especializada, tal como, por ejemplo, en las patentes internacionales WO 02 / 089 657, WO 02 /083 913 ó en Bonow (anteriormente citado). De una forma preferible, el NT-proBNP humano, tal como se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, es un NT-proBNP humano, tal y como éste se describen en la patente europea EP 0 648 228 B1. El NT-proBNP, al cual se hace referencia, en concordancia con la presente invención, abarca, además, a las variantes alélicas y a otras variantes de dicha secuencia específica para el NT-proBNP humano, discutido anteriormente, arriba. De forma específica, se pretenden otras variantes de polipéptidos, las cuales se encuentran en un nivel de aminoácidos, los cuales son idénticos, en un porcentaje de por lo menos un 50%, en un porcentaje de por lo menos un 60 %, en un porcentaje de por lo menos un 70 %, en un porcentaje de por lo menos un 80 %, en un porcentaje de por lo menos un 85 %, en un porcentaje de por lo menos un 90 %, en un porcentaje de por lo menos un 92 %, en un porcentaje de por lo menos un 95 %, en un porcentaje de por lo menos un 97 %, en un porcentaje de por lo menos un 98 % ó en un porcentaje de por lo menos un 99 %, con respecto al NT-proBNP humano, siendo éstos idénticos, de una forma preferible, con respecto a la longitud total del NT-proBNP humano. El grado de identidad entre dos secuencias de aminoácidos, puede determinarse mediante algoritmos, los cuales se conocen bien, en el arte especializado de la técnica. de una forma preferible, el grado de identidad, debe determinarse mediante la comparación de dos secuencias óptimamente alineadas, con respecto a una "ventana" de comparación, en donde, el fragmento de la secuencia de aminoácidos, en la ventana de comparación, puede comprender adiciones o supresiones (tales como, por ejemplo, vacíos o eliminaciones adicionales (tales como, por ejemplo, vacíos o añadidos), si se compara con la secuencia de referencia (la cual no comprende adiciones o eliminaciones), para un alineamiento óptimo. El porcentaje, se calcula mediante la determinación del número de posiciones en las cuales acontece el residuo de aminoácidos idénticos, en ambas secuencias, con objeto de obtener el número de posiciones las cuales concuerdan, dividiendo el número de posiciones concordantes, por el número total de posiciones en el rango o ventana de comparación, y multiplicando el resultado por 100, para proporcionar el porcentaje de identidad de secuencia. Los alineamientos óptimos de las secuencias para la comparación, pueden llevarse a cabo mediante el algoritmo de homología local de Smith y Waterman Add. APL. Math. 2:482 (1981), mediante el algoritmo de alineamiento de homología de Needleman y Wunsch J. Mol. Biol. 48:443 (1970), mediante la búsqueda para el procedimiento de similitud de Pearson y Lipman Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 85: 2444 (1988), mediante implementaciones computerizadas de estos algoritmos (GAP, BESTFIT, BLAST, PASTA, y TFASTA, en el paquete de software informático del tipo "Wisconsin Genetics Software Package", de Genetics Computer Group (GCG), 575 Science Dr., Madison, WI), o mediante una inspección visual. Dado que se han identificado dos secuencias, para la comparación, se emplean, de una forma preferible, los algoritmos GAP y BESTFIT, para determinar su alineamiento óptimo y, así, de este modo, el grado de identidad. De una forma preferible, se utilizan los valores default (es decir, por defecto) de 5,00 para el peso del gap (hueco o vacío) y de 0,30 para la longitud del peso del gap. Las variantes a las cuales se les ha hecho referencia, anteriormente, arriba, pueden ser variantes alélicas o cualesquiera otros homólogos, parálogos u ortólogos de especies específicas. De una forma sustancialmente similar y también pretendidos, son los productos de degradación proteolíticos que también están reconocidos mediante los procedimientos de diagnóstico o mediante ligandos dirigidos contra los correspondientes péptidos de longitud completa. También están comprendidos las variantes de polipéptidos con eliminaciones, sustituciones, y / o adiciones de aminoácidos, en comparación con la secuencia de aminoácidos del NT-proBNP humano, siempre y cuando, dichos polipéptidos posean la propiedades del NT-proBNP. Las propiedades del NT-proBNP, tal como se le hace referencia a éstas, aquí, en este documento de solicitud de patente, son propiedades inmunológicas y/o biológicas. Preferiblemente, las variantes de NT-proBNP, poseen propiedades inmunológicas (es decir, composición de epítomos) comparable con aquéllas del NT-proBNP. Así, de este modo, las variantes serán reconocibles mediante los procedimientos anteriormente mencionados o ligandos utilizados para la determinación de la cantidad de péptidos natriuréticos. Las propiedades biológicas y / o inmunológicas del NT-proBNP pueden detectarse mediante el ensayo descrito en Karl et al. (Karl 1999, Scand J Clin Invest 230:177-181), Yeo et al. (Yeo 2003, Clinica Chimica Acta 338:107-115). Las variantes también incluyen a los péptidos modificados de una forma post-translacional (post-traduccional), tales como los consistentes en los péptidos glicosilados. Adicionalmente, además, una variante de acuerdo con la presente invención es también un péptido o polipéptido que ha sido modificado tras la recolección de la muestra, tal como, por ejemplo, mediante la unión covalente o no covalente de un marcaje, en particular un marcaje radioactivo o fluorescente, al péptido.

Debe entenderse el hecho de que, los sujetos los cuales se encuentran en el contexto de la forma de presentación de este procedimiento en concordancia con la presente invención (es decir, los procedimientos del seguimiento de control de la adaptación de la terapia, en un sujeto el cual está recibiendo la administración de un medicamento seleccionado de entre los inhibidores de la ACE, los bloqueantes de los receptores de la angiotensina, y los antagonistas de la aldosterona), no deben sufrir de enfermedades las cuales afectan a las concentraciones de los marcadores los cuales se han citado anteriormente, arriba, con respecto a los individuos los cuales no sufren de

anomalías o enfermedades cardíacas, las cuales son la materia objetivo de la presente invención. De una forma correspondientemente en concordancia, el sujeto, debe encontrarse clínicamente sano, excepto en cuanto a lo referente al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca / las anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, y en cuanto a lo referente al factor de riesgo de sufrir de fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca. De una forma adicional, el sujeto en cuestión, no debe sufrir de diabetes mellitus, no debe tener una enfermedad hepática, no debe estar embarazada (en el caso de una mujer), y no debe sufrir de malignidades o neoplasias.

La persona experta en el arte especializado de la técnica, es consciente del hecho consistente en que, las concentraciones citadas en el presente documento de solicitud de patente, para las troponinas cardíacas (troponina T ó una variante de ésta, y troponina I ó una variante de ésta), para el NT-proBNP ó una variante de ésta y, - en una menor extensión -, para el GDF-15 ó una variante de éste, puede no aplicarse para los pacientes aquejados de una función renal disminuida o dañada, de una forma preferible, para los pacientes los cuales sufren de una insuficiencia renal, de una forma particular, para los pacientes los cuales sufren de insuficiencia renal crónica, y en una etapa final, en una forma preferida de presentación de la presente invención, los pacientes los cuales sufren de una función renal dañada o disminuida, de una forma preferible, los pacientes los cuales sufren de una insuficiencia renal, de una forma particular, los pacientes los cuales sufren de una insuficiencia renal crónica, y en una etapa final, no se encuentran incluidos en los procedimientos de la presente invención (y de una forma correspondientemente en concordancia, se encuentran excluidos de éstos). En otra forma preferida de presentación de la presente invención, los pacientes con hipertensión renal, no se encuentran incluidos en los procedimientos de la presente invención (y de una forma correspondientemente en concordancia, se encuentran excluidos de éstos).

De una forma preferible, el "sujeto", tal y como éste se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, excluye a los pacientes los cuales sufren de una función renal dañada o disminuida, de una forma particular, a los pacientes los cuales sufren de una insuficiencia o fallo renal, de una forma más preferible, a los pacientes con hipertensión renal, de una forma mayormente preferible, a la totalidad de los pacientes los cuales sufren de una de las enfermedades o condiciones mencionadas en esta frase. En este "insuficiencia renal" (o fallo renal), se contempla como una tasa de filtración glomerular (GFR – [del inglés, glomerular filtration rate ] -), la cual se encuentra por debajo de las tasas usuales las cuales son las correspondientes a unos valores comprendidos dentro de unos márgenes que van desde los 60 ml / minuto hasta los 120 ml / minuto, de una forma preferible, por debajo de unos valores de 60 ml / minutos. La insuficiencia renal crónica, es un deterioro progresivo prolongado en el tiempo de la función renal, el cual tiene como resultado y conduce, a menudo, a una etapa final de la insuficiencia renal. Una etapa final de la insuficiencia cardíaca, es la que se diagnostica cuando la GFR (tasa de filtración glomerular), alcanza un valor de hasta aproximadamente 30 ml / minutos. La GFR, se determina mediante la evacuación de la creatinina, circunstancias éstas, las cuales son conocidas por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica. Los sujetos con una función renal dañada o disminuida, muestran unos niveles más altos de la troponina I y de la troponina T, que los niveles anteriormente citados, arriba, debido a la evacuación deteriorada o disminuida del péptido. Los niveles en cuestión, varían, en dependencia de la gravedad de la disminución o deterioro renal.

La gravedad de la disminución o deterioro renal, se divide en varios grados, de la forma que se describe abajo, a continuación.

0:  $\geq 90$  ml / minuto

1:  $\geq 90$  ml / minuto, con microalbuminuria

2:  $\geq 60$  - < 90 ml / minuto

3:  $\geq 30$  - < 60 ml / minuto

4:  $\geq 15$  - < 30 ml / minuto

5: < 15 ml / minuto

(Fuente: National Kidney Foundation, - Fundación Nacional del Riñón -, según la publicación efectuada en: Am J. Kidney Dis 39 supl. 1, 2002; Clinical Practice Guidelines for chronic kidney disease, - Guía de la práctica clínica para la enfermedad renal crónica).

El sujeto, tal y como se establece aquí, en este documento de solicitud de patente, debe encontrarse, de una forma preferible, a punto de abandonar la etapa A, y a punto de entrar en la etapa B (o debe haber entrado en la etapa B temprana)(etapas éstas según la clasificación de las entidades ACC / AHA). De una forma correspondientemente en concordancia, el sujeto, de una forma preferible, no debe tener un historial de infarto de miocardio, de una forma particular, éste no debe tener un historial de un infarto de miocardio conocido. Así, de este modo, tal y como se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, el término "sujeto", excluye a un sujeto el cual tenga un historial de infarto de miocardio conocido. Esto se aplica, de una forma particular, a los procedimientos de diagnóstico, a los procedimientos de diferenciación, a los procedimientos de seguimiento de control de una medicación y a los procedimientos de predicción, de la forma que éstos se han expuesto aquí, en este documento de solicitud de patente.

Un sujeto el cual no tiene un historial de infarto de miocardio conocidos (MI – [del inglés, myocardial infarction] -), de una forma preferible, no ha sufrido de un infarto de miocardio (de una forma particular, éste no ha sufrido de un

infarto de miocardio diagnosticado), en el pasado, a saber, antes de que se haya obtenido la muestra a ser sometida a test de ensayo. El término "infarto de miocardio", se conoce bien, en el arte especializado de la técnica. Tal y como se utiliza aquí, en éste documento de solicitud de patente, el término, incluye, de una forma preferible, al infarto de miocardio con elevación del segmento ST (STEMI) y al infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (NSTEMI).

Así mismo, también, de una forma preferible, el término "sujeto", tal y como éste se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, excluye a un sujeto el cual sufra de la enfermedad de las arterias coronarias. Así, de este modo, el sujeto a ser sometido a test de ensayo, no debe sufrir de la enfermedad de las arterias coronarias. Esto se aplica, de una forma particular, a los procedimientos de diagnóstico a los procedimientos de diferenciación, a los procedimientos para efectuar un seguimiento de control de una medicación, y a los procedimientos de predicción, de la forma que éstos se han expuesto aquí, en este documento de solicitud de patente.

El término "enfermedad de las arterias coronarias" (CAD – [del inglés, coronary artery disease] – a la cual, de una forma frecuente, se le hace referencia, así mismo, también, como enfermedad cardíaca coronaria – [CHD – del inglés, coronary heart disease] -). De una forma preferible, el término en cuestión, se refiere a una condición, en la cual, por lo menos una de las arterias coronarias mayores, se encuentra estrechada, con lo cual, acontecería una estenosis correspondiente a un porcentaje de más de un 50 %, por vaso. Un sujeto el cual no sufra de CAD, tiene un porcentaje de estenosis de menos de un 50 % (y así, de este modo, de un porcentaje de oclusión de menos del 50 %) de las arterias coronarias mayores. Cómo evaluar el grado de oclusión de una arteria coronaria, es un procedimiento el cual se conoce bien en el arte especializado de la técnica y, de una forma preferible, el grado de oclusión en cuestión, se evalúa o valora mediante angiografía coronaria.

