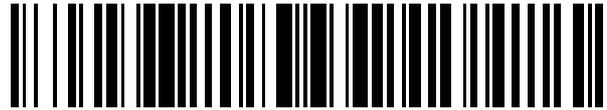


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 579 953**

51 Int. Cl.:

G01N 33/68 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.09.2010 E 10752842 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.05.2016 EP 2478371**

54 Título: **Panel multimarcador para la hipertrofia del ventrículo izquierdo**

30 Prioridad:

17.09.2009 EP 09011888

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

17.08.2016

73 Titular/es:

**ROCHE DIAGNOSTICS GMBH (50.0%)
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, DE y
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (50.0%)**

72 Inventor/es:

**HESS, GEORG;
HORSCH, ANDREA y
ZDUNEK, DIETMAR**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 579 953 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

Panel multimarcador para la hipertrofia del ventrículo izquierdo

- 5 Un objetivo de la medicina moderna es proporcionar regímenes de tratamiento personalizados o individualizados. Estos son regímenes de tratamiento que tienen en cuenta las necesidades o los riesgos individuales del paciente. Los regímenes de tratamiento personalizado o individual, deben tener incluso en cuenta medidas donde se requiere decidir sobre posibles regímenes de tratamiento.
- 10 La hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI) es una afección en que las paredes del ventrículo se engrosan. Este fenómeno puede producirse por varias razones. Por ejemplo, se encuentra en corazones de atletas (síndrome del corazón atlético) como adaptación a necesidades potenciadas de suministro de sangre y no requiere ningún tratamiento.
- 15 La hipertrofia del ventrículo izquierdo también se encuentra en pacientes que padecen hipertensión arterial, es decir, alta presión sanguínea que es una enfermedad que requiere tratamiento. Esta forma se menciona, en líneas generales, como "hipertrofia hipertensiva del ventrículo izquierdo". Además, la hipertrofia del ventrículo izquierdo puede estar causada por estenosis aórtica, que en la presente solicitud se menciona, en líneas generales, como "hipertrofia asociada con estenosis aórtica". Tanto la hipertrofia hipertensiva del ventrículo izquierdo como la hipertrofia asociada con estenosis aórtica están comprendidas dentro de la expresión "hipertrofia por sobrecarga de presión" como se usa en la presente solicitud.
- 20 La hipertensión arterial sitúa tensión aumentada sobre el miocardio del ventrículo izquierdo que se manifiesta como rigidez e hipertrofia. Independientemente de ello, se desarrolla aterosclerosis dentro de los vasos coronarios como consecuencia de la hipertensión.
- 25 Incluso antes de que se desarrolle una HVI, pueden observarse cambios en la función tanto sistólica como diastólica.
- 30 La hipertrofia como respuesta a la poscarga aumentada asociada con elevada resistencia vascular sistémica es necesaria y protectora hasta un cierto punto. Más allá de ese punto, una diversidad de disfunciones acompaña a HVI, incluyendo inferior capacidad vasodilatadora coronaria, mecánica deprimida de la pared del ventrículo izquierdo, y patrón de llenado diastólico anormal del ventrículo izquierdo.
- 35 Se sabe que el tratamiento de la hipertensión arterial causará que la HVI retroceda. El tratamiento con todos los fármacos antihipertensivos excepto aquellos que activan adicionalmente la actividad del sistema nervioso simpático, por ejemplo, vasodilatadores directos tales como hidralazina cuando se usan en solitario, han demostrado causar regresión de HVI. Con la regresión, la función del ventrículo izquierdo habitualmente mejora y disminuye la morbilidad cardiovascular.
- 40 Las diversas alteraciones de la función, sistólica y diastólica observadas en la HVI obviamente pueden progresar a insuficiencia cardíaca congestiva (ICC).
- 45 Una causa adicional de hipertrofia del ventrículo izquierdo puede ser estenosis aórtica (EA).
- 50 En AS se mantiene el rendimiento del ventrículo izquierdo por la presencia de hipertrofia del ventrículo izquierdo, que puede sostener un gran gradiente de presión a través de la válvula aórtica durante muchos años sin una reducción en el rendimiento cardíaco, dilatación del ventrículo izquierdo, o el desarrollo de síntomas. La obstrucción crítica al flujo de salida del ventrículo izquierdo se caracteriza habitualmente por un área de orificio aórtico eficaz (calculado por la fórmula de Gorlin) menor de aproximadamente $0,8 \text{ cm}^2$ en un adulto de tamaño promedio. Un orificio de válvula aórtica de $1,0$ a $1,5 \text{ cm}^2$ se considera estenosis moderada, y un orificio de $1,5$ a $2,0 \text{ cm}^2$ se menciona como estenosis leve.
- 55 Cuando la contracción del ventrículo izquierdo se hace progresivamente más isométrica, el impulso de presión del ventrículo izquierdo muestra una cumbre redondeada, en lugar de aplanada. La presión elevada diastólica final del ventrículo izquierdo, que es característica de EA grave, a menudo refleja la disminución de la adaptabilidad de la pared hipertrofiada del ventrículo izquierdo.
- 60 Aunque el rendimiento cardíaco en reposo está dentro de los límites normales en la mayoría de los pacientes con EA grave, a menudo no logra elevarse de forma normal durante el ejercicio. De forma tardía en el curso de la enfermedad, el rendimiento cardíaco, el volumen sistólico y, por lo tanto, el gradiente de presión aórtica en el ventrículo izquierdo, disminuyen todos, mientras que suben las presiones de la aurícula izquierda, de los capilares pulmonares, de las arterias pulmonares, sistólica y diastólica del ventrículo derecho, y de la aurícula derecha, a menudo secuencialmente.
- 65

El volumen diastólico final del ventrículo izquierdo habitualmente permanece normal hasta fases tardías en el transcurso de EA grave, pero la masa del ventrículo izquierdo aumenta en respuesta a la sobrecarga de presión crónica, provocando un aumento en la relación masa/volumen.

5 Cuando se constriñe la aorta, sube la presión del ventrículo izquierdo, aumenta la tensión en las paredes significativamente, y tanto el grado como la velocidad de contracción disminuyen. El desarrollo de hipertrofia ventricular es uno de los mecanismos principales por los cuales el corazón se adapta a dicha carga hemodinámica aumentada. El estrés sistólico aumentado en las paredes inducido por EA conduce a hipertrofia concéntrica. El aumento en el grosor de la pared del ventrículo izquierdo a menudo es suficiente para contraequilibrar la presión aumentada, de modo que la tensión sistólica máxima en las paredes vuelve a la normalidad o permanece normal si la obstrucción se desarrolla lentamente.

15 Una causa adicional es cardiomiopatía hipertrófica. La cardiomiopatía es una enfermedad primaria del músculo cardíaco. Las cardiomiopatías se dividen en 3 tipos principales: dilatada, hipertrófica, y restrictiva, basados en las características patológicas. La expresión cardiomiopatía isquémica se refiere al miocardio dilatado, de mala contracción que a veces sucede en paciente con arteriopatía coronaria grave (con o sin áreas de infarto). Aunque no describe un trastorno primario del miocardio, la expresión sigue en uso común.

20 Las manifestaciones de cardiomiopatías son habitualmente las de la insuficiencia cardíaca y varían dependiendo de si existe disfunción sistólica, disfunción diastólica, o ambas. Algunas cardiomiopatías también pueden causar dolor torácico, síncope, o muerte súbita.

25 La evaluación normalmente incluye ECG, ecocardiografía y escáner CT y a veces MRI, incluyendo ensayo de estrés. Algunos pacientes requieren biopsia transvenosa de endomiocardio. Se hacen otros ensayos según lo necesario para determinar la causa. El tratamiento depende del tipo específico y causa de la cardiomiopatía.

30 La cardiomiopatía hipertrófica incluye un grupo de trastornos cardíacos en que las paredes de los ventrículos se engrosan (hipertrofia) y quedan rígidas, incluso aunque la carga de trabajo del corazón no esté aumentada. La mayoría de los casos de cardiomiopatía hipertrófica están causados por un defecto genético hereditario. Las personas experimentan desmayos, dolor torácico, falta de aliento, y percepción de latidos irregulares. En algunas personas, el músculo engrosado obstruye el flujo de sangre del corazón por debajo de la válvula aórtica. Esta variación se llama cardiomiopatía obstructiva hipertrófica. Puede hacerse un diagnóstico basado en hallazgos de examen físico, pero se usa ecocardiografía para confirmar el diagnóstico.

35 La cardiomiopatía hipertrófica puede estar presente al nacimiento (congénita) o adquirirse posteriormente en la vida. La cardiomiopatía hipertrófica que es congénita y muchos casos que se desarrollan posteriormente están causados por un defecto genético hereditario. La cardiomiopatía hipertrófica adquirida puede estar causada por trastornos tales como acromegalia (crecimiento excesivo debido a sobreproducción de hormona del crecimiento) y un feocromocitoma (un tumor que sobreproduce la hormona epinefrina). La neurofibromatosis, un trastorno hereditario, también puede causar cardiomiopatía hipertrófica.

45 Los síntomas incluyen desmayos (síncope), dolor torácico, falta de aliento, y percepción de latidos irregulares (palpitaciones) producidos por un ritmo cardíaco anormal (arritmia). Los desmayos habitualmente suceden durante el ejercicio.

La falta de aliento se desarrolla a causa de que se acumula fluido en los pulmones. El fluido se acumula porque el corazón rígido engrosado resiste el llenado con sangre desde los pulmones y la sangre por consiguiente se estanca en los pulmones.

50 Como las paredes de ventrículo se engrosan, la válvula mitral (la válvula que se abre entre la aurícula izquierda y el ventrículo izquierdo) puede ser incapaz de cerrarse con normalidad, provocando la filtración de una pequeña cantidad de sangre de vuelta a la aurícula izquierda. En algunas personas, el músculo engrosado obstruye el flujo de sangre del corazón por debajo de la válvula aórtica. Esta variación se llama cardiomiopatía obstructiva hipertrófica.

55 Aproximadamente el 4 % de las personas con cardiomiopatía hipertrófica mueren cada año. La muerte habitualmente es repentina, supuestamente debido a un ritmo cardíaco anormal. La muerte debida a insuficiencia cardíaca crónica es menos común.

60 Habitualmente puede hacerse un diagnóstico preliminar de hipertrofia del ventrículo izquierdo basado en los resultados de un examen físico. Por ejemplo, los sonidos cardíacos escuchados a través de un estetoscopio son habitualmente característicos. La ecocardiografía es el mejor modo de confirmar el diagnóstico. También son útiles la electrocardiografía (ECG) y una placa torácica. Se realiza cateterización cardíaca, un procedimiento invasivo, para medir las presiones en las cámaras del corazón solamente si lo está considerando el cirujano.

65 Lowbeer et al ("Serum cardiac troponin T, troponin I, plasma BNP and left ventricular mass index in professional football players "JOURNAL OF SCIENCE AND MEDICINE IN SPORT, SPORTS MEDICINE AUSTRALIA,

BELCONNEN, AU, vol. 10, n.º 5, 2007-08-24, páginas 291-296) muestra la determinación de los niveles en suero de Troponina T (TnT) y BNP en jugadores profesionales de fútbol sanos.

5 Arteaga et al. ("Plasma amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide quantification in hypertrophic cardiomyopathy" AMERICAN HEART JOURNAL, MOSBY- YEAR BOOK INC, US, vol. 150, n.º 6, 1 de diciembre de 2005, páginas 1228-1232) muestra que NT-proBNP plasmático está elevado en cardiomiopatía hipertrófica (CMH) en comparación con controles normales.

10 Xu JIAN et al. ("GDF15/MIC-1 functions as a protective and antihypertrophic factor released from the myocardium in association with SMAO protein activation." CIRCULATION RESEARCH 17 FEB 2006, vol. 98, n.º 3, 17 de febrero de 2006, páginas 342-350) muestra que GDF15 no se expresa en el corazón adulto normal, pero se induce en respuesta a afecciones que promueven hipertrofia y cardiomiopatía dilatada.

15 Los pacientes con cardiomiopatía hipertrófica ("CMH") y los pacientes con hipertrofia por sobrecarga de presión requieren tratamiento médico cercano para mejorar su afección y para prevenir la progresión de su afección y para reducir la morbilidad y mortalidad. El tratamiento médico de pacientes incluye la administración de fármacos, así como intervenciones en el organismo del sujeto.

20 Como queda claro a partir de lo anterior, el diagnóstico de HVI y la distinción entre las diversas formas de la misma (corazón de atleta, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva y no obstructiva e hipertrofia por sobrecarga de presión) requieren un examen costoso y que lleva mucho tiempo y la interpretación por un médico experimentado, en general un cardiólogo.

25 En la técnica, no se describen métodos de diagnóstico que permiten distinguir entre formas sanas y patológicas de la HVI y entre las diferentes formas de HVI y que pueden realizarse fácilmente y no requieren examen que lleva mucho tiempo e interpretación por un médico especializado. Además, no se pronuncia sobre los métodos que puedan realizarse fácilmente y que permitan decidir sobre el tratamiento médico de HVI y no se describe el control de la terapia. Tampoco se describen dispositivos que permitan realizar dichos métodos. Por consiguiente, existe la necesidad de proporcionar los métodos y dispositivos anteriores.

30 El problema técnico subyacente de la presente invención puede observarse como la provisión de medios y métodos para cumplir las necesidades mencionadas anteriormente. El problema técnico se resuelve por las realizaciones caracterizadas en las reivindicaciones 1 a 15.

35 Por lo tanto, la presente invención se refiere a un método para diagnosticar o distinguir, en un sujeto que tiene hipertrofia del ventrículo izquierdo, si el sujeto tiene hipertrofia fisiológica del ventrículo izquierdo o padece hipertrofia patológica del ventrículo izquierdo, comprendiendo el método las etapas de

40 a) determinar las cantidades de Troponina T, de al menos un marcador tipo BNP, en particular BNP o NT-proBNP, y de GDF15 (factor 15 de diferenciación del crecimiento), en al menos una muestra de dicho sujeto,
b) comparar las cantidades así determinadas de dichos marcadores determinados en la etapa a) con cantidades de referencia adecuadas, y
c) diagnosticar si el sujeto tiene hipertrofia fisiológica del ventrículo izquierdo o padece hipertrofia patológica del ventrículo izquierdo.

45 El método descrito en el documento también puede comprender las etapas de

50 a) determinar las cantidades de al menos un marcador seleccionado de marcadores de necrosis, al menos un marcador seleccionado de marcadores de función cardíaca y al menos un marcador seleccionado de marcadores inflamatorios, en al menos una muestra de dicho sujeto,
b) diagnosticar si el sujeto tiene hipertrofia fisiológica del ventrículo izquierdo o padece hipertrofia patológica del ventrículo izquierdo por comparación de las cantidades así determinadas de dichos marcadores determinados en la etapa a) con cantidades de referencia adecuadas.

55 La etapa anterior de diagnóstico, preferiblemente, se basa en los resultados de dicha comparación y depende de los resultados obtenidos.

60 Por tanto, la descripción se refiere a un método para diagnosticar o distinguir, en un sujeto que tiene hipertrofia del ventrículo izquierdo, si el sujeto tiene hipertrofia fisiológica del ventrículo izquierdo o padece hipertrofia patológica del ventrículo izquierdo, basándose en la determinación de al menos un marcador seleccionado de marcadores de necrosis, al menos un marcador seleccionado de marcadores de función cardíaca y al menos un marcador seleccionado de marcadores inflamatorios, en al menos una muestra de dicho sujeto y la comparación de las cantidades determinadas de dichos marcadores con cantidad de referencia.

65 La descripción también se refiere al uso de al menos un marcador seleccionado de marcadores de necrosis, al menos un marcador seleccionado de marcadores de función cardíaca y al menos un marcador seleccionado de

marcadores inflamatorios para diagnosticar o distinguir, en un sujeto que tiene hipertrofia del ventrículo izquierdo, si el sujeto tiene hipertrofia fisiológica del ventrículo izquierdo o padece hipertrofia patológica del ventrículo izquierdo.

5 Las proteínas pueden medirse en una única muestra o diversas muestras del sujeto, o por ejemplo, 2, 3, 4 o 5 muestras. Las muestras pueden obtenerse al mismo tiempo o en diferentes puntos temporales. Por ejemplo, las muestras recogerse antes y/o durante y/o después de terapia del paciente.

10 El marcador de función cardíaca es un marcador tipo BNP, preferiblemente NT-proBNP o una variante de mismo. El marcador de necrosis es Troponina T. El marcador inflamatorio es GDF15. En una realización preferida del método anterior, se determinan las cantidades de NT-proBNP, Troponina T y GDF15.

15 El método de la presente invención permite diagnosticar, de un modo directo y simple, si en un sujeto que tiene hipertrofia del ventrículo izquierdo, el sujeto está sano y tiene hipertrofia fisiológica del ventrículo izquierdo, o si el sujeto padece una forma patológica de hipertrofia del ventrículo izquierdo, sin tener que remitirse a métodos costosos y que llevan mucho tiempo que permitan distinguir entre la forma fisiológica y patológica (por ejemplo,

20 El término "diagnosticar" como se usa en este documento significa valorar, identificar, evaluar o clasificar si un sujeto tiene hipertrofia fisiológica del ventrículo izquierdo o padece hipertrofia patológica del ventrículo izquierdo. El término "diagnosticar" también se refiere a distinguir entre un sujeto fisiológicamente sano y un sujeto que padece hipertrofia patológica del ventrículo izquierda.

25 La expresión "hipertrofia del ventrículo izquierdo" como se usa en este documento se refiere a un engrosamiento de las paredes de los ventrículos, como resultado o no de un estado patofisiológico del sujeto, es decir, la causa subyacente puede ser una enfermedad o no. Se encuentra en corazones de atleta (síndrome del corazón atlético) como adaptación a necesidades potenciadas de suministro de sangre y, en este caso, no requiere ningún tratamiento. La hipertrofia del ventrículo izquierdo también se encuentra en pacientes que padecen hipertensión arterial, es decir, alta presión sanguínea que es una enfermedad que requiere tratamiento. Una razón adicional para la aparición de hipertrofia del ventrículo izquierdo es una estenosis aórtica que requiere tratamiento mediante intervención.

30 Una cardiomiopatía es una enfermedad primaria del músculo cardíaco. Las cardiomiopatías se dividen en 3 tipos principales: dilatada, hipertrófica, y restrictiva, basadas en las características patológicas. En el contexto de la presente invención, solamente la cardiomiopatía hipertrófica es relevante.

35 Las manifestaciones de cardiomiopatías son habitualmente aquellas de insuficiencia cardíaca y varían dependiendo de si existe disfunción sistólica, disfunción diastólica, o ambas. Algunas cardiomiopatías también causan dolor torácico, síncope, o muerte súbita.

40 La cardiomiopatía hipertrófica incluye un grupo de trastornos cardíacos en que las paredes de los ventrículos se engrosan (hipertrofia) y quedan rígidas, aunque la carga de trabajo del corazón no esté aumentada. La mayoría de los casos de cardiomiopatía hipertrófica están causados por un defecto genético hereditario. Las personas experimentan desmayos, dolor torácico, falta de aliento, y percepción de latidos irregulares. Puede hacerse un diagnóstico basado en hallazgos de examen físico, pero se usa ecocardiografía para confirmar el diagnóstico.

45 Las expresiones, "fisiológico", "fisiológicamente sano" e "hipertrofia fisiológica del ventrículo izquierdo" se refieren al estado del individuo sano que muestra hipertrofia del ventrículo izquierdo. El individuo no padece cardiomiopatía no obstructiva hipertrófica, cardiomiopatía obstructiva hipertrófica, o hipertrofia por sobrecarga de presión. Se encuentra en corazones de atleta (síndrome del corazón atlético) como adaptación a necesidades potenciadas de suministro de sangre y, en este caso, no requiere ningún tratamiento. En el contexto de la presente solicitud, este estado o fenómeno se mencionará como "hipertrofia fisiológica del ventrículo izquierdo" o "hipertrofia fisiológica". Los expertos en la materia son conscientes de que este fenómeno se encuentra generalmente en corazones de atletas (síndrome del corazón atlético) como adaptación a necesidades potenciadas de suministro de sangre y no es un estado patológico. No requiere ningún tratamiento.

