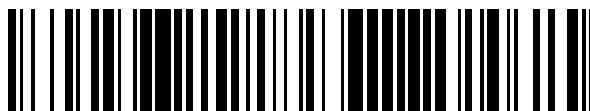


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 709 697**

51 Int. Cl.:

A61K 9/127 (2006.01)

C07K 17/02 (2006.01)

A61K 47/42 (2007.01)

A61K 35/14 (2015.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.05.2013 PCT/US2013/041686**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.11.2013 WO13173778**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.05.2013 E 13790571 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.11.2018 EP 2849729**

54 Título: **Procedimientos de tratamiento o predicción del riesgo de un evento de taquiarritmia ventricular**

30 Prioridad:

18.05.2012 US 201261649202 P

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

17.04.2019

73 Titular/es:

**CRITICAL CARE DIAGNOSTICS, INC. (50.0%)
3030 Bunker Hill St.
San Diego, California 92109, US y
CARDIAC PACEMAKERS, INC. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**SNIDER, JAMES V.;
MEYER, TIMOTHY EDWARD;
STOLEN, CRAIG MICHAEL y
GERWIEN, ROBERT W.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 709 697 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

Procedimientos de tratamiento o predicción del riesgo de un evento de taquiarritmia ventricular

Campo técnico

5 En el presente documento se proporcionan procedimientos que incluyen determinar un nivel de ST2 soluble en una muestra biológica de un sujeto, comparar el nivel de ST2 soluble en la muestra biológica con un nivel de referencia de ST2 soluble (por ejemplo, un nivel de ST2 soluble en el sujeto en un punto temporal previo) y seleccionar, implantar, reemplazar o reprogramar un dispositivo cardíaco implantado como por ejemplo, un dispositivo ICD, CRT o CRT-D, para un sujeto que tiene un nivel elevado de ST2 soluble en la muestra biológica en comparación con el nivel de referencia se ST2 soluble.

10 También se proporcionan procedimientos para seleccionar a un sujeto para su participación en, o estratificar un sujeto que participa en, un estudio clínico de un tratamiento para reducir el riesgo de un evento de taquiarritmia ventricular (VTA) y procedimientos de evaluación del riesgo de un evento de VTA en un sujeto, que incluye determinar el nivel de ST2 soluble en una muestra biológica del sujeto. También se proporcionan kits para realizar cualquiera de estos procedimientos.

Antecedente de la invención

La taquiarritmia ventricular (VTA) se refiere a una diversidad de afecciones médicas caracterizadas por un ritmo cardíaco elevado de forma anómala. Cuando el corazón late de forma excesivamente rápida, el corazón bombea de forma menos eficaz, y proporciona menos flujo de sangre al resto del organismo. El ritmo cardíaco aumentado también da lugar a un aumento de trabajo y demanda de oxígeno por el corazón, que puede dar lugar a isquemia relacionada con el ritmo. Los eventos de taquiarritmia ventricular están relacionados con muerte súbita, especialmente en pacientes con cardiopatía grave. Los ejemplos de eventos de taquiarritmia ventricular incluyen taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y aleteo ventricular. Los sujetos diagnosticados con taquiarritmia ventricular a menudo reciben un dispositivo cardíaco implantable, por ejemplo, un dispositivo desfibrilador cardíaco (ICD) o de tratamiento de resincronización cardíaca (CRT), o un dispositivo de combinación ICD-CRT (CRT-D).
 20 Algunos sujetos que tienen taquiarritmia ventricular que reciben dicho dispositivo demuestran morbilidad y morbilidad reducidas (Scott y col., Europace. 13(10):1419-27 (2011)). Algunos pacientes diagnosticados con insuficiencia cardíaca y que reciben tratamiento farmacológico convencional desarrollan empeoramiento de la enfermedad, por lo que dicho tratamiento farmacológico ya no es suficiente, y llega a ser necesario el tratamiento con dispositivo (por ejemplo, dispositivo ICD, CRT o CRT-D) para conservar la vida de estos pacientes. Las directrices existentes para seleccionar el tratamiento que incluyen un dispositivo cardíaco implantado (véase, por ejemplo, Epstein y col., Circulation. 117:e350-e408 (2008)) no pueden predecir los sujetos que se beneficiarán más del tratamiento con dispositivo.
 25

Se ha postulado que ST2 es un "marcador potencial de riesgo en insuficiencia cardíaca crónica" ya que hay una asociación entre los niveles de ST2 y el riesgo de muerte por cualquier causa o trasplante cardíaco (Ky y col., Circulation 4(2): 180-187 (2010)). Se ha descrito además que el nivel de ST2, en combinación con los niveles de SgII o CgB, puede usarse para diagnosticar cardiopatías en un sujeto (documento WO 2010/041046). Además, se ha demostrado que ST2 soluble puede usarse para detectar insuficiencia cardíaca en un sujeto (documento WO 2011/103330). Sin embargo, ninguno de estos documentos menciona que un sujeto que tenga niveles elevados de ST2 soluble puede tener un pronóstico mejorado de tratamiento con dispositivos cardíacos implantados.
 35

Sumario

La presente invención proporciona procedimientos indicados en las reivindicaciones independiente 1 y 4, indicándose características adicionales de la invención en las reivindicaciones dependientes.

La invención se basa, al menos en parte, en el descubrimiento de que sujetos que tienen un nivel elevado de ST2 soluble o un aumento en ST2 soluble a lo largo del tiempo tienen un riesgo aumentado de tener un evento de taquiarritmia ventricular (VTA). Por tanto, en el presente documento se proporcionan procedimientos para seleccionar un tratamiento para un sujeto, que incluye determinar un nivel de ST2 soluble en una muestra biológica de un sujeto, comparar el nivel de ST2 soluble en la muestra biológica con un nivel de referencia de ST2 soluble y seleccionar un dispositivo cardíaco implantado, por ejemplo, un dispositivo ICD, CRT o CRT-D, para un sujeto que tiene un nivel seleccionado, por ejemplo, elevado, de ST2 soluble en la muestra biológica en comparación con el nivel de referencia de ST2 soluble.
 45 También se proporcionan procedimientos de tratamiento de un sujeto, que incluyen determinar el nivel de ST2 soluble en una muestra biológica de un sujeto, comparar el nivel de ST2 soluble en la muestra biológica con un nivel de referencia de ST2 soluble e implantar un dispositivo cardíaco en un sujeto que tiene un nivel elevado de ST2 soluble en la muestra biológica en comparación con el nivel de referencia de ST2 soluble; o alterar la programación o reemplazar un dispositivo existente. También se proporcionan procedimientos para seleccionar un sujeto para su participación en, o la estratificación de sujetos en, un estudio clínico de un tratamiento para reducir el riesgo de un evento VTA, y procedimientos de evaluación del riesgo de un evento de VTA en un sujeto, que incluye determinar un nivel de ST2 soluble en una muestra biológica de un sujeto. También se proporcionan kits que contienen un anticuerpo que se une específicamente a ST2 soluble e instrucciones para
 50
 55

realizar cualquiera de los procedimientos descritos en el presente documento. También se proporcionan en el presente documento procedimientos de selección de un sujeto para tratamiento, que incluyen determinar un nivel de ST2 soluble en una muestra biológica de un sujeto, comparar el nivel de ST2 soluble en la muestra biológica con un nivel de referencia de ST2 soluble y seleccionar un sujeto que tiene un nivel elevado de ST2 soluble en la muestra biológica en comparación con el nivel de referencia de ST2 soluble para el implante de o el tratamiento con un dispositivo cardíaco, por ejemplo, un dispositivo ICD, CRT o CRT-D.

En el presente documento se proporcionan procedimientos para seleccionar un tratamiento para o para tratar a un sujeto, que incluye determinar un nivel de ST2 soluble en una muestra biológica de un sujeto, comparar el nivel de ST2 soluble en la muestra biológica con un nivel de referencia de ST2 soluble y seleccionar, implantar, reemplazar o reprogramar un dispositivo cardíaco implantado para un sujeto basándose en niveles de ST2 soluble en la muestra biológica en comparación con el nivel de referencia de ST2 soluble. En algunas realizaciones, el sujeto tiene insuficiencia cardíaca o el sujeto ha tenido previamente al menos un evento de VTA; en algunas realizaciones, el sujeto tiene un dispositivo cardíaco implantado. En algunas realizaciones, el nivel de referencia de ST2 soluble es un nivel de ST2 soluble en un sujeto sano. En algunas realizaciones, la muestra biológica contiene sangre, suero o plasma. También se proporcionan procedimiento de selección de un sujeto para tratamiento, que incluyen determinar un nivel de ST2 soluble en una muestra biológica de un sujeto, comparar el nivel de ST2 soluble en la muestra biológica con un nivel de referencia de ST2 soluble y seleccionar a un sujeto que tiene un nivel elevado de ST2 soluble en la muestra biológica con el nivel de referencia de ST2 soluble para el implante de o el tratamiento con un dispositivo cardíaco, por ejemplo, un dispositivo ICD, CRT o CRT-D.

Algunas realizaciones incluyen además determinar el nivel de uno o más biomarcadores adicionales seleccionados del grupo que consiste en: péptido natriurético auricular (ANP) proANP, extremo N (NT)-proANP, péptido natriurético cerebral (BNP), proBNP, NT-proBNP, troponina I cardíaca, proteína C reactiva, creatinina, endotelina-1 y nitrógeno de urea en sangre (BUN) en la muestra biológica, comparar el nivel del uno o más biomarcadores adicionales en la muestra biológica con un nivel de referencia del uno o más biomarcadores adicionales y seleccionar, implantar, reemplazar o reprogramar un dispositivo cardíaco implantado para un sujeto que tiene un nivel elevado del uno o más biomarcadores adicionales en la muestra biológica en comparación con el nivel de referencia del uno o más biomarcadores adicionales. En algunas realizaciones, el uno o más biomarcadores adicionales se seleccionan del grupo que consiste en BNP, proBNP y NT-proBNP.

También se proporcionan procedimientos de selección de un tratamiento para o de tratamiento de un sujeto, que incluyen determinar un nivel de ST2 soluble en una primera muestra biológica obtenida de un sujeto en un primer punto temporal, determinar un nivel de ST2 soluble en una segunda muestra biológica obtenida del sujeto en un segundo punto temporal, comparar el nivel de ST2 soluble en la primera muestra biológica con el nivel de ST2 soluble en la segunda muestra biológica y seleccionar, implantar, reemplazar o reprogramar un dispositivo cardíaco implantado para un sujeto que tiene un nivel elevado de ST2 soluble en la segunda muestra biológica en comparación con el nivel de ST2 soluble en la primera muestra biológica. En algunas realizaciones, el sujeto tiene insuficiencia cardíaca o el sujeto ha tenido previamente al menos un evento de VTA. En algunas realizaciones, el primer punto temporal y el segundo punto temporal están dentro de un año entre sí. En algunas realizaciones, la muestra biológica contiene sangre, suero o plasma.