De una forma adicional, se prefiere el hecho de que, el sujeto a ser sometido a test de ensayo, en el contexto de los procedimientos, no tenga niveles incrementados de un péptido natriurético. Esto se aplica, de una forma particular, a los procedimientos de diagnosis, a los procedimientos de diferenciación, a los procedimientos del seguimiento de control de una medicación, y a los procedimientos de predicción, de la forma que éstos se han expuesto aquí, en este documento de solicitud de patente. De una forma preferible, el sujeto, no tiene unos niveles incrementados de un péptido natriurético cerebral. De una forma preferible, el sujeto, no tiene unos niveles incrementados de un péptido natriurético del tipo BNP. De una forma mayormente preferible, el sujeto, no tiene unos niveles incrementados de NT-proBNP.

Un sujeto el cual no tenga unos niveles incrementados de un péptido natriurético, de una forma particular, de NT-proBNP, de una forma preferible, el cual tenga un porcentaje de menos de un 20 % de incremento de un péptido natriurético, con respecto a individuos sanos, y de una forma más preferible, con respecto a la cantidad, en una muestra procedente de un sujeto sano el cual sea portador de factores de riesgo de fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, pero el cual no tenga anomalías funcionales y / o estructurales las cuales preceden a la LVH y / o fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca (de una forma particular, en un sujeto en la etapa A, según la clasificación de las entidades ACC / AHA), con respecto a la cantidad, en una muestra procedente de un sujeto el cual sea portador, de una forma preferible, de los mismos factores de riesgo de fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, y el cual tenga anomalías funcionales y / o estructurales las cuales preceden a la LVH y / o fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca (de una forma particular, en un sujeto en la etapa B temprana, según la clasificación de las entidades ACC / AHA). De una forma más preferible, el sujeto, tiene un nivel de NT-proBNP, correspondiente a un porcentaje de menos de un 10 %, si se compara con los niveles anteriormente mencionados, arriba. Los niveles anteriormente mencionados, arriba, se aplican, de una forma preferible, a los niveles de suero.

El término "muestra" se refiere a una muestra de un fluido corporal, a una muestra de células separadas o a una muestra de un tejido o de un órgano. Las muestras de fluido corporal pueden obtenerse mediante técnicas las cuales son bien conocidas y éstas incluyen, preferiblemente, a las muestras de sangre, de plasma, de suero, o de orina, de una forma más preferible, a las muestras de sangre, de plasma o de suero. Debe entenderse el hecho de que, la muestra, depende del marcador a ser determinado. Así, por lo tanto, esto abarca al hecho consistente en que, los polipéptidos, de la forma a los que se les hace referencia aquí, en este documento de solicitud de patente, se determinen en diferentes muestras. Las troponinas cardíacas o una variante de éstas, el NT-proBNP, ó una variante de éste, el GDF, o una variante de éste, y el IGFBP7, ó una variante de éste, se determinan, de una forma preferible, en una muestra de suero, o en una muestra de plasma.

De acuerdo con la presente invención, determinar la concentración de un péptido o polipéptido puede lograrse mediante todos los procedimientos conocidos para determinar la concentración de un péptido en una muestra (los términos "concentración", "nivel" y "cantidad", se utilizan aquí, en este documento de solicitud de patente, de una forma intercambiable). Dichos medios, comprenden dispositivos de inmunoensayos y procedimientos los cuales pueden utilizar moléculas marcadas en varios formatos de ensayo, tales como los consistentes en el ensayo en sándwich, el ensayo de competición, u otros formatos de ensayo. Dichos ensayos desarrollarán una señal, la cual es indicativa de la presencia o ausencia del péptido o polipéptido. Adicionalmente, además, la fuerza de la señal puede, preferiblemente, correlacionarse directamente o indirectamente (tal como, por ejemplo, inversamente proporcional) a la cantidad de polipéptido presente en una muestra. Otros procedimientos adecuados, comprenden el proceder a medir una propiedad física o química específica del péptido o polipéptido, tal como la consistente en su masa

molecular precisa, o espectro de RMN. Dichos procedimientos, comprenden, de una forma preferible, a los biosensores, a los dispositivos ópticos acoplados a inmunoensayos, a los biochips, a los dispositivos de análisis, tales como los espectrómetros de masa, los analizadores de RMN, o los dispositivos de cromatografía. Adicionalmente, además, los procedimientos, incluyen a procedimientos basados en microplacas de ELISA, inmunoensayos totalmente automatizados o robóticos (disponibles por ejemplo en los analizadores Elecsys™), CBA (un ensayo enzimático de unión a cobalto, disponible por ejemplo en los analizadores de Roche-Hitachi™), y ensayos de aglutinación de látex (disponible por ejemplo en analizadores de Roche-Hitachi™).

De una forma preferible, determinar la cantidad de un péptido o polipéptido, comprende las etapas de (a) poner en contacto una célula capaz de provocar una respuesta celular, cuya intensidad, es indicativa de la cantidad de péptido o polipéptido con dicho péptido o polipéptido durante un periodo de tiempo adecuado, (b) medir la respuesta celular. Para medir las respuestas celulares, la muestra o muestra procesada se añade, de una forma preferible, a un cultivo celular, y se procede a medir una respuesta celular interna o externa. La respuesta celular, puede incluir la medición de la expresión de un gen marcador o la secreción de una sustancia, tal como, por ejemplo, un péptido, un polipéptido, o una molécula pequeña. La expresión o sustancia, generará una intensidad de señal que se correlaciona con la cantidad de péptido o polipéptido.

Así mismo, también, de una forma preferible, la determinación de la cantidad de un péptido o polipéptido comprende la etapa de medir una intensidad de señal específica obtenible a partir de un péptido o polipéptido en la muestra. Tal como se ha descrito anteriormente, arriba, dicha señal, puede ser la intensidad de señal observada en una m/z variable específica para el péptido o polipéptido observado en el espectro de masas o un espectro de RMN específico para el péptido o polipéptido.

Determinar la concentración de un péptido o polipéptido, de una forma preferible, puede comprender las etapas de (a) poner en contacto el péptido con un ligando específico, (b) (opcionalmente) eliminar el ligando no unido, (c) medir la cantidad de ligando unido. El ligando unido, generará una intensidad de señal. La unión en concordancia con la presente invención incluye tanto a las uniones covalentes como a las uniones no covalentes. Un ligando en concordancia con la presente invención, puede ser cualquier compuesto, tal como, por ejemplo, un péptido, un polipéptido, un ácido nucleico, o una molécula pequeña, que se une al péptido o polipéptido aquí descrito. Los ligandos preferibles, incluyen a los anticuerpos, al ácido nucleicos, a los péptidos o polipéptidos, tales como los receptores o parejas de unión del péptido o polipéptido y fragmentos del mismo que comprenden los dominios de unión a los péptidos, y los aptámeros, tal como, por ejemplo, los aptámeros del ácido nucleico o peptídicos. Los procedimientos para preparar tales tipos de ligandos, son bien conocidos en el arte especializado de la técnica. Así, por ejemplo, por parte de los proveedores comerciales, se ofrece, también, la identificación y producción de anticuerpos o aptámeros adecuados. La persona experta en el arte especializado de la técnica, está familiarizado con los procedimientos para desarrollar derivados de tales tipos de ligandos, con una afinidad o especificidad elevada. Así, por ejemplo, pueden introducirse mutaciones al azar o aleatorias en los ácidos nucleicos, péptidos o polipéptidos. Estos derivados, pueden someterse a tests de ensayo, a continuación, para la realización de ensayos de unión, de acuerdo con los procedimientos de rastreo o cribado, los cuales son conocidos en el arte especializado de la técnica, tal como, por ejemplo, la presentación en fagos. Los anticuerpos, tal y se les hace referencia aquí, en este documento de solicitud de patente, incluyen tanto los anticuerpos policlonales como a los anticuerpos monoclonales, así como a los fragmentos de los mismos, tal como los fragmentos Fv, Fab y F(ab)<sub>2</sub>, los cuales son capaces de unirse al antígeno o hapteno. La presente invención, incluye así mismo, también, a los anticuerpos de cadena individual y a los anticuerpos híbridos humanizados, en los cuales se combinan secuencias de aminoácidos de un anticuerpo donante no humano, el cual exhiba una especificidad antigénica deseada con las secuencias de un anticuerpo aceptor humano. Las secuencias donantes, normalmente, incluyen al menos los residuos de aminoácidos de unión al antígeno del donante, pero pueden comprender también otros residuos de aminoácidos estructuralmente y/o funcionalmente relevantes del anticuerpo donante. Tales tipos de híbridos, pueden prepararse mediante diferentes procedimientos, los cuales son bien conocidos en el arte especializado de la técnica. De una forma preferible, el ligando o agente se une específicamente al péptido o polipéptido. Unión específica, en concordancia con la presente invención significa que el ligando o agente no deben unirse sustancialmente (es decir "reaccionar de forma cruzada") con otro péptido, polipéptido o sustancia presente en la muestra a analizar. De una forma preferible, el péptido o polipéptido unido específicamente debe estar unido con una afinidad al menos 3 veces superior, de una forma más preferible, al menos 10 veces superior y de una forma aún más preferible, al menos 50 veces superior que cualquier otro péptido o polipéptido relevante. La unión no específica puede ser tolerable, si ésta sigue siendo distinguible y medible de forma inequívoca, por ejemplo, según su tamaño en una transferencia Western, o por su abundancia relativamente elevada en la muestra. La unión del ligando puede medirse mediante cualquier procedimiento el cual sea conocido en el arte especializado de la técnica. De una forma preferible, dicho procedimiento es semicuantitativo o cuantitativo. Los procedimientos adecuados se describen a continuación.

En primer lugar, la unión de un ligando puede medirse directamente, por ejemplo, mediante RMN o resonancia del plasmón en superficie.

En segundo lugar, si el ligando también sirve como sustrato de una actividad enzimática del péptido o polipéptido de interés, puede entonces medirse el producto de una reacción enzimática (así, por ejemplo, puede medirse la cantidad de una proteasa, procediendo a medir la cantidad de sustrato escindido (segmentado), por ejemplo, en una

transferencia Western). Alternativamente, el ligando, puede mostrar propiedades enzimáticas en sí mismo y el complejo "ligando / péptido o polipéptido" o el ligando que está unido al péptido o polipéptido, respectivamente, puede ponerse en contacto con un sustrato adecuado que permita la detección mediante la generación de una intensidad de señal. Para la medida de los productos de una reacción enzimática, de una forma preferible, la cantidad de sustrato es a saturación. El sustrato también puede marcarse con un marcador detectable, previamente a la reacción. De una forma preferible, la muestra, se pone en contacto con el sustrato durante un periodo de tiempo adecuado. Un periodo de tiempo adecuado, se refiere al tiempo necesario para que se produzca una cantidad de producto detectable, y de una forma preferible medible. En lugar de medir la cantidad de producto, puede medirse el tiempo necesario para que aparezca una cantidad de producto dada (por ejemplo, una cantidad detectable).