55 Las expresiones "patológico" e "hipertrofia patológica del ventrículo izquierdo" se refieren al estado de un individuo no sano que muestra hipertrofia del ventrículo izquierdo. Los expertos en la materia son conscientes de que este fenómeno se encuentra en cardiomiopatía hipertrófica, que puede subdividirse en cardiomiopatía no obstructiva hipertrófica y cardiomiopatía obstructiva hipertrófica. Los expertos en la materia también son conscientes de que el individuo no sano también puede padecer "hipertrofia por sobrecarga de presión", que puede subdividirse en hipertrofia hipertensiva del ventrículo izquierdo, que en la presente solicitud también se mencionará como "hipertrofia hipertensiva patológica del ventrículo izquierdo", o hipertrofia causada por estenosis aórtica, que en el presente solicitud se mencionará, en líneas generales, como "hipertrofia asociada con estenosis aórtica". Todos los estados patológicos mencionados anteriormente requieren tratamiento.

65 Los expertos en la materia, además, son conscientes de los mecanismos patológicos que conducen a los estados patológicos mencionados anteriormente de hipertrofia del ventrículo izquierdo. Estos estados incluyen hipertensión

arterial, estenosis aórtica y cardiomiopatía hipertrófica CMH.

Como ya se ha mencionado de antemano, más de un mecanismo patológico puede ser la causa de la aparición de hipertrofia patológica del ventrículo izquierdo en un sujeto.

En general, antes de realizar el método de la presente invención para distinguir entre hipertrofia patológica y fisiológica del ventrículo izquierdo, se diagnostica hipertrofia del ventrículo izquierdo por los métodos conocidos para los expertos en la materia, en general estetoscopia y/o ECG y/o placa torácica y/o ecocardiografía. En una realización preferida, estas etapas adicionales de diagnóstico son parte de la presente invención. Esto también puede aplicarse para los otros métodos de la presente invención que se refieren a distinguir entre diferentes formas de hipertrofia del ventrículo izquierdo, decisiones de los métodos de terapia y control.

Los expertos en la materia son conscientes de los métodos para diagnosticar si el sujeto padece hipertrofia fisiológica y/o patológica del ventrículo izquierdo. En un sujeto que se sabe que tiene hipertrofia del ventrículo izquierdo, la diferenciación entre patológica y fisiológica es, en general, costosa, lleva mucho tiempo y requiere habilidad y experiencia médica. Además de los métodos citados anteriormente, habitualmente se establece un diagnóstico basado en el historial médico, signos obvios de una disfunción cardíaca (por ejemplo, fatiga, desmayos (síncope), dolor torácico, falta de aliento, percepción de latidos irregulares (palpitaciones) producidos por un ritmo cardíaco anormal (arritmia)) y examen de las funciones corporales vitales (por ejemplo, presión sanguínea).

Por ejemplo, un sujeto se diagnostica como que tiene hipertrofia cardíaca del ventrículo izquierdo. En dicho sujeto, la hipertrofia hipertensiva del ventrículo izquierdo puede diagnosticarse midiendo la presión sanguínea y/o el historial médico. La cardiomiopatía hipertrófica puede diagnosticarse por exclusión de otras formas de hipertrofia (como hipertrofia hipertensiva del ventrículo izquierdo) y/o por examen genético. Un factor de riesgo conocido es un historial familiar de cardiomiopatía hipertrófica o de muerte súbita inexplicada. En pacientes diagnosticados con cardiomiopatía hipertrófica, puede diagnosticarse cardiomiopatía hipertrófica obstructiva midiendo el gradiente del flujo de salida.

Los métodos mencionados anteriormente de diagnóstico (que distinguen entre las diversas formas de hipertrofia del ventrículo izquierdo) no solamente se aplican respecto a distinguir entre hipertrofia fisiológica y patológica del ventrículo izquierdo, sino también respecto a distinguir entre las diversas formas de hipertrofia patológica del ventrículo izquierdo, que es un objetivo adicional de la presente invención como se especifica posteriormente en este documento.

Los presentes inventores descubrieron que basándose en la medición de la cantidad de Troponina T, de al menos un marcador tipo-BNP, en particular BNP o NT-proBNP, y de GDF-15 en la muestra de un sujeto, era posible diagnosticar o distinguir un sujeto que tiene hipertrofia del ventrículo izquierdo, si el sujeto tiene hipertrofia fisiológica del ventrículo izquierdo o padece hipertrofia patológica del ventrículo izquierdo, como es evidente, por ejemplo, a partir de los ejemplos.

El método de la presente invención, preferiblemente, es un método *in vitro*. Preferiblemente, se determinan las cantidades de al menos un marcador en una muestra obtenida de dicho sujeto. Además, puede comprender etapas además de las mencionadas explícitamente anteriormente. Por ejemplo, las etapas adicionales pueden referirse a pre-tratamientos de la muestra o evaluación de los resultados obtenidos por el método. El método de la presente invención también puede usarse para el control, confirmación y subclasificación del sujeto. El método puede realizarse de forma manual o asistida por automatización. Preferiblemente, la etapa (a), (b) y/o (c) puede estar asistida, en su totalidad o en parte, por automatización, por ejemplo, por un robot adecuado y un equipo de detección para la determinación en la etapa (a) o un cálculo implementado por ordenador en la etapa (b).

Como entenderán los expertos en la materia, dicha evaluación habitualmente no está pretende ser la correcta para todos (es decir, el 100 %) los sujetos a identificar. La expresión, sin embargo, requiere que una parte estadísticamente significativa de los sujetos pueda identificarse (por ejemplo, una cohorte en un estudio de cohortes). Que una parte sea estadísticamente significativa puede determinarse sin más preámbulos por el experto en la materia usando diversas herramientas bien conocidas de evaluación estadística, por ejemplo, determinación de los intervalos de confianza, determinación del valor-p, ensayo-t de Student, ensayo de Mann-Whitney, etc. Se encuentran detalles en Dowdy y Wearden, *Statistics for Research*, John Wiley & Sons, Nueva York 1983. Intervalos de confianza preferidos son al menos del 90 %, al menos del 95 %, al menos del 97 %, al menos del 98 % o al menos del 99 %. Los valores-p son, preferiblemente, 0,1, 0,05, 0,01, 0,005, o 0,0001. Más preferiblemente, al menos el 60 %, al menos el 70 %, al menos el 80 % o al menos el 90 % de los sujetos de una población puede identificarse apropiadamente por el método de la presente invención.

Los términos "individuo", "sujeto" y "paciente" pueden usarse de forma intercambiable en este documento y se refieren a un animal, preferiblemente un mamífero y, más preferiblemente, un ser humano.

Sin embargo, se prevé de acuerdo con el método mencionado anteriormente de la presente invención, que el sujeto sea un sujeto que tiene hipertrofia del ventrículo izquierdo, donde la hipertrofia puede ser fisiológica o patológica. La

hipertrofia patológica está causada por hipertensión arterial, estenosis aórtica o cardiomiopatía hipertrófica. Dicho sujeto mostrará síntomas y/o signos fisiológicos que se sabe que están asociados con hipertensión arterial, estenosis aórtica o cardiomiopatía hipertrófica.

5 El método de la presente invención hace uso de los llamados "marcadores" o "marcadores moleculares". Estos términos son conocidos para los expertos en la materia y se refieren a polipéptidos o proteínas que se expresan en el organismo del sujeto. Por un lado, la expresión o expresión elevada puede ser la consecuencia de un estado patofisiológico que ha sucedido o está sucediendo en el sujeto, y una cantidad elevada, respecto a los valores "normales" (que, según pueda ser el caso, puede ser cero) medida en un sujeto fisiológicamente sano, es indicativa del estado patofisiológico (o la "enfermedad") que sucede en el sujeto. Por otro lado, la proteína puede expresarse en ciertas cantidades en sujetos fisiológicamente sanos, y la expresión está elevada en consecuencia de un estado patofisiológico que ha sucedido o está sucediendo en el sujeto.

15 En el contexto de la presente invención, los marcadores que se miden pertenecen todos al primer grupo, es decir, se expresan o se expresan en cantidades mayores que las normales si el sujeto padece un estado patofisiológico o enfermedad. Todos los tipos de marcadores y marcadores empleados en la presente invención son conocidos para los expertos en la materia.

20 Los marcadores de necrosis indican muerte celular que ha sucedido en el miocardio del sujeto, que puede suceder después de estados prolongados de isquemia o como consecuencia de apoptosis.

25 Los marcadores de función cardíaca son indicativos de un mal funcionamiento del miocardio, es decir, el tejido muscular en el miocardio es más débil que lo normal y no puede contraerse como lo hace el tejido sano, lo que significa que el corazón tiene que trabajar más duro de lo normal para asegurar un suministro de sangre suficiente al organismo.

30 Los marcadores inflamatorios son indicativos de procesos inflamatorios que suceden en el organismo del individuo. Los marcadores de angiogénesis son indicativos de procesos angiogénicos (es decir, formación de vasos sanguíneos) que suceden en el organismo del individuo, como consecuencia de oclusión u oclusión parcial de vasos sanguíneos, en general después de aterosclerosis.

35 Los pacientes que padecen infarto de miocardio, IM, pueden diagnosticarse usando Troponinas cardíacas, preferiblemente Troponina T o I, mucho más preferiblemente Troponina T. Se considera que el infarto de miocardio está causado por un estado necrótico del miocardio, es decir, muerte celular. Las Troponinas cardíacas se liberan después de muerte celular y pueden por tanto usarse para el diagnóstico de IM. Si la cantidad de Troponina T en la sangre es elevada, es decir, por encima de 0,1 ng/ml, se asume un evento cardiovascular agudo y el paciente se trata en consecuencia. Sin embargo, se sabe que las Troponinas cardíacas también se liberan (en cantidades pequeñas) en estados patológicos precedentes a muerte celular, por ejemplo, isquemia.

40 La insuficiencia cardíaca es una afección que puede resultar de cualquier trastorno cardíaco estructural o funcional que altere la capacidad del corazón de llenarse o bombear una cantidad suficiente de sangre por todo el organismo. Incluso con la mejor terapia, la insuficiencia cardíaca está asociado con una mortalidad anual de aproximadamente el 10 %. La insuficiencia cardíaca es una enfermedad crónica; puede suceder, entre otras, después de un evento cardiovascular agudo (como infarto de miocardio), o puede suceder, por ejemplo, como consecuencia de cambios inflamatorios o degenerativos en el tejido del miocardio. Los pacientes con insuficiencia cardíaca se clasifican de acuerdo con los sistemas NYHA en las clases I, II, III y IV. Un paciente que tiene insuficiencia cardíaca no será capaz de restaurar completamente su salud sin recibir un tratamiento terapéutico.

50 La disfunción del miocardio es un término general, que describe varios estados patológicos del músculo cardíaco (miocardio). Una disfunción del miocardio puede ser un estado patológico temporal (causado, por ejemplo, por sustancias tóxicas, alcohol, ...), contrario a la insuficiencia cardíaca. La disfunción del miocardio puede desaparecer después de retirar la causa subyacente. Una disfunción asintomática del miocardio, sin embargo, también puede desarrollarse en insuficiencia cardíaca (que tiene que tratarse en una terapia). Sin embargo, una disfunción del miocardio también puede ser una insuficiencia cardíaca, una insuficiencia cardíaca crónica, incluso una insuficiencia cardíaca crónica grave.

60 Con frecuencia, la disfunción del miocardio y la insuficiencia cardíaca permanecen sin diagnosticar, particularmente cuando la afección se considera "leve". Las técnicas convencionales de diagnóstico para la insuficiencia cardíaca se basan en el marcador de estrés de volumen vascular bien conocido NT-proBNP. Especialmente pacientes que padecen insuficiencia cardíaca necesitarían urgentemente una terapia de apoyo de la insuficiencia cardíaca. Por otro lado, como consecuencia de un diagnóstico incorrecto de insuficiencia cardíaca, muchos pacientes recibirán un régimen de tratamiento que es insuficiente o que puede tener incluso efectos secundarios adversos.

65 Los marcadores preferidos de función cardíaca de la presente invención son marcadores tipo-BNP, en particular BNP o NT-proBNP.

La expresión "péptido natriurético" comprende péptidos de tipo Péptido Natriurético Atrial (ANP) y tipo Péptido Natriurético Cerebral (BNP) y variantes de los mismos que tienen el mismo potencial predictivo. Los péptidos natriuréticos comprenden péptidos tipo-ANP y tipo-BNP y variantes de los mismos (véase, por ejemplo, Bonow, 1996, *Circulation* 93: 1946-1950). Los péptidos tipo-ANP comprenden pre-proANP, proANP, NT-proANP, y ANP. Los péptidos tipo-BNP comprenden pre-proBNP, proBNP, NT-proBNP, y BNP. El pre-pro péptido (134 aminoácidos en el caso de pre-proBNP) comprende un péptido señal corto, que se retira por escisión enzimática para liberar el pro péptido (108 aminoácidos en el caso de proBNP). El pro péptido se escinde adicionalmente en un pro péptido N-terminal (NT-pro péptido, 76 aminoácidos en el caso de NT-proBNP) y la hormona activa (32 aminoácidos en el caso de BNP, 28 aminoácidos en el caso de ANP). Preferiblemente, los péptidos natriuréticos de acuerdo con la presente invención son NT-proANP, ANP, y, más preferiblemente, NT-proBNP, BNP, y variantes de los mismos. ANP y BNP son las hormonas activas y tienen una vida media más corta que sus equivalentes inactivos respectivos, NT-proANP y NT-proBNP. BNP se metaboliza en la sangre, mientras que NT-proBNP circula en la sangre como una molécula intacta y como tal se elimina por vía renal. La vida media *in vivo* de NT-proBNP es 120 min más larga que la de BNP, que es de 20 min (Smith 2000, *J Endocrinol.* 167: 239-46.). Las preanalíticas son más robustas con NT-proBNP, lo que permite un transporte fácil de la muestra a un laboratorio central (Mueller 2004, *Clin Chem Lab Med* 42: 942-4.). Las muestras de sangre pueden almacenarse a temperatura ambiente durante varios días o pueden enviarse o transportarse sin pérdida de recuperación. Por el contrario, el almacenamiento de BNP durante 48 horas a temperatura ambiente o a 4° Celsius conduce a una pérdida de concentración de al menos el 20 % (Mueller loc.cit.; Wu 2004, *Clin Chem* 50: 867-73.). Por lo tanto, dependiendo del curso de tiempo o las propiedades de interés, puede ser ventajosa la medición de las formas activas o las formas inactivas del péptido natriurético. Los péptidos natriuréticos más preferidos de acuerdo con la presente invención son NT-proBNP o variantes del mismo. Como se ha analizado de forma resumida anteriormente, el NT-proBNP humano, mencionado de acuerdo con la presente invención, es un polipéptido que comprende, preferiblemente, 76 aminoácidos de longitud correspondientes a la parte N-terminal de la molécula NT-proBNP humana. La estructura del BNP y NT-proBNP humano se ha descrito ya en detalle en la técnica anterior, por ejemplo, documento WO 02/089657, documento WO 02/083913 o Bonow loc. cit. Preferiblemente, NT-proBNP como se usa en este documento es NT-proBNP humano como se describe en el documento EP 0 648 228 B1. El NT-proBNP mencionado de acuerdo con la descripción abarca adicionalmente variantes alélicas y otras variantes de dicha secuencia específica para NT-proBNP humano analizado anteriormente. Específicamente, se prevén polipéptidos variantes que son, a nivel de aminoácidos, preferiblemente al menos el 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 85 %, 90 %, 92 %, 95 %, 97 %, 98 %, o 99 % idénticos a NT-proBNP humano, preferiblemente sobre la longitud completa de NT-proBNP humano. El grado de identidad entre dos secuencias de aminoácidos puede determinarse por algoritmos bien conocidos en la técnica. Preferiblemente, el grado de identidad tiene que determinarse comprando dos secuencias alineadas de forma óptima sobre una ventana de comparación, donde el fragmento de secuencia de aminoácidos en la ventana de comparación puede comprender adiciones o deleciones (por ejemplo, huecos o salientes) en comparación con la secuencia de referencia (que no comprende adiciones o deleciones) para una alineación óptima. El porcentaje se calcula determinando la cantidad de posiciones en que aparece el resto idéntico de aminoácido en ambas secuencias para producir la cantidad de posiciones apareadas, dividiendo la cantidad de posiciones apareadas por la cantidad total de posiciones en la ventana de comparación y multiplicando el resultado por 100 para producir el porcentaje de identidad de secuencia. La alineación óptima de secuencias para la comparación puede realizarse por el algoritmo de homología local de Smith y Waterman *Add. APL. Math.* 2:482 (1981), por el algoritmo de alineación por homología de Needleman y Wunsch *J. Mol. Biol.* 48:443 (1970), por el método de búsqueda de similitud de Pearson y Lipman *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* 85: 2444 (1988), por implementaciones informáticas de estos algoritmos (GAP, BESTFIT, BLAST, PASTA, y TFASTA en el Wisconsin Genetics Software Package, Genetics Computer Group (GCG), 575 Science Dr., Madison, WI), o por inspección visual. Dado que dos secuencias se han identificado por comparación, GAP y BESTFIT se emplean preferiblemente para determinar su alineación óptima y, por tanto, el grado de identidad. Preferiblemente, se usan valores por defecto de 5,00 para el peso de hueco y 0,30 para longitud de peso de hueco. Las variantes mencionadas anteriormente pueden ser variaciones alélicas o cualquier otro homólogo, parálogo, u ortólogo específico de especie. Son sustancialmente similares y también se prevén productos de degradación proteolítica que aún se reconocen por el medio de diagnóstico o por ligandos dirigidos contra el péptido respectivo de longitud completa. También se abarcan polipéptidos variantes que tienen deleciones, sustituciones y/o adiciones de aminoácidos en comparación con la secuencia de aminoácidos de NT-proBNP humano siempre que dichos polipéptidos tengan propiedades de NT-proBNP. Las propiedades de NT-proBNP mencionadas en este documento son propiedades inmunológicas y/o biológicas. Preferiblemente, las variantes de NT-proBNP tienen propiedades inmunológicas (es decir, composición de epítomos) comparables con las de NT-proBNP humano. Por tanto, las variantes se podrán reconocer por el medio mencionado anteriormente o ligandos usados para la determinación de la cantidad de los péptidos natriuréticos. Las propiedades biológicas y/o inmunológicas de NT-proBNP pueden detectarse por el ensayo descrito en Karl et al. (Karl 1999, *Scand J Clin Lab Invest* 230:177-181), Yeo et al. (Yeo 2003, *Clinica Chimica Acta* 338:107-115). Las variantes también incluyen péptidos modificados de forma post-traduccionales tales como péptidos glucosilados. Además, una variante también es un péptido o polipéptido que se ha modificado después de recoger la muestra, por ejemplo, por unión covalente o no covalente de un marcador, particularmente un marcador radiactivo o fluorescente, al péptido.

El marcador de necrosis empleado en la presente invención es Troponina T cardíaca.

65

La expresión "Troponina cardíaca", como se describe en este documento, se refiere a todas las isoformas de Troponina expresadas en células del corazón y, preferiblemente, en las células subendocárdicas. Estas isoformas están bien caracterizadas en la técnica como se describe, por ejemplo, en Anderson 1995, *Circulation Research*, vol. 76, n.º 4: 681-686 y Ferrieres 1998, *Clinical Chemistry*, 44: 487-493. Preferiblemente, Troponina cardíaca se refiere a Troponina T y/o a Troponina I, y mucho más preferiblemente, a Troponina T. Debe entenderse que las isoformas de Troponina pueden determinarse en el método descrito de forma conjunta, es decir, simultánea o secuencialmente, o individualmente, es decir, sin determinar la otra isoforma en absoluto. Las secuencias de aminoácidos para Troponina T humana y Troponina I humana se describen en Anderson, loc cit y Ferrieres 1998, *Clinical Chemistry*, 44: 487-493.