Algunas realizaciones incluyen además determinar el nivel de uno o más biomarcadores adicionales seleccionados del grupo que consiste en: péptido natriurético auricular (ANP), proANP, extremo N (NT)-proANP, péptido natriurético cerebral (BNP), proBNP, NT-proBNP, troponina I cardíaca, proteína C reactiva, creatinina y nitrógeno de urea en sangre (BUN) en la primera y/o segunda muestra biológica, comparar los niveles del uno o más biomarcadores adicionales en la primera y/o segunda muestra biológica con un nivel de referencia del uno o más biomarcadores adicionales y seleccionar, implantar, reemplazar o reprogramar un dispositivo cardíaco implantado para un sujeto que tiene un nivel elevado del uno o más biomarcadores adicionales en la primera y/o segunda muestra biológica en comparación con el nivel o niveles de referencia del uno o más biomarcadores adicionales. En algunas realizaciones, el uno o más biomarcadores adicionales se seleccionan del grupo que consiste en BNP, proBNP y NT-proBNP.

También se proporcionan procedimientos de tratamiento de un sujeto, que incluyen determinar un nivel de ST2 soluble en una primera muestra biológica obtenida de un sujeto en un primer punto temporal, determinar un nivel de ST2 soluble en una segunda muestra biológica obtenida del sujeto en un segundo punto temporal, comparar el nivel de ST2 soluble en la primera muestra biológica con el nivel de ST2 soluble en la segunda muestra biológica e implantar un dispositivo ICD o CRT en un sujeto que tiene un nivel elevado de ST2 soluble en la segunda muestra biológica en comparación con el nivel de ST2 soluble en la primera muestra biológica. También se proporcionan procedimientos de selección de un tratamiento para un sujeto, que incluyen determinar un nivel de ST2 soluble en una primera muestra biológica obtenida de un sujeto en un primer punto temporal, determinar un nivel de ST2 soluble en una segunda muestra biológica obtenida del sujeto en un segundo punto temporal, comparar el nivel de ST2 soluble en la primera muestra biológica con el nivel de ST2 soluble en la segunda muestra biológica y seleccionar un tratamiento que incluye el implante de un dispositivo ICD o CRT para un sujeto que tiene un nivel elevado de ST2 soluble en la segunda muestra biológica en comparación con el nivel de ST2 soluble en la primera muestra biológica. En algunas realizaciones, el sujeto tiene insuficiencia cardíaca o el sujeto ha tenido previamente al menos un evento de VTA. En algunas realizaciones, el primer punto temporal y el segundo punto temporal están dentro de

un año entre sí. En algunas realizaciones, la primera y segunda muestra biológica contienen sangre, suero o plasma.

5 Algunas realizaciones incluyen además determinar el nivel de uno o más biomarcadores adicionales seleccionados del grupo de: péptido natriurético auricular (ANP), proANP, extremo N (NT)-proANP, péptido natriurético cerebral (BNP), proBNP, NT-proBNP, troponina I cardíaca, proteína C reactiva, creatinina y nitrógeno de urea en sangre (BUN) en la primera y/o segunda muestra biológica, comparar el nivel del uno o más biomarcadores adicionales en la primera y/o segunda muestra biológica con un nivel de referencia del uno o más biomarcadores adicionales e implantar un dispositivo cardíaco en un sujeto que tiene un nivel elevado del uno o más biomarcadores adicionales en la primera y/o segunda muestra biológica en comparación con el nivel de referencia del uno o más biomarcadores adicionales. En algunas realizaciones, el uno o más biomarcadores adicionales se seleccionan del grupo de BNP, proBNP y NT-proBNP.

10 En algunas realizaciones, los procedimientos incluyen determinar un nivel o relación de ST2, y un nivel o relación de BNP, proBNP o NT-proBNP, comparar los niveles o relaciones de ST2 y BNP, proBNP o NT-proBNP con niveles o relaciones de referencia y seleccionar, implantar, reemplazar o reprogramar un dispositivo cardíaco implantado basándose en los resultados de la comparación.

15 También se proporcionan procedimientos de selección de un sujeto para su participación en, o de estratificación de sujetos en, un estudio clínico de un tratamiento para reducir el riesgo de un evento de VTA, que incluyen determinar un nivel de ST2 soluble en una muestra biológica de un sujeto, comparar el nivel de ST2 soluble en la muestra biológica con un nivel de referencia de ST2 soluble y seleccionar a un sujeto que tenga un nivel elevado de ST2 soluble en la muestra biológica en comparación con el nivel de referencia de ST2 soluble para su participación en, o estratificación de un sujeto basándose en el nivel de ST2 soluble en la muestra biológica, en un ensayo clínico de un tratamiento para reducir el riesgo de un evento de VTA. En algunas realizaciones, el sujeto tiene insuficiencia cardíaca o el sujeto ha tenido previamente al menos un evento de VTA. En algunas realizaciones, el nivel de referencia de ST2 soluble es un nivel de ST2 soluble en un sujeto sano. En algunas realizaciones, la muestra biológica contiene sangre, suero o plasma.

20 Algunas realizaciones incluyen además determinar el nivel de uno o más biomarcadores adicionales seleccionados del grupo de : péptido natriurético auricular (ANP), proANP, extremo N (NT)-proANP, péptido natriurético cerebral (BNP), proBNP, NT-proBNP, troponina I cardíaca, proteína C reactiva, creatinina y nitrógeno de urea en sangre (BUN) en la muestra biológica, comparar el nivel del uno o más biomarcadores adicionales en la muestra biológica con un nivel de referencia del uno o más biomarcadores adicionales y seleccionar a un sujeto que tenga un nivel elevado del uno o más biomarcadores adicionales en la muestra biológica en comparación con el nivel de reverencia del uno o más biomarcadores adicionales para su participación en, o estratificar a un sujeto basándose en el nivel del uno o más biomarcadores adicionales en la muestra biológica, en un ensayo clínico de un tratamiento para reducir el riesgo de un evento de VTA. En algunas realizaciones, el uno o más biomarcadores adicionales se seleccionan del grupo de BNP, proBNP y NT-proBNP.

25 También se proporcionan en el presente documento procedimientos para seleccionar a un sujeto para su participación en, o para estratificar sujetos en, un estudio clínico de un tratamiento para reducir el riesgo de un evento de taquiarritmia ventricular (VTA), que incluyen determinar un nivel de ST2 soluble en una primera muestra biológica obtenida de un sujeto en un primer punto temporal, determinar un nivel de ST2 soluble en una segunda muestra biológica obtenida del sujeto en un segundo punto temporal, comparar el nivel de ST2 soluble en la primera muestra biológica con el nivel de ST2 soluble en la segunda muestra biológica y seleccionar a un sujeto que tenga un nivel elevado de ST2 soluble en la segunda muestra biológica en comparación con el nivel de ST2 soluble en la primera muestra biológica para su participación en, o estratificar a un sujeto basándose en el nivel de ST2 soluble en la primera y/o segunda muestra biológica, en un ensayo clínico de un tratamiento para reducir el riesgo de un evento de VTA. En algunas realizaciones, el sujeto tiene insuficiencia cardíaca o el sujeto ha tenido previamente al menos un evento de VTA. En algunas realizaciones, el primer punto temporal y el segundo punto temporal están dentro de un año entre sí. En algunas realizaciones, la primera y segunda muestra biológica son o contienen sangre, suero o plasma.

30 Algunas realizaciones incluyen además, determinar el nivel de uno o más biomarcadores adicionales seleccionados del grupo de: péptido natriurético auricular (ANP), proANP, extremo N (NT)-proANP, péptido natriurético cerebral (BNP), proBNP, NT-proBNP, troponina I cardíaca, proteína C reactiva, creatinina, endotelina-1 y nitrógeno de urea en sangre (BUN) en la primera y/o segunda muestra biológica, comparar el nivel del uno o más biomarcadores adicionales en la primera y/o segunda muestra con un nivel de referencia del uno o más biomarcadores adicionales y seleccionar a un sujeto que tiene un nivel elevado del uno o más biomarcadores adicionales en la primera y/o segunda muestra biológica en comparación con el nivel de referencia del uno o más biomarcadores adicionales para su participación en, o estratificar a un sujeto basándose en el nivel del uno o más biomarcadores adicionales en la primera y/o segunda muestra biológica, en un ensayo clínico de un tratamiento para reducir el riesgo de un evento de VTA. En algunas realizaciones, el uno o más biomarcadores adicionales se seleccionan del grupo que consiste en BNP, proBNP y NT-proBNP.

35 También se proporcionan procedimientos para evaluar el riesgo de un evento de taquiarritmia ventricular (VTA) en

un sujeto, que incluyen determinar un nivel de ST2 soluble en una muestra biológica de un sujeto, comparar el nivel de ST2 soluble en la muestra biológica con un nivel de referencia de ST2 soluble; e identificar a un sujeto que tiene un nivel elevado de ST2 soluble en la muestra biológica en comparación con el nivel de referencia de ST2 soluble como con un riesgo aumentado de un evento de VTA, opcionalmente los procedimientos incluyen identificar a un sujeto que no tiene cambio significativo o un nivel disminuido de ST2 soluble en la muestra biológica en comparación con el nivel de referencia de ST2 soluble como con un riesgo disminuido de un evento de VTA. En algunas realizaciones, el evento de VTA es taquicardia ventricular, fibrilación ventricular o aleteo ventricular. En algunas realizaciones, el sujeto tiene insuficiencia cardíaca o el sujeto tiene un dispositivo cardíaco implantado. En algunas realizaciones, el nivel de referencia de ST2 soluble es un nivel de ST2 soluble en un sujeto sano, por ejemplo, un sujeto que tiene sustancialmente el mismo riesgo de un evento de VTA que un sujeto que no tienen insuficiencia cardíaca. En algunas realizaciones, el riesgo de un evento de VTA es el riesgo de un evento de VTA en un año, 90 días, 60 días o 30 días. En algunas realizaciones, la muestra biológica es o contiene sangre, suero o plasma.

Algunas realizaciones incluyen además determinar el nivel de uno o más biomarcadores adicionales seleccionados del grupo de: péptido natriurético auricular (ANP), proANP, extremo N (NT)-proANP, péptido natriurético cerebral (BNP), proBNP, NT-proBNP, troponina I cardíaca, proteína C reactiva, creatinina, y nitrógeno de urea en sangre (BUN) en la muestra biológica, comparar el nivel del uno o más biomarcadores adicionales en la muestra biológica con un nivel de referencia del uno o más biomarcadores adicionales, e identificar a un sujeto que tiene un nivel elevado del uno o más biomarcadores adicionales en la muestra biológica en comparación con el nivel de referencia del uno o más biomarcadores adicionales como con un riesgo aumentado de la afección con que el biomarcador está asociado y/o un riesgo aumentado de un evento de VTA. En algunas realizaciones, el uno o más biomarcadores adicionales se seleccionan del grupo que consiste en BNP, proBNP y NT-proBNP.