En tercer lugar, el ligando, puede acoplarse de forma covalente o no covalente, a un marcador que permita la detección y medición del ligando. El marcaje, puede realizarse mediante procedimientos directos o indirectos. El marcaje directo involucra el acoplamiento de la marca directamente (de forma una forma covalente o de una forma no covalente) al ligando. El marcaje indirecto, involucra la unión (de una forma covalente o de una forma no covalente) de un ligando secundario, al primer ligando. El ligando secundario puede unirse de una forma específica al primer ligando. Dicho ligando secundario puede estar acoplado con una marca adecuada y / o ser la diana (receptor) de un ligando terciario unido al ligando secundario. La utilización de ligandos secundarios, terciarios o incluso de órdenes superiores, se utiliza, a menudo, para aumentar la señal. Los ligandos secundarios y de órdenes superiores adecuados, pueden incluir anticuerpos, anticuerpos secundarios, y el sistema bien conocido de estreptavidina-biotina (de la firma Vector Laboratories, Inc.). El ligando o sustrato también puede estar "marcado" con uno o más marcajes, tal y como es conocido, en el arte especializado de la técnica. Dichos marcajes también pueden ser la diana de ligandos de orden superior. Los marcajes adecuados incluyen a la biotina, a la digoxigenina, a las colas de His, a la Glutación-S-Transferasa, al marcador FLAG, al marcador GFP, a las colas myc, a la hemaglutinina (HA) del virus de la influenza A, a la proteína de unión a maltosa y similares. En el caso de un péptido o polipéptido, el marcaje, se encuentra, de una forma preferible en el extremo N-terminal y / o C-terminal. Los marcadores adecuados, son cualquier tipo de marcador detectable mediante un procedimiento de detección apropiado. Los marcadores típicos incluyen a las partículas de oro, a las cuentas o perlas de látex, al éster de acridano, al luminol, al rutenio, a los marcadores enzimáticamente activos, a los marcadores radioactivos, a los marcadores magnéticos (tales como, por ejemplo, las "cuentas o perlas magnéticas", incluyendo a los marcadores paramagnéticos y superparamagnéticos), y a los marcadores fluorescentes. Los marcadores enzimáticamente activos incluyen, por ejemplo, a la peroxidasa del rábano picante, a la fosfatasa alcalina, a la beta-galactosidasa, a la luciferasa y a los derivados de las mismas. Los sustratos adecuados para la detección, incluyen a la diaminobencidina (DAB), a la 3,3',5, 5'-tetrametilbencidina, al NBT-BCIP (cloruro de 4-nitro-azul de tetrazolio y 5-bromo-4-cloro-3-indolilfosfato, comercialmente disponible, en el mercado, como una solución lista para su uso, de procedencia de la firma Roche Diagnostics), al CDP-Star™ (de la firma Amersham Biosciences) o al ECF™ (de la firma Amersham Biosciences). Una combinación adecuada de enzima y sustrato puede resultar en un producto de reacción coloreado, fluorescente o quimioluminiscente, el cual puede medirse, en concordancia con los procedimientos conocidos en el arte especializado de la técnica (tal como, por ejemplo, utilizando una película sensible a la luz o un sistema de cámara adecuado). En cuanto a lo referente a la medición de la reacción enzimática, se aplican, de una forma análoga, los criterios que se han proporcionado anteriormente, arriba. Los marcadores fluorescentes típicos, incluyen a las proteínas fluorescentes (tal como la GFP y sus derivados), al colorante Cy3, al colorante Cy5, al rojo Texas, a la fluoresceína, y a los colorantes Alexa (tal como, por ejemplo, Alexa 568). Otros marcadores fluorescentes, se encuentran comercialmente disponibles en el mercado, de procedencia de, por ejemplo, la firma Molecular Probes (Oregon). También se contempla la utilización de puntos cuánticos, como marcadores fluorescentes. Los marcadores radioactivos típicos incluyen a los <sup>35</sup>S, <sup>125</sup>I, <sup>32</sup>P, <sup>33</sup>P y similares. Un marcador radioactivo, puede detectarse mediante cualquier procedimiento conocido y apropiado, tal como, por ejemplo, una película sensible a la luz o un analizador de imágenes de fósforo, del tipo PhosphorImager. Los procedimientos de medición adecuados, en concordancia con la presente invención, también incluyen a la precipitación (en particular la inmunoprecipitación), a la electroquimioluminiscencia (quimioluminiscencia generada electrónicamente), a la RIA (radioinmunoensayo), al ensayo ELISA (ensayo inmunosorbente acoplado a enzima), a los ensayos inmunes enzimáticos en sándwich, inmunoensayos en sándwich de electroquimioluminiscencia (ECLIA), al fluoroinmunoensayo de disociación mejorado con lantánidos (DELFI), al ensayo de proximidad de centelleo (SPA), a la turbidimetría, a la nefelometría, a la turbidimetría o nefelometría potenciada con látex o a los ensayos inmunes en fase sólida. Pueden utilizarse así mismo, también, otros procedimientos los cuales son conocidos en el arte especializado de la técnica (tales como los consistentes en la electroforesis en gel, la electroforesis en gel 2D, electroforesis en gel de poliacrilamida con SDS (SDS-PAGE), la transferencia Western y la espectrometría de masas), bien ya sea solos, o bien ya sea en combinación con el marcaje u otros procedimientos de detección como los que se han descrito anteriormente, arriba.

La concentración de un péptido o polipéptido, puede determinarse, así mismo, también, de una forma preferible, de la forma que sigue: (a) poner en contacto un soporte sólido, el cual comprende un ligando del péptido o polipéptido como se ha especificado anteriormente, arriba, con una muestra que comprende el péptido o polipéptido y (b) medir la concentración de péptido o polipéptido que se une al soporte. El ligando, de una forma preferible escogido de entre el grupo consistente en ácidos nucleicos, péptidos, polipéptidos, anticuerpos y aptámeros, se encuentra presente, de una forma preferible, sobre un soporte sólido, en forma inmovilizada. Los materiales para fabricar

soportes sólidos, son bien conocidos en el arte especializado de la técnica, y éstos incluyen, entre otros, a los materiales en columnas comercialmente disponibles en el mercado, a las cuentas o perlas de poliestireno, a las cuentas o perlas de látex, a las cuentas magnéticas, a las partículas metálicas coloidales, a las astillas y superficies de vidrio y / o de silicona, a las tiras de nitrocelulosa, a las membranas, a las láminas u hojas, al Duracyte, a los pozos y paredes de bandejas de reacción, a los tubos de plástico, etc. El ligando o agente, puede estar unido a muchos portadores o soportes diferentes. Los ejemplos de portadores o soportes, los cuales se conocen bien, incluyen al vidrio, al poliestireno, al cloruro de polivinilo, al polipropileno, al polietileno, al policarbonato, al dextrano, al nylon, a las amilosas, a las celulosas naturales y modificadas, a las poliácridamidas, a las agarosas y a la magnetita. La naturaleza del portador o soporte, puede ser tanto soluble, como insoluble, para los propósitos de la presente invención. Los procedimientos adecuados para fijar/ inmovilizar dicho ligando, son bien conocidos, y éstos incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a las interacciones iónicas, hidrofóbicas, covalentes y similares. Así mismo, también, se contempla la utilización de "matrices de suspensión" como matrices o series en concordancia con la presente invención (véase, a dicho efecto, Nolan 2002, Trends Biotechnol. 20 (1) :9-12). En estas matrices de suspensión, el soporte o portador, el cual es, por ejemplo, una microcuenta o microesfera, se encuentra presente en suspensión. La matriz, consiste en diferentes microcuentas o microesferas, posiblemente marcadas, las cuales portan diferentes ligandos. Los procedimientos de producción de tales tipos de matrices, por ejemplo, los que se basan en la química en base sólida y los grupos protectores fotolábiles, son generalmente conocidos (véase, a dicho efecto, la patente estadounidense US 5.744.305).

El término "concentración" tal y como éste se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, abarca a la concentración absoluta de un polipéptido o péptido, a concentración relativa o concentración de dicho polipéptido o péptido, así como a cualquier valor o parámetro que se correlacione con ésta o pueda derivarse de ésta. Dichos valores o parámetros, comprenden valores de intensidad de señal derivados de todas las propiedades físicas o químicas específicas de dichos péptidos, obtenidas mediante mediciones directas, tales como, por ejemplo, los valores de intensidad en un espectro de masas o espectro de RMN. Adicionalmente, además, se abarcan todos los valores o parámetros que se obtienen mediante mediciones indirectas, los cuales se especifican en otro lugar en esta descripción, tales por ejemplo, los niveles de respuesta determinados a partir de sistemas de lectura biológicos en respuesta a los péptidos o intensidades de señal obtenidas de ligandos unidos de forma específica. Deberá entenderse el hecho de que, los valores que se correlacionan con las cantidades o parámetros anteriormente mencionados, arriba, pueden también obtenerse mediante todas las operaciones matemáticas estándar.

Se da también a conocer, un dispositivo adaptado para llevar a cabo los procedimientos de la presente invención, dispositivo éste, el cual comprende:

- a) medios para determinar la concentración de los siguientes péptidos:  
 una troponina cardíaca o una variante de ésta, de una forma preferible, troponina T ó troponina I, ó variantes de éstas; y de una forma opcional, uno o más de los siguientes medios:  
 medios para determinar las concentraciones de un marcador inflamatorio, de una forma preferible, el IGDF-15, ó una variante de ésta; y / o medios para determinar la concentración de la IGFBP7 ó una variante de ésta;
- b) medios para comparar las concentraciones determinadas en la etapa a), con las respectivas concentraciones de los citados marcadores, en muestras de control, mediante los cuales, se procede a llevar a cabo los procedimientos de la presente invención.

El dispositivo en cuestión, se encuentra adaptado para llevar a cabo los procedimientos de la presente invención. Los procedimientos de la presente invención son, de una forma preferible, los siguientes:

diagnosticar anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, en un sujeto, el cual es portador de factores de riesgo de desarrollar fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca; y / o

diferenciar, en un sujeto el cual es portador de factores de riesgo de desarrollar un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, el hecho de si, el sujeto en cuestión, es únicamente portador de los factores de riesgo, o de si, el sujeto, sufre ya de anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca.

De una forma general, el sujeto (a saber, el individuo el cual es portador de factores de riesgo y / o que está sufriendo de anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca), no sufre de fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, a saber, el paciente, no ha experimentado, de una forma permanente, daños estructurales o funcionales en su miocardio, y éste será capaz de restaurar su salud, de una forma completa, y éste no se encuentra clasificado en la etapa C ó D de la clasificación establecida por las entidades ACC / AHA. De una forma preferible, el sujeto, es portador de factores de riesgo para el fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca. Éstos son conocidos, por parte de aquellas personas expertas en el arte especializado de la técnica, e incluyen, por ejemplo, a la hipertensión y a la diabetes. Así mismo, también, de una forma preferible, el sujeto, no muestra signos y / o síntomas de fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca.

En dependencia de los resultados susceptibles de poderse obtener, mediante el dispositivo de la presente invención, puede procederse a tomar una decisión, sobre la terapia o la adaptación de la terapia. La terapia, puede adaptarse,

por ejemplo, procediendo a aumentar o a disminuir las concentraciones de los medicamentos los cuales se estén administrando. De una forma correspondientemente en concordancia, el dispositivo, se adapta, así mismo, también, para el seguimiento de control de la citada terapia.

5 El dispositivo o los dispositivos anteriormente descritos, arriba, pueden utilizarse, por ejemplo, para diagnosticar anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, en un sujeto, el cual es portador de factores de riesgo de desarrollar un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca; y / o apoplejía y / o enfermedad renal crónica; y / o  
 10 diferenciar, en un sujeto el cual es portador de factores de riesgo de desarrollar un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, el hecho de si, el sujeto en cuestión, es únicamente portador de los factores de riesgo, o de si, el sujeto, sufre ya de anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca; y / o predecir el riesgo de un sujeto el cual es portador de factores de riesgo de desarrollar una fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, de que éste sufra de un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca.

15 De una forma general, el sujeto (a saber, el individuo el cual es portador de factores de riesgo y / o que está sufriendo de anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca), no sufre de fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, a saber, el paciente, no ha experimentado, de una forma permanente, daños estructurales o funcionales en su miocardio, y éste será capaz de restaurar su salud, de una forma completa, y éste no se encuentra clasificado en la etapa C ó D de la clasificación establecida por las entidades ACC / AHA. De una forma preferible, el sujeto, es portador de factores de riesgo para el fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca. Éstos son conocidos, por parte de aquellas personas expertas en el arte especializado de la técnica, e incluyen, por ejemplo, a la hipertensión y a la diabetes. Así mismo, también, de una forma preferible, el sujeto, no muestra signos y / o síntomas de fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca.

25 En dependencia de los resultados susceptibles de poderse obtener, mediante el dispositivo de la presente invención, puede procederse a tomar una decisión, sobre la terapia o sobre la adaptación de la terapia. La terapia, puede adaptarse, por ejemplo, procediendo a aumentar o a disminuir las concentraciones de los medicamentos los cuales se estén administrando. De una forma correspondientemente en concordancia, el dispositivo, se adapta, así mismo, también, para el seguimiento de control de la citada terapia.

El término "dispositivo" tal como se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, se refiere a un sistema de medios que comprende al menos los medios anteriormente mencionados, arriba, unidos de forma operativa entre ellos, para permitir la predicción (diagnóstico). Los medios preferidos para determinar la cantidad de uno de los polipéptidos anteriormente mencionados, arriba, así como los medios para llevar a cabo la comparación, se han descrito anteriormente, arriba, en conexión con el procedimiento de la presente invención. La forma en que se unen los medios de una forma operativa, dependerá del tipo de medios incluidos en el dispositivo. Así, por ejemplo, cuando se aplican los medios para determinar de una forma automática la concentración de los péptidos, los datos obtenidos por dichos medios que operan de una forma automática, pueden procesarse mediante, por ejemplo, un programa de ordenador para poder obtener los resultados. Preferiblemente, los medios están compuestos por un dispositivo único, en dicho caso. Dicho dispositivo puede por lo tanto incluir, de una forma correspondientemente en concordancia, una unidad de análisis para la medición de la cantidad de péptidos o polipéptidos en una muestra aplicada y una unidad computadora, para procesar los datos resultantes, para la evaluación. La unidad computadora, de una forma preferible, comprende una base de datos, incluyendo las concentraciones de referencia almacenadas o los valores de éstas, los cuales se han descrito en otro lugar, en esta especificación de solicitud de patente, así como un algoritmo implementado mediante ordenador o computadora, para llevar a cabo una comparación de las concentraciones determinadas para los polipéptidos, con las concentraciones de referencia almacenadas de la base de datos. El término implementado mediante computadora, tal y como éste se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, se refiere a un código de programas de lectura mediante computadora u ordenador, el cual se encuentra incluido, de una forma tangible, en la unidad computadora. De forma alternativa, cuando se usan medios tales como los consistentes en tiras reactivas, para determinar la concentración de péptidos o polipéptidos, los medios para la comparación, pueden comprender tiras de control o tablas, asignando la cantidad determinada a una concentración de referencia. Las tiras reactivas están, preferiblemente, acopladas a un ligando, el cual se une de forma específica a los péptidos o polipéptidos a los cuales se les hace referencia aquí, en este documento. La tira o dispositivo, preferiblemente, comprende los medios para la detección de la unión de dicho péptidos o polipéptidos a dicho ligando. Los medios preferibles para la detección, se dan a conocer y se describen, conjuntamente con las formas de presentación las cuales se refieren al procedimiento de la invención, anteriormente descrito, arriba. En dicho caso, los medios están unidos de forma operativa para que el usuario del sistema obtenga, a la vez, el resultado de la determinación de la concentración y el diagnóstico o valor pronóstico del mismo, debido a las instrucciones e interpretaciones dadas en un manual. Los medios, pueden aparecer como dispositivos separados, en una forma de presentación de tal tipo, y éstos se encuentran preferiblemente, empaquetados conjuntamente, como un equipo a modo de "kit". La persona experta en el arte especializado de la técnica, sabrá cómo unir los medios sin más preámbulos. Los dispositivos preferidos, son aquéllos los cuales pueden aplicarse sin el conocimiento particular de un médico especializado, tales como, por ejemplo, las tiras reactivas o dispositivos electrónicos que tan solo necesitan cargarse con una muestra. Los resultados pueden proporcionarse como datos brutos de salida, los cuales necesitan una interpretación por parte del médico. Preferiblemente, los datos de salida

del dispositivo, son datos brutos, procesados, es decir, datos brutos evaluados, cuya interpretación, no necesita de un médico. Otros dispositivos adicionalmente preferidos, comprenden las unidades / dispositivos de análisis (tales como, por ejemplo, biosensores, chips, soportes sólidos acoplados a ligandos que reconocen de forma específica a la troponina cardíaca, a la IGFBP/ ó al GDF-15, dispositivos de resonancia de plasmón superficial, espectrómetros de RMN, espectrómetros de masa, etc.) y / o unidades / dispositivos de evaluación, a las cuales se les ha hecho referencia anteriormente, arriba, en concordancia con el procedimiento de la invención.