La expresión "Troponina cardíaca", como se describe en este documento, abarca todas las variantes de las Troponinas específicas mencionadas anteriormente, es decir, preferiblemente, de Troponina I, y más preferiblemente, de Troponina T. Dichas variantes tienen al menos las mismas propiedades biológicas e inmunológicas esenciales que las Troponinas cardíacas específicas. En particular, comparten las mismas propiedades biológicas e inmunológicas esenciales que son detectables por los mismos ensayos específicos mencionados en esta memoria descriptiva, por ejemplo, por ensayos ELISA usando anticuerpos policlonales o monoclonales que reconocen específicamente dichas Troponinas cardíacas. Además, debe entenderse que una variante mencionada de acuerdo con la presente descripción tendrá una secuencia de aminoácidos que difiere debido a al menos una sustitución, delección y/o adición de aminoácido donde la secuencia de aminoácidos de la variante aún es, preferiblemente, al menos aproximadamente un 50 %, al menos aproximadamente un 60 %, al menos aproximadamente un 70 %, al menos aproximadamente un 80 %, al menos aproximadamente un 85 %, al menos aproximadamente un 90 %, al menos aproximadamente un 92 %, al menos aproximadamente un 95 %, al menos aproximadamente un 97 %, al menos aproximadamente un 98 %, o al menos aproximadamente un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de la Troponina específica. Las variantes pueden ser variantes alélicas o cualquier otro homólogo, parálogo u ortólogo específico de especie. Además, las variantes mencionadas en este documento incluyen fragmentos de las Troponinas cardíacas específicas o los tipos mencionados anteriormente de variantes siempre que estos fragmentos tengan las propiedades inmunológicas y biológicas esenciales mencionadas anteriormente. Preferiblemente, las variantes de Troponina cardíaca tienen propiedades inmunológicas (es decir, composición de epítomos) comparables con las de Troponina T o Troponina I humana. Por tanto, las variantes se podrán reconocer por los medios mencionados anteriormente o ligandos usados para la determinación de la cantidad de las Troponinas cardíacas. Por tanto, las variantes se podrán reconocer por los medios mencionados anteriormente o ligandos usados para la determinación de la cantidad de las Troponinas cardíacas. Dichos fragmentos pueden ser, por ejemplo, productos de degradación de las Troponinas. Adicionalmente se incluyen variantes que difieren debido a modificaciones post-traduccionales tales como fosforilación o miristilación. Preferiblemente, la propiedad biológica de Troponina I y su variante es la capacidad de inhibir la ATPasa de actomiosina o de inhibir la angiogénesis *in vivo* e *in vitro*, que puede detectarse, por ejemplo, basándose en el ensayo descrito por Moses et al. 1999 *PNAS USA* 96 (6): 2645-2650). Preferiblemente, la propiedad biológica de Troponina T y su variante es la capacidad de formar un complejo con Troponina C e I, de unirse a iones calcio o de unirse a Tropomiosina, preferiblemente si está presente como un complejo de Troponina C, I y T o un complejo formado por Troponina C, Troponina I y una variante de Troponina T.

Preferiblemente, la cantidad de Troponina T se determina con un sistema de ensayo muy sensible de Troponina T para permitir una determinación fiable de cantidades muy bajas de Troponina cardíaca, preferiblemente dicho sistema de ensayo es capaz de determinar cantidades de 0,002 ng/ml de Troponina en una muestra, preferiblemente, en una muestra de sangre, suero sanguíneo o plasma sanguíneo. Un ensayo particularmente preferido de Troponina T es el analizador Elecsys® 2010 (Roche Diagnostics) con un límite de detección de aproximadamente 0,001 ng/ml a aproximadamente 0,0015 ng/ml, en general de aproximadamente de 0,0015 ng/ml.

El marcador inflamatorio del método de la presente invención es GDF15. La expresión "factor 15 de diferenciación del crecimiento" o "GDF15" se refiere a un polipéptido que es un miembro de la superfamilia de citoquinas de factor de crecimiento transformante (TGF)- β . Los términos polipéptido, péptido y proteína se usan de forma intercambiable en toda esta memoria descriptiva. GDF15 se clonó originalmente como citoquina-1 inhibidora de macrófagos y posteriormente también se identificó como factor- β de crecimiento transformante placentario, proteína morfogenética ósea placentaria, gen-1 activado por fármaco anti-inflamatorio no esteroideo, y factor derivado de próstata (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). Similar a otras citoquinas relacionadas con TGF- β , GDF15 se sintetiza como una proteína precursora inactiva, que experimenta homodimerización ligada a disulfuro. Tras la escisión proteolítica del propéptido N-terminal, GDF15 se secreta como una proteína dimérica de ~28 kDa (Bauskin 2000, *Embo J* 19:2212-2220). Se describen secuencias de aminoácidos para GDF15 en el documento WO99/06445, documento WO00/70051, documento WO2005/113585, 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 o Yokoyama-Kobayashi loc cit. GDF15, como se describe en este documento, abarca también variantes de los polipéptidos GDF15 específicos mencionados anteriormente. Dichas variantes tienen al menos las mismas propiedades biológicas e inmunológicas esenciales que los polipéptidos GDF15 específicos. En particular, comparten las mismas propiedades biológicas e inmunológicas esenciales que son detectables por los mismos ensayos específicos mencionados en esta memoria descriptiva, por ejemplo, por

ensayos ELISA usando anticuerpos policlonales o monoclonales que reconocen específicamente dichos polipéptidos GDF15. Se describe un ensayo preferido en los Ejemplos adjuntos. Además, debe entenderse que una variante mencionada de acuerdo con la descripción tendrá una secuencia de aminoácidos que difiere debido a al menos una sustitución, deleción y/o adición de aminoácido donde la secuencia de aminoácidos de la variante aún es, preferiblemente, al menos aproximadamente un 50 %, al menos aproximadamente un 60 %, al menos aproximadamente un 70 %, al menos aproximadamente un 80 %, al menos aproximadamente un 85 %, al menos aproximadamente un 90 %, al menos aproximadamente un 92 %, al menos aproximadamente un 95 %, al menos aproximadamente un 97 %, al menos aproximadamente un 98 %, o al menos aproximadamente un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de los polipéptidos GDF15 específicos, preferiblemente a la secuencia de aminoácidos de GDF15 humano, más preferiblemente sobre la longitud completa del GDF15 específico, por ejemplo, de GDF15 humano. El grado de identidad entre dos secuencias de aminoácidos puede determinarse por algoritmos bien conocidos en la técnica. Preferiblemente, el grado de identidad también tiene que determinarse comparando dos secuencias alineadas de forma óptima sobre una ventana de comparación, donde el fragmento de secuencia de aminoácidos en la ventana de comparación puede comprender adiciones o deleciones (por ejemplo, huecos o salientes) en comparación con la secuencia de referencia (que no comprende adiciones o deleciones) para una alineación óptima. El porcentaje se calcula determinando la cantidad de posiciones en que aparece el resto de aminoácido idéntico en ambas secuencias para producir la cantidad de posiciones apareadas, dividiendo la cantidad de posiciones apareadas por la cantidad total de posiciones en la ventana de comparación y multiplicando el resultado por 100 para producir el porcentaje de identidad de secuencia. La alineación óptima de secuencias por comparación puede realizarse por el algoritmo de homología local de Smith y Waterman Add. APL. Math. 2:482 (1981), por el algoritmo de alineación por homología de Needleman y Wunsch J. Mol. Biol. 48:443 (1970), por el método de búsqueda de similitud de Pearson y Lipman Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 85:2444 (1988), por implementaciones informáticas de estos algoritmos (GAP, BESTFIT, BLAST, PASTA, y TFASTA en el Wisconsin Genetics Software Package, Genetics Computer Group (GCG), 575 Science Dr., Madison, WI), o por inspección visual. Dado que dos secuencias se han identificado por comparación, se emplean preferiblemente GAP y BESTFIT para determinar su alineación óptima y, por tanto, el grado de identidad. Preferiblemente, se usan los valores por defecto de 5,00 para peso de hueco y 0,30 para longitud de peso de hueco. Las variantes mencionadas anteriormente pueden ser variantes alélicas o cualquier otro homólogo, parálogo u ortólogo específico de especie. Además, las variantes mencionadas en este documento incluyen fragmentos de los polipéptidos GDF15 específicos o los tipos mencionadas anteriormente de variantes siempre que estos fragmentos tengan las propiedades inmunológicas y biológicas esenciales mencionadas anteriormente. Dichos fragmentos pueden ser, por ejemplo, productos de degradación de los polipéptidos GDF15. Se incluyen adicionalmente variantes que difieren debido a modificaciones postraduccionales tales como fosforilación y miristilación.

El marcador de angiogénesis preferido de la descripción es P1GF o una variante del mismo.

La expresión "cantidades de referencia" con se usa en este documento, en esta realización de la invención, se refiere a cantidades de los polipéptidos que permiten asignar la hipertrofia del ventrículo izquierdo como la de un individuo sano que muestra hipertrofia fisiológica o la de un individuo no sano que muestra hipertrofia patológica.

Por lo tanto, las cantidades de referencia se obtendrán en general, de un sujeto que se sabe que tiene hipertrofia fisiológica del ventrículo izquierdo, en general, un sujeto que tiene corazón de atleta.

Los siguientes valores son indicativos de un individuo sano que tienen hipertrofia fisiológica del ventrículo izquierdo:

Marcador de necrosis, preferiblemente una Troponina cardíaca, más preferiblemente Troponina I o Troponina T, en particular Troponina T mencionada en este documento: preferiblemente \leq aproximadamente 5 pg/ml, más preferiblemente \leq aproximadamente 4 pg/ml, mucho más preferiblemente \leq aproximadamente 3 pg/ml. También preferiblemente, el marcador de necrosis está por debajo del percentil 75, preferiblemente por debajo del percentil 95, de un conjunto de pacientes que padecen hipertrofia fisiológica del ventrículo izquierdo.

El marcador de función cardíaca, preferiblemente un péptido natriurético, más preferiblemente BNP o NT-proBNP, en particular NT-proBNP mencionado en este documento: preferiblemente \leq aproximadamente 75 pg/ml, en particular \leq aproximadamente 50 pg/ml, mucho más preferiblemente \leq aproximadamente 20 pg/ml. También preferiblemente, el marcador de función cardíaca está por debajo del percentil 75 de un conjunto de individuos que tienen hipertrofia fisiológica del ventrículo izquierdo.

El marcador inflamatorio, en particular GDF15 mencionado en este documento: preferiblemente \leq aproximadamente 600 pg/ml, más preferiblemente \leq aproximadamente 500 pg/ml, mucho más preferiblemente \leq aproximadamente 400 pg/ml. También preferiblemente, el marcador inflamatorio está por debajo del percentil 75 de un conjunto de individuos que tienen hipertrofia fisiológica del ventrículo izquierdo.

Los siguientes valores son indicativos de un individuo no sano que tienen hipertrofia patológica del ventrículo izquierdo: Troponina T: $>$ aproximadamente 5 pg/ml; marcador tipo BNP, preferiblemente BNP o NT-proBNP, en particular NT-proBNP: $>$ aproximadamente 75 pg/ml; GDF15: $>$ aproximadamente 600 pg/ml.

Los valores mencionados anteriormente, preferiblemente, son aquellos para muestras en suero.

El término "aproximadamente" como se usa en este documento se refiere a +/- 20 %, preferiblemente, +/- 10 %, preferiblemente, +/- 5 % de una medición o valor dado.

En todas las realizaciones de la presente invención, las cantidades/niveles de los marcadores respectivos mencionados en la reivindicación 1 que indican si un individuo tiene hipertrofia fisiológica del ventrículo izquierdo o padece hipertrofia patológica del ventrículo izquierdo o es un individuo sano, se determinan por métodos conocidos para los expertos en la materia.

En general, para determinar las cantidades/niveles respectivos o relaciones de cantidad que permitan establecer el diagnóstico deseado ("umbral", "cantidad de referencia"), la cantidad o cantidades/nivel o niveles o relaciones de cantidad del péptido o péptidos respectivos se determinan en grupos apropiados de pacientes. De acuerdo con el diagnóstico a establecer, el grupo de pacientes puede, por ejemplo, comprender solamente individuos sanos, o puede comprender individuos sanos e individuos que padecen el estado patofisiológico que tiene que determinarse, o puede comprender solamente individuos que padecen el estado patofisiológico que tiene que determinarse, o puede comprender individuos que padecen los diversos estados patofisiológico a distinguirse, por el marcador o marcadores respectivos usando métodos analíticos validados. Los resultados que se obtienen se recogen y analizan por métodos estadísticos conocidos para los expertos en la materia. Los valores umbrales obtenidos después se establecen de acuerdo con la probabilidad deseada de padecer la enfermedad o se ligan al valor umbral particular. Por ejemplo, puede ser útil elegir el valor medio, el percentil 60, 70, 80, 90, 95 o incluso 99 del conjunto de pacientes sanos y/o no sanos, para establecer el valor o valores umbral, el valor o valores de referencia o las relaciones de cantidad.

Puede establecerse un valor de referencia de un marcador de diagnóstico, y el nivel del marcador en una muestra del paciente puede simplemente compararse con el valor de referencia. La sensibilidad y especificidad de un ensayo de diagnóstico y/o pronóstico depende de más de solamente la "calidad" analítica del ensayo, también dependen de la definición de lo que constituye un resultado anormal. En la práctica normalmente se calculan curvas de características operativas del receptor, o curvas "ROC", representando el valor de una variable frente a su frecuencia relativa en poblaciones "normales" y "enfermas". Para cualquier marcador particular, probablemente solapará la distribución de niveles de marcadores para sujetos con y sin una enfermedad. En dichas condiciones, un ensayo no distingue absolutamente normal de enfermedad con precisión del 100 %, y el área de solapamiento indica donde el ensayo no puede distinguir normal de enfermedad. Se selecciona un umbral, por encima del cual (o por debajo del cual, dependiendo del modo en que cambia el marcador con la enfermedad) el ensayo se considera anormal o por debajo del cual el ensayo se considera normal. El área bajo la curva ROC es una medida de la probabilidad de que la medición percibida permita una identificación correcta de una afección. Las curvas ROC pueden usarse incluso cuando los resultados de ensayo no dan necesariamente una cantidad precisa. Siempre que puedan clasificarse los resultados, se puede crear una curva ROC. Por ejemplo, los resultados de un ensayo sobre muestras "de enfermedad" podría clasificarse de acuerdo con el grado (es decir 1=bajo, 2=normal, y 3=alto). Esta clasificación puede correlacionarse con resultados en la población "normal", y crearse una curva ROC. Estos métodos son bien conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Hanley et al, Radiology 143: 29-36 (1982).

Se seleccionan marcadores y/o paneles de marcadores para mostrar al menos aproximadamente un 70 % de sensibilidad, más preferiblemente al menos aproximadamente un 80 % de sensibilidad, incluso más preferiblemente al menos aproximadamente un 85 % en sensibilidad, aún más preferiblemente al menos aproximadamente un 90 % de sensibilidad, y mucho más preferiblemente al menos aproximadamente un 95 %, combinada con al menos aproximadamente un 70 % de especificidad, más preferiblemente al menos aproximadamente un 80 %, incluso más preferiblemente al menos aproximadamente un 85 % de especificidad, aún más preferiblemente al menos aproximadamente un 90 % de especificidad, y mucho más preferiblemente al menos aproximadamente un 95 % de especificidad. En realizaciones particularmente preferidas, tanto la sensibilidad como la especificidad son de al menos aproximadamente el 75 %, más preferiblemente al menos aproximadamente el 80 %, incluso más preferiblemente al menos aproximadamente el 85 %, aún más preferiblemente al menos aproximadamente el 90 %, y mucho más preferiblemente al menos aproximadamente el 95 %. El término "aproximadamente" en este contexto se refiere a +/- 5 % de una medición dada.

Se usa una relación de probabilidad positiva, una relación de probabilidad negativa, razón de probabilidades, o cociente de riesgos como una medida de la capacidad de un ensayo de predecir riesgo o diagnosticar una enfermedad. En el caso de una relación de probabilidad positiva, un valor de 1 indica que un resultado positivo es igual de probable entre sujetos en ambos grupos "enfermo" y "de control"; un valor mayor de 1 indica que un resultado positivo es más probable en el grupo enfermo; y un valor menor de 1 indica que un resultado positivo es más probable en el grupo de control. En el caso de una relación de probabilidad negativa, un valor de 1 indica que un resultado negativo es igual de probable entre sujetos en ambos grupos "enfermos" y "de control"; un valor mayor de 1 indica que un resultado negativo es más probable en el grupo de ensayo; y valor menor de 1 indica que un resultado negativo es más probable en el grupo de control. En ciertas realizaciones preferidas, preferiblemente se seleccionan marcadores y/o paneles de marcadores para mostrar una relación de probabilidad positiva o negativa de al menos aproximadamente 1,5 o más o aproximadamente 0,67 o menos, más preferiblemente al menos

aproximadamente 2 o más o aproximadamente 0,5 o menos, aún más preferiblemente al menos aproximadamente 5 o más o aproximadamente 0,2 o menos, incluso más preferiblemente al menos aproximadamente 10 o más o aproximadamente 0,1 o menos y mucho más preferiblemente al menos aproximadamente 20 o más o aproximadamente 0,05 o menos. El término "aproximadamente" en este contexto se refiere a +/- 5 % de una medición dada.

En el caso de una razón de probabilidades, un valor de 1 indica que un resultado positivo es igual de probable entre sujetos en ambos grupos "enfermo" y "de control"; un valor mayor de 1 indica que un resultado positivo es más probable en el grupo enfermo; y un valor menor de 1 indica que un resultado positivo es más probable en el grupo de control. En ciertas realizaciones preferidas, preferiblemente se seleccionan marcadores y/o paneles de marcadores para mostrar una razón de probabilidades de al menos aproximadamente 2 o más o aproximadamente 0,5 o menos, más preferiblemente al menos aproximadamente 3 o más o aproximadamente 0,33 o menos, aún más preferiblemente al menos aproximadamente 4 o más o aproximadamente 0,25 o menos, incluso más preferiblemente al menos aproximadamente 5 o más o aproximadamente 0,2 o menos y mucho más preferiblemente al menos aproximadamente 10 o más o aproximadamente 0,1 o menos. El término "aproximadamente" en este contexto se refiere a +/- 5 % de una medición dada.

En el caso de un cociente de riesgos, un valor de 1 indica que el riesgo relativo de un criterio de valoración (por ejemplo, muerte) es igual en ambos grupos "enfermo" y "de control"; un valor mayor de 1 indica que el riesgo es mayor en el grupo enfermo; y un valor menor de 1 indica que el riesgo es mayor en el grupo de control. En ciertas realizaciones preferidas, preferiblemente se seleccionan marcadores y/o panel de marcadores para mostrar una cociente de riesgos de al menos aproximadamente 1,1 o más o aproximadamente 0,91 o menos, más preferiblemente al menos aproximadamente 1,25 o más o aproximadamente 0,8 o menos, aún más preferiblemente al menos aproximadamente 1,5 o más o aproximadamente 0,67 o menos, incluso más preferiblemente al menos aproximadamente 2 o más o aproximadamente 0,5 o menos y mucho más preferiblemente al menos aproximadamente 2,5 o más o aproximadamente 0,4 o menos. El término "aproximadamente" en este contexto se refiere a +/- 5 % de una medición dada.

Aunque en este documento se describen paneles ejemplares, pueden remplazarse, añadirse, o sustraerse uno o más marcadores de estos paneles ejemplares proporcionando aún al mismo tiempo resultados clínicamente útiles. Los paneles pueden comprender tanto marcadores específicos de una enfermedad (por ejemplo, marcadores que aumentan o disminuyen en infección bacteriana, pero no en otros estados patológicos) y/o marcadores no específicos (por ejemplo, marcadores que aumentan o disminuyen debido a inflamación, independientemente de la causa; marcadores que aumentan o disminuyen debido a cambios en la hemostasis, independientemente de la causa, etc.). Aunque ciertos marcadores pueden no ser individualmente definitivos en los métodos descritos en ese documento, un patrón particular "distintivo" de cambios puede, en efecto, actuar como indicador específico de estado patológico. Como se ha analizado anteriormente, el patrón de cambios puede obtenerse a partir de una única muestra, o puede considerar opcionalmente cambios temporales en uno o más miembros del panel (o cambios temporales en un valor de respuesta a panel).

Para ensayar si un valor de referencia elegido produce un diagnóstico suficientemente seguro de pacientes que padecen la enfermedad de interés, puede determinarse, por ejemplo, la eficacia (E) de los métodos descritos para un valor de referencia dado usando la siguiente fórmula:

$$E = (TP / TO) \times 100;$$

donde TP = positivos verdaderos y TO = cantidad total de ensayos = TP + FP + FN + TN, donde FP = falsos positivos; FN = falsos negativos y TN = negativos verdaderos. E tiene el siguiente intervalo de valores: $0 < E < 100$). Preferiblemente, un valor de referencia ensayado produce un diagnóstico suficientemente seguro con la condición de que el valor de E sea al menos aproximadamente 50, más preferiblemente al menos aproximadamente 60, más preferiblemente al menos aproximadamente 70, más preferiblemente al menos aproximadamente 80, más preferiblemente al menos aproximadamente 90, más preferiblemente al menos aproximadamente 95, más preferiblemente al menos aproximadamente 98.

El diagnóstico de individuos que son sanos o padecen un cierto estado patofisiológico se hace por métodos establecidos conocidos para los expertos en la materia. Los métodos difieren respecto al estado patofisiológico individual.

Los algoritmos para establecer el diagnóstico deseado se establecen en la presente solicitud, en los pasajes que se refieren a la realización respectiva, a la cual se hace referencia.