También se proporcionan procedimientos para evaluar el riesgo de un evento de taquiarritmia ventricular (VTA) en un sujeto, que incluyen determinar un nivel de ST2 soluble en una primera muestra biológica obtenida de un sujeto en un primer punto temporal, determinar un nivel de ST2 soluble en una segunda muestra biológica obtenida del sujeto en un segundo punto temporal, comparar el nivel de ST2 soluble en la primera muestra biológica con el nivel de ST2 soluble en la segunda muestra biológica e identificar a un sujeto que tiene un nivel elevado de ST2 soluble en la segunda muestra biológica en comparación con el nivel de ST2 soluble en la primera muestra biológica como con un riesgo aumentado de un evento de VTA. En algunas realizaciones, el evento de VTA es taquicardia ventricular, fibrilación o aleteo ventricular. En algunas realizaciones, el sujeto tiene insuficiencia cardíaca o tiene un dispositivo cardíaco implantado. En algunas realizaciones, el riesgo de un evento de VTA es el riesgo de un evento de VTA en un año. En algunas realizaciones, el primer punto temporal y el segundo temporal están dentro de un año entre sí. En algunas realizaciones, la primera y segunda muestra biológica comprenden sangre, suero o plasma.

Algunas realizaciones incluyen además determinar el nivel de uno o más biomarcadores adicionales seleccionados del grupo de: péptido natriurético auricular (ANP), proANP, extremo N (NT)-proANP, péptido natriurético cerebral (BNP), proBNP, NT-proBNP, troponina I cardíaca, proteína C reactiva, creatinina, y nitrógeno de urea en sangre (BUN) en la primera y/o segunda muestra biológica, comparar el nivel del uno o más biomarcadores adicionales en la primera y/o segunda muestra con un nivel de referencia del uno o más biomarcadores adicionales e identificar a un sujeto que tiene un nivel elevado del uno o más biomarcadores adicionales en la primera y/o segunda muestra biológica en comparación con el nivel de referencia del uno o más biomarcadores adicionales como con un riesgo aumentado de la afección con que el biomarcador está asociado y/o un riesgo aumentado de un evento de VTA. En algunas realizaciones, el uno o más biomarcadores adicionales es BNP, proBNP o NT-proBNP.

En algunas realizaciones de todos los procedimientos descritos en el presente documento, donde se miden dos niveles de un biomarcador adicional, el primer y segundo nivel se comparan y la presencia de un aumento en el biomarcador del primero con el segundo nivel indica un riesgo aumentado de la afección con que está asociado el marcador.

En algunas realizaciones de cualquiera de los aspectos anteriores, el sujeto es humano.

También se proporciona en kits que contienen un anticuerpo que se une específicamente a ST2 soluble; e instrucciones para realizar cualquiera de los procedimientos descritos en el presente documento.

Por la expresión "evento de taquiarritmia ventricular" o "VTA" se entiende una afección médica que se caracteriza por un ritmo cardíaco aumentado anómalo. En algunas realizaciones, el ritmo cardíaco aumentado anómalo se origina en uno de los ventrículos del corazón. Los ejemplos no limitantes de eventos de VTA incluyen taquicardia ventricular (por ejemplo, taquicardia ventricular potencialmente mortal), fibrilación ventricular (por ejemplo, fibrilación ventricular potencialmente mortal) y aleteo ventricular (por ejemplo, aleteo ventricular potencialmente mortal).

Por la expresión "dispositivo cardíaco implantado" o "dispositivo cardíaco" se entiende un dispositivo médico usado para tratar a sujetos que tienen arritmia, por ejemplo, que están en riesgo de muerte cardíaca súbita. Los dispositivos cardíacos implantados incluyen dispositivos de tratamiento de resincronización cardíaca (CRT), dispositivos desfibriladores cardioversores implantables (ICD) y dispositivos desfibriladores de tratamiento de resincronización cardíaca (CRT-D).

Por la expresión "dispositivo desfibrilador cardíaco implantado" o "dispositivo ICD" se entiende un pequeño dispositivo médico que genera impulsos eléctricos que se implanta en sujetos que se ha determinado que están en riesgo de tener un futuro evento de VTA. Un ICD se programa para detectar la aparición de un evento de VTA y estabilizar o reiniciar el ritmo cardíaco del sujeto, por ejemplo, mediante electroestimulación antitaquicardia (ATP) o suministrando un impulso eléctrico al sujeto, por ejemplo, aplicando una descarga eléctrica al corazón cuando está latiendo demasiado rápido para evitar el paro cardíaco.

Por la expresión "dispositivo de tratamiento de resincronización cardíaca" o "dispositivo CRT" se entiende un pequeño dispositivo médico de electroestimulación biventricular eléctrico con al menos un cable (por ejemplo, tres cables a la aurícula derecha, el ventrículo derecho y el ventrículo izquierdo) que sincroniza el bombeo del corazón, que se implanta en sujetos que se ha determinado que están en riesgo de tener un futuro evento de VTA. Estos marcapasos ayudan a que un latido del corazón muy lento lo haga más regularmente.

Por la expresión "dispositivo desfibrilador de tratamiento de resincronización cardíaca (CRT-D)" se entiende un dispositivo que funciona como un dispositivo de CRT y también como un dispositivo ICD.

Por la expresión "ST2 soluble" se entiende una proteína soluble que contiene una secuencia al menos un 90 % idéntica (por ejemplo, al menos un 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica) con el número de acceso al NCBI NP_003847.2 (SEQ ID NO: 1) o que contiene una secuencia al menos un 90 % idéntica (por ejemplo, al menos un 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica) con los aminoácidos 19-328 de la SEQ ID NO: 1 o un ácido nucleico que contiene una secuencia al menos un 90 % idéntica (por ejemplo, al menos un 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica) con el número de acceso al NCBI NM_003856.2 o que contiene una secuencia al menos un 90 % idéntica (por ejemplo, al menos un 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica) con los nucleótidos 285 a 1214 del número de acceso al NCBI NM_003856.2.

Por el término "elevado" o "elevación" se entiende una diferencia, por ejemplo, un aumento estadísticamente significativo o detectable en un nivel determinado o medido (por ejemplo, un nivel de proteína ST2 soluble humana) en comparación con un nivel de referencia (por ejemplo, un nivel de ST2 soluble humana en un sujeto que no tiene una enfermedad, un sujeto que no presenta dos o más síntomas de una enfermedad o un sujeto no identificado como en riesgo de desarrollar una enfermedad, o un nivel umbral de ST2 soluble humana). En algunas realizaciones, la referencia es un nivel umbral, y cualquier nivel por encima de ese se considera "elevado". Se describen niveles de referencia adicionales de ST2 soluble humana en el presente documento y se conocen en la técnica.

Como se usa en el presente documento, una "muestra biológica" incluye uno o más de sangre, suero, plasma, orina y tejido corporal. En general, una muestra biológica es una muestra que contiene suero, sangre o plasma.

Por la expresión "instalación de cuidados sanitarios" se entiende una ubicación donde un sujeto puede recibir cuidados médicos o tratamiento por parte de un profesional sanitario (por ejemplo, una enfermera, un médico o un asistente médico). Los ejemplos no limitantes de instalaciones de cuidados sanitarios incluyen hospitales, clínicas, centros quirúrgicos e instalaciones de cuidados asistidos (por ejemplo, residencia de ancianos).

Por la expresión "nivel de referencia" se entiende un nivel umbral o un nivel en un sujeto de control o población de pacientes de control. Un nivel de referencia dependerá del ensayo realizado y puede determinarse por un experto en la materia. Un nivel de referencia puede ser un nivel basal o un nivel en el mismo paciente medido en un punto previo en el tiempo. En algunas realizaciones, un nivel de referencia es un nivel de ST2 soluble en un sujeto de control que no tiene un trastorno cardiovascular (por ejemplo, arritmia, cardiomiopatía, arteriopatía coronaria, infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca). En algunas realizaciones, un nivel de referencia es un nivel de ST2 soluble en un sujeto sano. Se conocen ejemplos adicionales de niveles de referencia de ST2 soluble en la técnica y se describen en el presente documento.

En algunas realizaciones, se determina una relación de dos niveles de ST2 soluble en un sujeto y se compara con una relación de referencia (por ejemplo, una relación de niveles de ST2 soluble medidos en un sujeto de control (por ejemplo, cualquiera de los sujetos de control descritos en el presente documento o el mismo sujeto en puntos temporales previos). Se conocen ejemplos adicionales de relaciones de referencia de ST2 soluble en la técnica y se describen en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, un "sujeto" es un mamífero, por ejemplo, un ser humano. En todas las realizaciones, pueden usarse ácidos nucleicos humanos, polipéptidos humanos y sujetos humanos.

Por la expresión "sujeto sano" se entiende un sujeto que no ha tenido un evento de VTA o no está en riesgo de tener un evento de VTA (por ejemplo, cualquiera de los eventos de VTA descritos en el presente documento). Por ejemplo, un sujeto sano no ha tenido un evento de VTA, no está en riesgo de tener un evento de VTA y no ha experimentado dos o más (por ejemplo, dos, tres, cuatro o cinco) síntomas de un evento de VTA. En algunas realizaciones, un sujeto sano no ha tenido un evento de VTA, no está en riesgo de tener un evento de VTA y no presenta dos o más síntomas de un estado patológico.

Por la expresión "estado patológico" se entiende la manifestación de uno o más (por ejemplo, al menos dos, tres,

cuatro o cinco) síntomas en un sujeto que indican una disminución anómala en la viabilidad y/o una disminución anómala/mal funcionamiento de una actividad biológica de uno o más (por ejemplo, al menos dos, tres, cuatro o cinco) tejidos en el organismo del sujeto. Los ejemplos no limitantes de estados patológicos en un sujeto incluyen una enfermedad cardíaca (por ejemplo, arritmia, insuficiencia cardíaca, ataque cardíaco, arteriopatía coronaria, enfermedad cardiovascular, síndrome coronario agudo y angina), inflamación, apoplejía, insuficiencia renal, obesidad, colesterol alto y dislipidemia.

Por la expresión "síntomas físicos asociados con un estado patológico" se entiende el uno o más (por ejemplo, al menos dos, tres o cuatro) síntomas que se manifiestan por un sujeto que tiene un estado patológico particular. Los síntomas físicos asociados con varios estados patológicos son conocidos en la técnica por parte de los profesionales médicos sanitarios (por ejemplo, médicos). Los ejemplos no limitantes de síntomas físicos asociados con una enfermedad cardíaca (por ejemplo, arritmia, insuficiencia cardíaca, arteriopatía coronaria, enfermedad cardiovascular, síndrome coronario agudo y angina) incluyen falta de aliento, palpitaciones del corazón, ritmo cardíaco aumentado, debilidad, mareos, náuseas, sudoración, malestar o presión en el pecho, dolor torácico, dolor en el brazo, saciedad crónica, indigestión, sudoración, sibilancias, apnea del sueño y ansiedad.

Salvo que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que el comprendido habitualmente por un experto en la materia a la que pertenece esta invención. Los procedimientos y materiales se describen en el presente documento para su uso en la presente invención; también pueden usarse otros procedimientos y materiales adecuados conocidos en la técnica. Los materiales, procedimientos y ejemplos son únicamente ilustrativos y no pretenden ser limitantes. En caso de conflicto, prevalecerá la presente memoria descriptiva, incluyendo las definiciones.

Los detalles de una o más realizaciones de la invención se exponen en los dibujos adjuntos y la descripción siguiente. Otras características, objetos y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la descripción y los dibujos, y a partir de las reivindicaciones.