El dispositivo el cual se ha citado anteriormente, arriba, puede utilizarse para: efectuar un seguimiento de control de la terapia, en un sujeto, diagnosticando anomalías funcionales y / estructurales del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, en un sujeto el cual es portador de factores de riesgo de desarrollar un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca.

Se da también a conocer un equipo, a modo de "kit", adaptado para llevar a cabo los procedimientos de la presente invención, a los cuales se les ha hecho referencia anteriormente, arriba, el cual comprende:

- a) medios para determinar la concentración de los siguientes péptidos: una troponina cardíaca o una variante de ésta, de una forma preferible, troponina T ó troponina I, ó variantes de éstas; un marcador inflamatorio, de una forma preferible, el IGDF-15, ó una variante de ésta;
- b) medios para comparar las concentraciones determinadas en la etapa a), con las respectivas concentraciones de los citados marcadores, en muestras de control, mediante los cuales, se procede a llevar a cabo los procedimientos de la presente invención.

El equipo a modo de "kit" en cuestión, se encuentra adaptado para llevar a cabo los procedimientos de la presente invención, a los cuales se ha hecho referencia anteriormente, arriba. De una forma preferible, el equipo a modo de "kit" comprende instrucciones para llevar a cabo el citado procedimiento de la presente invención.

Los procedimientos de la presente invención son, de una forma preferible, los siguientes:

diagnosticar anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, en un sujeto, el cual es portador de factores de riesgo de desarrollar fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca; y / o diferenciar, en un sujeto el cual es portador de factores de riesgo de desarrollar un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, el hecho de si, el sujeto en cuestión, es únicamente portador de los factores de riesgo, o de si, el sujeto, sufre ya de anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca.

De una forma general, el sujeto (a saber, el individuo el cual es portador de factores de riesgo y / o que está sufriendo de anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca), no sufre de fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, a saber, el paciente, no ha experimentado, de una forma permanente, daños estructurales o funcionales en su miocardio, y éste será capaz de restaurar su salud, de una forma completa, y éste no se encuentra clasificado en la etapa C ó D de la clasificación establecida por las entidades ACC / AHA. De una forma preferible, el sujeto, es portador de factores de riesgo para el fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca. Éstos son conocidos, por parte de aquellas personas expertas en el arte especializado de la técnica, e incluyen, por ejemplo, a la hipertensión y a la diabetes. Así mismo, también, de una forma preferible, el sujeto, no muestra signos y / o síntomas de fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca.

En dependencia de los resultados susceptibles de poderse obtener, mediante el dispositivo de la presente invención, puede procederse a tomar una decisión, sobre la terapia o la adaptación de la terapia. La terapia, puede adaptarse, por ejemplo, procediendo a aumentar o a disminuir las concentraciones de los medicamentos los cuales se estén administrando. De una forma correspondientemente en concordancia, el equipo a modo de "kit", se encuentra adaptado, así mismo, también, para el seguimiento de control de la citada terapia.

Se da también a conocer el uso de un equipo o de equipos, a modo de "kit", de la forma que se ha mencionado anteriormente, arriba, para:

diagnosticar anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, en un sujeto, el cual es portador de factores de riesgo de desarrollar un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca; y / o, de una forma respectiva, de desarrollar una apoplejía y / o de una forma respectiva, de desarrollar enfermedad renal crónica; y / o diferenciar, en un sujeto el cual es portador de factores de riesgo de desarrollar un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, el hecho de si, el sujeto en cuestión, es únicamente portador de los factores de riesgo, o de si, el sujeto, sufre ya de anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca; y / o predecir el riesgo de un sujeto el cual es portador de factores de riesgo de desarrollar un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, de que éste sufra de un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca.

De una forma general, el sujeto (a saber, el individuo el cual es portador de factores de riesgo y / o que está sufriendo de anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca), no sufre de fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, a saber, el paciente, no ha experimentado, de una forma permanente, daños estructurales o funcionales en su miocardio, y éste será capaz de restaurar su salud, de una forma completa, y éste no se encuentra clasificado en la etapa C ó D de la clasificación establecida por las entidades ACC / AHA. De una forma preferible, el sujeto, es portador de factores de riesgo para el fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca. Éstos son conocidos, por parte de aquellas personas expertas en el arte especializado de la técnica, e incluyen, por ejemplo, a la hipertensión y a la diabetes. Así mismo, también, de una forma preferible, el sujeto, no muestra signos y / o síntomas de fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca.

En dependencia de los resultados susceptibles de poderse obtener, mediante el equipo a modo de "kit" de la presente invención, puede procederse a tomar una decisión, sobre la terapia o sobre la adaptación de la terapia. La terapia, puede adaptarse, por ejemplo, procediendo a aumentar o a disminuir las concentraciones de los medicamentos los cuales se estén administrando. De una forma correspondientemente en concordancia, el equipo a modo de "kit", se encuentra adaptado, adapta, así mismo, también, para el seguimiento de control de la citada terapia.

El término "equipo a modo de "kit"", tal y como éste se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, se refiere a una colección de los medios anteriormente mencionados, arriba, de una forma preferible, suministrados en recipientes separados, o en un recipiente individual. El recipiente, de una forma preferible, contiene así mismo, también, instrucciones para llevar a cabo el procedimiento de la presente invención.

Se da también a conocer los siguientes usos de los equipos a modo de "kit", de los dispositivos, y de los medios, de la forma que éstos se han especificado anteriormente, arriba, para los propósitos los cuales se indican abajo, a continuación:

Uso de un equipo a modo de "kit" o dispositivo para determinar la concentración de: la troponina cardíaca o una variante de ésta, de una forma preferible, la troponina T ó una variante de ésta y / o la troponina I ó una variante de ésta y, eventualmente y dado el caso, del GDF-15 ó una variante de éste, y / o de la IGFBP7 ó una variante de ésta, en una muestra de un sujeto; y el uso de los medios para determinar la concentración de: la troponina cardíaca o una variante de ésta, de una forma preferible, la troponina T ó una variante de ésta y / o la troponina I ó una variante de ésta y, eventualmente y dado el caso, del GDF-15 ó una variante de éste, y / o de la IGFBP7 ó una variante de ésta; y el uso de los medios para comparar la concentración de: la troponina cardíaca o una variante de ésta, de una forma preferible, la troponina T ó una variante de ésta y / o la troponina I ó una variante de ésta y, eventualmente y dado el caso, del GDF-15 ó una variante de éste, y / o de la IGFBP7 ó una variante de ésta, con la concentración de por lo menos uno de los citados marcadores, en una muestra de control, para:

diagnosticar anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, en un sujeto, el cual es portador de factores de riesgo de desarrollar un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca; y / o diferenciar, en un sujeto el cual es portador de factores de riesgo de desarrollar un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, pero el cual no muestra signos abiertos de fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, el hecho de si, el sujeto en cuestión, es únicamente portador de los factores de riesgo, o de si, el sujeto, sufre ya de anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca; y / o predecir el riesgo de un sujeto el cual es portador de factores de riesgo de desarrollar una fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, de que éste sufra de un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, y en donde, todos los usos, se basan en el diagnóstico de anomalías o anormalidades funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, en un sujeto el cual es portador de factores de riesgo de desarrollar un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca.

Se da también a conocer el uso de los siguientes anticuerpos y medios para los propósitos los cuales se indican abajo, a continuación:

Uso de un anticuerpo a una troponina cardíaca o una variante de ésta, de una forma preferible, la troponina T ó una variante de ésta y / o la troponina I ó una variante de ésta y, eventualmente y dado el caso, un anticuerpo al GDF-15 ó una variante de éste, y / o a la IGFBP7 ó una variante de ésta, y / o uso de medios para determinar la concentración de una troponina cardíaca o una variante de ésta, y / o la troponina T ó una variante de ésta y / o la troponina I ó una variante de ésta y, eventualmente y dado el caso, medios para determinar la concentración del GDF-15 ó una variante de éste, y / o medios para comparar la concentración de la IGFBP7 ó una variante de ésta, y / o medios para comparar la concentración de una troponina cardíaca o una variante de ésta, de una forma preferible, la troponina T ó una variante de ésta y / o la troponina I ó una variante de ésta y, eventualmente y dado el caso, las concentraciones del GDF-15 ó una variante de éste, y / o de la IGFBP7 ó una variante de ésta, con la concentración de por lo menos uno de los citados marcadores, en una muestra de control, para la fabricación de una composición de diagnóstico, para:

diagnosticar anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, en un sujeto, el cual es portador de factores de riesgo de desarrollar un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca; y / o

5 diferenciar, en un sujeto el cual es portador de factores de riesgo de desarrollar un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, si el sujeto solamente es portador de factores de riesgo, o si el sujeto en cuestión, sufre ya de anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca; y / o  
 10 predecir el riesgo de un sujeto el cual es portador de factores de riesgo de desarrollar una fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, de que éste sufra de un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, y en donde, todos los usos, se basan en el diagnóstico de anomalías o anormalidades funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, en un sujeto el cual es portador de factores de riesgo de desarrollar un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca.

Se da también a conocer el uso de los siguientes anticuerpos y medios para los propósitos los cuales se indican abajo, a continuación:

15 Uso de un anticuerpo a una troponina cardíaca o una variante de ésta, de una forma preferible, la troponina T ó una variante de ésta y / o la troponina I ó una variante de ésta y, eventualmente y dado el caso, un anticuerpo al GDF-15 ó una variante de éste, y / o a la IGFBP7 ó una variante de ésta, y / o de medios para determinar la concentración de una troponina cardíaca o una variante de ésta, y / o la troponina T ó una variante de ésta y / o la troponina I ó una  
 20 variante de ésta y, eventualmente y dado el caso, medios para determinar la concentración del GDF-15 ó una variante de éste, y / o medios para comparar la concentración de la troponina cardíaca o una variante de ésta, de una forma preferible, la troponina T ó una variante de ésta y / o la troponina I ó una variante de ésta y, eventualmente y dado el caso, las concentraciones del GDF-15 ó una variante de éste, y / o de la IGFBP7 ó una variante de ésta, con la concentración  
 25 de por lo menos uno de los citados marcadores, en una muestra de control, para:

diagnosticar anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, en un sujeto, el cual es portador de factores de riesgo de desarrollar un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca; y / o

30 diferenciar, en un sujeto el cual es portador de factores de riesgo de desarrollar un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, si el sujeto solamente es portador de factores de riesgo, o si el sujeto en cuestión, sufre ya de disfunción miocárdica y / o de anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca; y / o  
 35 predecir el riesgo de un sujeto el cual es portador de factores de riesgo de desarrollar una fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, de que éste sufra de un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, y en donde, todos los usos, se basan en el diagnóstico de anomalías o anormalidades funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, en un sujeto el cual es portador de factores de riesgo de desarrollar un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca.

40 Se da también a conocer el uso de un anticuerpo, el cual se une, de una forma específica, a una troponina cardíaca o una variante de ésta, de una forma preferible, a la troponina T ó una variante de ésta y / o la troponina I ó una variante de ésta y, eventualmente y dado el caso, un anticuerpo el cual se une, de una forma específica, al GDF-15 ó una variante de éste, y / o a un anticuerpo, el cual se une, de una forma específica, a la IGFBP7 ó una variante de ésta, en una muestra de un sujeto femenino (hembra o mujer), para predecir el riesgo, en un sujeto femenino  
 45 (hembra o mujer), el cual sea portador de factores de riesgo de desarrollar un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, de sufrir de LVH (insuficiencia ventricular izquierda).