Por consiguiente, la descripción también comprende un método de determinación del nivel umbral indicativo de un estado fisiológico y/o patofisiológico y/o un cierto estado patológico, que comprende las etapas de determinar en grupos apropiados de pacientes los niveles del marcador o marcadores apropiados, recoger los datos y analizar los datos por métodos estadísticos y establecer los valores umbral.

En la presente invención, los marcadores apropiados son Troponina T, al menos un marcador de tipo BNP, en particular BNP o NT-proBNP, GDF15 y, en algunas realizaciones, P1GF. Los individuos/sujetos pueden comprender individuos sanos que tienen hipertrofia fisiológica del ventrículo izquierdo; y/o individuos que tienen hipertrofia patológica del ventrículo izquierdo; y/o individuos que tienen cardiomiopatía obstructiva del ventrículo izquierdo, cardiomiopatía no obstructiva del ventrículo izquierdo, hipertrofia hipertensiva del ventrículo izquierdo, y/o hipertrofia asociado con estenosis aórtica (las dos últimas formas se mencionan como "hipertrofia por sobrecarga de presión" en la presente solicitud.

Para todos los marcadores citados anteriormente, los valores más bajos corresponden a un estado fisiológico en un individuo absolutamente sano, mientras que valores mayores pueden corresponder a un estado fisiológico en un individuo que puede tener una ligera alteración de la salud, pero que aún se considera como un individuo sano; aún valores mayores son característicos de un individuo no sano que padece hipertrofia.

Además, las cantidades de referencia, preferiblemente, definen umbrales. Las cantidades de referencia o cantidades umbral adecuadas pueden determinarse por el método de la presente invención a partir de una muestra de referencia a analizarse conjuntamente, es decir, simultánea o posteriormente, con la muestra de ensayo.

Los expertos en la materia son conscientes de que los valores citados de antemano para Troponina T y Troponina I, en particular para NT-proBNP, y a un menor grado para GDF15, pueden no tener aplicación para pacientes que padecen función renal alterada, preferiblemente pacientes que padecen insuficiencia renal, en particular pacientes que padecen insuficiencia renal crónico y en fase final. De acuerdo con la descripción, los pacientes que padecen función renal alterada, preferiblemente pacientes que padecen insuficiencia renal, en particular pacientes que padecen insuficiencia renal crónico y en fase final no están comprendidos en (excluidos de) los métodos de la presente invención. En otra realización preferida, pacientes con hipertensión renal no están comprendidos en (excluidos de) los métodos de la presente invención. Preferiblemente, el "sujeto que tienen hipertrofia del ventrículo izquierdo" como se usa en este documento, excluye pacientes que padecen función renal alterada, preferiblemente pacientes que padecen insuficiencia renal, en particular pacientes que padecen insuficiencia renal crónico y en fase final, más preferiblemente pacientes con hipertensión renal, mucho más preferiblemente todos los pacientes que padecen una de las enfermedades y afecciones mencionadas en esta frase. En este contexto, "insuficiencia renal" se considera una tasa de filtración glomerular (TFG) alterada, que está por debajo de los intervalos habituales de 60 a 120 ml/min, preferiblemente por debajo de 60 ml/min. La insuficiencia renal crónica es un deterioro progresivo de larga duración de la función renal que a menudo provoca insuficiencia renal en fase final. El insuficiencia renal en fase final se diagnostica cuando la TFG alcanza una tasa de hasta aproximadamente 30 ml/min. La GFR se determina por eliminación de creatinina, que es conocida para los expertos en la materia. Los sujetos con función renal alterada muestran niveles mayores de Troponina I y Troponina T que aquellos citados anteriormente, debido a una eliminación alterada del péptido. Los niveles varían con la gravedad de la alteración renal.

La gravedad de la alteración renal se divide en diversos grados, que se presentan a continuación.

0: ≥ 90 ml/min

1: ≥ 90 ml/min con microalbuminuria

2: ≥ 60 - < 90 ml/min

3: ≥ 30 - < 60 ml/min

4: ≥ 15 - < 30 ml/min

5: < 15 ml/min

(Fuente: National Kidney Foundation, publicado en: Am J. Kidney Dis 39 supl. 1, 2002; Clinical Practice Guidelines for chronic kidney disease)

La presente invención también abarca un método que permitir distinguir (diagnosticar), en un sujeto que padece hipertrofia patológica del ventrículo izquierdo, si el sujeto padece cardiomiopatía no obstructiva hipertrófica, cardiomiopatía obstructiva hipertrófica o hipotrofia por sobrecarga de presión, que comprende las etapas de

a) determinar las cantidades de Troponina T, de al menos un marcador tipo BNP, en particular BNP o NT-proBNP, y de GDF15, en al menos una muestra de dicho sujeto,

b) comparar las cantidades con cantidades de referencia, y

c) distinguir entre cardiomiopatía no obstructiva hipertrófica, cardiomiopatía obstructiva hipertrófica e hipertrofia por sobrecarga de presión, dependiendo de los resultados de la etapa b).

La descripción también se refiere al uso de al menos un marcador seleccionado de marcadores de necrosis, al menos un marcador seleccionado de marcadores de función cardíaca y al menos un marcador seleccionado de

marcadores inflamatorios para diagnosticar o distinguir, en un sujeto que padece hipertrofia patológica del ventrículo izquierdo, si el sujeto padece cardiomiopatía no obstructiva hipertrófica, cardiomiopatía obstructiva hipertrófica o hipertrofia hipertensiva patológica del ventrículo izquierdo.

5 La cantidad de P1GF puede determinarse en una muestra del sujeto. En caso de que el sujeto presente una cantidad de P1GF que sea de al menos aproximadamente 12,4 pg/ml, preferiblemente de al menos 15,0 pg/ml, en particular de al menos aproximadamente 16,7 pg/ml, la cantidad es indicativa de que el sujeto padece hipertrofia obstructiva del ventrículo izquierdo. También, preferiblemente, la cantidad de referencia es el percentil 50 o 75 de un conjunto de pacientes que padecen hipertrofia obstructiva del ventrículo izquierdo.

10 En una realización de la presente invención, se forma la relación entre el marcador tipo BNP y GDF15. A partir de esta relación, es posible distinguir si el estado patológico que el sujeto padece es cardiomiopatía no obstructiva hipertrófica, por un lado, o se selecciona de cardiomiopatía obstructiva hipertrófica e hipertrofia por sobrecarga de presión, por otro lado. Mientras las relaciones NT-proBNP/GDF15 en cardiomiopatía obstructiva hipertrófica e hipertrofia por sobrecarga de presión están demasiado cerca para permitir una diferenciación entre los dos estados en un sujeto, la relación es mayor en pacientes que padecen cardiomiopatía no obstructiva hipertrófica en comparación con las relaciones respectivas de NT-proBNP/GDF15 en pacientes con cardiomiopatía obstructiva hipertrófica e hipertrofia por sobrecarga de presión.

20 Por consiguiente, la presente invención proporciona un método para diagnosticar (distinguir), en un sujeto que padece hipertrofia patológica del ventrículo izquierdo, si el sujeto padece cardiomiopatía no obstructiva hipertrófica, por un lado, o una cardiomiopatía seleccionada de cardiomiopatía obstructiva hipertrófica e hipertrofia por sobrecarga de presión, por otro lado, que comprende las etapas de

25 a) determinar las cantidades de al menos un marcador tipo BNP en particular BNP o NT-proBNP, y GDF15 en al menos una muestra de dicho sujeto,
 b) formar la relación entre un marcador tipo BNP y GDF15 como se determina en la etapa a),
 c) comparar la relación con relaciones de referencia, y
 30 d) distinguir entre la cardiomiopatía no obstructiva hipertrófica, por un lado, o de una cardiopatía seleccionada de cardiomiopatía obstructiva hipertrófica e hipertrofia por sobrecarga de presión, por otro lado, dependiendo de los resultados de la etapa c).

35 El método descrito en este documento para diagnosticar (distinguir), en un sujeto que padece hipertrofia patológica del ventrículo izquierdo, si el sujeto padece cardiomiopatía no obstructiva hipertrófica, por un lado, o una cardiomiopatía seleccionada de cardiomiopatía obstructiva hipertrófica e hipertrofia por sobrecarga de presión, por otro lado, también puede comprender las etapas de

40 a) determinar las cantidades de al menos un marcador seleccionado de marcadores de función cardíaca y al menos un marcador seleccionado de marcadores inflamatorios, en al menos una muestra de dicho sujeto,
 b) formar la relación entre un marcador de función cardíaca y un marcador inflamatorio,
 c) distinguir entre cardiomiopatía no obstructiva hipertrófica, por un lado, o una cardiomiopatía seleccionada de cardiomiopatía obstructiva hipertrófica e hipertrofia por sobrecarga de presión, comparando las cantidades con cantidades de referencia por otro lado.

45 La etapa anterior de distinción, preferiblemente, se basa en los resultados de dicha comparación y depende de los resultados obtenidos.

50 La descripción, por tanto, se refiere a un método para diagnosticar (distinguir), en un sujeto que padece hipertrofia patológica del ventrículo izquierdo, si el sujeto padece cardiomiopatía no obstructiva hipertrófica, por un lado, o una cardiomiopatía seleccionada de cardiomiopatía obstructiva hipertrófica e hipertrofia por sobrecarga de presión, por otro lado, basándose en la determinación de las cantidades de al menos un marcador seleccionado de marcadores de función cardíaca y al menos un marcador seleccionado de marcadores inflamatorios, en al menos una muestra de dicho sujeto, el cálculo de una relación entre un marcador de función cardíaca y un marcador inflamatorio y la comparación de las cantidades determinadas con cantidades de referencia.

55 De acuerdo con la descripción, la cantidad de referencia es una relación de un marcador de función cardíaca y un marcador inflamatorio que se ha determinado en un paciente o en un grupo de pacientes que padecen cardiomiopatía obstructiva. O la cantidad de referencia puede ser la relación de un marcador de función cardíaca y un marcador inflamatorio que se ha determinado en un paciente o en un grupo de pacientes que padecen cardiomiopatía obstructiva hipertrófica o hipertrofia por sobrecarga de presión.

60 La descripción también se refiere al uso de al menos un marcador seleccionado de marcadores de función cardíaca y al menos un marcador seleccionado de marcadores inflamatorios para la preparación de un diagnóstico para distinguir, en un sujeto que padece hipertrofia patológica del ventrículo izquierdo, si el sujeto padece cardiomiopatía no obstructiva hipertrófica, por un lado, o una cardiomiopatía seleccionada de cardiomiopatía obstructiva hipertrófica e hipertrofia hipertensiva patológica del ventrículo izquierdo, por otro lado.

El marcador de función cardíaca es un marcador tipo BNP, más preferiblemente BNP o NT-proBNP, en particular NT-proBNP. El marcador inflamatorio es GDF-15.

5 Los valores de NT-proBNP/GDF-15 indicativos de la existencia de cardiomiopatía no obstructiva hipertrófica son valores \geq (mayores o iguales a) aproximadamente 0,43, preferiblemente \geq aproximadamente 0,6, en particular aproximadamente \geq 0,8.

10 Los valores de NT-proBNP/GDF-15 indicativos de la existencia de cardiomiopatía obstructiva hipertrófica e hipertrofia por sobrecarga de presión son valores $<$ (menores de) aproximadamente 0,43, preferiblemente $<$ 0,3, en particular $<$ aproximadamente 0,2.

15 En una realización adicional de la presente invención, para permitir la distinción entre las diversas formas de hipertrofia patológica del ventrículo izquierdo como se establece de antemano, se determina la cantidad de P1GF en una muestra del sujeto. En el caso de que el sujeto presente una cantidad de P1GF que sea de al menos aproximadamente 12,4 pg/ml, preferiblemente al menos aproximadamente 15,0 pg/ml, en particular al menos aproximadamente 16,7 pg/ml, la cantidad es indicativa de que el sujeto padece en particular hipertrofia obstructiva del ventrículo izquierdo ya que el sujeto que lo padece muestra las mayores cantidades de este péptido, en general aproximadamente 15 pg/ml. Por lo tanto, la cantidad de referencia es, también preferiblemente, el percentil 50 o 75 de un conjunto de pacientes que padecen hipertrofia obstructiva del ventrículo izquierdo.

20 En una realización adicional de la presente invención, se forma la relación entre Troponina T y GDF-15. A partir de esta relación, es posible distinguir si el estado patológico que padece el sujeto es cardiomiopatía obstructiva hipertrófica, cardiomiopatía no obstructiva hipertrófica o hipertrofia por sobrecarga de presión.

25 Por consiguiente, la presente invención proporciona un método para diagnosticar (distinguir) en un sujeto que padece hipertrofia patológica del ventrículo izquierdo, si el sujeto padece cardiomiopatía no obstructiva hipertrófica, cardiomiopatía obstructiva hipertrófica o hipertrofia por sobrecarga de presión, que comprende las etapas de

- 30 a) determinar las cantidades de Troponina T, y de GDF-15, en al menos una muestra de dicho sujeto, b) formar la relación entre Troponina T y GDF-15 como se determina en la etapa a), el marcador de necrosis y un marcador inflamatorio, c) comparar la relación con relaciones de referencia, y d) distinguir entre cardiomiopatía no obstructiva hipertrófica, cardiomiopatía obstructiva hipertrófica e hipertrofia por sobrecarga de presión, dependiendo de los resultados de la etapa c).

35 El método descrito para diagnosticar (distinguir) en un sujeto que padece hipertrofia patológica del ventrículo izquierdo, si el sujeto padece cardiomiopatía no obstructiva hipertrófica, cardiomiopatía obstructiva hipertrófica o hipertrofia por sobrecarga de presión, también puede comprender las etapas de

- 40 a) determinar las cantidades de al menos un marcador seleccionado de marcadores de necrosis y al menos un marcador seleccionado de marcadores inflamatorios, en al menos una muestra de dicho sujeto, b) formar la relación entre el marcador de necrosis y un marcador inflamatorio, c) distinguir entre cardiomiopatía no obstructiva hipertrófica, cardiomiopatía obstructiva hipertrófica e hipertrofia por sobrecarga de presión, comparando las cantidades con cantidades de referencia.

45 La etapa anterior de distinción, preferiblemente, se basa en los resultados de dicha comparación y depende de los resultados obtenidos.

50 La presente descripción, por tanto, se refiere a un método para diagnosticar (distinguir), en un sujeto que padece hipertrofia patológica del ventrículo izquierdo, si el sujeto padece cardiomiopatía no obstructiva hipertrófica, cardiomiopatía obstructiva hipertrófica o hipertrofia por sobrecarga de presión basándose en la determinación de las cantidades de al menos un marcador seleccionado de marcadores de necrosis y al menos un marcador seleccionado de marcadores inflamatorios, en al menos una muestra de dicho sujeto, el cálculo de una relación entre el marcador de necrosis y el marcador inflamatorio y la comparación de las cantidades determinadas con cantidades de referencia.

55 La cantidad de referencia puede ser una relación de un marcador de necrosis y un marcador inflamatorio que se ha determinado en un paciente o un grupo de pacientes que padecen cardiomiopatía no obstructiva hipertrófica. O la cantidad de referencia puede ser la relación de un marcador de función cardíaca y un marcador inflamatorio que se ha determinado en un paciente o en un grupo de pacientes que padece cardiomiopatía obstructiva hipertrófica. O la cantidad de referencia puede ser la relación de un marcador de función cardíaca y un marcador inflamatorio que se ha determinado en un paciente o en un grupo de pacientes que padecen hipertrofia por sobrecarga de presión.

60 La descripción también se refiere al uso de al menos un marcador seleccionado de marcadores de necrosis y al menos un marcador seleccionado de marcadores inflamatorios para la preparación de un diagnóstico para distinguir, en un sujeto que padece hipertrofia patológica del ventrículo izquierdo, si el sujeto padece cardiomiopatía no

obstructiva hipertrófica, cardiomiopatía obstructiva hipertrófica o hipertrofia hipertensiva patológica del ventrículo izquierdo.

El marcador de necrosis es Troponina T. El marcador inflamatorio es GDF-15.

5 Valores de Troponina T/GDF-15 indicativos de la existencia de cardiomiopatía no obstructiva hipertrófica son valores \geq (mayores o iguales a) aproximadamente 0,01, preferiblemente \geq aproximadamente 0,03, en particular \geq aproximadamente 0,06.

10 Valores de Troponina T/GDF-15 indicativos de la existencia de cardiomiopatía obstructiva hipertrófica son valores \leq (menores o iguales a) aproximadamente 0,004, preferiblemente \leq aproximadamente 0,002, en particular \leq aproximadamente 0,001.

15 Valores de Troponina T/GDF-15 indicativos de la existencia de hipertrofia por sobrecarga de presión son valores que varían de $> 0,004$ a $<$ aproximadamente 0,01, preferiblemente aproximadamente 0,006, en particular aproximadamente 0,008.

20 En una realización adicional de la presente invención, para permitir la distinción entre las diversas formas de hipertrofia patológica del ventrículo izquierdo como se establece de antemano, se determina la cantidad de P1GF en una muestra del sujeto. Mediante esto, es posible reconocer en particular hipertrofia obstructiva del ventrículo izquierdo ya que el sujeto que padece de la misma muestra cantidades altas de este péptido.

25 Por consiguiente, la presente invención comprende, además, un método de diagnóstico de cardiomiopatía obstructiva hipertrófica en un individuo, comprendiendo el método determinar la cantidad de P1GF en una muestra del sujeto, donde una cantidad elevada de P1GF es indicativa de cardiomiopatía obstructiva hipertrófica.

30 Los valores de P1GF indicativos de la existencia de hipertrofia obstructiva del ventrículo izquierdo son valores \geq (mayores o iguales a) aproximadamente 12,4 pg/ml, preferiblemente \geq aproximadamente 15,0 pg/ml, en particular \geq aproximadamente 16,7 pg/ml. También preferiblemente, la cantidad de referencia es el percentil 50 o 75 de un conjunto de pacientes que padecen hipertrofia obstructiva del ventrículo izquierdo.

35 El término "diagnosticar" como se usa en este documento significa valorar, identificar, evaluar o clasificar si un sujeto tiene cardiomiopatía no obstructiva hipertrófica, cardiomiopatía obstructiva hipertrófica y/o hipertrofia por sobrecarga de presión (es decir, hipertrofia hipertensiva patológica del ventrículo izquierdo o hipertrofia asociada con estenosis aórtica), de acuerdo con la realización respectiva de la presente invención. El término "diagnosticar" también se refiere a distinguir entre las formas citadas anteriormente de hipertrofia patológica del ventrículo izquierdo, de acuerdo con la realización respectiva de la presente invención.

40 Los expertos en la materia son conscientes de métodos para diagnosticar si el sujeto padece hipertrofia fisiológica o patológica del ventrículo izquierdo. En un sujeto que se sabe que tiene hipertrofia del ventrículo izquierdo, distinguir entre patológica y fisiológica y, en un sujeto que se sabe que padece hipertrofia patológica del ventrículo izquierdo, y distinguir entre las diversas formas de hipertrofia del ventrículo izquierdo es en general costoso, lleva mucho tiempo y requiere habilidad y experiencia médica. Los métodos de evaluación son conocidos para los expertos en la materia y se basan normalmente en el historial médico, signos obvios de una disfunción cardíaca (por ejemplo, fatiga, desmayos (síncope), dolor torácico, falta de aliento, percepción de latidos irregulares (palpitaciones) producidas por un ritmo cardíaco anormal (arritmia)), examen de las funciones corporales vitales (por ejemplo, presión sanguínea). La evaluación adicional incluye examen usando aparatos/dispositivos de diagnóstico (auscultación cardíaca (estetoscopio), ECG, ecocardiografía, placa torácica, imágenes de radionúclidos, ventriculopatía, escáner CT, MRI y/o ensayo de estrés, angiografía coronaria, ultrasonografía). Algunos pacientes requieren biopsia transvenosa de endomiocardio. Pueden hacerse otros ensayos según lo necesario para determinar la causa. El tratamiento depende del tipo específico y causa de cardiomiopatía.

55 En general, un sujeto se diagnostica (por ejemplo, por ecocardiografía) para hipertrofia del ventrículo izquierdo, si el historial médico del sujeto indica una cierta probabilidad, o en el curso de un examen rutinario, o una combinación de ambos. Antes del diagnóstico, a menudo se sospecha la existencia de HVI, debido a indicios en el ECG. Por ejemplo, el sujeto puede ser un atleta de competiciones de resistencia con una probabilidad de la existencia de hipertrofia del ventrículo izquierdo; el individuo puede tener un historial familiar de cardiomiopatía hipertrófica o casos de muerte cardíaca súbita.