Descripción de los dibujos

La figura 1 es un esquema que muestra el diseño del estudio clínico MADIT-CRT.
 La figura 2 es un gráfico que muestra los niveles basales de ST2 soluble en diferentes subgrupos de pacientes que participan en el estudio clínico MADIT-CRT.
 La figura 3 es un gráfico del logaritmo natural de los niveles de ST2 soluble determinados al inicio y a los 12 meses en pacientes que han recibido ICD (círculos) o CRT (cuadrados).
 La figura 4 muestra dos curvas de supervivencia de Kaplan-Meier que muestran la tasa de eventos de VTA a lo largo del tiempo para sujetos que tienen menos de < 7,1 % de cambio en los niveles de ST2 soluble, y sujetos que tienen más de o igual a un 7,1 % de cambio en los niveles de ST2 soluble.
 La figura 5 muestra curvas de Kaplan-Meier de mortalidad por cualquier causa o insuficiencia cardíaca para sujetos que tienen: niveles de ST2 soluble menores de o iguales a 35 ng/ml y BNP menor de o igual a 72 pg/ml; niveles de ST2 soluble menores de o iguales a 35 ng/ml y BNP de más de 72 pg/ml; niveles de ST2 soluble mayores de 35 ng/ml y BNP de menos de o igual a 72 pg/ml; y niveles de ST2 soluble mayores de 35 ng/ml y BNP de más de 72 pg/ml.

Descripción detallada

Como se describe en el presente documento, los sujetos que tienen un nivel elevado de ST2 soluble o un aumento en ST2 soluble a lo largo del tiempo tienen un riesgo aumentado de tener un evento de taquiarritmia ventricular (VTA). Por tanto, en el presente documento se proporcionan procedimientos para seleccionar un tratamiento para o para tratar a un sujeto, que incluyen determinar un nivel de ST2 soluble en una muestra biológica de un sujeto, comparar el nivel de ST2 soluble en la muestra biológica con un nivel de referencia de ST2 soluble y seleccionar, implantar, reemplazar o reprogramar un dispositivo cardíaco implantado, por ejemplo, un dispositivo ICD, CRT o CRT-D, para un sujeto que tiene un nivel elevado de ST2 soluble en la muestra biológica en comparación con el nivel de referencia de ST2 soluble. También se proporcionan procedimientos para seleccionar a un sujeto para su participación en, o estratificar sujetos en, un estudio clínico de un tratamiento para reducir el riesgo de un evento de VTA, y procedimientos de evaluación del riesgo de un evento de VTA en un sujeto, que incluyen determinar un nivel de ST2 soluble en una muestra biológica de un sujeto. También se proporcionan kits que contienen al menos un anticuerpo que se une específicamente a ST2 soluble para su uso en los procedimientos descritos en el presente documento, y opcionalmente instrucciones para realizar cualquiera de los procedimientos descritos en el presente documento.

ST2

El gen de ST2, también conocido como receptor de interleucina 1 de tipo 1 (IL1RL1) es un miembro de la familia de receptores de interleucina-1, cuyo producto proteínico existe tanto como una forma transmembranaria, así como un receptor soluble que es detectable en suero (Kieser y col., FEBS Lett. 372(2-3):189-93 (1995); Kumar y col., J. Biol. Chem. 270(46):27905-13 (1995); Yanagisawa y col., FEBS Lett. 302(1):51-3 (1992); Kuroiwa y col., Hybridoma 19(2):151-9 (2000)). ST2 se describió recientemente regulado por aumento notablemente en un modelo

experimental de insuficiencia cardíaca (Weinberg y col., *Circulation* 106(23):2961-6 (2002)) y los resultados preliminares sugieren que las concentraciones de ST2 pueden elevarse en aquellos con insuficiencia cardíaca grave crónica (Weinberg y col., *Circulation* 107(5):721-6 (2003)), así como en sujetos con infarto de miocardio agudo (MI) (Shimpo y col., *Circulation* 109(18):2186-90 (2004)). Se cree que la forma transmembranaria de ST2 desempeña una función en la modulación de las respuestas de linfocitos T auxiliares de tipo 2 (Lohning y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 95(12):6930-6935 (1998); Schmitz y col., *Immunity* 23(5):479-90 (2005)) y puede desempeñar una función en el desarrollo de tolerancia en estados de inflamación grave o crónica (Brint y col., *Nat. Immunol.* 5(4):373-9 (2004)), mientras que la forma soluble de ST2 está regulada por aumento en fibroblastos estimulados por crecimiento (Yanagisawa y col., 1992, *supra*). Los datos experimentales sugieren que el gen de ST2 está regulado por aumento notablemente en estados de estiramiento de miocitos (Weinberg y col., 2002, *supra*) de una manera análoga a la inducción del gen de BNP (Bruneau y col., *Cardiovasc. Res.* 28(10):1519-25 (1994)).

Tominaga, *FEBS Lett.* 258:301-304 (1989) aislaron genes murinos que se expresaban específicamente por estimulación del crecimiento en células BALB/c-3T3; llamaron a uno de estos genes *St2* (para *Gen 2* expresado por estimulación del crecimiento). El gen *St2* codifica dos productos proteínicos: ST2 (IL1RL1), que es una forma secretada soluble; y ST2L, una forma de receptor transmembranario que es muy similar a los receptores de interleucina-1. El Comité de Nomenclatura HUGO de denominó al homólogo humano de ST2, cuya clonación se descubrió en Tominaga y col., *Biochim. Biophys. Acta.* 1171:215-218 (1992), receptor de interleucina 1 de tipo 1 (IL1RL1). Los dos términos se usan indistintamente en el presente documento.

La secuencia de ARNm de la isoforma soluble más corta de ST2 humano puede encontrarse en el número de acceso de GenBank NM_003856.2, y la secuencia polipeptídica está en el número de acceso a GenBank NP_003847.2 (SEQ ID NO: 1; mostrado a continuación). La secuencia de ARNm para la forma más larga de ST2 humano está en el número de acceso a GenBank NM_016232.4; y la secuencia polipeptídica está en el número de acceso a GenBank NP_057316.3. hay información adicional disponible en las bases de datos públicas en GeneID: 9173, MIM ID n.º 601203 y UniGene n.º Hs.66. En general, en los procedimientos descritos en el presente documento, se mide la forma soluble del polipéptido ST2. Los ejemplos no limitantes de la proteína ST2 soluble incluyen proteínas que contienen una secuencia al menos un 90 % idéntica (por ejemplo, al menos un 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica) a la secuencia de la SEQ ID NO: 1. Los ejemplos no limitantes de ácidos nucleicos de ST2 soluble incluyen ácidos nucleicos que contienen una secuencia al menos un 90 % idéntica (por ejemplo, al menos un 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica) a la secuencia del número de acceso a NCBI NM_003856.2.

Proteína ST2 soluble humana (SEQ ID NO: 1)

```

1   mgfwilailt ilmystaakf skqswglene alivrcprqg kpsytvdwyy sqtnksipt
61  ernrvfasgq llkflpaava dsgiytcivr sptfnrtgya nvtiykkqsd cnvpydylmys
121 tvsgseknsk iycptidlyn wtaplewfkncqalqgsryr ahksflvidn vmtedagdyt
181 ckfihnenga nysvtatrsf tvkdeggfsl fpvigapaqn eikeveigkn anltsacfg
241 kgtqflaavl wqlngtkitd fgepriqqee gqnqsfngl acldmvlria dvkeedlllq
301 ydclalnlhg lrrhtvrlsr knpskecf

```

Se conocen en la técnica procedimientos para detectar y medir ST2 soluble, por ejemplo, como se describe en las publicaciones de solicitud de patente de Estados Unidos n.º 2003/0124624, 2004/0048286 y 2005/0130136. En algunas realizaciones, los procedimientos incluyen determinar la identidad de la secuencia de nucleótidos en RefSNP ID: rs1041973.

También hay disponibles en el mercado kits para medir el polipéptido ST2 soluble, por ejemplo, el kit de ELISA de ST2 fabricado por Medical & Biological Laboratories Co., Ltd. (MBL International Corp., Woburn, MA), n.º 7638, y el ensayo de ST2 Presage®, Critical Care Diagnostics, San Diego, CA. Además, se describen dispositivos para medir ST2 soluble y otros biomarcadores en la publicación de patente de Estados Unidos n.º 2005/0250156. Los niveles de proteína ST2 soluble también pueden medirse usando los anticuerpos producidos por el hibridoma depositado en la American Type Culture Collection y denominados por la Designación de Depósito de Patente PTA-10432, y aquellos anticuerpos descritos en la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos n.º 2011/0256635 y el documento WO 2011/127412.

En algunas realizaciones, el nivel de ST2 soluble se determina más de una vez; en algunas realizaciones, puede usarse la medición más alta. En realizaciones donde el nivel de ST2 soluble se determina más de una vez, puede usarse el nivel más alto, o puede determinarse y usarse el cambio en los niveles (por ejemplo, una relación de dos niveles de ST2).

También pueden determinarse niveles de ST2 soluble múltiples veces para evaluar la respuesta de un sujeto a un tratamiento para reducir el riesgo de un evento de VTA (por ejemplo, un CRT o ICD). Por ejemplo, un nivel de ST2

soluble tomado después del implante de un ICD o CRT puede compararse con niveles de ST2 soluble antes del implante de un ICD o CRT, por ejemplo, un nivel basal. El cambio en los niveles de ST2 soluble indicaría si el implante de un ICD o CRT fue eficaz; por ejemplo, una reducción en el nivel de ST2 soluble a lo largo del tiempo indicaría que el implante de un ICD o CRT fue eficaz. Otros procedimientos ejemplares que incluyen determinar un nivel de ST2 soluble (por ejemplo, uno o más niveles de ST2 soluble) se describen en el presente documento.

Niveles de referencia de ST2

Una vez se ha determinado un nivel de ST2 soluble en una muestra biológica de un sujeto, el nivel puede compararse con un nivel de referencia (por ejemplo, cualquiera de los niveles de referencia descritos en el presente documento o conocidos en la técnica). En algunas realizaciones, por ejemplo, cuando el nivel de ST2 soluble se determina usando un ELISA, el nivel de referencia puede representar un nivel umbral, por encima del cual el sujeto se identifica con un riesgo aumentado de un evento de VTA (y opcionalmente se selecciona para implante con un dispositivo cardíaco implantado, por ejemplo, un dispositivo ICD, CRT o CRT-D, o se selecciona para su participación en un estudio clínico de un tratamiento para la prevención o reducción del riesgo de un evento de VTA). El nivel de referencia elegido puede depender de la metodología (por ejemplo, el anticuerpo o kit de ELISA particular) usada para medir los niveles de ST2 soluble. Los niveles de referencia de ST2 soluble son conocidos en la técnica y pueden determinarse fácilmente por un experto en la materia.