De una forma general, el sujeto al cual se le ha hecho referencia anteriormente, arriba, conjuntamente con los usos de la invención, de la forma que se ha especificado anteriormente, arriba (a saber, el individuo el cual es portador de factores de riesgo y / o que está sufriendo de anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca), no sufre de fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, a saber, el paciente, no ha experimentado, de una forma permanente, daños estructurales o funcionales en su miocardio, y éste será capaz de restaurar su salud, de una forma completa, y éste no se encuentra clasificado en la etapa C ó D de la clasificación establecida por las entidades ACC / AHA. De una forma preferible, el sujeto, es portador de factores de  
 50 riesgo para el fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca. Éstos son conocidos, por parte de aquellas personas expertas en el arte especializado de la técnica, e incluyen, por ejemplo, a la hipertensión y a la diabetes. Así mismo, también, de una forma preferible, el sujeto, no muestra signos y / o síntomas de fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca.

Los usos de la presente invención, de la forma que éstos se han especificado anteriormente, arriba, en este documento de solicitud de patente son, de una forma preferible, procedimientos *in vitro*.

Las explicaciones y definiciones la cual se proporcionan aquí, en este documento de solicitud de patente, se aplican, "mutatis mutandis" (es decir, con los cambios los cuales sean necesarios), a los puntos los cuales se facilitan a continuación.

65 Los puntos particularmente preferidos, son como sigue

- 5 1.- Un procedimiento para diagnosticar anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, en un sujeto que sufre de hipertensión, de diabetes, de obesidad, de síndrome metabólico y / o que tiene un historial como fumador, comprendiendo, el procedimiento, las etapas de:
- 10 a) la medición, en una muestra de sangre, de suero o de plasma, obtenida de un sujeto, de la concentración de por lo menos una troponina cardíaca o de una variante de ésta;
- 10 b) la diagnosis de las citadas anomalías funcionales y / o estructurales, mediante la comparación de la concentración determinada en la etapa (a) con una cantidad de referencia,
- 10 en donde, el sujeto, no muestra una hipertrofia ventricular izquierda, y en donde, las anomalías estructurales y / o funcionales del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, comprenden una anomalía seleccionada de entre un cambio estructural ventricular izquierdo, un diámetro incrementado del septo, un diámetro de la pared posterior incrementado, y una disfunción diastólica.
- 15 2.- El procedimiento, según el punto 1, en donde, la troponina cardíaca, es la troponina I ó la troponina T, o una variante de éstas.
- 20 3.- El procedimiento, según uno cualquiera de los puntos 1 a 2, en donde, el sujeto, sufre de hipertensión, de una forma particular, de hipertensión arterial y / o diabetes, de una forma particular, de diabetes del tipo 2.
- 20 4.- El procedimiento, según uno cualquiera de los puntos 1 a 3, en donde, las anomalías estructurales y / o funcionales del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, son anomalías estructurales y / o funcionales del corazón, las cuales preceden a la hipertrofia ventricular izquierda.
- 25 5.- El procedimiento de uno cualquiera de los puntos 1 a 5, en donde, la anomalía funcional y / o estructural, es un diámetro del septo incrementado.
- 30 6.- El procedimiento de uno cualquiera de los puntos 1 a 5, en donde, la disfunción diastólica, es una disfunción ventricular izquierda diastólica, asintomática, con una eyección ventricular izquierda (LVEF) preservada.
- 35 7.- El procedimiento de uno cualquiera de los puntos 1 a 6, en donde, el sujeto, no tiene unos niveles incrementados de NT-proBNP, de una forma particular, en donde, el sujeto, no tiene unos niveles incrementados de NT-proBNP, en comparación con una cantidad de referencia, de por lo menos un porcentaje del 20 %, ó de por lo menos un porcentaje del 30 %, de una forma particular, con la cantidad de NT-proBNP, en individuos sanos.
- 40 8.- El procedimiento de uno cualquiera de los puntos 1 a 7, en donde, un incremento de por lo menos un porcentaje del 20 %, de una forma particular, de por lo menos un porcentaje del 30 %, de una Troponina cardíaca, de una forma particular, de la Troponina T, con respecto a la cantidad en individuos sanos, es indicativa para la diagnosis de anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca.
- 45 9.- El procedimiento de uno cualquiera de los puntos 1 a 8, el cual comprende, de una forma adicional, la medición, en una muestra, de la concentración de uno o de más marcadores adicionales distintos del fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, y la comparación de la(s) concentración(es) determinada(s), con una cantidad de referencia, de una forma particular, en donde, el uno u otros marcadores adicionales distintos del fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, se seleccionan de entre el GDF-15 ó una variante de éste, y / o la IGFBP7 ó una variante de ésta.
- 50 10.- Un procedimiento de diferenciación entre un sujeto el cual únicamente es portador de factores de riesgo de desarrollar un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, y un sujeto el cual no únicamente es portador de factores de riesgo, sino que está ya sufriendo de anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, comprendiendo, el procedimiento, las etapas de
- 55 a) la medición, en una muestra de sangre, de suero o de plasma, obtenida de un sujeto, de la concentración de por lo menos una troponina cardíaca o una variante de ésta;
- 55 b) la diferenciación entre los citados sujetos, mediante la comparación de la concentración determinada en la etapa (a), con una cantidad de referencia,
- 60 en donde, el sujeto, no muestra hipertrofia ventricular izquierda, y en donde, las anomalías estructurales y / o funcionales del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, comprenden una anomalía seleccionada de entre un cambio estructural ventricular izquierdo, un diámetro incrementado del septo, un diámetro de la pared posterior incrementado, y una disfunción diastólica.
- 60 11.- El procedimiento del punto 1, en donde, el sujeto, sufre de hipertensión.
- 65 12.- El uso, in vitro, de una Troponina cardíaca, o de un anticuerpo, el cual se une, de una forma específica, a una Troponina cardíaca, para diagnosticar anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, de la forma que se ha definido en el punto 1, en un sujeto que sufre de

hipertensión, de diabetes, de obesidad, de síndrome metabólico y / o el cual tiene un historial como fumador, en donde, el sujeto en cuestión, no muestra hipertrofia ventricular izquierda.

5 13.- Uso, in vitro, de una Troponina cardíaca, o de un anticuerpo, el cual se une, de una forma específica, a una Troponina cardíaca, para la diferenciación entre un sujeto el cual sufre de un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, en la etapa A, y un sujeto el cual sufre de una etapa B temprana, de fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca.

10 14.- Uso, in vitro, de una Troponina cardíaca, o de un anticuerpo, el cual se une, de una forma específica, a una Troponina cardíaca, para la diferenciación entre un sujeto el cual es únicamente portador de factores de riesgo de desarrollar un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, y un sujeto, el cual no únicamente es portador de factores de riesgo, sino que, éste, está ya sufriendo de anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, de la forma que se define en el punto 1, en donde, el sujeto, no muestra LVH (hipertrofia ventricular izquierda).

15 15.- Uso, in vitro de los puntos 12 a 14, el cual comprende, de una forma adicional, el uso del (de los) marcador(es) GDF-15 y / ó IGFBP7, o de un anticuerpo (o anticuerpos), el cual (los cuales) se une(n), de una forma específica, al (a los) citado(s) marcador(es).

Las figuras, muestran:

20 Figura 1: Valores de la troponina T, en pacientes los cuales pertenecen al grupo 1, 2, 3 ó 4, de la forma la cual se describe en los Ejemplos.

25 Figura 2: Valores del GDF-15, en pacientes los cuales pertenecen al grupo 1, 2, 3 ó 4, de la forma la cual se describe en los Ejemplos.

Figura 3: Valores de la IGFBP7, en pacientes los cuales pertenecen al grupo 1, 2, 3 ó 4, de la forma la cual se describe en los Ejemplos.

30 Figura 4: Valores del NT-proBNP, en pacientes los cuales pertenecen al grupo 1, 2, 3 ó 4, de la forma la cual se describe en los Ejemplos.

Los ejemplos los cuales se facilitan a continuación, son meramente ilustrativos de la invención. Éstos no deben no obstante interpretarse, en modo alguno, como siendo limitativos del alcance de la invención.

35

### **Ejemplos**

#### **Procedimientos**

40 La troponina T, se determinó mediante la utilización de un test de ensayo sándwich ELISA, de electroluminiscencia, realizado en el analizador Elecsys, para la Troponina T, hs (de alta sensibilidad), STAT (Short Turn Around Time – [de plazo breve] -) [de la firma Roche]. En el test de ensayo empleado, se utilizan dos anticuerpos monoclonales, dirigidos, de una forma específica, contra la troponina T cardíaca, humana. Los anticuerpos en cuestión, reconocen a dos epítomos (posición de aminoácidos 125 – 131 y 136 – 147), localizados en la parte central de la proteína  
45 consistente en la troponina T cardíaca, la cual consiste en 288 aminoácidos. El ensayo hs-TnT, permite una medición de los niveles de troponina T, en un rango correspondiente a unos valores comprendidos dentro de unos márgenes que van desde los 3 pg / ml hasta los 10.000 pg / ml.

50 El NT-proBNP, se determinó mediante la utilización de un test de ensayo sandwich ELISA, de electroluminiscencia, realizado en el analizador Elecsys, para el proBNP II, del tipo STAT (Short Turn Around Time – [de plazo breve] -) [de la firma Roche]. En el test de ensayo empleado, se utilizan dos anticuerpos monoclonales, los cuales reconocen a epítomos localizados en la parte N-terminal (posición de aminoácidos 1 -76), del pro-BNP (aminoácidos 1 – 108).

55 Para determinar la concentración del GDF-15, en la muestras de suero y plasma, se procedió a emplear un test de ensayo prototipo Elecsys, mediante la utilización de un anticuerpo IgG policlonal, caprino, anti-GDF-15 humano, purificado mediante cromatografía de afinidad de GDF-15, procedente de la firma R&D Systems (AF957). En cada experimento, se procedió a generar una curva estándar, con GDF-15 humano, recombinante, procedente de la firma R&D Systems (957-GD/CF). Los resultados, con nuevos lotes de proteína consistente en el GDF-15 recombinante, se sometieron a tests de ensayo, en muestras de plasma estándar, y cualquier desviación la cual se encontrara por  
60 encima de un porcentaje del 10 %, se corrigió, mediante la introducción de un factor de ajuste, para ese ensayo. Las mediciones del GDF-15, en las muestras de suero y de plasma, procedentes del mismo sujeto, proporcionaron unos resultados virtualmente idénticos, después de la corrección para los eventuales factores de dilución. El límite de detección del ensayo, era el correspondiente a un valor de 200 pg / ml.

65 Para la detección del IGFBP7, en suero o plasma humano, se procedió a utilizar un test de ensayo consisten en un ELISA sándwich. Para la captura y la detección del antígeno, se procedió a conjugar alcuotos de un anticuerpo

policlonal anti-IGFBP7, de procedencia de la firma R&D Systems (número de catálogo: AF 1334), con biotina y digoxigenina, respectivamente.

5 Se procedió a incubar placas de microtitulación, de 96 pozos, recubiertos con estreptavidina, con 100 pi de anticuerpo policlonal anti-IGFBP7 biotinilado, durante un transcurso de tiempo de 60 minutos, a 1 pg / ml, en 1 x solución de PBS. Después de haber procedido a la incubación, las placas, se lavaron tres veces, con 1x PBS + 0,02 % Tween-20, bloqueado con PBS + 1% BSA (albúmina de suero bovino), y se procedió a lavar, de nuevo, tres veces, con 1x PBS + 0,02 % Tween-20. Se procedió, a continuación, a incubar los pozos, durante un transcurso de tiempo de 1,5 horas, con, bien ya sea una dilución seriada del IGFBP7 recombinante, como antígeno estándar, o bien ya sea muestras diluidas de suero y de plasma (1 : 50), procedente de pacientes o de individuos de control, respectivamente. Después de la unión del IGFBP7, las placas, se lavaron, tres veces, con 1x PBS + 0,02% Tween-20. Para la detección específica del IGFBP7, los pozos, se incubaron con 100 µl de anticuerpo policlonal anti-IGFBP7 digoxigenilado, durante un transcurso de tiempo de 60 minutos, a razón de 1 µg / ml en 1x PBS + 1 % BSA. A continuación de ello, se procedió a lavar las placas, tres veces, con objeto de eliminar el anticuerpo no unido. En una etapa subsiguiente, se procedió a incubar los pozos, con 75 mU / ml, de conjugados de anti-digoxigenina-POD (de la firma Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemania, nº de catálogo 1633716), durante un transcurso de tiempo de 60 minutos, en 1x PBS + 1 % BSA. Subsiguientemente, se procedió a lavar las placas, seis veces, con el mismo tampón. Para la detección de los complejos antígeno – anticuerpo, los pozos, se incubaron con 100 µl de solución de ABTS (de procedencia de la firma Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemania), nº de catálogo 11685767) y la densidad óptica (OD), se midió después de un transcurso de tiempo de 15 minutos, a 405 nm y 492 nm, con un lector de ELISA.