60 Después se evalúa si la hipertrofia del ventrículo izquierdo es fisiológica o patológica y, según pueda ser el caso, qué forma de hipertrofia patológica del ventrículo izquierdo está presente. Esta evaluación/diagnóstico puede incluir diversos exámenes, conclusiones y exclusiones de diagnóstico, como se establece a continuación en este documento.

65 En caso de HVI en un atleta de competición, debe diagnosticarse preferiblemente si la HVI es fisiológica o patológica (en particular si el sujeto tiene un historial familiar de cardiomiopatía hipertrófica o de muerte cardíaca súbita) por un

examen genético; el examen genético muestra si existe una forma fisiológica por historial familiar o está presente la forma patológica y qué forma puede excluirse. En caso de que se diagnostique una hipertrofia del ventrículo izquierdo en un sujeto diferente a un atleta de competición, la hipertrofia del ventrículo izquierdo es patológica y puede excluirse la forma fisiológica. En caso de que el sujeto tenga un historial de hipertensión, y la hipertensión aún persista, el sujeto padece HVI hipertensiva; por consiguiente, pueden excluirse, en general, otras formas. Puede diagnosticarse estenosis aórtica por auscultación cardíaca, y la determinación del gradiente de flujo de salida del ventrículo izquierdo; a menudo se confirma la estenosis aórtica por ecocardiografía; de este modo, las otras formas de HVI patológica incluyendo HVI hipertensiva pueden descartarse. La cardiomiopatía hipertrófica puede diagnosticarse por examen genético, a menudo después de la exclusión de las otras formas de HVI patológica. En individuos que padecen cardiomiopatía hipertrófica, la obstrucción puede diagnosticarse determinando el gradiente de flujo de salida del ventrículo izquierdo.

Para ilustrar adicionalmente la invención, un sujeto se diagnostica, por ejemplo, como que tiene hipertrofia cardíaca. En dicho sujeto, se diagnostica hipertrofia hipertensiva del ventrículo izquierdo midiendo la presión sanguínea y haciendo referencia al historial médico. La cardiomiopatía hipertrófica puede diagnosticarse por exclusión de otras formas de hipertrofia (como hipertrofia hipertensiva del ventrículo izquierdo) y/o por examen genético. Un factor de riesgo conocido es un historial familiar de cardiomiopatía hipertrófica o de muerte súbita inexplicada. En pacientes diagnosticados con cardiomiopatía hipertrófica, puede diagnosticarse cardiomiopatía hipertrófica obstructiva midiendo el gradiente de flujo de salida.

Los métodos de diagnóstico enumerados anteriormente pueden usarse de forma suplementaria/complementaria con los métodos descritos basados en la determinación de los marcadores citados en las reivindicaciones.

Por ejemplo, puede distinguirse inmediatamente entre individuos fisiológicos y patológicos determinando las cantidades de los marcadores expuestos en las reivindicaciones. Un ejemplo adicional incluye formar la relación entre un marcador de función cardíaca y un marcador inflamatorio y diagnosticar si el sujeto padece cardiomiopatía no obstructiva hipertrófica, por un lado, o una cardiomiopatía seleccionada de cardiomiopatía obstructiva hipertrófica e hipertrofia por sobrecarga de presión, por otro lado. Si el sujeto no padece cardiomiopatía hipertrófica no obstructiva, puede excluirse y puede hacerse la diferenciación entre los estados restantes de HVI por uno o más de los métodos como se ha establecido anteriormente.

De acuerdo con la descripción, los métodos suplementarios/complementarios como se establece de antemano pueden usarse para los métodos de decisión sobre el tratamiento de un sujeto como se ha mencionado anteriormente, basándose en las etapas mencionadas anteriormente. Estos métodos se establecen a continuación en este documento y permiten decidir qué agente o agentes farmacéuticos debe tomar dicho sujeto o qué otra terapia debe experimentar el sujeto.

Los marcadores (péptidos) que se describen en este documento también pueden usarse para la confirmación de un diagnóstico establecido por un método convencional de diagnóstico conocido en la técnica. Por tanto, se describe un método de confirmación de un diagnóstico que no está basado o está basado solo parcialmente en la determinación de los marcadores usados en la presente invención, determinando las cantidades de los marcadores usados en la presente invención, comparando estas con cantidades de referencia, y confirmando o no confirmando el diagnóstico obtenido por métodos de acuerdo con el estado de la técnica.

La angiogénesis se conoce como la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de vasos sanguíneos ya existentes mediante un proceso de brote capilar. El proceso está dirigido esencialmente en condiciones fisiológicas por factores de crecimiento angiogénico tales como el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). La expresión de dichos factores de crecimiento angiogénico está regulada de forma central por hipoxia. Por tanto, si un tejido se vuelve isquémico, las células empezarán a producir factores de crecimiento angiogénico que atraerán nuevos vasos sanguíneos al tejido por angiogénesis.

Sin embargo, la capacidad de un sujeto para la angiogénesis, es decir, su estado angiogénico, depende de parámetros biológicos complejos. Se ha informado de diversos factores promotores de la angiogénesis, así como inhibidores de la angiogénesis (Nyberg 2005, Cancer Res 65:3967-3979).

Se observa angiogénesis durante el crecimiento tumoral cuando el tumor en crecimiento queda mucho más afectado por hipoxia.

Otros estados patológicos que están acompañados por hipoxia e isquemia incluyen las arteriopatías coronarias. Dichas enfermedades se caracterizan por estenosis u oclusión de los vasos del sistema arterial coronario, por ejemplo, por aterosclerosis u oclusiones tromboembólicas. Las arteriopatías coronarias provocan isquemia del miocardio. Dicha isquemia, si se deja sin tratar, puede impedir severamente la función fisiológica del corazón y provocar trastornos cardíacos incluyendo insuficiencia cardíaca o incluso infarto de miocardio. Para pacientes que padecen arteriopatías coronarias, una terapia angiogénica puede ayudar a evitar las afecciones potencialmente mortales mencionadas anteriormente. Además, las terapias angiogénicas pueden incluso ayudar a evitar intervenciones cardíacas complicadas tales como implante de estent o cirugía de derivación.

Como se ha expuesto ya anteriormente, se ha informado de diversos factores además de VEGF que desempeñan un papel en la angiogénesis. El factor de crecimiento placentario (P1GF) es un factor de crecimiento muy relacionado sugerido que desempeña un papel en el proceso relacionado de arteriogénesis junto con su putativo receptor Flt-1 (Khurana 2005, *Circulation* 111:2828-2836). Otros factores que están posiblemente implicados en la arteriogénesis y angiogénesis son los miembros de la superfamilia del factor beta de crecimiento transformante, así como sus receptores o compañeros de unión tales como los receptores ALK o Endoglin (van Laake 2006, *Circulation*, 114:2288-2297; Bobik 2006, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26: 1712-1720; Bertolino 2005, *Chest Supplement* 128: 585-590). El factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) así como citoquinas y metaloproteinasas de matriz también se han descrito como potentes factores angiogénicos (Nyberg, loc.cit.).

El término "P1GF (factor de crecimiento placentario)" como se usa en este documento, se refiere a un factor de crecimiento derivado de la placenta que es un polipéptido de 149 aminoácidos de longitud y es muy homólogo (53 % de identidad) con la región de tipo factor de crecimiento derivado de plaquetas del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) humano. Como VEGF, P1GF tiene actividad angiogénica *in vitro* e *in vivo*. Por ejemplo, la caracterización bioquímica y funcional de P1GF derivado de células COS-1 transfectadas reveló que es una proteína secretada dimérica glucosilada capaz de estimular el crecimiento de células endoteliales *in vitro* (Maqione 1993, *Oncogene* 8(4):925-31). Preferiblemente, P1GF se refiere a P1GF humano, más preferiblemente, P1GF humano que tiene una secuencia de aminoácidos mostrada en el número de acceso a Genebank P49763, GI: 17380553 (Genebank está disponible en el NCBI, USA, por ejemplo, en www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez). Además, debe entenderse que una variante mencionada de acuerdo con la descripción debe tener una secuencia de aminoácidos que difiere debido a al menos una sustitución, delección y/o adición de aminoácido donde la secuencia de aminoácidos de la variante aún es, preferiblemente, al menos aproximadamente un 50 %, al menos aproximadamente un 60 %, al menos aproximadamente un 70 %, al menos aproximadamente un 80 %, al menos aproximadamente un 85 %, al menos aproximadamente un 90 %, al menos aproximadamente un 92 %, al menos aproximadamente un 95 %, al menos aproximadamente un 97 %, al menos aproximadamente un 98 %, o al menos aproximadamente un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos del P1GF específico, preferiblemente a la secuencia de aminoácidos de P1GF humano, más preferiblemente idéntica a la secuencia de aminoácidos de P1GF humano sobre la longitud completa de P1GF humano. Las variantes pueden ser variantes alélicas, variantes de corte y empalme o cualquier otro homólogo, parálogo u ortólogo específico de especie. Además, las variantes mencionadas en este documento incluyen fragmentos del P1GF específico o los tipos mencionados anteriormente de variantes siempre que estos fragmentos tengan las propiedades inmunológicas y biológicas esenciales mencionadas anteriormente. Dichos fragmentos pueden ser, por ejemplo, productos de degradación de P1GF. Se incluyen adicionalmente variantes que difieren debido a modificaciones post-traduccionales tales como fosforilación y miristilación.

En general, antes de realizar el método de la presente invención para distinguir entre hipertrofia patológica y fisiológica del ventrículo izquierdo, se diagnostica hipertrofia del ventrículo izquierdo por los métodos conocidos para los expertos en la materia, en general estetoscopio y/o ECG y/o placa torácica y/o ecocardiografía. En una realización preferida, estas etapas adicionales de diagnóstico son parte de la presente invención. Esto también puede aplicarse a los otros métodos de la presente invención que se refieren a distinguir entre diferentes formas de hipertrofia del ventrículo izquierdo, métodos de decisiones de terapia y control.

Los expertos en la materia son conscientes de los métodos para distinguir entre las diversas formas de hipertrofia patológica citados de antemano. En un sujeto que se sabe que tiene hipertrofia patológica del ventrículo izquierdo, la diferenciación entre las diversas formas es, en general, costosa, lleva mucho tiempo y requiere habilidad y experiencia médica. Además de los métodos citados anteriormente, se establece un diagnóstico basado en el historial médico, signos obvios de una disfunción cardíaca (por ejemplo, fatiga, desmayos (síncope), dolor torácico, falta de aliento, percepción de latidos irregulares (palpitaciones) producidas por un ritmo cardíaco anómalo (arritmia)), y examen de funciones corporales vitales (por ejemplo, presión sanguínea).

Los presentes inventores descubrieron que, basándose en la medición de la cantidad de los marcadores mencionados en las reivindicaciones, en la muestra de un sujeto, era posible distinguir, en un sujeto que padece hipertrofia patológica del ventrículo izquierdo, entre las diversas formas de la misma (es decir, cardiomiopatía no obstructiva hipertrófica, cardiomiopatía obstructiva hipertrófica o hipertrofia por sobrecarga de presión), ya que es, por ejemplo, obvio a partir de los ejemplos.

La hipertrofia del ventrículo izquierdo y la cardiomiopatía hipertrófica pueden ir acompañadas por formas más o menos graves de disfunción de miocardio, disfunción del ventrículo izquierdo o insuficiencia cardíaca. Ambos términos son conocidos para los expertos en la materia.

La descripción, por lo tanto, también se refiere a trastornos cardíacos, preferiblemente del grupo de disfunción de miocardio, disfunción del ventrículo izquierdo e insuficiencia cardíaca.

La expresión "disfunción de miocardio" como se usa en este documento es un término general y se refiere a varios estados patológicos del miocardio. Una disfunción de miocardio puede ser un estado patológico temporal (causado

por, por ejemplo, isquemia, sustancias tóxicas, alcohol, ...) la disfunción de miocardio puede desaparecer después de retirar la causa subyacente. La disfunción de miocardio puede ser una disfunción asintomática de miocardio. Una disfunción de miocardio, en particular una disfunción asintomática de miocardio, también puede desarrollarse en insuficiencia en insuficiencia cardíaca. Una disfunción de miocardio también puede ser una insuficiencia cardíaca crónica grave. En general, una disfunción de miocardio es una función sistólica y/o diastólica alterada del corazón, y una disfunción de miocardio puede aparecer con o sin insuficiencia cardíaca. Cualquier insuficiencia cardíaca mencionada de antemano puede ser asintomática.

La expresión "insuficiencia cardíaca" como se usa en este documento se refiere a una función sistólica y/o diastólica alterada del corazón. Preferiblemente, la insuficiencia cardíaca mencionada en este documento es también insuficiencia cardíaca crónica. La insuficiencia cardíaca puede clasificarse en un sistema de clasificación funcional de acuerdo con la New York Heart Association (NYHA). Los pacientes de NYHA clase I tienen síntomas no obvios de enfermedad cardiovascular pero ya tienen evidencias objetivas de alteración funcional. La actividad física no está limitada, y la actividad física habitual no causa fatiga excesiva, palpitación, o disnea (falta de aliento). Los pacientes de NYHA clase II tienen ligera limitación de la actividad física. Están a gusto en reposo, pero la actividad física habitual provoca fatiga, palpitación y disnea. Los pacientes de NYHA clase III muestran una marcada limitación de la actividad física. Están cómodos en reposo, pero actividad inferior a la habitual causa fatiga, palpitación, o disnea. Los pacientes de NYHA clase IV son incapaces de realizar ninguna actividad física sin malestar. Muestran síntomas de insuficiencia cardíaca en reposo. La insuficiencia cardíaca, es decir, una función sistólica y/o diastólica alterada del corazón, puede determinarse también por, por ejemplo, ecocardiografía, angiografía, centellografía, o imágenes de resonancia magnética. Esta alteración funcional puede estar acompañada por síntomas de insuficiencia cardíaca como se ha resumido anteriormente (NYHA clase II-IV), aunque algunas pacientes pueden presentarse sin síntomas significativos (NYHA I). Además, la insuficiencia cardíaca también es evidente por una fracción reducida de expulsión del ventrículo izquierdo (LVEF). Más preferiblemente, la insuficiencia cardíaca, como se usa en este documento, está acompañada por una fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (LVEF) de menos del 60 %, del 40 % al 60 % o de menos del 40 %.

Además, de acuerdo con la descripción, y con respecto a los valores de referencia citados de antemano, una cantidad aumentada de GDF15 es indicativa de un proceso inflamatorio que sucede en el organismo del paciente, preferiblemente en el miocardio, mientras que, con respecto a los valores de referencia, una cantidad disminuida de GDF15 es indicativa de la ausencia de procesos inflamatorios. Por tanto, en una realización preferida del método de la presente invención, una cantidad aumentada de GDF15 es indicativa de procesos inflamatorios, mientras que una cantidad disminuida de GDF15 es indicativa de la ausencia de procesos inflamatorios.

Además, se ha descubierto que cada uno de dichos biomarcadores es estadísticamente independiente entre sí.

La presente invención, preferiblemente, también se refiere a un método de decisión sobre el tratamiento de un sujeto como se menciona en la reivindicación 8. Por lo tanto, el método de la presente invención permite decidir qué agente o agentes farmacéuticos debe tomar dicho sujeto o qué otra terapia debe experimentar el sujeto, por ejemplo, para centrarse más en el tratamiento de hipertrofia patológica del ventrículo izquierdo (causada por una o más de hipertensión arterial, estenosis aórtica o cardiomiopatía hipertrófica), o para centrarse más en la prevención de deterioro adicional de la hipertrofia patológica del ventrículo izquierdo.

La presente invención, por lo tanto, también se refiere a un método de decisión sobre la terapia para tratar hipertrofia patológica del ventrículo izquierdo en un individuo que padece dicha enfermedad, que comprende las etapas de

- a) determinar las cantidades de Troponina T, de al menos un marcador de tipo BNP, en particular BNP o NT-proBNP, y de GDF15, en al menos una muestra de dicho sujeto,
- b) comparar las cantidades así determinadas de dichos marcadores determinados en la etapa a) con cantidades adecuadas de referencia, y
- c) decidir sobre la terapia, basándose en la comparación realizada en la etapa b).

La presente invención, por tanto, se refiere a un método de decisión sobre la terapia para el tratamiento de hipertrofia patológica del ventrículo izquierdo en un individuo que padece dicha enfermedad basándose en la determinación de las cantidades de los marcadores mencionados anteriormente, en al menos una muestra de dicho sujeto y la comparación de las cantidades determinadas de dichos marcadores con cantidades adecuadas de referencia.

La descripción también abarca el uso de al menos un marcador seleccionado de marcadores de necrosis, al menos un marcador seleccionado de marcadores de función cardíaca y al menos un marcador seleccionado de marcadores inflamatorios para la preparación de un diagnóstico para decidir sobre la terapia para tratar la hipertrofia patológica del ventrículo izquierdo en un individuo que padece dicha enfermedad.

El marcador de función cardíaca es un marcador tipo BNP, más preferiblemente BNP o NT-proBNP, en particular NT-proBNP. El marcador inflamatorio es GDF15. El marcador de necrosis es Troponina T. Más preferiblemente, los

siguientes marcadores se determinan en combinación: NT-proBNP, GDF15 y Troponina T, y opcionalmente también P1GF.

5 En una realización de este aspecto de la presente invención, el marcador de angiogénesis P1GF se mide además de los al menos tres marcadores especificados de antemano. Mediante esto, puede haber disponible información adicional sobre la terapia apropiada.

10 De acuerdo con la presente invención, y con respecto a los valores de referencia citados anteriormente, una cantidad disminuida de P1GF es indicativa de un estado antiangiogénico, mientras que con respecto a los valores de referencia, una cantidad aumentada de P1GF es indicativa de un estado proangiogénico, un estado angiogénico ("proangiogénico") es indicativo de la aparición de estados o procesos isquémicos, mientras que un estado antiangiogénico es indicativo de la no existencia de estados o procesos isquémicos.

15 Los métodos suplementarios/complementarios como se establece de antemano pueden usarse para los métodos de decisión sobre el tratamiento de un sujeto como se ha mencionado anteriormente, basándose en las etapas mencionadas anteriormente.

20 El término "terapia", como se usa en el contexto de la presente invención, abarca intervenciones en el organismo, así como la administración de fármacos apropiados para el tratamiento de hipertrofia del ventrículo izquierdo, en particular hipertrofia del ventrículo izquierdo causada por una o más de hipertensión arterial, estenosis aórtica o cardiomiopatía hipertrófica. Los agentes farmacéuticos adecuados para el tratamiento de hipertrofia del ventrículo izquierdo son bien conocidos en la técnica, véase, por ejemplo, Heart Disease, 2005, 7ª Edición, Eds. Braunwald, Elsevier Saunders, véanse las tablas 23-1, 23-6, 23-7, 23-8, 23-9, 23-10. Preferiblemente, la administración de dichos agentes farmacéuticos pretende tratar los síntomas y signos de hipertrofia del ventrículo izquierdo causada por una o más de hipertensión arterial, estenosis aórtica o cardiomiopatía hipertrófica y que pretenden prevenir una progresión adicional de hipertrofia del ventrículo izquierdo. Por consiguiente, también se contemplan agentes farmacéuticos pretendidos para tratar disfunción del ventrículo izquierdo y/o insuficiencia cardíaca, fármacos anti-inflamatorios.

30 La terapia también puede incluir intervenciones. Una intervención preferida en el contexto de la presente invención es destrucción controlada de áreas del músculo cardíaco por alcohol (ablación), en particular TASH (ablación transcoronaria de la hipertrofia septal) o PTSMA (ablación transluminal percutánea septal de miocardio), en caso de una cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

35 Otra intervención preferida es remplazo de válvula aórtica (AVR) en el caso de una estenosis aórtica.

40 La descripción incluye un método de decisión sobre el tratamiento de un paciente que padece cardiomiopatía hipertrófica. El término "decidir", como se usa en este documento significa evaluar si una cierta medicación o tratamiento debe administrarse a un sujeto que ha experimentado el ensayo de acuerdo con la descripción. El tratamiento se selecciona de los siguientes:

Tratamiento A):

45 a) cambio en el estilo de vida, en particular baja ingesta de sodio,
b) administración de un agente o agentes que afectan a la función cardíaca, preferiblemente: beta bloqueantes como proprenolol, metoprolol, bisoprolol, carvedilol, bucindolol, nebivolol; nitratos; agonistas adrenérgicos, como dobutamina, dopamina, epinefrina, isoprotenerol, norepinefrina, fenilefrina; agentes inotrópicos positivos, como digoxina, digitoxina; diuréticos, en particular diuréticos del asa, tiazida y diuréticos tipo tiazida, diuréticos ahorradores de K, antagonistas del receptor de mineralocorticoides tipo I, inhibidores de anhidrasa carbónica, antagonistas de vasopresión.