Los niveles umbral no limitantes de ST2 soluble pueden representar un nivel, por ejemplo, una mediana, cuartil, tercil u otro nivel de corte, de ST2 soluble en poblaciones de pacientes particulares, por ejemplo, sujetos con un IMC de menos de 25, sujetos con función renal normal, sujetos sin cardiopatía (por ejemplo, cualquiera de las cardiopatías descritas en el presente documento) y hombres, mujeres o niños sanos (por ejemplo, no diagnosticados con enfermedad, que tienen un bajo riesgo de desarrollar enfermedad y que no presentan dos o más síntomas de una enfermedad). Por ejemplo, un valor umbral para ST2 soluble puede estar dentro del intervalo de aproximadamente 1,0 a 10 ng/ml, de 5,0 ng/ml a 10 ng/ml, de aproximadamente 10,0 ng/ml a 20,0 ng/ml, de aproximadamente 10,0 ng/ml a 15,0 ng/ml, de aproximadamente 15,0 ng/ml a 20,0 ng/ml, de aproximadamente 20,0 ng/ml a 40 ng/ml, de aproximadamente 20 ng/ml a 30 ng/ml, de aproximadamente 20 ng/ml a 25 ng/ml, de aproximadamente 25 ng/ml a 30 ng/ml, de aproximadamente 30 ng/ml a aproximadamente 40 ng/ml, de aproximadamente 30 ng/ml a 35 ng/ml, de aproximadamente 35 ng/ml a 40 ng/ml, de aproximadamente 40 ng/ml a aproximadamente 60 ng/ml, de aproximadamente 40 ng/ml a aproximadamente 50 ng/ml y de aproximadamente 50 ng/ml a aproximadamente 60 ng/ml. Los valores umbral adicionales para ST2 soluble pueden estar dentro del intervalo de aproximadamente 10 pg/ml a aproximadamente 50 pg/ml, de aproximadamente 15 pg/ml a aproximadamente 45 pg/ml, de aproximadamente 15 pg/ml a aproximadamente 40 pg/ml, de aproximadamente 20 pg/ml a aproximadamente 45 pg/ml, de aproximadamente 25 pg/ml a aproximadamente 45 pg/ml, de aproximadamente 30 pg/ml a aproximadamente 40 pg/ml o de aproximadamente 35 pg/ml.

En algunas realizaciones el valor umbral para ST2 soluble en hombres y mujeres puede ser cualquier valor enumerado en la tabla 1. Por ejemplo, el valor umbral de ST2 soluble en hombres puede estar entre 17,0 ng/ml a 19,0 ng/ml, de 19,0 ng/ml a 21,0 ng/ml, de 21,0 ng/ml a 23,0 ng/ml, de 23,0 ng/ml a 25,0 ng/ml, de 25,0 ng/ml a 27,0 ng/ml, de 27,0 ng/ml a 29,0 ng/ml, de 29,0 ng/ml a 31,0 ng/ml, de 31,0 ng/ml a 33,0 ng/ml, de 33,0 ng/ml a 35,0 ng/ml, de 35,0 ng/ml a 37,0 ng/ml, de 37,0 ng/ml a 39,0 ng/ml, de 39,0 ng/ml a 41,0 ng/ml, de 41,0 ng/ml a 43,0 ng/ml, de 43,0 ng/ml a 45,0 ng/ml, de 45,0 ng/ml a 47,0 ng/ml, de 47,0 ng/ml a 49,0 ng/ml y de 49,0 ng/ml a 51,0 ng/ml. Valores umbral ejemplares de ST2 soluble en mujeres pueden ser de 12,0 ng/ml a 14,0 ng/ml, de 14,0 ng/ml a 16,0 ng/ml, de 16,0 ng/ml a 18,0 ng/ml, de 18,0 ng/ml a 20,0 ng/ml, de 20,0 ng/ml a 22,0 ng/ml, de 22,0 ng/ml a 24,0 ng/ml, de 24,0 ng/ml a 26,0 ng/ml, de 26,0 ng/ml a 28,0 ng/ml, de 28,0 ng/ml a 30,0 ng/ml, de 30,0 ng/ml a 32,0 ng/ml, de 32,0 ng/ml a 34,0 ng/ml, de 34,0 ng/ml a 36,0 ng/ml, de 36,0 ng/ml a 38,0 ng/ml y de 38,0 ng/ml a 40,0 ng/ml.

Tabla 1. Concentraciones de ST2 en suero en hombres y mujeres

Percentiles	ST2 (ng/ml)		
	Combinado	Hombres	Mujeres
2,5	8,0	8,6	7,3
25	14,5	17,6	12,4
50	18,8	23,6	16,2
75	25,3	30,6	19,9
90	34,3	37,2	23,7
95	37,9	45,4	29,0
97,5	45,6	48,5	33,1
99	50,2	52,7	39,9

Como se indica anteriormente, un nivel umbral de ST2 soluble puede variar dependiendo de la metodología usada para medir los niveles de ST2 soluble. Por ejemplo, si se usa un anticuerpo producido por el hibridoma depositado en la American Type Culture Collection, denominado por la Designación de Depósito de Patente PTA-10432, para determinar un nivel de ST2 soluble, los valores umbral no limitantes de ST2 soluble pueden incluir: por debajo de 20 ng/ml, de 5 ng/ml a 15 ng/ml, de 5,0 ng/ml a 10 ng/ml, de 10 ng/ml a 20 ng/ml, de 10 ng/ml a 15 ng/ml, de

14,5 ng/ml a 25,3 ng/ml, de 15 ng/ml a 25 ng/ml, de 15 ng/ml a 20 ng/ml, de 18,0 ng/ml a 20,0 ng/ml, de 18,1 ng/ml a 19,9 ng/ml, de 20 ng/ml a 30 ng/ml, de 20 ng/ml a 25 ng/ml, de 25 ng/ml a 35 ng/ml, de 25 ng/ml a 30 ng/ml, de 30 ng/ml a 40 ng/ml, de 30 ng/ml a 35 ng/ml, de 35 ng/ml a 45 ng/ml, de 35 ng/ml a 40 ng/ml y de 40 ng/ml a 45 ng/ml. Valores de referencia de ST2 soluble adicionales que pueden usarse, cuando se usa el anticuerpo producido por el hibridoma denominado PTA-10432 para determinar un nivel de ST2 soluble, incluyen: para mujeres, de 12,4 ng/ml a 19,9 ng/ml, de 12,0 ng/ml a 20 ng/ml, de 15,3 ng/ml a 17,4 ng/ml, de 15,0 a 17,0 ng/ml, por debajo de 20 ng/ml y por debajo de 18 ng/ml; y para hombres, menos de 31,0 ng/ml, menos de 26,0 ng/ml, de 17,6 ng/ml a 30,6 ng/ml, de 17,0 ng/ml a 30,0 ng/ml, de 21,3 ng/ml a 25,1 ng/ml y de 21,0 ng/ml a 25,0 ng/ml. Valores umbral no limitantes adicionales que pueden usarse, cuando se mide un nivel de ST2 soluble usando el anticuerpo producido por el hibridoma denominado PTA-10432, incluyen: 10 ng/ml, 11 ng/ml, 12 ng/ml, 13 ng/ml, 14 ng/ml, 15 ng/ml, 16 ng/ml, 17 ng/ml, 18 ng/ml, 19 ng/ml, 20 ng/ml, 21 ng/ml, 22 ng/ml, 23 ng/ml, 24 ng/ml, 25 ng/ml, 26 ng/ml, 27 ng/ml, 28 ng/ml, 29 ng/ml, 30 ng/ml o 31 ng/ml.

En ejemplos no limitantes adicionales, cuando se mide un nivel de ST2 soluble usando el kit de ELISA de ST2 (MBL International Corp., Woburn, MA), los niveles umbral de ST2 soluble incluyen: de 0,1 ng/ml a 0,6 ng/ml, de 0,2 ng/ml a 0,6 ng/ml, de 0,2 ng/ml a 0,5 ng/ml, de 0,3 ng/ml a 0,5 ng/ml, de 0,2 ng/ml a 0,3 ng/ml, de 0,3 ng/ml a 0,4 ng/ml y de 0,4 ng/ml a 0,5 ng/ml. Valores umbral no limitantes adicionales que pueden usarse, cuando se usa el kit de ELISA de ST2 (MBL International Corp.) para medir un nivel de ST2 soluble, incluyen: 0,17 ng/ml, 0,18 ng/ml, 0,19 ng/ml, 0,20 ng/ml, 0,21 ng/ml, 0,22 ng/ml, 0,23 ng/ml, 0,24 ng/ml, 0,25 ng/ml, 0,26 ng/ml, 0,27 ng/ml, 0,28 ng/ml o 0,29 ng/ml de sangre, suero o plasma.

En algunas realizaciones, el nivel de referencia de ST2 soluble es un nivel de ST2 soluble presente en un sujeto sano (por ejemplo, un sujeto que no tiene una enfermedad (por ejemplo, enfermedad cardiovascular), no se ha diagnosticado con una enfermedad y/o no presenta dos o más (por ejemplo, dos, tres, cuatro o cinco) síntomas de un estado patológico). En algunas realizaciones, un nivel de referencia de ST2 soluble es un nivel de ST2 soluble del mismo sujeto en un punto previo en el tiempo. En algunas realizaciones, el nivel de referencia de ST2 soluble es un nivel de ST2 soluble de un sujeto que no tiene una cardiopatía, no se ha diagnosticado con una cardiopatía y/o no tiene dos o más síntomas asociados con una cardiopatía (por ejemplo, cualquiera de las cardiopatías descritas en el presente documento o conocidas en la técnica, por ejemplo, arritmia, insuficiencia cardíaca, ataque cardíaco, arteriopatía coronaria, enfermedad cardiovascular, síndrome coronario agudo y angina). En algunas realizaciones, el nivel de referencia de ST2 soluble es un nivel de ST2 soluble de un sujeto que no se ha diagnosticado con una cardiopatía y no está en riesgo de desarrollar una cardiopatía (por ejemplo, arritmia, insuficiencia cardíaca, ataque cardíaco, arteriopatía coronaria, enfermedad cardiovascular, síndrome coronario agudo y angina). En algunas realizaciones, el sujeto de control no se ha diagnosticado con una cardiopatía, no está en riesgo de desarrollar una cardiopatía, tiene un índice de masa corporal de menos de 25 y tiene un perfil de colesterol (colesterol total, lipoproteína de alta densidad y/o lipoproteína de baja densidad) y triglicéridos dentro de un intervalo normal.