#### **Ejemplo 1:**

25 Se procedió a determinar la Troponina T, el NT-proBNP, el GDF 15 y la IGFBP7, en los siguientes colectivos de individuos. A dicho efecto, se obtuvo un consentimiento informativo, por parte de los pacientes.

30 Grupo 1: sujetos normotensivos, n = 32

Grupo 2: sujetos hipertensos, los cuales son portadores de factores de riesgo de sufrir de fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca (etapa A), n = 47.

35 Grupo 3: Sujetos hipertensos, con anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca (etapa B, temprana); los sujetos, no tenían unos niveles elevados de NT-proBNP, los sujetos mostraban cambios estructurales en el ventrículo izquierdo (espesor de la pared de septo incrementada (> 11 mm), un espesor de la pared posterior incrementada (> 12 mm), o unos primeros signos de o bien ya sea hipertrofia o hipertrofia concéntrica) y / o los sujetos, mostraban una disfunción sistólica (LVEF < 50), y / o disfunción diastólica, con fracción de eyección LVEF preservada, de un porcentaje de por lo menos un 50 %, n = 37. Los sujetos, no sufrían de hipertrofia ventricular izquierda.

40 Grupo 4: sujetos con cardiomiopatía dilatada (DCM), n = 29.

45 Para los grupos 1 – 3, los sujetos, no mostraban una función renal dañada. De una forma adicional, los pacientes con un historial conocido de infartos de miocardio y de enfermedad de las arterias coronarias, se excluyeron del grupo 1 – 3.

50 Se procedió a determinar los cambios geométricos del ventrículo izquierdo, mediante ecocardiografía (espesor de la pared del septo ST, espesor de la pared posterior PWT, LVEF, LVEDD); los cambios funcionales diastólicos del ventrículo izquierdo (LVEDD – [del inglés, left ventricular end diastolic diameter] -), se determinaron mediante ecocardiografía.

55 Los datos obtenidos, muestran el hecho de que, los niveles de Troponina T, son más altos, para los sujetos del grupo 3 (sujetos hipertensos con anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, los cuales preceden al fallo cardíaco), que los correspondientes al grupo 1 (sujetos normotensivos) y que los correspondientes al grupo 2 (los cuales son únicamente portadores de factores de riesgo de sufrir del fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca). Los niveles de troponina T, se mantienen en aumento, cuando los individuos, avanzan a un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca. (DCM, grupo 4).

60 Los datos obtenidos, muestran el hecho de que, los niveles de GDF-15,, son más altos, para los sujetos del grupo 3 (sujetos hipertensos con anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, los cuales preceden al fallo cardíaco), que los correspondientes al grupo 1 (sujetos normotensivos) y que los correspondientes al grupo 2 (los cuales son únicamente portadores de factores de riesgo de sufrir del fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca). Los niveles de GDF-15, se mantienen en aumento, cuando los individuos, avanzan a un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca. (DCM, grupo 4).

65

Los datos obtenidos, muestran el hecho de que, los niveles de IGFBP7, son más altos en los sujetos del grupo 3 (sujetos hipertensos con anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, los cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca) que los correspondientes al grupo 1 (sujetos normotensivos), y que los correspondientes al grupo 2 (los cuales son únicamente portadores de factores de riesgo de sufrir del fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca). Los niveles de la proteína de unión al factor de crecimiento de la insulina, 7 (IGFBP7), se mantienen en aumentos, cuando los individuos avanzan a un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca y cardiomiopatía dilatada (DCM).

Los datos obtenidos, muestran el hecho los niveles de NT-proBNP, únicamente se encuentra incrementada en los sujetos del grupo 4 (sujetos con cardiomiopatía dilatada, pero que, no puede observarse ninguna diferencia, entre los niveles de NT-proBNP, en el grupo 1 (sujetos normotensivos), en el grupo 2 (sujetos hipertensos los cuales son portadores de riesgo o los cuales sufren de fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca), y en el grupo 3 (sujetos hipertensos, con anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, los cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca).

Se ha encontrado, de una forma sorprendente, el hecho de que, los niveles de troponina, pueden identificar a sujetos en la etapa B temprana, incluso antes de que se evidencie una hipertrofia, es decir, a los sujetos los cuales son portadores de riesgo de sufrir de una fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, y que muestran cambios estructurales en el ventrículo izquierdo, pero que no sufren de hipertrofia. Una información de diagnóstico similar, es la que se proporciona con los GDF-15 e IGFBP7.

Los datos, se muestran en las siguientes tablas 1, 2, 3 y 4. Las figuras 1, 2, 3, y 4, son exposiciones gráficas de los datos facilitados en las tablas 1, 2, 3 y 4, respectivamente.

Tabla 1: Concentración de troponina T en grupos de pacientes

Concentración de Hs-TnT [pg / ml]]	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4
Cuartil 1	0,99	0,44	4,37	3,96
Mínima	0,00	0,00	1,02	0,00
<b>Media</b>	<b>2,77</b>	<b>2,38</b>	<b>6,64</b>	<b>8,79</b>
Máxima	17,20	38,20	56,40	45,35
Cuartil 3	5,44	7,49	8,79	21,83
n	32	47	37	29
MW	3,69	5,14	8,26	13,27

Tabla 2: Concentración de GDF-15 en grupos de pacientes

Concentración de GDF-15 [ng / ml]]	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4
Cuartil 1	0,554	0,569	0,584	0,625
Mínima	0,400	0,372	0,442	0,402
<b>Media</b>	<b>0,621</b>	<b>0,684</b>	<b>0,728</b>	<b>0,893</b>
Máxima	1,559	1,484	1,445	9,337
Cuartil 3	0,758	0,885	0,913	1,331
n	32	47	37	29
MW	0,689	0,741	0,794	1,269

Tabla 3: Concentración de IGFBP7 en grupos de pacientes

Concentración de IGFBP7 [ng / ml]]	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4
Cuartil 1	3,31	36,70	42,45	39,05
Mínima	22,35	18,85	27,50	20,25
<b>Media</b>	<b>38,75</b>	<b>43,05</b>	<b>49,70</b>	<b>47,25</b>
Máxima	66,25	68,50	105,20	131,95
Cuartil 3	46,23	51,25	58,90	64,15
n	3	47	37	29
MW	40,47	43,88	51,02	53,16

Tabla 4: Concentración de NT-proBNP en grupos de pacientes

Concentración de NT-proBNP [pg /	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4
----------------------------------	---------	---------	---------	---------

ml]]				
Cuartil 1	49,5	41,4	43,4	264,2
Mínima	24,8	7,8	0,9	37,0
<b>Media</b>	<b>75,8</b>	<b>106,8</b>	<b>74,5</b>	<b>383,7</b>
Máxima	814,8	626,2	1555,8	4438,7
Cuartil 3	154,1	240,7	209,7	922,1
n	32	47	37	29
MW	134,3	159,2	229,5	899,9

5 Tal y como puede verse, a raíz de la tabla 1, los niveles de la troponina T, en los pacientes los cuales pertenecen al grupo 3, se encontraban incrementados, en un porcentaje de más de un 30 %, en comparación con los correspondientes valores de pacientes los cuales pertenecían a grupo 1 y al grupo 2. Así, de este modo, un incremento de un porcentaje de por lo menos un 30 %, es indicativo de la presencia de anomalías funcionales y / o estructurales, las cuales preceden a la LVH y / o las cuales preceden a fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, en pacientes sin LVH.

10 Como contraste de ello, y tal y como puede verse a raíz de la tabla 4, los niveles de Nt-ProBNP, en pacientes los cuales pertenecen al grupo 3, permanecen incambiados, si éstos se comparan con los niveles de los pacientes los cuales pertenecen al grupo 1 y al grupo 2. Así, de este modo, los pacientes los cuales no sufren de LVH, y con anomalías funcionales y / o estructurales, las cuales preceden a la LVH y / o las cuales preceden a fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, no tienen unos niveles incrementados de Nt-ProBNP, de por lo menos un porcentaje del 20 %, si se compara con las cantidades de referencia en individuos sanos (grupo 1).

15 Los niveles de ambos, la IGFBP7 y el GDF15, se encuentran incrementados en un porcentaje de por lo menos un 10 %, en los pacientes pertenecientes al grupo 3, si se compara con los niveles respectivos, en pacientes pertenecientes al grupo 1 y al grupo 2, tal y como se demuestra en las tablas 2 y 3.

20 Tal y como puede verse a raíz de la tabla 3, los niveles de IGFBP7, se encuentran incrementados en un porcentaje de por lo menos un 20 %, en los pacientes del escenario o grupo 3, con respecto a las cantidades de referencia en individuos sanos, los cuales pertenecen al grupo 1.

25 La tabla 5, muestra la distribución de espesor del septo y de la pared posterior, en sujetos pertenecientes a los grupos 1, 2 y 3.

Tabla 5: Distribución de los espesores del septo y de la pared posterior

	Grupo 1 Sujetos normotensivos (n = 32)	Grupo 2 Sujetos hipertensos (n = 47)	Grupo 3 Sujetos hipertensos con anomalías estructurales en el corazón (n = 37)
Valor medio del espesor de la pared del septo (mm)	9,5 (8 – 11)	9,7 (7 – 11)	13,3 (12 – 16)
Valor medio de espesor de la pared posterior (mm)	10,2 (9 – 12)	9,5 (5 – 10)	13,4 (11 – 18)

30 Tal y como puede verse a raíz de la tabla 5, los sujetos procedentes del grupo 3, tenían un espesor de pared del septo incrementada, de un valor por encima de los 11 mm (con un valor medio de 13,3 mm, comprendido dentro de uno márgenes situados entre los 12 mm y los 16 mm), así como un espesor de la pared posterior incrementado (con un valor medio de 13,4 mm). Los pacientes pertenecientes al grupo 1 y al grupo 2, no tenían daños estructurales los cuales preceden al LVH y / o los cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, con unos valores medios de la pared del septo y de la pared posterior, correspondientes a un rango comprendido dentro de unos márgenes de 9,5 – 10,2.

35 Así, de este modo, los pacientes pertenecientes al grupo 3 (etapa B temprana), exhibían cambios estructurales, los cuales preceden al LVH y / o al fallo cardíaco, así como espesor de la pared del septo incrementado, correspondiente a un valor el cual se encontraba por encima de los 11 mm (con un valor medio de 13,3 mm, comprendido dentro de uno márgenes situados entre los 12 mm y los 16 mm). Los pacientes pertenecientes al grupo 2 (etapa A) y al grupo 1 (sanos), no tenían cambios estructurales, tal como, por ejemplo, sin espesores de la pared del septo incrementados, los cuales se encontrarán por encima de un valor de 11 mm.

45 Tabla 6: Características de los pacientes de los grupos 1, 2 y 3: Distribución del género, de la edad, y de varios factores de riesgo, para desarrollar LVH / HF.

	Grupo 1 Sujetos normotensivos (n = 32)	Grupo 2 Sujetos hipertensos sin anomalías estructurales (n = 47)	Grupo 3 Sujetos hipertensos con anomalías estructurales (n = 37)
Edad (años)	59 (36 – 75)	61 (36 – 85)	64 (48 – 80)
Género masculino (hombre)	28 % (9 / 32)	57 % (27 / 47)	54 % (20 / 37)
Historial como fumador	27 % (8 / 30)	36 % (16 / 45)	44 % (15 / 34)
Diabetes mellitus tipo 2	6 % (2 / 31)	13 % (6 / 45)	18 % (6 / 33)
Diabetes mellitus tipo 2 y / o glucosa en ayunas > 110 mg/dl	13 % (4 / 31)	21 % (22 / 47)	22 % (16 / 35)
Lípidos	53% (16 / 30)	80 % (37 / 46)	61 % (22 / 36)
Adipocitos	25 % (7 / 28)	45 % (20 / 44)	57 % (20 / 35)

Tal y como puede verse a raíz de la tabla 6, los pacientes pertenecientes a los grupos 2 y 3, así como los sujetos aparentemente sanos del grupo 1, tenían una media, comparable, de 60 años.

- 5 La mitad de los pacientes en la etapa A de la HF (insuficiencia o fallo cardíaco) pertenecientes a la etapa A ó a la etapa B temprana (grupos 2 y 3), eran del género femenino (mujeres), y todos ellos, tenían hipertensión arterial. Tal y como puede verse en la tabla 6, un 20 % de dichos pacientes, tenían Diabetes mellitus del tipo 2 y / o unos niveles de glucosa, en ayunas, por encima de un valor correspondiente a 110 mg / dl.