50 La información de si estos agentes deben administrarse se proporciona si se mide un nivel elevado del marcador de función cardíaca, preferiblemente un péptido natriurético. Los péptidos natriuréticos adecuados son BNP, NT-proBNP, ANP, NT-proANP; preferiblemente BNP o NT-proBNP, en particular NT-proBNP.

55 Cuando se alcanza un nivel de péptido natriurético de, en el caso de NT-proBNP, \geq aproximadamente 300 pg/ml, preferiblemente \geq aproximadamente 500 pg/ml, más preferiblemente \geq aproximadamente 800 pg/ml, aún más preferiblemente \geq aproximadamente 2000 pg/ml, debe administrarse uno o más de los fármacos citados anteriormente. También preferiblemente, la cantidad de referencia es la cantidad del péptido natriurético correspondiente al percentil 50 o 75 determinado en un conjunto de pacientes que padecen cardiomiopatía hipertrófica.

60 Los niveles de péptidos natriuréticos, en particular NT-proBNP citados de antemano (\geq aproximadamente 300 pg/ml, preferiblemente \geq aproximadamente 500 pg/ml, más preferiblemente \geq aproximadamente 800 pg/ml, aún más preferiblemente \geq aproximadamente 2000 pg/ml) también pueden indicar que, en caso de una cardiomiopatía hipertrófica obstructiva, debe realizarse una ablación, en particular TASH. El diagnóstico de cardiomiopatía

hipertrofica obstructiva por tanto tiene que establecerse por métodos conocidos para los expertos en la materia, como sonidos cardíacos, ecocardiografía, electrocardiografía (ECG), placa torácica y/o cateterización cardíaca; o por métodos descritos en la presente solicitud, como formación de la relación entre un marcador de función cardíaca (NT-proBNP) y un marcador inflamatorio (GDF15).

5 Tratamiento B):

Administración de uno o más fármacos anti-inflamatorios, preferiblemente: inhibidores de ACE, en particular Enalapril, Captopril, Ramipril, Trandolapril; antagonistas del receptor de angiotensina y antagonistas de aldosterona, en particular Losartán, Valsartán, Irbesartán, Candesartán, Telmisartán, Eprosartán, Espironolactona; estatinas, en particular Atorvastatina, Fluvastatina, Lovastatina, Pravastatina, Rosuvastatina, Simvastatina;

La información de si estos agentes deben administrarse se proporciona si se mide un nivel elevado de un marcador inflamatorio, preferiblemente GDF15 que es indicativo de procesos inflamatorios.

15 Cuando se alcanza un nivel de GDF15 de \geq aproximadamente 800 pg/ml, preferiblemente \geq aproximadamente 1200 pg/ml, más preferiblemente \geq aproximadamente 1500 pg/ml, en particular \geq aproximadamente 2000 pg/ml debe administrarse uno o más de los fármacos citados anteriormente. Además, también preferiblemente la cantidad de referencia es la cantidad de GDF15 correspondiente al percentil 50 o 75, determinado en un conjunto de pacientes que padece cardiomiopatía hipertrofica.

Tratamiento C):

25 Tratamiento de intervención coronaria percutánea: En general, el nivel de un marcador de necrosis, preferiblemente Troponina I y/o T, en particular Troponina T, es indicativo de una necrosis existente de miocardio y el grado de la necrosis; en caso de que no se observe bajada en el nivel de Troponina T o Troponina I, entonces este péptido indica insuficiencia cardíaca y/o estenosis vascular; la estenosis vascular puede tratarse por intervención coronaria percutánea.

30 La información de si estos agentes deben administrarse se proporciona si se mide un nivel elevado de Troponina I y/o Troponina T, en particular Troponina T de \geq aproximadamente 3 pg/ml, preferiblemente \geq aproximadamente 4 pg/ml, en particular \geq aproximadamente 5 pg/ml que es indicativo de insuficiencia cardíaca o estenosis vascular. También preferiblemente, la cantidad de referencia es la cantidad de Troponina I o Troponina T correspondiente al percentil 50 o 75 determinado en un conjunto de pacientes que padece cardiomiopatía hipertrofica.

35 Tratamiento D):

Administración de al menos un medicamento para terapia proangiogénica

40 La expresión "terapia proangiogénica" como se indica anteriormente se refiere a una terapia que incluye o potencia el proceso de angiogénesis de forma sistémica o tópica en un sujeto e incluye el tratamiento de micro y macroangiopatía. Preferiblemente, dicha terapia proangiogénica comprende la administración de un fármaco proangiogénico, preferiblemente, seleccionado del grupo que consiste en: VEGF, P1GF, Endogлина, anticuerpos anti-Fit-1 y modificadores ALK5. Estos fármacos pueden usarse para el tratamiento tanto de microangiopatía como de macroangiopatía.

50 El término "susceptible", como se usa en ese documento significa que una parte estadísticamente significativa de sujetos identificada por el método como susceptible, responde a la terapia prevista mostrando angiogénesis en las áreas afectadas del corazón.

La información de si estos agentes deben administrarse se proporciona si se mide un nivel elevado (disminuido) de P1GF que es indicativo de procesos antiangiogénicos.

55 De acuerdo con el método mencionado anteriormente, una cantidad aumentada de PLGF identifica un sujeto como susceptible a una terapia proangiogénica.

60 Cuando se alcanza un nivel de P1GF de \geq aproximadamente 8 pg/ml, preferiblemente \geq aproximadamente 10 pg/ml, más preferiblemente \geq aproximadamente 12 pg/ml, en particular \geq aproximadamente 15 pg/ml, debe administrarse uno o más de los fármacos citados anteriormente. También preferiblemente, la cantidad de referencia es la cantidad de P1GF correspondiente al percentil 50 o 75, determinado en un conjunto de pacientes que padece cardiomiopatía hipertrofica.

65 La presente invención se refiere, además, a un método de control de la terapia de tratamiento de hipertrofia patológica del ventrículo izquierdo en un individuo que padece dicha enfermedad, que comprende las etapas de

a) determinar las cantidades de Troponina T, de al menos un marcador tipo BNP, en particular BNP o NT-proBNP, y

de GDF15 en al menos una muestra de dicho sujeto,

b) comparar las cantidades así determinadas de dichos marcadores determinados en la etapa a) con cantidades adecuadas de referencia y

c) según pueda ser el caso, adaptar o interrumpir la terapia, basándose en la comparación realizada en la etapa b).

5 Las cantidades de referencia citadas en la etapa b) pueden ser las cantidades de referencia citadas en la presente solicitud respecto a la decisión de terapia de antemano según A), B), C) y D), o pueden ser cantidades determinadas antes de iniciarse la terapia, o ambas.

10 Respecto a la Troponina T, una desviación de aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 30 %, aproximadamente el 40 %, o aproximadamente el 50 %, en particular aproximadamente el 20 %, de la cantidad de referencia correspondiente es indicativa de una mejora (en el caso de una disminución de las cantidades del marcador) o un deterioro (en el caso de un aumento de las cantidades del marcador) del estado patológico del individuo.

15 Respecto al marcador tipo BNP, preferiblemente BNP o NT-proBNP, en particular NT-proBNP, una desviación de aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 30 %, aproximadamente el 40 % o aproximadamente el 50 %, en particular aproximadamente el 20 %, de la cantidad de referencia correspondiente es indicativa de una mejora (en el caso de una disminución de las cantidades del marcador) o un deterioro (en el caso de un aumento de las cantidades del marcador) del estado patológico del individuo.

20 El marcador tipo BNP, preferiblemente BNP o NT-proBNP, en particular NT-proBNP, sirve como un marcador para controlar la terapia TASH en un individuo. Pudo establecerse, por los inventores de la presente invención, que el nivel de dicho marcador disminuye significativamente después de intervención TASH satisfactoria. Una desviación de aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 30 %, aproximadamente el 40 % o aproximadamente el 50 %, en particular aproximadamente el 20 %, de la cantidad de referencia correspondiente es indicativa de una intervención TASH satisfactoria.

25 Respecto a GDF15, una desviación de aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 30 %, aproximadamente el 40 % o aproximadamente el 50 %, en particular aproximadamente el 20 %, de la cantidad de referencia correspondiente es indicativa de una mejora (en el caso de una disminución de las cantidades del marcador) o un deterioro (en el caso de un aumento de las cantidades del marcador) del estado patológico del individuo.

30 Los presentes inventores descubrieron que, basándose en la medición de la cantidad de los marcadores mencionados en la reivindicación 10 en la muestra de un sujeto, era posible decidir sobre el tratamiento de las diversas formas de hipertrofia patológica del ventrículo izquierdo (es decir, cardiomiopatía no obstructiva hipertrófica, cardiomiopatía obstructiva hipertrófica o hipertrofia por sobrecarga de presión), y controlar el tratamiento, sin tener que remitirse a métodos de diagnóstico costosos y que llevan mucho tiempo conocidos para los expertos en la materia y establecidos en otra parte en la memoria descriptiva.

35 En una realización de la presente invención, el marcador de angiogénesis P1GF se mide además de los al menos tres marcadores especificados de antemano. Mediante esto, puede haber información adicional disponible sobre el estado patológico del individuo y el éxito de la terapia.

40 Respecto a P1GF, una desviación de aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 30 %, aproximadamente el 40 % o aproximadamente el 50 %, en particular aproximadamente el 20 %, de la cantidad de referencia correspondiente es indicativa de una mejora (en el caso de una disminución de las cantidades del marcador) o un deterioro (en el caso de un aumento de las cantidades del marcador) del estado patológico del individuo.

45 En general, antes de realizar el método de control de la presente invención, se realiza el método de decisión sobre la terapia de tratamiento de hipertrofia del ventrículo izquierdo, en una realización preferida de la presente invención.

50 La determinación de la cantidad de los marcadores mencionados en las reivindicaciones se refiere a medir la cantidad o concentración, preferiblemente de forma semicuantitativa o cuantitativa. La medición puede hacerse directa o indirectamente. La medición directa se refiere a medir la cantidad o concentración del péptido o polipéptido basándose en una señal que se obtiene del propio péptido o polipéptido y cuya intensidad se correlaciona directamente con la cantidad de moléculas del péptido presente en la muestra. Dicha señal, a veces mencionada en este documento como señal de intensidad, puede obtenerse, por ejemplo, midiendo un valor de intensidad de una propiedad física o química específica del péptido o polipéptido. La medición indirecta incluye medir una señal obtenida de un componente secundario (es decir, un componente que no es el propio péptido o polipéptido) o un sistema de lectura biológica, por ejemplo, respuestas celulares medibles, ligandos, marcadores, o productos de reacción enzimática.

65

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 un órgano. Pueden obtenerse muestras de fluidos corporales por técnicas bien conocidas e incluyen, preferiblemente, muestras de sangre, plasma, suero, orina, muestras de sangre, plasma o suero. Debe entenderse que la muestra depende del marcador a determinar. Por lo tanto, se abarca que los polipéptidos mencionados en ese documento se determinen en diferentes muestras. Las Troponinas cardíacas y péptidos natriuréticos se determinan, preferiblemente, en una muestra de suero sanguíneo o plasma sanguíneo.

De acuerdo con los métodos de la presente invención, la determinación de la cantidad de un péptido o polipéptido puede conseguirse por todos los medios conocidos para determinar la cantidad de un péptido en una muestra. Dichos medios comprenden dispositivos de inmunoensayo y métodos que pueden utilizar moléculas marcadas en diversos formatos de tipo sándwich, competición, u otros formatos de ensayo. Dichos ensayos revelarán una señal que es indicativa de la presencia o ausencia del péptido o polipéptido. Además, la potencia de la señal puede correlacionarse, preferiblemente, de forma directa o indirecta (por ejemplo, inversamente proporcional) con la cantidad de polipéptido presente en una muestra. Métodos adecuados adicionales comprenden medir una propiedad física o química específica para el péptido o polipéptido tal como su masa molecular precisa o espectro de RMN. Dichos métodos comprenden preferiblemente, biodetectores, dispositivos ópticos acoplados a inmunoensayos, biochips, dispositivos analíticos tales como espectrómetros de masas, analizadores de RMN, o dispositivos de cromatografía. Además, los métodos incluyen métodos basados en ELISA en microplaca, inmunoensayos completamente automatizados o robóticos (disponibles, por ejemplo, en analizadores Elecsys™), CBA (un ensayo enzimático de unión a cobalto, disponible, por ejemplo, en analizadores Roche-Hitachi™), y ensayos de aglutinación de látex (disponibles, por ejemplo, en analizadores Roche-Hitachi™).

Preferiblemente, la determinación de 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 del péptido o polipéptido con dicho péptido o polipéptido durante un período adecuado de tiempo, (b) medir la respuesta celular. Para medir las respuestas celulares, la muestra o muestra procesada se añade, preferiblemente, a un cultivo celular y se mide una respuesta celular interna o externa. La respuesta celular puede incluir la expresión medible de un gen indicador o la secreción de una sustancia, por ejemplo, un péptido, polipéptido, o una molécula pequeña. La expresión o sustancia generará una señal de intensidad que se correlaciona con la cantidad del péptido o polipéptido.

También preferiblemente, la determinación de la cantidad de un péptido o polipéptido comprende la etapa de medir una señal de intensidad específica que se puede obtener del péptido o polipéptido en la muestra. Como se ha descrito anteriormente, dicha señal puede ser la intensidad de señal observada en una variable m/z específica para el péptido o polipéptido observada en espectros de masas o un espectro de RMN específico para el péptido o polipéptido.

La determinación de la cantidad de un péptido o polipéptido puede comprender, preferiblemente, las etapas de (a) poner en contacto el péptido con un ligando específico, (b) (opcionalmente) retirar el ligando no unido, (c) medir la cantidad de ligando unido. El ligando unido generará una señal de intensidad. La unión incluye tanto unión covalente como no covalente. Un ligando puede ser cualquier compuesto, por ejemplo, un péptido o polipéptido, ácido nucleico, o molécula pequeña, que se une al péptido o polipéptido descrito en este documento. Los ligandos preferidos incluyen anticuerpos, ácidos nucleicos, péptidos o polipéptidos tales como receptores o compañeros de unión para el péptido o polipéptido y fragmentos de los mismos que comprenden los dominios de unión para los péptidos, y aptámeros, por ejemplo, aptámeros de ácido nucleico o peptídicos. Los métodos para preparar dichos ligandos son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, la identificación y producción de anticuerpos o aptámeros adecuados también se ofrece por proveedores comerciales. Los expertos en la materia están familiarizados con métodos para desarrollar derivados de dichos ligandos con mayor afinidad o especificidad. Por ejemplo, pueden introducirse mutaciones aleatorias en los ácidos nucleicos, péptidos o polipéptidos. Estos derivados después pueden ensayarse para la unión de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, presentación en fagos. Anticuerpos, como se menciona en este documento, incluyen anticuerpos tanto policlonales como monoclonales, así como fragmentos de los mismos, tales como fragmentos Fv, Fab y F(ab)₂ que son capaces de unirse al antígeno o hapteno. La descripción incluye anticuerpos de cadena sencilla y anticuerpos híbridos humanizados donde las secuencias de aminoácidos de un anticuerpo donante no humano que muestra una especificidad deseada de antígeno se combinan con secuencias de un anticuerpo aceptor humano. Las secuencias donantes habitualmente incluirán al menos los restos de aminoácido de unión a antígeno del donante, pero pueden comprender otros restos estructurales y/o funcionalmente relevantes de aminoácido del anticuerpo donante también. Dichos híbridos pueden prepararse por varios métodos bien conocidos en la técnica. Preferiblemente, el ligando o agente se une específicamente al péptido o polipéptido. Unión específica significa que el ligando o agente no debe unirse sustancialmente a ("reaccionar de forma cruzada" con) otro péptido, polipéptido o sustancia presente en la muestra a analizar. Preferiblemente, el péptido o polipéptido unido de forma específica debe unirse con afinidad al menos 3 veces mayor, más preferiblemente al menos 10 veces mayor, e incluso más preferiblemente al menos 50 veces mayor que cualquier otro péptido o polipéptido relevante. Puede ser tolerable una unión no específica, si aún puede distinguirse y medirse de forma inequívoca, por ejemplo, de acuerdo con su tamaño en una transferencia de Western, o por su abundancia relativamente mayor en la muestra. La unión del ligando puede medirse por cualquier método conocido en la técnica. Preferiblemente, dicho método es semicuantitativo o cuantitativo. Se describen

métodos adecuados a continuación.

En primer lugar, la unión de un ligando puede medirse directamente, por ejemplo, por RMN o resonancia de plasmón superficial.

5 En segundo lugar, si el ligando también sirve como sustrato de una actividad enzimática del péptido o polipéptido de interés, puede medirse un producto de reacción enzimática (por ejemplo, puede medirse la cantidad de una proteasa midiendo la cantidad de sustrato escindido, por ejemplo, en una transferencia de Western). Como alternativa, el
10 ligando puede mostrar propiedades enzimáticas en sí mismo y el complejo "ligando/péptido o polipéptido" o el ligando que se unió por el péptido o polipéptido, respectivamente, puede ponerse en contacto con un sustrato adecuado que permite la detección por la generación de una señal de intensidad. Para la medición de productos de
15 reacción enzimática, preferiblemente la cantidad de sustrato es saturadora. El sustrato también puede marcarse con un marcador detectable antes de la reacción. Preferiblemente, la muestra se pone en contacto con el sustrato durante un período adecuado de tiempo. Un período adecuado de tiempo se refiere al tiempo necesario para que se produzca una cantidad detectable, preferiblemente medible de producto. En lugar de medir la cantidad de producto, puede medirse el tiempo necesario para que aparezca una cantidad dada (por ejemplo, detectable) de producto.

En tercer lugar, el ligando puede acoplarse de forma covalente o no covalente a un marcador que permita la
20 detección y medición del ligando. El marcaje puede hacerse por métodos directos o indirectos. El marcaje directo implica el acoplamiento del marcador directamente (de forma covalente o no covalente) al ligando. El marcaje indirecto implica la unión (de forma covalente o no covalente) de un ligando secundario al primer ligando. El ligando secundario debe unirse específicamente al primer ligando. Dicho ligando secundario puede acoplarse con un
25 marcador adecuado y/o ser la diana (receptor) de la unión de un ligando terciario que se une al ligando secundario. El uso de ligandos secundarios, terciarios o incluso de mayor orden se usa a menudo para aumentar la señal. Los ligandos secundarios y de mayor orden adecuados pueden incluir anticuerpos, anticuerpos secundarios, y el sistema estreptavidina-biotina bien conocido (Vector Laboratories, Inc.). El ligando o sustrato también puede "marcarse" con una o más marcas conocidas en la técnica. Dichas marcas pueden entonces ser dianas para ligandos de orden mayor. Las marcas adecuadas incluyen biotina, digoxigenina, marca His, Glutación-S-Transferasa, FLAG, GFP,
30 marca myc, hemaglutinina del virus de influenza A (HA), proteína de unión a maltosa, y similares. En el caso de un péptido o polipéptido, la marca está preferiblemente en el extremo N-terminal y/o C-terminal. Los marcadores adecuados son cualquier marcador detectable por un método de detección apropiado. Los marcadores típicos incluyen partículas de oro, perlas de látex, éster de acridina, luminol, rutenio, marcadores enzimáticamente activos, marcadores radiactivos, marcadores magnéticos ("por ejemplo, perlas magnéticas", incluyendo marcadores paramagnéticos y superparamagnéticos), y marcadores fluorescentes. Los marcadores enzimáticamente activos
35 incluyen, por ejemplo, peroxidasa de rábano rusticano, fosfatasa alcalina, beta-Galactosidasa, luciferasa, y derivados de los mismos. Los sustratos adecuados para la detección incluyen diaminobenzidina (DAB), 3,3'-5,5'-tetrametilbenzidina, NBT-BCIP (cloruro de 4-nitro azul de tetrazolio y 5-bromo-4-cloro-3-indolil-fosfate, disponibles como solución madre lista para su uso en Roche Diagnostics), CDP-Star™ (Amersham Biosciences), ECF™ (Amersham Biosciences). Una combinación adecuada enzima-sustrato puede producir un producto de reacción coloreado, fluorescencia o quimioluminiscencia, que puede medirse de acuerdo con métodos conocidos en la técnica (por ejemplo, usando una película sensible a la luz o un sistema adecuado de cámara). En cuanto a la medición de la reacción enzimática, tienen aplicación los criterios dados anteriormente de forma análoga. Marcadores fluorescentes típicos incluyen proteínas fluorescentes (tales como GFP y sus derivados), Cy3, Cy5,
40 Texas Red, Fluoresceína, y los colorantes Alexa (por ejemplo, Alexa 568). Están disponibles marcadores fluorescentes adicionales, por ejemplo, en Molecular Probes (Oregón). También se contempla el uso de puntos cuánticos como marcadores fluorescentes. Marcadores radiactivos típicos incluyen ³⁵S, ¹²⁵I, ³²P, ³³P y similares. Un marcador radiactivo puede detectarse por cualquier método conocido y apropiado, por ejemplo, una película sensible a la luz o un generador de imágenes de fósforo. Los métodos adecuados de medición también incluyen precipitación (particularmente inmunoprecipitación), electroquimioluminiscencia (quimioluminiscencia electrogenerada), RIA (radioinmunoensayo), ELISA (ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas), inmunoensayos enzimáticos de tipo sándwich, inmunoensayos de tipo sándwich de electroquimioluminiscencia (ECLIA), fluoroinmunoensayo de lantánidos potenciado por disociación (DELFA), ensayo de proximidad de centelleo (SPA), turbidimetría, nefelometría, turbidimetría o nefelometría potenciada por látex, o inmunoensayos en fase sólida. Métodos
45 adicionales conocidos en la técnica (tales como electroforesis en gel, electroforesis en gel 2D, electroforesis en gel de SDS poliacrilamida (SDS-PAGE), transferencia de Western, y espectrometría de masas), pueden usarse en solitario o en combinación con marcaje u otros métodos de detección como se ha descrito anteriormente.