En algunas realizaciones, la relación de dos niveles de ST2 soluble en un sujeto se compara con una relación de referencia de niveles de ST2 soluble. En algunas realizaciones, la relación de referencia de niveles de ST2 soluble puede ser una relación umbral (por ejemplo, una relación de referencia de ST2 soluble de 1,00, 1,01, 1,02, 1,03, 1,04, 1,05, 1,06, 1,07, 1,071, 1,08, 1,09 o 1,10). En algunas realizaciones, la relación de referencia de ST2 soluble es una relación de dos niveles de ST2 soluble medida en un sujeto de control (por ejemplo, cualquiera de los sujetos de control descritos en el presente documento o el mismo sujeto). Por ejemplo, una relación de referencia puede ser una relación los niveles de ST2 soluble recogidos en dos puntos temporales diferentes en un sujeto sano (por ejemplo, un sujeto que no tiene una enfermedad (por ejemplo, cualquiera de las cardiopatías descritas en el presente documento), no se ha diagnosticado con una enfermedad y/o no presenta dos o más (por ejemplo, dos, tres, cuatro o cinco) síntomas de un estado patológico). En algunas realizaciones, una relación de referencia de ST2 soluble es una relación de niveles de ST2 soluble del mismo sujeto en un punto previo en el tiempo. En algunas realizaciones, la relación de referencia de ST2 soluble es una relación de niveles de ST2 soluble de un sujeto que no tiene una cardiopatía, no se ha diagnosticado con una cardiopatía y/o no tiene dos o más síntomas asociados con una cardiopatía (por ejemplo, arritmia, insuficiencia cardíaca, ataque cardíaco, arteriopatía coronaria, enfermedad cardiovascular, síndrome coronario agudo y angina), inflamación, apoplejía, insuficiencia renal, obesidad, colesterol alto y dislipidemia. En algunas realizaciones, la relación de referencia de ST2 soluble es una relación de niveles de ST2 soluble de un sujeto que no se ha diagnosticado con una cardiopatía y no está en riesgo de desarrollar una cardiopatía (por ejemplo, arritmia, insuficiencia cardíaca, ataque cardíaco, arteriopatía coronaria, enfermedad cardiovascular, síndrome coronario agudo y angina). En algunas realizaciones, la relación de referencia de ST2 soluble es una relación de niveles de ST2 soluble de un sujeto que no se ha diagnosticado con una cardiopatía, inflamación, apoplejía, insuficiencia renal, obesidad, colesterol alto y dislipidemia.

Marcadores adicionales

Algunas realizaciones de todos los procedimientos descritos en el presente documento, pueden incluir además determinar el nivel de uno o más (por ejemplo, al menos dos, tres, cuatro o cuatro) marcadores adicionales en una muestra biológica del sujeto, para proporcionar información adicional respecto al riesgo de una VTA (véase, por ejemplo, Scott y col., Europace. 13(10):1419-27 (2011) y referencias citadas en el mismo). Los marcadores adicionales pueden seleccionarse del grupo de: proANP, NT-proANP, ANP proBNP, NT-proBNP, BNP, troponina, CRP, creatinina, nitrógeno de urea en sangre (BUN), galectina, enzimas de función hepática, albúmina, endotelina-1

y endotoxina bacteriana. El uno o más marcadores adicionales pueden medirse en cualquiera de las muestras biológicas del presente documento. La presencia de un nivel elevado (por ejemplo al menos un 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 100 %, 110 %, 120 %, 130 %, 140 %, 150 %, 160 %, 170 %, 180 %, 190 %, 200 %, 210 %, 220 %, 230 %, 240 %, 250 %, 260 %, 270 %, 280 %, 290 % o 300 %) de uno o más (por ejemplo, al menos dos, tres o cuatro) de proANP, NT-proANP, ANP, proBNP, NT-proBNP, BNP, troponina, CRP, creatinina, nitrógeno de urea en sangre (BUN), galectina, enzimas de función hepática, albúmina, endotelina-1 y endotoxina bacteriana en un sujeto en comparación con un nivel de referencia para cada uno de estos biomarcadores adicionales puede indicar además que el sujeto tiene un riesgo aumentado de VTA, que el sujeto debe recibir tratamiento continuado (por ejemplo, tratamiento en una base hospitalaria), que el sujeto debe recibir un ICD o CRT, que el sujeto debe seleccionarse para implante de un ICD o CRT o que el sujeto debe seleccionarse para su participación en un estudio clínico de un tratamiento para disminuir el riesgo de un evento de VTA.

En algunas realizaciones, el nivel de uno o más biomarcadores adicionales se determina más de una vez; en algunas realizaciones, puede usarse la medición más alta de un biomarcador adicional. En realizaciones donde se determina el nivel de un biomarcador adicional más de una vez, puede usarse el nivel más alto, o puede determinarse y usarse el cambio en los niveles (por ejemplo, una relación de dos niveles de un biomarcador adicional).

Los niveles de un biomarcador adicional también pueden determinarse múltiples veces para evaluar la respuesta de un sujeto a un tratamiento (por ejemplo, un dispositivo cardíaco). Por ejemplo, puede compararse un nivel de uno o más biomarcadores adicionales tomado después del implante de un dispositivo cardíaco, con niveles de uno o más biomarcadores adicionales antes del implante de un dispositivo cardíaco, por ejemplo, un nivel basal. El cambio en el nivel de uno o más biomarcadores adicionales indicaría o indicaría adicionalmente si el implante de un dispositivo cardíaco fue eficaz; por ejemplo, una reducción en el nivel de uno o más biomarcadores adicionales indicaría o indicaría adicionalmente que el implante de un dispositivo cardíaco fue eficaz. En el presente documento se describen otros procedimientos ejemplares que incluyen determinar un nivel de uno o más biomarcadores adicionales (por ejemplo, uno o más niveles de BNP, proBNP y NT-proBNP).

Una vez se ha determinado un nivel de un biomarcador adicional en una muestra biológica de un sujeto, el nivel puede compararse con un nivel de referencia del biomarcador adicional (por ejemplo, cualquiera de los niveles de referencia descritos en el presente documento o conocidos en la técnica). En algunas realizaciones, por ejemplo, cuando el nivel de un biomarcador adicional se determina usando un ELISA, el nivel de referencia puede representar un nivel umbral, por encima del cual el sujeto se identifica con un riesgo aumentado de una enfermedad asociada con el biomarcador, por ejemplo, enfermedad cardiovascular y/o un evento de VTA. Dichos sujetos, por ejemplo, pueden seleccionarse opcionalmente para implante, reprogramación o remplazo de un dispositivo cardíaco, tratarse con implante, reprogramación o remplazo de un dispositivo cardíaco o seleccionarse para su participación en o estratificarse dentro de un estudio clínico de un tratamiento para prevenir un evento de VTA. El nivel de referencia del biomarcador adicional elegido puede depender de la metodología (por ejemplo, el anticuerpo o kit de ELISA particular) usada para medir los niveles del biomarcador adicional. Los niveles de referencia de biomarcadores adicionales son conocidos en la técnica y pueden determinarse fácilmente por un experto en la materia.

Los niveles umbral no limitantes de biomarcadores adicionales pueden representar un nivel umbral o de corte, por ejemplo, un cuartil, tercil o mediana del nivel de un biomarcador adicional en poblaciones de pacientes particulares, por ejemplo, sujetos con un IMC de menos de 25, sujetos con función renal normal, sujetos sin cardiopatía (por ejemplo, cualquiera de las cardiopatías descritas en el presente documento), hombres, mujeres y/o niños sanos (por ejemplo, no diagnosticados con enfermedad, que tiene un bajo riesgo de desarrollar enfermedad y que no presentan dos o más síntomas de una enfermedad).

En algunas realizaciones, el nivel de referencia de un biomarcador adicional es un nivel de un biomarcador adicional presente en un sujeto sano (por ejemplo, un sujeto que no tiene una enfermedad (por ejemplo, cualquiera de las cardiopatías descritas en el presente documento), no se ha diagnosticado con una enfermedad o afección asociada con el biomarcador y/o no presenta dos o más (por ejemplo, dos, tres, cuatro o cinco) síntomas de un estado patológico o afección asociada con el biomarcador). En algunas realizaciones, un nivel de referencia de un biomarcador adicional es un nivel del biomarcador adicional del mismo sujeto en un punto previo en el tiempo. En algunas realizaciones, el nivel de referencia de un biomarcador adicional es un nivel del biomarcador adicional de un sujeto que no tiene una cardiopatía, no se ha diagnosticado con una cardiopatía y/o no tiene dos o más síntomas asociados con una cardiopatía (por ejemplo, arritmia, insuficiencia cardíaca, ataque cardíaco, arteriopatía coronaria, enfermedad cardiovascular, síndrome coronario agudo y angina), inflamación, apoplejía, insuficiencia renal, obesidad, colesterol alto o dislipidemia. En algunas realizaciones, el nivel de referencia de un biomarcador adicional es un nivel de un biomarcador adicional de un sujeto que no se ha diagnosticado con una cardiopatía y no está en riesgo de desarrollar una cardiopatía (por ejemplo, arritmia, insuficiencia cardíaca, ataque cardíaco, arteriopatía coronaria, enfermedad cardiovascular, síndrome coronario agudo y angina).

En algunas realizaciones, se determina la relación de dos niveles diferentes de un biomarcador adicional en un sujeto y se compara con una relación de referencia del biomarcador adicional. En algunas realizaciones, la relación de referencia de un biomarcador adicional puede ser una relación umbral (por ejemplo, una relación de referencia de

1,00, 1,00, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8 o 2,0). En algunas realizaciones, la relación de referencia de un biomarcador adicional es una relación de dos niveles del biomarcador adicional medidos en un sujeto de control (por ejemplo, cualquiera de los sujetos de control descritos en el presente documento o el mismo sujeto). Por ejemplo, una relación de referencia de un biomarcador adicional puede ser una relación de los niveles de un biomarcador adicional recogidos en dos puntos temporales diferentes en un sujeto sano (por ejemplo, un sujeto que no tiene una enfermedad (por ejemplo, cualquiera de las cardiopatías descritas en el presente documento), no se ha diagnosticado con una enfermedad y/o no presenta dos o más (por ejemplo, dos, tres, cuatro o cinco) síntomas de un estado patológico). En algunas realizaciones, una relación de referencia es una relación de niveles de un biomarcador adicional del mismo sujeto en un punto previo en el tiempo. En algunas realizaciones, la relación de referencia de un biomarcador adicional es una relación de los niveles de un biomarcador adicional de un sujeto que no tiene una cardiopatía, no se ha diagnosticado con una cardiopatía y/o no tiene dos o más síntomas asociados con una cardiopatía (por ejemplo, arritmia, insuficiencia cardíaca, ataque cardíaco, arteriopatía coronaria, enfermedad cardiovascular, síndrome coronario agudo y angina). En algunas realizaciones, la relación de referencia es una relación de niveles de un biomarcador adicional de un sujeto que no se ha diagnosticado con una cardiopatía y no está en riesgo de desarrollar una cardiopatía (por ejemplo, por ejemplo, arritmia, insuficiencia cardíaca, ataque cardíaco, arteriopatía coronaria, enfermedad cardiovascular, síndrome coronario agudo y angina).

Se conocen en la técnica procedimientos para determinar los niveles de estos marcadores adicionales. Están disponibles en el mercado kits para determinar estos marcadores adicionales.