10 Tabla 7: Validez de los valores de corte para varios factores de riesgo para desarrollar LVH / HF

	Grupo 1 Sujetos normotensivos	Grupo 2 Sujetos hipertensos con / o anomalías estructurales	Grupo 3 Sujetos hipertensos con anomalías estructurales	% de incremento con respecto a sujetos normotensivos	% de incremento con respecto a Sujetos normotensivos
Cohorte de ejemplo 1	2,77	2,38	6,64	> 30%	> 50 %
Excluyendo sujetos con historial como fumadores	3,12	2,38	6,73	> 30%	> 50 %
Excluyendo sujetos con diabetes mellitus tipo 2	2,66	2,06	6,41	> 30%	> 50 %
Excluyendo sujetos con diabetes mellitus tipo 2 y / o con glucosa en ayunas > 110 mg / dl	2,63	2,06	6,64	> 30%	> 50 %
Excluyendo sujetos con lípidos	2,89	2,06	6,93	> 30%	> 50 %
Excluyendo sujetos con adipocitos	2,66	2,41	6,64	> 30%	> 50 %

- 15 Tal y como puede verse a raíz de la tabla 1, facilitada anteriormente, arriba, los niveles de troponina T, en los pacientes pertenecientes al grupo 2, en donde, más de un porcentaje de por lo menos un 20 % (> 3,3 pg / ml) e incluso más de un porcentaje del 50 % (> 4,2 pg / ml) se encuentran incrementados, si se comparan con los niveles correspondientes a los pacientes pertenecientes a los grupos 1 y 2. Mediante una exclusión por etapas de los factores de riesgo, puede verse, a raíz de los datos de la tabla 7, el hecho de que, los niveles de troponina T, se encontraban incrementados en un porcentaje de por lo menos un 30 % (> 3,5 pg / ml), en los pacientes en la etapa B temprana, al compararse con los pacientes en la etapa A, con respectivamente, los pacientes portadores de factores de riesgo, o normotensivos, aparentemente sanos.

- 25 La validez de un valor de corte, para los niveles de TnT, por encima de 3,3 pg / ml, de una forma preferible, por encima de 2,5 pg / ml, o incluso de una forma todavía más preferible, por encima de 4,3 pg / ml, para diagnosticar cambios estructurales y / o funcionales, tempranos, los cuales preceden a la LVH y / o al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, en sujetos con hipertensión arterial, se mostró, mediante la exclusión por etapas de diferentes factores de riesgo.

Así, de este modo, un incremento de un porcentaje de por lo menos un 30 %, de una forma preferible, de un porcentaje de por lo menos un 50 %, es indicativo para la presencia de anomalías estructurales y / o funcionales, las

cuales preceden a la LVH y / o las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, en pacientes con hipertensión arterial, con factores de riesgo adicionales, tales como, por ejemplo, la diabetes tipo 2, ó sin factores de riesgo adicionales.

5 Tabla 8: Validación de los niveles de incrementados de Troponina T, en pacientes en la etapa B temprana, con diferentes factores de riesgo para desarrollar LVH / HF

	Grupo 1 Sujetos normotensivos	Grupo 2 Sujetos hipertensos	Grupo 3 Sujetos hipertensos con anomalías estructurales	% de incremento con respecto a sujetos normo- tensivos	% de incremento con respecto a sujetos hipertensos con / o anomalías estructurales
Cohorte de ejemplo 1	2,77	2,38	6,64	> 30%	> 30 %
Solamente sujetos femeninos (mujeres))	2,63	1,80	6,73	> 30%	> 50 %
Solamente sujetos masculinos (hombres)	3,11	4,35	6,42	> 30 %	> 20 %
Solamente sujetos con historial como fumadores	1,99	3,21	6,64	> 20%	> 30 %
	Grupo 1 Sujetos normotensivos	Grupo 2 Sujetos hipertensos	Grupo 3 Sujetos hipertensos con anomalías estructurales	% de incremento con respecto a sujetos normo- tensivos	% de incremento con respecto a sujetos hipertensos con / o anomalías estructurales
Solamente sujetos con diabetes mellitus tipo 2 y / o con glucosa en ayunas > 110 mg / dl	3,38	3,61	5,75	> 30 %	> 30 %
Solamente sujetos con lípidos	1,84	3,09	6,68	> 30 %	> 30 %
Solamente sujetos con adipocitos	1,02	1,98	6,41	> 30 %	> 30 %

10 La validez de unos niveles incrementados de TnT, en un porcentaje de por lo menos un 20 %, en individuos hipertensos con anomalías estructurales, con respecto a sujetos hipertensos y / o con anomalías estructurales (e individuos normotensivos), se muestra para diferentes subgrupos de factores de riesgo (adipocitos), historial como fumador...).

15 Tal y como puede verse a raíz de la tabla 8, unos niveles incrementados de TnT, discriminan a los pacientes femeninos (mujeres) con hipertensión arterial, con cambios estructurales o sin cambios estructural, mejor que en los pacientes masculinos (hombres)(con unos incrementos de unos porcentajes de por lo menos un 50 %, versus, de por lo menos un 20 %).

20 Así, de este modo, unos niveles de TnT elevados, indican cambios estructurales y / o funcionales, los cuales preceden a la LVH y / o al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, de una forma particular, en mujeres hipertensas.

Tabla 9: Validez de los valores de corte de varios factores de riesgo para desarrollar LVH / HF

	Grupo 1 Sujetos normotensivos	Grupo 2 Sujetos hipertensos con / o anomalías estructurales	Grupo 3 Sujetos hipertensos con anomalías estructurales	% de incremento con respecto a sujetos normo- tensivos
Cohorte de ejemplo 1	38,7	43,0	49,70	> 20 %
Excluyendo sujetos con historial como fumadores	40,8	42,4	48,6	> 10 %
Excluyendo sujetos con diabetes mellitus tipo 2	38,8	42,4	47,3	> 20 %

Excluyendo sujetos con lípidos	37,6	43,4	48,0	> 20 %
Excluyendo sujetos con adipocitos	39,1	43,1	46,9	> 10 %

Tal y como puede verse a raíz de la tabla 1, facilitada anteriormente, arriba, los niveles de IGFBP7, en los pacientes pertenecientes al grupo 3, en donde, más de un porcentaje de por lo menos un 10 %, e incluso más de un porcentaje del 20 % (> 46,5 pg / ml) se encuentran incrementados, si se comparan con los niveles correspondientes a los pacientes pertenecientes a los grupos 1 y 2. Mediante una exclusión por etapas de los factores de riesgo, puede verse, a raíz de los datos de la tabla 9, el hecho de que, los niveles de IGFBP7, se encontraban incrementados en un porcentaje de por lo menos un 10 %, en los pacientes en la etapa B temprana, al compararse con los pacientes en la etapa A, con respectivamente, los pacientes portadores de factores de riesgo, o normotensivos, aparentemente sanos.

Así, de este modo, un incremento correspondiente a un porcentaje del 10 %, de una forma preferible, de por lo menos un 20 %, es indicativo para la presencia de anomalías funcionales y / o estructurales, la cuales preceden a la LVH y / o las cuales preceden al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, en pacientes con hipertensión arterial con factores de riesgo, tal como por ejemplo adipocitos, o sin factores de riesgo.

La validez de un valor de corte, para los niveles de IGFBP7, por encima de 46,5 pg / ml, para diagnosticar cambios estructurales y / o funcionales, tempranos, los cuales preceden a la LVH y / o al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, en sujetos con hipertensión arterial, se mostró, mediante la exclusión por etapas de diferentes factores de riesgo.

Tabla 10: Validación de unos niveles de IGFBP/ incrementados, en pacientes pertenecientes a la etapa B, con diferentes factores de riesgo.

Se muestra la validez de unos niveles de TnT incrementados, en un porcentaje de por lo menos un 10 %, en individuos hipertensos, con anomalías estructurales, con respecto a individuos hipertensos con / o anomalías estructurales (e individuos normotensivos), para diferentes subgrupos de factores de riesgo (lípidos, historial como fumadores, etc...).

	Grupo 1 Sujetos normotensivos	Grupo 2 Sujetos hipertensos	Grupo 3 Sujetos hipertensos con anomalías estructurales	% de incremento con respecto a sujetos normotensivos
Cohorte de ejemplo 1	38,7	43,05	49,70	> 20 %
Sólo sujetos femeninos (mujeres)	40,8	42,2	49,2	> 20 %
Sólo sujetos masculinos (hombres)	34,0	44,7	47,65	> 20 %
Sólo sujetos con lípidos	40,8	42,5	47,1	> 10 %
Sólo sujetos con adipocitos	39,6	42,0	47,3	> 10 %

Así, de este modo, unos niveles de IGFBP7 elevados, indican cambios estructurales y / o funcionales, los cuales preceden a la LVH y / o al fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, de una forma particular, en mujeres hipertensas.

**Ejemplo 2**

Se procedió a determinar los valores de Troponina T, de NT-proBNP y de GDF-15, en el colectivo de individuos el cual se describe abajo, a continuación. Se incluyeron, en el estudio, un total de 97 pacientes con insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco abierto, los cuales tenían una media de edad de 60,9 años, de entre los cuales, 52 de ellos eran sujetos masculinos (hombres) y 45 de ellos eran sujetos femeninos (mujeres), teniendo, todos ellos, una LVEF inferior a un 50 %, y los cuales tenían una función renal normal, y se encontraban documentados como teniendo unos niveles normales de creatinina. Todos los pacientes, se encontraban en una terapia en la cual recibían un betabloqueante así como un inhibidor de la ACE, 59 pacientes, se trataban con antagonistas de la aldosterona y, 38 pacientes, no se trataban con antagonistas de la aldosterona. Los pacientes, se trataron, en el estudio, según las directrices (véase anteriormente, arriba). Ninguno de los pacientes, sufría de diabetes mellitus o de síndrome metabólico y, de una forma adicional, ninguno de los pacientes, sufría de enfermedad hepática o de malignidades o neoplasias.

38 pacientes, los cuales no recibían aldosterona (todos ellos, pertenecientes a la clase C), tenían las siguientes características.

Tabla 11: Concentraciones de marcadores, en los 38 pacientes los cuales no recibían aldosterona

Porcentil	Nt-proBNP (pg / ml)	Troponina T (pg / ml)	GDF-15 (pg / ml)	LVEF (%)	Clase según clasificación de la NYHA	Cociente NT-proBNP / GDF 15	Cociente Troponina T / GDF 15
25	157	1,7	663	57	1,0	0,196	0,002
50	464	6,6	1161	45	1,5	0,401	0,005
75	1195	18,1	2228	28,5	2,5	0,628	0,011

Tabla 12: Concentraciones de marcadores, en los pacientes los cuales recibían aldosterona

Porcentil	Nt-proBNP (pg / ml)	Troponina T (pg / ml)	GDF-15 (pg / ml)	LVEF (%)	Clase según clasificación de la NYHA	Cociente NT-proBNP / GDF 15	Cociente Troponina T / GDF 15
25	475	7,3	915	35	1,0	0,254	0,004
50	1194	15,3	1535	28	2,0	0,800	0,009
75	2072	24,0	2493	20	3,0	1,898	0,017

Los pacientes los cuales recibieron antagonistas de la aldosterona, tenían un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca, más grave que aquéllos, los cuales no recibieron antagonistas de la aldosterona. Cuando se procedió a formar los factores de relación o cocientes, se evidenció, no obstante, de una forma clara, el hecho de que, el GDF-15, era inferior, con relación a al NT-proBNP y el GDF-15 en el grupo de antagonista de la aldosterona, indicando el hecho de que, el GDF, era un marcador valioso, para el uso y el seguimiento de control de los antagonistas de la aldosterona.

Tal y como se ha descrito, anteriormente arriba, la recomendación de los inhibidores de ACE, en las etapas A y B, sugieren la necesidad de un tratamiento inflamatorio, pero sin embargo, no obstante, debido al poliformismo, esto parece no ser efectivo en todos los casos y, así de este modo, unas reducidas dosis de antagonistas de la aldosterona, serán probablemente de utilidad, así mismo, también, en el fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca clasificado en las etapas A y B. Los factores de relación o cocientes NT-proBNP / GDF15 y Troponina T / GDF 15, proporcionan una orientación sobre el uso de este fármaco. En todos los caso y, en otras palabras, mientras los inhibidores de ACE y los bloqueantes de los receptores de la angiotensina (ARBs), han mostrado ser efectivos en numeroso ensayos aleatorios, no existe no obstante ningún procedimiento disponible, en la actualidad, para diagnosticar la efectividad de estos fármacos, en el paciente individual. Este hecho, contrasta con la aplicación de estos fármacos, en pacientes con enfermedad renal, en donde, el descenso de albúmina urinaria, puede utilizarse para verificar el éxito del tratamiento. Así, de este modo, el procedimiento descrito, ofrece, por primera vez, un procedimiento para la diagnosis del fracaso del tratamiento, y proporciona una orientación para un tratamiento mejorado, mediante la utilización de inhibidores de aldosterona, o en el futuro, fármacos los cuales inhiban la síntesis de la aldosterona.