La cantidad de un péptido o polipéptido puede determinarse, también preferiblemente, del siguiente modo: (a)
60 poniendo en contacto un soporte sólido que comprende un ligando para el péptido o polipéptido especificado anteriormente con una muestra que comprende el péptido o polipéptido y (b) midiendo la cantidad de péptido o polipéptido que está unida al soporte. El ligando, preferiblemente elegido del grupo que consiste en ácidos nucleicos, péptidos, polipéptidos, anticuerpos y aptámeros, está presente preferiblemente sobre un soporte sólido en forma inmovilizada. Los materiales para la fabricación de soportes sólidos son bien conocidos en la técnica e incluyen, *inter alia*, materiales de columna disponibles en el mercado, perlas de poliestireno, perlas de látex, perlas magnéticas,
65 partículas metálicas coloidales, chips y superficies de vidrio y/o silicio, tiras de nitrocelulosa, membranas, láminas, duracitos, pocillos y paredes de placas de reacción, tubos de plástico, etc. El ligando o agente puede unirse a

muchos vehículos diferentes. Ejemplos de vehículos bien conocidos incluyen vidrio, poliestireno, cloruro de polivinilo, polipropileno, polietileno, policarbonato, dextrano, nylon, amilosas, celulosas naturales y modificadas, poliacrilamidas, agarosas, y magnetita. La naturaleza del vehículo puede ser soluble o insoluble. Los métodos adecuados de fijación/inmovilización de dicho ligando son bien conocidos e incluyen, aunque sin limitación, interacciones iónicas, hidrófobas, covalentes y similares. También se contempla el uso de "series en suspensión" como series (Nolan 2002, Trends Biotechnol. 20(1):9-12). En dichas series en suspensión, el vehículo, por ejemplo, una microperla o microesfera, está presente en suspensión. La serie consiste en diferentes microperlas o microesferas, posiblemente marcadas, que portan diferentes ligandos. Los métodos de producción de dichas series, por ejemplo, basadas en química en fase sólida y grupos protectores foto-inestables, son conocidos en líneas generales (documento US 5.744.305).

El término "cantidad", como se usa en este documento abarca la cantidad absoluta de un polipéptido o péptido, la cantidad relativa o concentración de dicho polipéptido o péptido, así como cualquier valor o parámetro que se correlacione con el mismo o pueda obtenerse del mismo. Dichos valores o parámetro comprenden valores de señal de intensidad de todas las propiedades físicas o químicas específicas obtenidas de dichos péptidos por mediciones directas, por ejemplo, valores de intensidad en espectros de masas y espectros de RMN. Además, se abarcan todos los valores o parámetros que se obtienen por mediciones indirectas especificadas en otra parte en esta descripción, por ejemplo, niveles de respuesta determinados a partir de sistemas de lectura biológica en respuesta a los péptidos o señales de intensidad obtenidas de ligandos unidos específicamente. Debe entenderse que valores que se correlacionan con las cantidades o parámetros mencionados anteriormente también pueden obtenerse por todas las operaciones matemáticas convencionales.

El término "comparar", como se usa en este documento abarca comparar la cantidad del péptido o polipéptido comprendido por la muestra a analizar con una cantidad de una fuente de referencia adecuada especificada en otra parte en esta descripción. Debe entenderse que comparar, como se usa en este documento, se refiere a una comparación de parámetros o valores correspondientes, por ejemplo, una cantidad absoluta se compara con una cantidad de referencia absoluta mientras que una concentración se compara con una concentración de referencia o una señal de intensidad obtenida de una muestra de ensayo se compara con el mismo tipo de señal de intensidad de una muestra de referencia. La comparación mencionada en la etapa (b) del método de la presente invención puede realizarse de forma manual o asistida por ordenador. Para una comparación asistida por ordenador, el valor de la cantidad determinada puede compararse con valores correspondientes a referencias adecuadas que se almacenan en una base de datos por un programa informático. El programa informático puede evaluar adicionalmente el resultado de la comparación, es decir, proporciona automáticamente la evaluación deseada en un formato de salida adecuado. Basándose en la comparación de la cantidad determinada en la etapa (a) y la cantidad de referencia, es posible evaluar si un sujeto es susceptible a una terapia cardíaca y, por tanto, pertenece al grupo de sujetos que puede tratarse satisfactoriamente por la terapia cardíaca. Por lo tanto, la cantidad de referencia debe elegirse de modo que una diferencia o una similitud en las cantidades comparadas permita identificar aquellos sujetos de ensayo que pertenecen al grupo de sujetos susceptibles a terapia cardíaca o identificar aquellos sujetos de ensayo que no sean susceptibles a una terapia cardíaca .

La presente descripción abarca adicionalmente un dispositivo para diagnosticar o distinguir, en un sujeto que tiene hipertrofia del ventrículo izquierdo, si el sujeto tiene hipertrofia fisiológica del ventrículo izquierdo o padece hipertrofia patológica del ventrículo izquierdo; o para distinguir, en un sujeto que padece hipertrofia patológica del ventrículo izquierdo, si el sujeto padece cardiomiopatía no obstructiva hipertrófica, cardiomiopatía obstructiva hipertrófica o hipertrofia por sobrecarga de presión, que comprende:

a) un medio para determinar las cantidades de los siguientes péptidos:

un marcador de necrosis, preferiblemente Troponina o una variante del mismo;

un marcador de función cardíaca , preferiblemente un péptido natriurético o una variante del mismo;

un marcador inflamatorio, preferiblemente GDF-15 o una variante del mismo; y opcionalmente un medio para determinar la cantidad de P1GF o una variante del mismo;

b) un medio para comparar las cantidades determinadas en la etapa a) con cantidades de referencia, mediante lo cual se tiene que diagnosticar el mecanismo patológico o mecanismos patológicos de la hipertrofia del ventrículo izquierdo.

Dependiendo de los resultados que se pueden obtener por el dispositivo, puede tomarse una decisión sobre la adaptación de la terapia. La terapia puede adaptarse, por ejemplo, aumentando o disminuyendo las cantidades de los medicamentos que se administran.

La descripción abarca adicionalmente un dispositivo para decidir sobre la terapia en un sujeto que padece hipertrofia patológica del ventrículo izquierdo, que comprende:

a) un medio para determinar las cantidades de los siguientes péptidos:

un marcador de necrosis, preferiblemente Troponina o una variante del mismo;
 un marcador de función cardíaca, preferiblemente un péptido natriurético o una variante del mismo;
 un marcador inflamatorio, preferiblemente GDF-15 o una variante del mismo; y opcionalmente un medio para determinar la cantidad de P1GF o una variante del mismo; y

5 b) un medio para comparar las cantidades determinadas en la etapa a) con cantidades de referencia, mediante lo cual se tiene que diagnosticar el mecanismo patológico o mecanismos patológicos de la hipertrofia del ventrículo izquierdo,

10 mediante lo cual el dispositivo está adaptado para realizar el método mencionado anteriormente.

La presente invención se refiere adicionalmente al uso de un dispositivo, que comprende:

- 15 - un anticuerpo para determinar la cantidad de Troponina T,
- un anticuerpo para determinar la cantidad de un marcador tipo BNP, en particular de BNP o NT-proBNP;
- un anticuerpo para determinar la cantidad de GDF-15; y
- 20 - un medio para comparar las cantidades de los marcadores con cantidades de referencia;

para diagnosticar o distinguir, en un sujeto que tiene hipertrofia del ventrículo izquierdo, si el sujeto tiene hipertrofia fisiológica del ventrículo izquierdo o padece hipertrofia patológica del ventrículo izquierdo; o
 25 para distinguir, en un sujeto que padece hipertrofia patológica del ventrículo izquierdo, si el sujeto padece cardiomiopatía no obstructiva hipertrófica, cardiomiopatía obstructiva hipertrófica o hipertrofia por sobrecarga de presión; o para decidir y/o controlar la terapia en un sujeto que padece hipertrofia patológica del ventrículo izquierdo.

El término "dispositivo", como se usa en este documento, se refiere a un sistema de medios que comprende al menos los medios mencionados anteriormente unidos de forma funcional entre sí para permitir la predicción. Los
 30 medios preferidos para determinar la cantidad de uno de los polipéptidos mencionados anteriormente, así como los medios para realizar la comparación se han descrito anteriormente en relación con el método de la invención. El modo de vincular los medios de un modo funcional dependerá del tipo de medios incluidos en el dispositivo. Por ejemplo, cuando se aplican medios para determinar automáticamente la cantidad de los péptidos, los datos obtenidos por dichos medios de funcionamiento automático pueden procesarse por, por ejemplo, un programa informático para obtener los resultados deseados. Preferiblemente, los medios están comprendidos por un único
 35 dispositivo en dicho caso. Dicho dispositivo puede incluir, por consiguiente, una unidad de análisis para la medición de la cantidad de los péptidos o polipéptidos en una muestra aplicada y una unidad de ordenador para procesar los datos resultantes para la evaluación. La unidad de ordenador, preferiblemente, comprende una base de datos que incluye las cantidades de referencia almacenadas o valores de las mismas recitadas en otra parte en esta memoria descriptiva, así como un algoritmo implementado por ordenador para realizar una comparación de las cantidades determinadas para los polipéptidos con las cantidades de referencia almacenadas de la base de datos. Implementado por ordenador, como se usa en este documento, se refiere a un código de programa legible por
 40 ordenador incluido de forma tangible en la unidad de ordenador. Como alternativa, cuando se usan medios tales como tiras de ensayo para determinar la cantidad de los péptidos o polipéptidos, los medios para la comparación pueden comprender tiras o cuadros de control para asignar la cantidad determinada a una cantidad de referencia. Las tiras de ensayo se acoplan, preferiblemente, a un ligando que se une específicamente a los péptidos o polipéptidos mencionados en este documento. La tira o dispositivo, preferiblemente, comprende un medio para la detección de la unión de dichos péptidos o polipéptidos a dicho ligando. Los medios preferidos para la detección se describen en relación con realizaciones que se refieren al método de la invención anteriormente. En dicho caso, los
 45 medios se unen de forma funcional de modo que el usuario del sistema reúna el resultado de la determinación de la cantidad y el valor diagnóstico o pronóstico del mismo debido a las instrucciones e interpretaciones dadas en el manual. El medio puede aparecer como un dispositivo diferente en dicha realización y, preferiblemente, se envasa en conjunto como un kit. Los expertos en la materia se darán cuenta del modo de unir los medios sin más preámbulos. Los dispositivos preferidos son aquellos que pueden aplicarse sin el conocimiento particular de un
 50 médico especializado, por ejemplo, tiras de ensayo o dispositivos electrónicos que simplemente requieren cargarlos con una muestra. Los resultados pueden darse como una salida de datos sin procesar que necesitan interpretación por el médico. Preferiblemente, la salida del dispositivo es, sin embargo, datos sin procesar procesados, es decir, evaluados, cuya interpretación no requiere un médico. Dispositivos preferidos adicionales comprenden las unidades/dispositivos de análisis (por ejemplo, biodetectores, series, soportes sólidos acoplados a ligandos que reconocen específicamente el péptido natriurético, dispositivos de resonancia de plasmón superficial, espectrómetros NMR, espectrómetros de masas, etc.) y/o unidades/dispositivos de evaluación mencionados
 55 anteriormente.

Además, la descripción se refiere a un dispositivo para controlar la terapia en un sujeto que padece hipertrofia patológica del ventrículo izquierdo por cardiomiopatía que comprende:

65

a) un medio para determinar las cantidades de los siguientes péptidos:

un marcador de necrosis, preferiblemente Troponina o una variante del mismo;

un marcador de función cardíaca, preferiblemente un péptido natriurético o una variante del mismo;

5 un marcador inflamatorio, preferiblemente GDF-15 o una variante del mismo; y opcionalmente un medio para determinar la cantidad de P1GF o una variante del mismo; y

b) un medio para comparar las cantidades determinadas en la etapa a) con cantidades de referencia, mediante lo cual se tiene que diagnosticar el mecanismo patológico o mecanismos patológicos de la hipertrofia del ventrículo izquierdo,

10 mediante lo cual el dispositivo está adaptado para realizar el método de la presente invención mencionado anteriormente.

15 La presente descripción también se refiere al uso de un dispositivo o dispositivos como se ha citado de antemano, para:

diagnosticar o distinguir, en un sujeto que tiene hipertrofia del ventrículo izquierdo, si el sujeto tiene hipertrofia fisiológica del ventrículo izquierdo o padece hipertrofia patológica del ventrículo izquierdo; o para distinguir, en un sujeto que padece hipertrofia patológica del ventrículo izquierdo, si el sujeto padece cardiomiopatía no obstructiva hipertrófica, cardiomiopatía obstructiva hipertrófica o hipertrofia por sobrecarga de presión; o para decidir y/o controlar la terapia en un sujeto que padece hipertrofia patológica del ventrículo izquierdo.

20

La presente invención también se refiere al uso de un kit adaptado para realizar el método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, que comprende:

25

- un anticuerpo para determinar la cantidad de Troponina T,

- un anticuerpo para determinar la cantidad de un marcador tipo BNP, en particular de BNP o NT-proBNP;

- un anticuerpo para determinar la cantidad de GDF-15; y

30 - un medio para comparar las cantidades determinadas en la etapa a) con cantidades de referencia de dichos métodos, e

- instrucciones para realizar dicho método de la presente invención;

para diagnosticar o distinguir, en un sujeto que tiene hipertrofia del ventrículo izquierdo, si el sujeto tiene hipertrofia fisiológica del ventrículo izquierdo o padece hipertrofia patológica del ventrículo izquierdo; o

35 para distinguir, en un sujeto que padece hipertrofia patológica del ventrículo izquierdo, si el sujeto padece cardiomiopatía no obstructiva hipertrófica, cardiomiopatía obstructiva hipertrófica o hipertrofia por sobrecarga de presión; o para decidir y/o controlar la terapia en un sujeto que padece hipertrofia patológica del ventrículo izquierdo.

40 Además, la descripción se refiere a un kit adaptado para realizar el método mencionado anteriormente que comprende:

a) un medio para determinar las cantidades de los siguientes péptidos:

un marcador de necrosis, preferiblemente Troponina o una variante del mismo;

un marcador de función cardíaca, preferiblemente un péptido natriurético o una variante del mismo;

un marcador inflamatorio, preferiblemente GDF-15 o una variante del mismo; y opcionalmente

un medio para determinar la cantidad de P1GF o una variante del mismo; y

b) un medio para comparar las cantidades determinadas en la etapa a) con cantidades de referencia, mediante lo cual se tiene que diagnosticar el mecanismo patológico o mecanismos patológicos de la hipertrofia del ventrículo izquierdo,

50 mediante lo cual el kit está adaptado para realizar el método mencionado anteriormente. Preferiblemente, el kit comprende instrucciones para realizar dicho método.

El término "kit", como se usa en este documento, se refiere a un conjunto de los medios mencionados anteriormente, preferiblemente, proporcionados individualmente o en un solo recipiente. Preferiblemente, el recipiente también comprende instrucciones para realizar el método de la presente invención.

60 La descripción también se refiere al uso de uno o más kits citados de antemano, para:

diagnosticar o distinguir, en un sujeto que tiene hipertrofia del ventrículo izquierdo, si el sujeto tiene hipertrofia fisiológica del ventrículo izquierdo o padece hipertrofia patológica del ventrículo izquierdo; o para

65 distinguir, en un sujeto que padece hipertrofia patológica del ventrículo izquierdo, si el sujeto padece cardiomiopatía no obstructiva hipertrófica, cardiomiopatía obstructiva hipertrófica o hipertrofia por sobrecarga de presión; o para

decidir y/o controlar la terapia en un sujeto que padece hipertrofia patológica del ventrículo izquierdo.

La descripción también se refiere al uso de: un anticuerpo contra al menos un marcador seleccionado de marcadores de necrosis, al menos un marcador seleccionado de marcadores de función cardíaca y al menos un marcador seleccionado de marcadores inflamatorios y/o de medios para determinar la cantidad de al menos un marcador seleccionado de marcadores de necrosis, al menos un marcador seleccionado de marcadores de función cardíaca y al menos un marcador seleccionado de marcadores inflamatorios y/o de medios para comparar la cantidad de al menos un marcador seleccionado de marcadores de necrosis, al menos un marcador seleccionado de marcadores de función cardíaca y al menos un marcador seleccionado de marcadores inflamatorios con al menos una cantidad de referencia, para la fabricación de una composición de diagnóstico para: diagnosticar si el sujeto tiene hipertrofia fisiológica del ventrículo izquierdo o padece hipertrofia patológica del ventrículo izquierdo; distinguir, en un sujeto que padece hipertrofia patológica del ventrículo izquierdo, si el sujeto padece cardiomiopatía no obstructiva hipertrófica, cardiomiopatía obstructiva hipertrófica o hipertrofia por sobrecarga de presión; distinguir, en un sujeto que padece hipertrofia patológica del ventrículo izquierdo, si el sujeto padece cardiomiopatía no obstructiva hipertrófica, por un lado, o una cardiomiopatía seleccionada de cardiomiopatía obstructiva hipertrófica e hipertrofia por sobrecarga de presión, por otro lado, decidir sobre la terapia para tratar la hipertrofia patológica del ventrículo izquierdo en un sujeto que padece dicha enfermedad, y/o controlar una terapia de tratamiento de la hipertrofia patológica del ventrículo izquierdo en un sujeto que padece dicha enfermedad.

La descripción se refiere adicionalmente al uso de: al menos un marcador seleccionado de marcadores de necrosis, al menos un marcador seleccionado de marcadores de función cardíaca y al menos un marcador seleccionado de marcadores inflamatorios y/o de un medio para determinar la cantidad de al menos un marcador seleccionado de marcadores de necrosis, al menos un marcador seleccionado de marcadores de función cardíaca y al menos un marcador seleccionado de marcadores inflamatorios y/o de un medio para comparar la cantidad de al menos un marcador seleccionado de marcadores de necrosis, al menos un marcador seleccionado de marcadores de función cardíaca y al menos un marcador seleccionado de marcadores inflamatorios con al menos una cantidad de referencia para: diagnosticar si el sujeto tiene hipertrofia fisiológica del ventrículo izquierdo o padece hipertrofia patológica del ventrículo izquierdo; distinguir, en un sujeto que padece hipertrofia patológica del ventrículo izquierdo, si el sujeto padece cardiomiopatía no obstructiva hipertrófica, cardiomiopatía obstructiva hipertrófica o hipertrofia por sobrecarga de presión; distinguir, en un sujeto que padece hipertrofia patológica del ventrículo izquierdo, si el sujeto padece cardiomiopatía no obstructiva hipertrófica, por un lado, o cardiomiopatía seleccionada de cardiomiopatía obstructiva hipertrófica e hipertrofia por sobrecarga de presión, por otro lado; decidir sobre la terapia para tratar la hipertrofia patológica del ventrículo izquierdo en un sujeto que padece dicha enfermedad, y/o controlar una terapia de tratamiento de hipertrofia patológica del ventrículo izquierdo en un sujeto que padece dicha enfermedad.

Los siguientes Ejemplos simplemente ilustrarán la invención. No deben entenderse, de ningún modo, como limitantes del alcance de la invención.