Procedimientos para seleccionar un tratamiento para o para tratar a un sujeto

En el presente documento se proporcionan procedimientos de selección de un tratamiento para o de tratamiento de un sujeto, que incluyen determinar un nivel o relación de ST2 soluble en una muestra biológica de un sujeto, comparar el nivel o relación de ST2 soluble en la muestra biológica con un nivel o relación de referencia de ST2 soluble (por ejemplo, cualquiera de los niveles de referencia de ST2 soluble descritos en el presente documento) y seleccionar, implantar, reemplazar y/o reprogramar un dispositivo cardíaco implantado, por ejemplo, un dispositivo ICD o CRT, o un dispositivo de combinación CRT e ICD (es decir, CRT-D), por ejemplo, un dispositivo cardíaco fabricado por Boston Scientific, Natick, MA), para un sujeto que tiene un nivel elevado de ST2 soluble en la muestra biológica en comparación con el nivel de referencia de ST2 soluble. También se proporcionan procedimientos de selección de un tratamiento para o de tratamiento de un sujeto, que incluyen determinar un nivel de ST2 soluble en una primera muestra biológica de un sujeto en un primer punto temporal, determinar un nivel de ST2 soluble en una segunda muestra biológica obtenida del sujeto en un segundo punto temporal, comparar el nivel de ST2 soluble en la primera muestra biológica con el nivel de ST2 soluble en la segunda muestra biológica y seleccionar, implantar, reemplazar y/o reprogramar un dispositivo cardíaco implantado, por ejemplo, un dispositivo ICD, dispositivo CRT o dispositivo CRT-D, para un sujeto que tiene un nivel elevado de ST2 soluble en la segunda muestra biológica en comparación con el nivel de ST2 soluble en la segunda muestra biológica. En algunas realizaciones, el primer y segundo punto temporal están dentro de dos años (por ejemplo, dentro de 18 meses, dentro de 12 meses, dentro de 10 meses, dentro de 8 meses, dentro de 6 meses, dentro de 4 meses, dentro de 2 meses, dentro de 1 mes o dentro de 1 semana entre sí).

En algunas realizaciones, como alternativa a o además de seleccionar un dispositivo, por ejemplo, un dispositivo ICD o CRT, o un dispositivo de combinación de CRT e ICD (es decir, CRT-D), el procedimiento incluye seleccionar y/o implementar un tratamiento que incluye alterar la programación de un dispositivo ya implantado en un sujeto basándose en los niveles de ST2 o cambios en las concentraciones de ST2. La programación del dispositivo puede cambiarse para alterar la sensibilidad y/o especificidad del algoritmo de detección. Cuando los niveles de ST2 son bajos y no cambian a lo largo del tiempo o no bajan a lo largo del tiempo, hay una baja probabilidad de que se produzca una verdadera VTA, y la selección debe ser más específica y menos sensible, por ejemplo, en unos pocos puntos porcentuales. Por el contrario, en un sujeto con niveles altos de ST2 en comparación con la referencia o cuando los niveles de ST2 están aumentados, hay una alta probabilidad de que se produzca una verdadera VTA, entonces se aumenta la sensibilidad y se reduce la especificidad. Los parámetros de programación que plasman esto son:

1. Índice - Los índices de detección de VTA inferiores son más sensibles, los índices mayores más específicos.
2. Ritmo ID - Podrían hacerse variables.
3. Duración - Duraciones de detección más larga cuando la VTA verdadera es improbable.
4. Tratamiento - Preferentemente se usa electroestimulación antitaquicardia (ATP) antes de la descarga eléctrica cuando la VTA verdadera es improbable.

En sujetos que han recibido descargas eléctricas inapropiadas (es decir, cuando el dispositivo es demasiado sensible y está suministrando una descarga terapéutica cuando no hay arritmia presente), los niveles de ST2 pueden usarse para determinar si la programación debe alterarse. Por ejemplo, en un sujeto que actualmente tiene un dispositivo, si los niveles de ST2 en el sujeto están por debajo de un nivel de referencia y/o estables o bajando, entonces el dispositivo puede reprogramarse con menor sensibilidad. Si los niveles de ST2 en el sujeto están elevados por encima de un nivel de referencia y/o están aumentando (es decir, el sujeto tiene un alto riesgo o riesgo creciente de VTA), entonces el dispositivo no debe reprogramarse con menos sensibilidad; el sujeto puede necesitar exactamente aceptar algunas descargas eléctricas inapropiadas. En algunas realizaciones, el dispositivo se

reprograma en consecuencia.

Los niveles de ST2 también pueden usarse para determinar si a un sujeto se le debe reemplazar un dispositivo implantado, por ejemplo, al final de la vida de las pilas. Por ejemplo, en un sujeto que actualmente tiene un dispositivo, pero nunca ha obtenido un tratamiento (por ejemplo, nunca necesitó una descarga desde el dispositivo), los niveles de ST2 pueden usarse para determinar si el dispositivo debe reemplazarse; si los niveles de ST2 en el sujeto están por debajo de un nivel de referencia y/o están estables o están bajando, entonces el dispositivo no tiene que reemplazarse. Si los niveles de ST2 en el sujeto están elevados por encima de un nivel de referencia y/o están aumentando (es decir, el sujeto tiene un alto riesgo o riesgo creciente de VTA), entonces el dispositivo debe reemplazarse. Estos procedimientos pueden incluir además el replazo del dispositivo.

Además, los procedimientos descritos anteriormente pueden incluir la selección de un sujeto para un tratamiento, por ejemplo, priorizando los sujetos para el tratamiento cuando factores tales como el tiempo, el coste, los recursos o la disponibilidad del dispositivo hacen necesario priorizar a los sujetos. Basándose en los niveles de ST2 o cambios en los niveles de ST2, los sujetos pueden priorizarse de acuerdo con el riesgo de una VTA; niveles mayores de ST2 y/o niveles crecientes de ST2 a lo largo del tiempo están correlacionados con riesgo aumentado de VTA; estos sujetos deben priorizarse sobre aquellos con niveles de ST2 que son inferiores y/o son estables o están bajando.

Además, los procedimientos pueden incluir la selección de un dispositivo específico para un sujeto, por ejemplo, los niveles podrían usarse para determinar si un sujeto debe obtener un dispositivo que sea un CRT (es decir, CRT-P) en solitario (por ejemplo, un sujeto que tiene niveles de ST2 inferiores y, por tanto, un riesgo inferior de VTA aunque sigue siendo un riesgo elevado) o CRT más ICD (es decir, CRT-D) (por ejemplo, un sujeto que tiene niveles mayores de ST2 y, por tanto, un riesgo mayor de VTA). Los procedimientos pueden incluir la comparación de los niveles de ST2 en el sujeto con una referencia como se describe anteriormente, por ejemplo, se determina un nivel de referencia o intervalo de niveles usando procedimientos conocidos en la técnica, y el dispositivo se selecciona basándose en la presencia de un nivel de ST2 en el sujeto que está por encima de un determinado umbral, o dentro de un intervalo de niveles o por encima del intervalo. Algunas realizaciones incluyen además implantar el dispositivo seleccionado (por ejemplo, un CRT o un CRT más un ICD) en el sujeto.

En algunas realizaciones, el sujeto se ha diagnosticado con una cardiopatía (por ejemplo, arritmia, insuficiencia cardíaca, ataque cardíaco, arteriopatía coronaria, enfermedad cardiovascular, síndrome coronario agudo y angina). En algunas realizaciones, el sujeto se ha identificado con un riesgo aumentado de desarrollar una cardiopatía (por ejemplo, arritmia, insuficiencia cardíaca, ataque cardíaco, arteriopatía coronaria, enfermedad cardiovascular, síndrome coronario agudo y angina). En algunas realizaciones, el sujeto tiene insuficiencia cardíaca (por ejemplo, insuficiencia cardíaca crónica). En algunas realizaciones, el sujeto ha tenido al menos un evento de VTA. En algunas realizaciones, el sujeto puede ser mujer u hombre, y puede ser un adulto o joven (por ejemplo, un niño). Cuando el sujeto es un adulto, el sujeto puede tener, por ejemplo, entre 18 y 20 años de edad o al menos o aproximadamente 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 o al menos o aproximadamente 100 años de edad.

Algunas realizaciones incluyen además la selección de un tipo específico de dispositivo cardíaco, por ejemplo, un dispositivo ICD, dispositivo CRT o CRT-D, para un sujeto que se ha determinado que tiene un nivel elevado de ST2 soluble en comparación con el valor de referencia de ST2 soluble. Algunas realizaciones incluyen además registrar la necesidad de implante de un dispositivo cardíaco en un registro clínico del sujeto o una base de datos clínica. Algunas realizaciones de los procedimientos descritos en el presente documento incluyen implantar el dispositivo seleccionado en el sujeto. Algunas realizaciones incluyen además realizar mayor control cardíaco en un sujeto que se ha determinado que tiene un nivel elevado de ST2 soluble en comparación con un nivel de referencia de ST2 soluble (por ejemplo, periodicidad aumentada de exámenes electrocardiográficos). Algunas realizaciones incluyen además registrar la necesidad de control cardíaco aumentado en el registro clínico del sujeto o una base de datos clínica. Algunas realizaciones incluyen además realizar mayor control cardíaco en el sujeto (por ejemplo, frecuencia aumentada de visitas clínicas, inicio de control cardíaco continuo, realización de ecografía y/o realización de angioplastia). Algunas realizaciones incluyen además obtener una o más muestras biológicas del sujeto.

Los procedimientos descritos en el presente documento pueden realizarse por un profesional médico (por ejemplo, un médico, un asistente médico, una enfermera, un asistente de enfermería o un técnico de laboratorio) o profesional veterinario. Estos procedimientos pueden realizarse en un hospital, una clínica, una instalación de cuidados primarios (por ejemplo, una residencia de ancianos o centro tutelado) o un laboratorio clínico, o cualquier combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, la muestra biológica, la primera muestra biológica y/o la segunda muestra biológica son o contienen sangre, suero o plasma. En algunas realizaciones, la muestra biológica, la primera muestra biológica y/o la segunda muestra biológica se almacenan (por ejemplo, a una temperatura por debajo de 25 °C, por ejemplo, a una temperatura por debajo de 15 °C o 0 °C) durante un periodo de tiempo (por ejemplo, al menos 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 36 o 48 horas) antes de determinar el nivel de ST2 soluble y/o de determinar el nivel de uno o más biomarcadores adicionales (por ejemplo, BNP).

En algunas realizaciones, el nivel de ST2 soluble se determina usando un ensayo de inmunoadsorción enzimática

(ELISA) (por ejemplo, usando cualquiera de los kits de ELISA de ST2 soluble descritos en el presente documento o conocidos en la técnica, por ejemplo, el kit PRESAGE). En algunas realizaciones, el nivel de ST2 soluble se determina usando un anticuerpo descrito en el documento WO 2011/127412.

5 En algunas realizaciones, se miden dos o más niveles de ST2 soluble en muestras biológicas (por ejemplo, una primera y segunda muestra biológica) del sujeto. En estos ejemplos, un dispositivo cardíaco implantado, por ejemplo, un dispositivo ICD, CRT o CRT-D, se selecciona de y/o se implanta en un sujeto que tiene un nivel elevado de ST2 soluble en una muestra recogida en un punto temporal posterior (por ejemplo, un segundo punto temporal) en comparación con un nivel de ST2 soluble en una muestra recogida en un punto temporal previo (por ejemplo, un primer punto temporal). En algunas realizaciones, donde se determinan dos niveles de ST2 soluble en un sujeto, se determina una relación de los niveles de ST2 soluble en el sujeto (la relación del nivel de ST2 soluble en el segundo punto temporal en comparación con el nivel de ST2 soluble en el primer momento), la relación de ST2 soluble calculada entonces se compara con una relación de referencia de ST2 soluble (por ejemplo, cualquiera de las relaciones de referencia de ST2 soluble descritas en el presente documento), y los procedimientos incluyen además, seleccionar, implantar, reemplazar o reprogramar un dispositivo cardíaco implantado en o para un sujeto que tiene una relación elevada de ST2 en comparación con una relación de referencia (que indica un aumento en ST2 a lo largo del tiempo).