#### Estudios de casos individuales

Un paciente de 62 años de edad, con un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca establecida y estable, de la clase C, se encuentra, en la actualidad, con una terapia consistente en betabloqueantes e inhibidores de la ACE. Se procede a determinar los niveles de GDF-15, de Nt-proBNT y de Troponina T, en la muestra de suero obtenida del paciente. El factor de relación o cociente NT-proBNP / GDF 15, es de 0,39, y el factor de relación de Troponina T / GDF-15, es de 0,003. Debido a la inapropiada terapia, se comienza a administrar, a éste, espironolactona, a razón de 25 mg / día. Después de un transcurso de tiempo de tres meses, el factor de relación o cociente NT-proBNP/GDF 15, es de 0,62 y el factor de relación de Troponina T / GDF-15, es de 0,006. Debido a la todavía inapropiada terapia, se procede a aumentar la tasa de administración de espironolactona, a una tasa de 50 mg / día. De nuevo, después de un transcurso de tiempo de tres meses, se encuentra que la terapia es la apropiada, con un factor de relación o cociente NT-proBNP/GDF 15, de 0,9 y un factor de relación de Troponina T / GDF-15 de 0,012.

Un paciente de 48 años de edad, de género femenino (mujer), con un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca estable de la clase C, se encuentra, en la actualidad, con una terapia consistente en betabloqueantes e inhibidores de la ACE. Se procede a determinar los niveles de GDF-15, de Nt-proBNT y de Troponina T, en la muestra de suero obtenida del paciente. El factor de relación o cociente NT-proBNP / GDF 15, es de 0,95, y el factor de relación de Troponina T / GDF-15, es de 0,011. Los resultados obtenidos, indican el hecho de que, el paciente, no requiere un antagonista de la aldosterona. Puesto que, la terapia, se ha iniciado sólo 9 meses antes, se informa, a la paciente, de la posibilidad de una resistencia al inhibidor de ACE, y se le avisa del hecho de hacer una visita de seguimiento, en 12 meses, o cuando los síntomas de fallo cardíaco, se desarrollen.

5 Un paciente de 68 años de edad, de género masculino (hombre), con un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca establecida y estable, de la clase C, se encuentra, en la actualidad, con una terapia consistente en una combinación de betabloqueantes y de inhibidores de la ACE, y de una reducida dosis de aldosterona. El factor de relación o cociente NT-proBNP / GDF 15, es de 0,95, y el factor de relación de Troponina T / GDF-15, es de 0,012. Se informa al paciente de que, la terapia, es la adecuada, y de que permanezca según la programación del tratamiento establecida, y de volver, con objeto de realizar una visita de seguimiento, en 12 meses, o si los síntomas empeoran.

10 Un paciente de 56 años de edad, con un fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca estable, del tipo C, se está medicando con una terapia consistente en betabloqueantes, inhibidores de la ACE, 25 mg / día de espirolactona. El factor de relación o cociente NT-proBNP / GDF 15, es de 0,95, y el factor de relación de Troponina T / GDF-15, es de 0,02. Se informa al paciente del hecho de que puede realizarse un intento de interrumpir la espirolactona, durante un transcurso de tiempo de tres meses, ya que, el efecto de la interrupción, es sólo reconocible, después de una significativa demora en el tiempo, y después, decidir sobre la necesidad de tomar espirolactona. Tres meses  
15 después de la interrupción de la espirolactona, el factor de relación o cociente NT-proBNP / GDF 15, es de 0,9, y el factor de relación de Troponina T / GDF-15, es de 0,013. Se informa al paciente del hecho de que puede interrumpirse la espirolactona.

**REIVINDICACIONES**

- 1.- Un procedimiento para diagnosticar anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden a la insuficiencia cardíaca, en un sujeto que sufre de hipertensión, de diabetes, de obesidad, de síndrome metabólico y / o que tiene un historial como fumador, comprendiendo, el procedimiento, las etapas de:
- 5 a) la medición, en una muestra de sangre, de suero o de plasma, obtenida de un sujeto, de la concentración de por lo menos una troponina cardíaca o de una variante de ésta;
- 10 b) la diagnosis de las citadas anomalías funcionales y / o estructurales, mediante la comparación de la concentración determinada en la etapa (a) con una cantidad de referencia, en donde, el sujeto, no muestra una hipertrofia ventricular izquierda, y en donde, las anomalías estructurales y / o funcionales del corazón, las cuales preceden a la insuficiencia cardíaca, comprenden una anomalía seleccionada de entre un cambio estructural ventricular izquierdo, un diámetro incrementado del septo, un diámetro de la pared posterior incrementado, y una disfunción diastólica.
- 15 2.- El procedimiento, según la reivindicación 1, en donde, la troponina cardíaca, es la troponina I ó la troponina T, o una variante de éstas.
- 20 3.- El procedimiento, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde, el sujeto, sufre de hipertensión, de una forma particular, de hipertensión arterial y / o diabetes, de una forma particular, de diabetes del tipo 2.
- 25 4.- El procedimiento, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde, las anomalías estructurales y / o funcionales del corazón, las cuales preceden a la insuficiencia cardíaca, son anomalías estructurales y / o funcionales del corazón, las cuales preceden a la hipertrofia ventricular izquierda.
- 30 5.- El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde, la anomalía funcional y / o estructural, es un diámetro del septo incrementado.
- 35 6.- El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde, la disfunción diastólica, es una disfunción ventricular izquierda diastólica, asintomática, con una eyección ventricular izquierda (LVEF) preservada.
- 40 7.- El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde, el sujeto, no tiene unos niveles incrementados de NT-proBNP, de una forma particular, en donde, el sujeto, no tiene unos niveles incrementados de NT-proBNP, en comparación con una cantidad de referencia, de por lo menos un porcentaje del 20 %, ó de por lo menos un porcentaje del 30 %, de una forma particular, con la cantidad de NT-proBNP, en individuos sanos.
- 45 8.- El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde, un incremento de por lo menos un porcentaje del 20 %, de una forma particular, de por lo menos un porcentaje del 30 %, de una Troponina cardíaca, de una forma particular, de la Troponina T, con respecto a la cantidad en individuos sanos, es indicativa para la diagnosis de anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden a la insuficiencia cardíaca.
- 50 9.- El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, el cual comprende, de una forma adicional, la medición, en una muestra, de la concentración de uno o de más marcadores adicionales distintos de la insuficiencia cardíaca, y la comparación de la(s) concentración(es) determinada(s), con una cantidad de referencia, de una forma particular, en donde, el uno u otros marcadores adicionales distintos de la insuficiencia cardíaca, se seleccionan de entre el GDF-15 ó una variante de éste, y / o la IGFBP7 ó una variante de ésta.
- 55 10.- Un procedimiento de diferenciación entre un sujeto el cual únicamente es portador de factores de riesgo de desarrollar una insuficiencia cardíaca, y un sujeto el cual no únicamente es portador de factores de riesgo, sino que está ya sufriendo de anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden a la insuficiencia cardíaca, comprendiendo, el procedimiento, las etapas de
- 60 a) la medición, en una muestra de sangre, de suero o de plasma, obtenida de un sujeto, de la concentración de por lo menos una troponina cardíaca o una variante de ésta;
- b) la diferenciación entre los citados sujetos, mediante la comparación de la concentración determinada en la etapa (a), con una cantidad de referencia, en donde, el sujeto, no muestra hipertrofia ventricular izquierda, y en donde, las anomalías estructurales y / o funcionales del corazón, las cuales preceden a la insuficiencia cardíaca, comprenden una anomalía seleccionada de entre un cambio estructural ventricular izquierdo, un diámetro incrementado del septo, un diámetro de la pared posterior incrementado, y una disfunción diastólica.
- 65 11.- El procedimiento de la reivindicación 1, en donde, el sujeto, sufre de hipertensión.
- 12.- El uso, in vitro, de una Troponina cardíaca, o de un anticuerpo, el cual se une, de una forma específica, a una Troponina cardíaca, para diagnosticar anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden a la insuficiencia cardíaca, de la forma que se ha definido en la reivindicación 1, en un sujeto que sufre de

hipertensión, de diabetes, de obesidad, de síndrome metabólico y / o el cual tiene un historial como fumador, en donde, el sujeto en cuestión, no muestra hipertrofia ventricular izquierda.

5 13.- Uso, in vitro, de una Troponina cardíaca, o de un anticuerpo, el cual se une, de una forma específica, a una Troponina cardíaca, para la diferenciación entre un sujeto el cual sufre de una insuficiencia cardíaca, en la etapa A, y un sujeto el cual sufre de una etapa B temprana, de insuficiencia cardíaca.

10 14.- Uso, in vitro, de una Troponina cardíaca, o de un anticuerpo, el cual se une, de una forma específica, a una Troponina cardíaca, para la diferenciación entre un sujeto el cual es únicamente portador de factores de riesgo de desarrollar una insuficiencia cardíaca, y un sujeto, el cual no únicamente es portador de factores de riesgo, sino que, éste, está ya sufriendo de anomalías funcionales y / o estructurales del corazón, las cuales preceden a la insuficiencia cardíaca, de la forma que se define en la reivindicación 1, en donde, el sujeto, no muestra LVH (hipertrofia ventricular izquierda).

15 15.- Uso, in vitro de las reivindicaciones 12 a 14, el cual comprende, de una forma adicional, el uso del (de los) marcador(es) GDF-15 y / ó IGFBP7, o de un anticuerpo (o anticuerpos), el cual (los cuales) se une(n), de una forma específica, al (a los) citado(s) marcador(es).

Figura 1

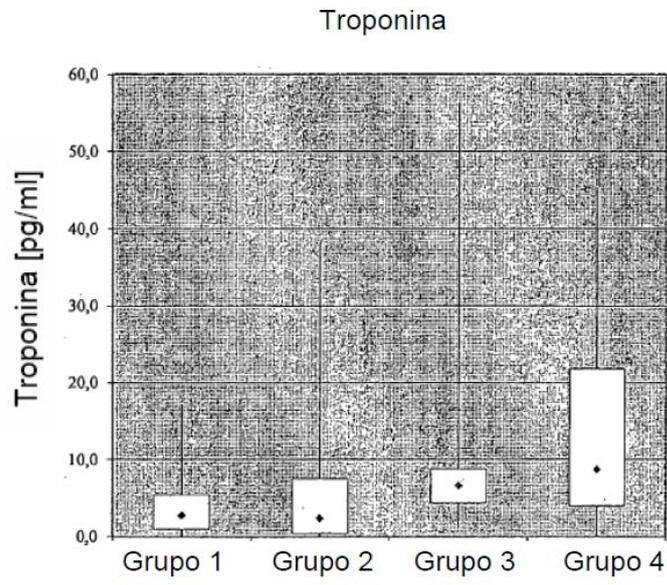


Figura 2

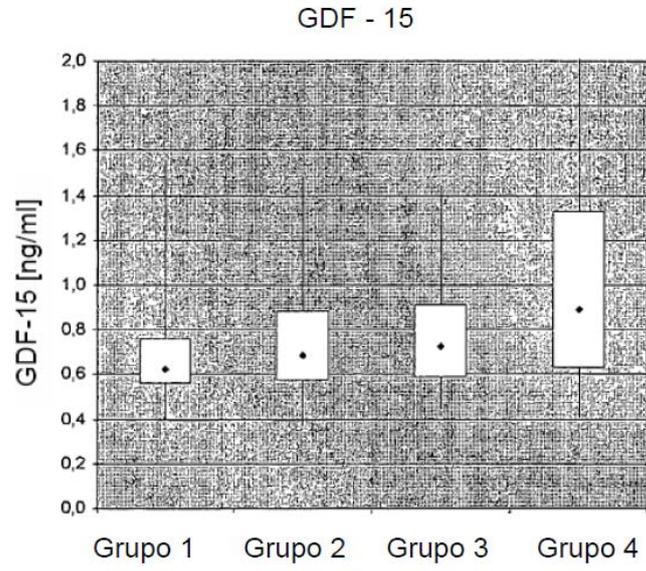


Figura 3

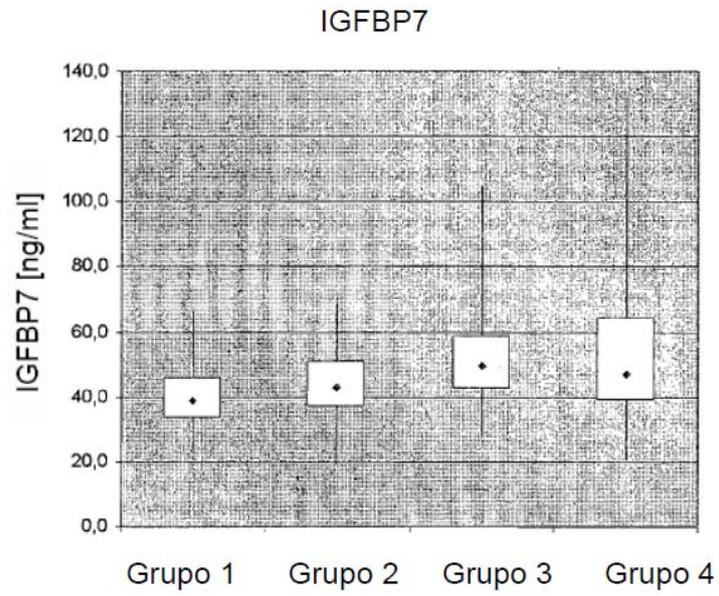


Figura 4