Ejemplos

Métodos

Se determinó Troponina T usando el ensayo de tipo sándwich ELISA de electroquimioluminiscencia de Roche Elecsys Troponin T hs (alta sensibilidad) STAT (tiempo de respuesta breve). El ensayo emplea dos anticuerpos monoclonales dirigidos específicamente contra Troponina T cardíaca humana. Los anticuerpos reconocen dos epítomos (posición de aminoácido 125-131 y 136-147) localizados en la parte central de la proteína Troponina T cardíaca, que consiste en 288 aminoácidos.

Se determinó NT-proBNP usando el ensayo de tipo sándwich ELISA de electroquimioluminiscencia de Roche Elecsys proBNP II STAT (tiempo de respuesta breve). El ensayo emplea dos anticuerpos monoclonales que reconocen epítomos localizados en la parte N-terminal (1-76) de proBNP (1-108).

Para determinar la concentración de GDF-15 en muestras de suero y plasma, se desarrolló un ensayo prototipo Elecsys usando un anticuerpo IgG policlonal de cabra anti-GDF-15 humano, purificado por cromatografía de afinidad por GDF-15 de R&D Systems (AF957). En cada experimento, se generó una curva patrón con GDF-15 humano recombinante de R&D Systems (957-GD/CF). Los resultados con nuevos lotes o proteína GDF-15 recombinante se ensayaron en muestras convencionales de plasma y se corrigió cualquier desviación por encima del 10 % introduciendo un factor de ajuste para este ensayo. Las mediciones de GDF-15 en muestras de suero y plasma del mismo paciente produjeron resultados casi idénticos después de la corrección para los factores de dilución final. El límite de detección del ensayo fue 200 pg/ml.

P1GF se determinó usando el ensayo de tipo sándwich ELISA de electroquimioluminiscencia de Roche Elecsys P1GF STAT (tiempo de respuesta breve). El ensayo emplea dos anticuerpos monoclonales específicos de P1GF humano (un anticuerpo monoclonal biotinilado y un anticuerpo marcado con un complejo de rutenio).

Ejemplo 1:

Se examinó un conjunto de 12 atletas de competición sanos que tenían hipertrofia fisiológica del ventrículo izquierdo durante su periodo de entrenamiento (es decir, no durante vacaciones o similares en que se suspende temporalmente el entrenamiento o cuando el grado de entrenamiento se reduce respecto al periodo de entrenamiento normal). En el curso del examen, se determinaron los niveles en suero de NT-proBNP, GDF-15 y Troponina T. Se encontraron los siguientes resultados:

GDF-15: 397 pg/ml media; (percentil 25: 360 pg/ml; percentil 75: 442 pg/ml)
 NT-proBNP: 15,72 pg/ml media; (percentil 25: 6,48 pg/ml; percentil 75: 19,68pg/ml)
 Troponina T: 3,94 pg/ml media; (percentil 25: 3,30 pg/ml; percentil 75: 6,77 pg/ml)

Los valores estaban claramente por debajo de los determinados en sujetos que padecen hipertrofia patológica del ventrículo izquierdo (véase el Ejemplo 2) y sorprendentemente demuestran que individuos sanos que padecen hipertrofia fisiológica del ventrículo izquierdo pueden distinguirse de aquellos que tienen hipertrofia patológica basándose en la detección de marcadores anteriores.

Ejemplo 2:

En individuos sospechosos de padecer enfermedad cardíaca, se encontraron signos de hipertrofia del ventrículo izquierdo por examen ECG. Todos los individuos tenían una tasa de filtración glomerular (TFG) que excedía 60 ml/min, no se incluyeron pacientes con hipertensión renal en el estudio.

Después de ello, los individuos se diagnosticaron para hipertrofia hipertensiva del ventrículo izquierdo (después de la exclusión de una estenosis aórtica) por ecocardiografía y determinación de la presión sanguínea.

Se diagnosticó cardiomiopatía hipertrófica mediante la exclusión de otras causas conocidas que pueden subyacer a la hipertrofia del ventrículo izquierdo (hipertensión arterial, véase anteriormente; estenosis aórtica y corazón de atleta; no se hicieron ensayos genéticos para verificar la existencia de cardiomiopatía hipertrófica). En estos individuos, se diagnosticó cardiomiopatía hipertrófica obstructiva si el gradiente de flujo de salida del ventrículo izquierdo estaba por encima de 3,99 kPa (30 mm de Hg).

En todos los individuos, se tomaron muestras de sangre y se determinaron las cantidades/niveles de los péptidos respectivos, en muestras de suero como se ha descrito en el Ejemplo 1.

Los pacientes diagnosticados con cardiomiopatía hipertrófica obstructiva sospechosos de padecer una enfermedad progresiva y que eran refractarios respecto a la terapia con medicamento, se trataron por ablación después de oclusión demostrada previa de los vasos de alimentación. Se tomaron muestras de sangre antes de y 6 meses después de la intervención.

Tabla 1

	NT-proBNP (pg/ml)			hsTnT (pg/ml)		
	N=19 CMP HyN	N=11 CMP Hob	N=12 CMP Hyt	N=19 CMP HyN	N=11 CMP Hob	N=12 CMP Hyt
Media	351,0	229,0	203,6	8,2	7,8	11,8
perc. 75	1084,4	1283,5	624,3	30,4	17,7	22,3
perc. 25	248,0	111,4	73,0	5,8	2,4	6,8
	P1GF (pg/ml)			GDF-15 (pg/ml)		
	N=19 CMP HyN	N=11 CMP Hob	N=12 CMP Hyt	N=19 CMP HyN	N=11 CMP Hob	N=12 CMP Hyt
Media	8,9	15,0	10,8	969,2	1030,6	1387,2
perc. 75	13,1	16,7	13,3	1657,3	2046,3	1628,0
perc. 25	7,0	12,4	9,4	721,2	955,2	1110,7

Tabla 2

	N=19 CMP Hipertrofica	N=11 CMP obstructiva hipertrofica	N=12 CMP Hyt	N=19 CMP Hipertrofica	N=11 CMP obstructiva hipertrofica	N=12 CMP Hyt
	Relación proBNP / GDF- 15	Relación proBNP / GDF-15	Relación proBNP / GDF-15	Relación hsTnT / GDF-15	Relación hsTnT / GDF- 15	Relación hsTnT / GDF-15
Media	0,450	0,200	0,190	0,011194	0,002559	0,007880
perc. 75	0,820	0,430	0,420	0,005628	0,002200	0,004787
perc. 25	0,190	0,160	0,080	0,026497	0,006135	0,013570

Tabla 3

TASH N=71 Pat.	NT-proBNP (pg/ml)		hs TnT (pg/ml)		GDF-15 (pg/ml)		P1GF (pg/ml)	
	pre- TASH	Después de 6 meses	pre- TASH	Después de 6 meses	pre- TASH	Después de 6 meses	pre- TASH	Después de 6 meses
Media	777,78	334,35	10,42	10,00	1079,68	1099,93	15,99	16,38
perc. 75	1272,94	799,26	17,26	19,06	1372,7	1500,42	18,89	19,13
perc. 25	190,67	126,71	6,09	5,69	817,28	792,86	13,39	14,17

5 En las tablas 1, 2 y 3, se usan las siguientes abreviaturas:

CMP HyN: cardiomiopatía hipertrofica (no obstructiva);
 CMP Hob: cardiomiopatía obstructiva hipertrofica;
 CMP Hyt: hipertrofia hipertensiva del ventrículo izquierdo

10 N es la cantidad de pacientes incluidos en el estudio (19 para HiN CMP; 11 para CMP Hob; 12 para CMP Hyt). Las cantidades de P1GF y GDF-15, NT-proBNP y Troponina T se determinaron en muestras de suero.

Las tablas muestran:

15 Tabla 1: Concentraciones de NT-proBNP, Troponina T de alta sensibilidad, P1GF y GDF-15 en pacientes con cardiomiopatía hipertrofica, cardiomiopatía obstructiva hipertrofica e hipertrofia hipertensiva del ventrículo izquierdo. Se indican los percentiles 75 y 25 y las medias.

20 Tabla 2: relaciones de NT-proBNP/GDF-15 y de Troponina T de alta sensibilidad/GDF-15 en pacientes con cardiomiopatía hipertrofica, cardiomiopatía obstructiva hipertrofica e hipertrofia hipertensiva del ventrículo izquierdo. Se indican los percentiles 75 y 25 y las medias.

25 Tabla 3: Concentraciones de NT-proBNP, Troponina T de alta sensibilidad, P1GF y GDF-15 en pacientes con cardiomiopatía obstructiva hipertrofica, tratamiento antes de TASH (pre-TASH) y 6 meses después de tratamiento TASH. Se indican los percentiles 75 y 25 y las medias.

30 Los resultados se representados en las tablas 1 y 2 muestran que las diversas formas de hipertrofia del ventrículo izquierdo pueden distinguirse mediante la determinación de los niveles/cantidades de los péptidos citados en las tablas.

35 Además, mediante una comparación de los valores representados en las tablas 1 y 2 con los valores obtenidos de individuos sanos (véase el Ejemplo 1), se demuestra que es posible distinguir entre estos individuos sanos e individuos que padecen hipertrofia patológica del ventrículo izquierdo.

Los valores representados en la tabla 1 muestran que, respecto a pre-TASH, el nivel de NT-proBNP era inferior después de una terapia TASH satisfactoria y que puede usarse NT-proBNP como indicador de un tratamiento TASH satisfactorio.

5 Ejemplo 3:

En individuos en los que se sospechaba que padecían enfermedad cardíaca, se encontraron signos de hipertrofia por examen ECG. Todos los individuos tenían una TFG que excedía de 60 ml/min, en el estudio no se incluyeron pacientes con hipertensión renal.

10 Después de ello, los individuos se diagnosticaron para las diversas formas de hipertrofia, como se ha descrito en el Ejemplo 2, y se determinaron las cantidades de P1GF. Se encontraron los siguientes resultados:

15 CMP Hob: 15,0 pg/ml media; (percentil 25: 12,4 pg/ml; percentil 75: 16,7 pg/ml)
CMP HyN: 8,9 pg/ml media; (percentil 25: 7,0 pg/ml; percentil 75: 13,1 pg/ml)
CMP Hyt: 10,8 pg/ml media; (percentil 25: 9,4 pg/ml; percentil 75: 13,3 pg/ml)

20 Los resultados muestran que los sujetos que padecen cardiomiopatía obstructiva hipertrófica muestran las mayores cantidades/niveles de P1GF. Esto aporta información adicional sobre la forma de hipertrofia que el individuo padece y permite regular la cardiomiopatía hipertrófica, además de la información proporcionada por las cantidades de los otros tres marcadores NT-proBNP, Troponina T de alta sensibilidad y GDF-15 y, respectivamente, las relaciones de los mismos. La cantidad/nivel de P1GF permite incluso diagnosticar cardiomiopatía obstructiva hipertrófica en un individuo, sin hacer referencia a los otros marcadores.

REIVINDICACIONES

1. Un método para diagnosticar o distinguir, en un sujeto que tiene hipertrofia del ventrículo izquierdo, si el sujeto tiene hipertrofia fisiológica del ventrículo izquierdo o padece hipertrofia patológica del ventrículo izquierdo, comprendiendo el método las etapas de
- 5
- a) determinar las cantidades de troponina T, de al menos un marcador tipo BNP, en particular BNP o NT-proBNP, y de GDF-15 (factor 15 de diferenciación del crecimiento), en al menos una muestra de dicho sujeto,
- b) comparar las cantidades de dichos marcadores determinados en la etapa a) con cantidades adecuadas de referencia, y
- 10 c) diagnosticar si el sujeto tiene hipertrofia fisiológica del ventrículo izquierdo o si padece hipertrofia patológica del ventrículo izquierdo.
2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que los siguientes valores son indicativos de que un sujeto tiene hipertrofia patológica del ventrículo izquierdo: troponina T: > aproximadamente 5 pg/ml; marcador tipo BNP, preferiblemente BNP o NT-proBNP, en particular NT-proBNP: > aproximadamente 75 pg/ml; GDF-15: > aproximadamente 600 pg/ml.
- 15
3. Un método para distinguir, en un sujeto que padece hipertrofia patológica del ventrículo izquierdo, si el sujeto padece cardiomiopatía no obstructiva hipertrófica, cardiomiopatía obstructiva hipertrófica o hipertrofia por sobrecarga de presión, que comprende las etapas de
- 20
- a) determinar las cantidades de troponina T, de al menos un marcador tipo BNP, en particular BNP o NT-proBNP, y de GDF-15, en al menos una muestra de dicho sujeto,
- b) comparar las cantidades determinadas en la etapa a) con cantidades de referencia, y
- 25 c) distinguir entre cardiomiopatía no obstructiva hipertrófica, cardiomiopatía obstructiva hipertrófica e hipertrofia por sobrecarga de presión, dependiendo de los resultados de la etapa b).
4. Un método para distinguir, en un sujeto que padece hipertrofia patológica del ventrículo izquierdo, si el sujeto padece cardiomiopatía no obstructiva hipertrófica, por un lado, o una cardiomiopatía seleccionada de cardiomiopatía obstructiva hipertrófica e hipertrofia por sobrecarga de presión, por otro lado, que comprende las etapas de
- 30
- a) determinar las cantidades de al menos un marcador tipo BNP, en particular BNP o NT-proBNP, y de GDF-15, en al menos una muestra de dicho sujeto,
- b) formar una relación entre un marcador tipo BNP y GDF-15 determinados en la etapa a),
- 35 c) comparar la relación determinada en la etapa b) con relaciones de referencia, y
- d) distinguir entre cardiomiopatía no obstructiva hipertrófica, por un lado, y una cardiomiopatía seleccionada de cardiomiopatía obstructiva hipertrófica, e hipertrofia por sobrecarga de presión, por otro lado, dependiendo de los resultados de la etapa c).
- 40
5. El método de acuerdo con la reivindicación 4, en el que los valores de la relación de NT-proBNP/GDF-15 indicativos de la existencia de cardiomiopatía no obstructiva hipertrófica son valores \geq aproximadamente 0,43, preferiblemente \geq 0,43, y/o en el que los valores de la relación de NT-proBNP/GDF-15 indicativos de la existencia de cardiomiopatía obstructiva hipertrófica e hipertrofia por sobrecarga de presión son valores de hasta aproximadamente 0,43, preferiblemente < 0,43.
- 45
6. Un método para distinguir, en un sujeto que padece hipertrofia patológica del ventrículo izquierdo, si el sujeto padece cardiomiopatía no obstructiva hipertrófica, cardiomiopatía obstructiva hipertrófica o hipertrofia por sobrecarga de presión, que comprende las etapas de
- 50
- a) determinar las cantidades de troponina T, y de GDF-15, en al menos una muestra de dicho sujeto,
- b) formar una relación entre troponina T y GDF-15 determinados en la etapa a),
- c) comparar la relación determinada en la etapa b) con relaciones de referencia, y
- 55 d) distinguir entre cardiomiopatía no obstructiva hipertrófica, cardiomiopatía obstructiva hipertrófica, e hipertrofia por sobrecarga de presión, dependiendo de los resultados de la etapa c).
7. El método de acuerdo con la reivindicación 6, en el que los valores de la relación de troponina T/GDF-15 indicativos de la existencia de cardiomiopatía no obstructiva hipertrófica son valores \geq aproximadamente 0,01, preferiblemente valores > 0,01, en el que los valores de la relación de troponina T/GDF-15 indicativos de la existencia de cardiomiopatía obstructiva hipertrófica e hipertrofia por sobrecarga de presión son valores \leq aproximadamente 0,004, preferiblemente valores \leq 0,004, y/o en el que los valores de la relación de troponina T/GDF-15 indicativos de la existencia de hipertrofia por sobrecarga de presión son valores que varían de > aproximadamente 0,004 a < aproximadamente 0,01.
- 60
8. Un método de decisión sobre la terapia para el tratamiento de hipertrofia patológica del ventrículo izquierdo en un sujeto que padece dicha enfermedad, que comprende las etapas de
- 65

- a) determinar las cantidades de troponina T, de al menos un marcador tipo BNP, en particular BNP o NT-proBNP, y de GDF-15, en al menos una muestra de dicho sujeto,
b) comparar las cantidades de dichos marcadores determinadas en la etapa a) con cantidades adecuadas de referencia, y
5 c) decidir sobre la terapia, basándose en la comparación realizada en la etapa b).
9. El método de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el marcador tipo BNP es NT-proBNP y una cantidad de NT-proBNP de > aproximadamente 300 pg/ml indica que deben administrarse agentes que afectan a la función cardíaca, preferiblemente seleccionados de: beta bloqueantes; nitratos; agonistas adrenérgicos; agentes inotrópicos positivos; diuréticos; una cantidad de GDF-15 \geq aproximadamente 800 pg/ml indica que deben administrarse fármacos antiinflamatorios; antagonistas del receptor de angiotensina y antagonistas de aldosterona; y/o estatinas; y/o en el que una cantidad de Troponina T de \geq aproximadamente 3 pg/ml indica que debe realizarse intervención coronaria percutánea.
10. Un método de control de una terapia de tratamiento de hipertrofia patológica del ventrículo izquierdo en un sujeto que padece dicha enfermedad, que comprende las etapas de
- a) determinar las cantidades de troponina T, de al menos un marcador tipo BNP, en particular BNP o NT-proBNP, y de GDF-15, en al menos una muestra de dicho sujeto,
20 b) comparar las cantidades de dichos marcadores determinadas en la etapa a) con cantidades adecuadas de referencia, y
c) adaptar o interrumpir la terapia, basándose en la comparación realizada en la etapa b).
11. El método de acuerdo con la reivindicación 10, en el que las cantidades de referencia son las cantidades citadas en la reivindicación 9, o cantidades determinadas antes de que se iniciara la terapia.
12. El método de acuerdo con la reivindicación 10 u 11, en el que se determina una disminución o aumento del 20 % de las cantidades determinadas respecto a las cantidades de referencia, en cuyo caso una disminución de las cantidades de marcadores es indicativa de una mejora o, en cuyo caso un aumento de las cantidades de marcadores es indicativa de un deterioro del estado patológico del sujeto, y/o en el que se ha realizado ablación transcoronaria de la hipertrofia septal (TASH) en un sujeto que padece cardiomiopatía hipertrófica obstructiva; de un péptido natriurético, en particular NT-proBNP, y una disminución del 20 % respecto al valor de referencia es indicativo de una intervención TASH satisfactoria.
13. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 12, en el que adicionalmente se determina la cantidad de P1GF.
14. Uso de un dispositivo, que comprende:
- 40 - un anticuerpo para determinar la cantidad de troponina T,
- un anticuerpo para determinar la cantidad de un marcador tipo BNP, en particular de BNP o NT-proBNP;
- un anticuerpo para determinar la cantidad de GDF-15; y
- un medio para comparar las cantidades de los marcadores con cantidades de referencia;
- 45 para diagnosticar o distinguir, en un sujeto que tiene hipertrofia del ventrículo izquierdo, si el sujeto tiene hipertrofia fisiológica del ventrículo izquierdo o si padece hipertrofia patológica del ventrículo izquierdo; o
para distinguir, en un sujeto que padece hipertrofia patológica del ventrículo izquierdo, si el sujeto padece cardiomiopatía no obstructiva hipertrófica, cardiomiopatía obstructiva hipertrófica o hipertrofia por sobrecarga de presión; o
50 para decidir y/o controlar la terapia en un sujeto que padece hipertrofia patológica del ventrículo izquierdo.
15. Uso de un kit adaptado para realizar el método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, que comprende:
- 55 - un anticuerpo para determinar la cantidad de troponina T,
- un anticuerpo para determinar la cantidad de un marcador tipo BNP, en particular de BNP o NT-proBNP;
- un anticuerpo para determinar la cantidad de GDF-15;
- un medio para comparar las cantidades determinadas en la etapa a) con cantidades de referencia de dichos métodos, e
- instrucciones para realizar dicho método de la presente invención;
- 60 para diagnosticar o distinguir, en un sujeto que tiene hipertrofia del ventrículo izquierdo, si el sujeto tiene hipertrofia fisiológica del ventrículo izquierdo o si padece hipertrofia patológica del ventrículo izquierdo; o
para distinguir, en un sujeto que padece hipertrofia patológica del ventrículo izquierdo, si el sujeto padece cardiomiopatía no obstructiva hipertrófica, cardiomiopatía obstructiva hipertrófica o hipertrofia por sobrecarga de presión; o
65 para decidir y/o controlar la terapia en un sujeto que padece hipertrofia patológica del ventrículo izquierdo.