10 Algunas realizaciones incluyen además detectar un nivel de uno o más biomarcadores adicionales (por ejemplo, cualquiera de los biomarcadores adicionales descritos en el presente documento, por ejemplo, BNP, proBNP y NT-proBNP) en la muestra biológica, la primera muestra biológica y/o la segunda muestra biológica del sujeto. En estas realizaciones, un dispositivo cardíaco implantado, por ejemplo, un dispositivo ICD, CRT o CRT-D se selecciona para y/o se implanta en un sujeto que tiene una elevación en el nivel del uno o más biomarcadores adicionales en la muestra biológica, la primera muestra biológica y/o la segunda muestra biológica en comparación con un nivel de referencia del uno o más biomarcadores adicionales. En algunas realizaciones, el nivel de uno o más biomarcadores adicionales se determina tanto en la primera muestra biológica como en la segunda muestra biológica, se calcula una relación del nivel del uno o más biomarcadores adicionales presentes en la segunda muestra biológica en comparación con el nivel del uno o más biomarcadores adicionales presentes en la primera muestra biológica, se compara la relación calculada del uno o más biomarcadores adicionales con una relación de referencia del uno o más biomarcadores adicionales (por ejemplo, cualquiera de las relaciones de referencia de un biomarcador adicional descrito en el presente documento) y se selecciona un dispositivo cardíaco implantado, por ejemplo, un dispositivo ICD, CRT o CRT-D para un sujeto que tiene una elevación en la relación calculada del uno o más biomarcadores adicionales en comparación con la relación de referencia del uno o más biomarcadores adicionales.

20 Algunas realizaciones incluyen además administrar al sujeto uno o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) agentes farmacéuticos seleccionados del grupo de: nitratos, bloqueantes del canal de calcio, diuréticos, agentes trombolíticos, digitalis, agentes moduladores del sistema de renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) (por ejemplo, agentes bloqueantes beta-adrenérgicos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonista de aldosterona, inhibidores de renina y bloqueantes del receptor de angiotensina II) y agentes que reducen el colesterol (por ejemplo, una estatina).

Procedimientos para determinar el riesgo de un evento de VTA

40 También se proporcionan procedimientos de evaluación del riesgo de un evento de VTA en un sujeto, que incluyen determinar un nivel de ST2 soluble en una muestra biológica de un sujeto, comparar el nivel de ST2 soluble en la muestra biológica con un nivel de referencia de ST2 soluble e identificar un sujeto que tiene un nivel elevado de ST2 soluble en una muestra biológica en comparación con el nivel de referencia de ST2 soluble con un riesgo aumentado de un evento de VTA o identificar un sujeto que no tiene cambio significativo o un nivel disminuido de ST2 soluble en la muestra biológica en comparación con el nivel de referencia de ST2 soluble con un riesgo disminuido de un evento de VTA. En algunas realizaciones, un sujeto que tiene un nivel elevado de ST2 soluble (respecto a un nivel de referencia de ST2 soluble) tiene un riesgo aumentado (por ejemplo, un riesgo aumentado de al menos un 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 100 %, 110 %, 120 %, 130 %, 140 %, 150 %, 160 %, 170 %, 180 %, 190 % o 200 %) de un evento de VTA. En algunas realizaciones, un sujeto que no tiene cambio significativo o una disminución en el nivel de ST2 soluble en comparación con el nivel de referencia de ST2 soluble indica que tiene un riesgo disminuido (por ejemplo, un riesgo disminuido de al menos un 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 % u 80 %) de un evento de VTA.

55 También se proporcionan procedimientos de evaluación del riesgo de un evento de VTA en un sujeto, que incluyen determinar un nivel de ST2 soluble en una primera muestra biológica obtenida de un sujeto en un primer punto temporal, determinar un nivel de ST2 soluble en una segunda muestra biológica obtenida del sujeto en un segundo punto temporal, comparar el nivel de ST2 soluble en la primera muestra biológica con el nivel de ST2 soluble en la segunda muestra biológica e identificar a un sujeto que tiene un nivel elevado de ST2 soluble en la segunda muestra biológica en comparación con el nivel de ST2 soluble en la primera muestra biológica con un riesgo aumentado de un evento de VTA. En algunas realizaciones, un sujeto que tiene un nivel elevado de ST2 soluble en el segundo punto temporal respecto al nivel de ST2 soluble en el primer punto temporal tiene un riesgo aumentado (por ejemplo,

un riesgo aumento de al menos un 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 100 %, 110 %, 120 %, 130 %, 140 %, 150 %, 160 %, 170 %, 180 %, 190 % o 200 %) de un evento de VTA. En algunas realizaciones, un sujeto que no tiene cambio significativo o una disminución en el nivel de ST2 soluble en el segundo punto temporal en comparación con el nivel de ST2 soluble en el primer punto temporal tiene un riesgo disminuido (por ejemplo, un riesgo disminuido de al menos un 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 % u 80 %) de un evento de VTA. En algunas realizaciones, el evento de VTA es taquicardia ventricular, fibrilación ventricular o aleteo ventricular.

Los procedimientos anteriores pueden usarse para determinar el riesgo de evento de VTA en 2 años (por ejemplo, riesgo de un evento de VTA en 1 año, en 9 meses, en 6 meses o en 30 días del momento en que se obtuvo la muestra biológica, la primera muestra biológica o la segunda muestra biológica del sujeto).

En algunas realizaciones, el sujeto se ha diagnosticado con una cardiopatía (por ejemplo, arritmia, insuficiencia cardíaca, ataque cardíaco, arteriopatía coronaria, enfermedad cardiovascular, síndrome coronario agudo y angina). En algunas realizaciones, el sujeto se ha identificado con un riesgo aumentado de desarrollar cardiopatía (por ejemplo, arritmia, insuficiencia cardíaca, ataque cardíaco, arteriopatía coronaria, enfermedad cardiovascular, síndrome coronario agudo y angina). En algunas realizaciones, el sujeto tiene insuficiencia cardíaca (por ejemplo, insuficiencia cardíaca crónica). En algunas realizaciones, el sujeto tiene un ICD o un marcapasos implantado (por ejemplo, un dispositivo medico que proporciona CRT). En algunas realizaciones, el sujeto ha tenido al menos un evento de VTA. En algunas realizaciones, el sujeto puede ser mujer u hombre, y puede ser un adulto o joven (por ejemplo, un niño). Cuando el sujeto es un adulto, el sujeto puede tener, por ejemplo, entre 18 y 20 años de edad o al menos o aproximadamente 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 o al menos o aproximadamente 100 años de edad.

Algunas realizaciones incluyen además el implante de un ICD o realizar CRT en un sujeto identificado con un riesgo aumentado de un evento de VTA. Algunas realizaciones incluyen además actualizar o registrar el riesgo del sujeto de un evento de VTA (por ejemplo, un riesgo aumentado del sujeto de un evento de VTA) en un registro clínico o base de datos. Algunas realizaciones incluyen además realizar mayor control cardíaco en un sujeto identificado con un riesgo aumentado de un evento de VTA (por ejemplo, periodicidad aumentada de ensayo electrocardiográfico). Algunas realizaciones incluyen además registrar la necesidad de mayor control cardíaco en un registro clínico o base de datos para un sujeto identificado con un riesgo aumentado de un evento de VTA. Algunas realizaciones incluyen además informar al sujeto del autocontrol para la aparición de eventos de VTA. Algunas realizaciones de los procedimientos descritos en el presente documento incluyen realizar mayor control cardíaco en un sujeto identificado con un riesgo aumentado de un evento de VTA (por ejemplo, frecuencia aumentada de visitas clínicas, inicio de control cardíaco continuo, realización de ecografía y/o realización de angioplastia).

En algunas realizaciones, se miden dos o más niveles de ST2 soluble en muestras biológicas (por ejemplo, una primera y una segunda muestra biológica) del sujeto. En estos ejemplos, se identifica un sujeto que tiene un nivel elevado de ST2 soluble en una muestra recogida en un punto temporal posterior (por ejemplo, un segundo punto temporal) en comparación con un nivel de ST2 soluble recogido en un punto temporal previo (por ejemplo, un primer punto temporal) con un riesgo aumentado de un evento de VTA. En algunas realizaciones donde se determinan dos niveles de ST2 soluble en un sujeto, se determina una relación de los niveles de ST2 soluble en el sujeto (la relación del nivel de ST2 soluble en el segundo punto temporal en comparación con el nivel de ST2 soluble en el primer momento), la relación de ST2 soluble calculada entonces se compara con una relación de referencia de ST2 soluble (por ejemplo cualquiera de las relaciones de referencia de ST2 soluble descritas en el presente documento) y se identifica un sujeto que tiene una elevación en la relación de ST2 soluble calculada en comparación con la relación de referencia de ST2 soluble con un riesgo aumentado de un evento de VTA. En algunas realizaciones, se identifica un sujeto que no tienen diferencia significativa o una disminución en la relación de ST2 soluble calculada en comparación con la relación de referencia de ST2 soluble con un riesgo aumentado de un evento de VTA. Algunas realizaciones de los procedimientos descritos en el presente documento incluyen realizar mayor control cardíaco en un sujeto identificado con un riesgo aumentado de un evento de VTA (por ejemplo, frecuencia aumentada de visitas clínicas, inicio de control cardíaco continuo, realización de ecografía y/o realización de angioplastia). Algunas realizaciones incluyen disminuir la frecuencia del control cardíaco (por ejemplos disminuir la frecuencia de las visitas clínicas, interrumpir el control cardíaco clínico, retirar un dispositivo o disminuir la dosificación y/o frecuencia de una o más medicaciones cardiovasculares) para un sujeto identificado con un riesgo disminuido de un evento de VTA.

Algunas realizaciones incluyen además detectar un nivel de uno o más biomarcadores adicionales (por ejemplo, cualquiera de los biomarcadores adicionales descritos en el presente documento, por ejemplo, BNP, proBNP y NT-proBNP) en una muestra biológica del sujeto (por ejemplo, la muestra biológica, la primera muestra biológica y/o la segunda muestra biológica). En estas realizaciones, se identifica un sujeto que tiene una elevación en el nivel del uno o más biomarcadores adicionales en la muestra biológica, la primera muestra biológica y/o la segunda muestra biológica en comparación con un nivel de referencia del uno o más biomarcadores adicionales con un riesgo aumentado de tener un evento de VTA. En algunas realizaciones, se identifica un sujeto que tiene un cambio significativo o un nivel disminuido del uno o más biomarcadores adicionales en comparación con un nivel de referencia del uno o más biomarcadores adicionales con un riesgo bajo o disminuido de tener un evento de VTA. En algunas realizaciones, el nivel del uno o más biomarcadores adicionales se determina tanto en la primera muestra biológica como en la segunda muestra biológica, se calcula una relación del nivel del uno o más biomarcadores

adicionales presentes en la segunda muestra biológica con el nivel del uno o más biomarcadores adicionales presente en la primera muestra biológica, la relación calculada del uno o más biomarcadores adicionales se compara con una relación de referencia del uno o más biomarcadores adicionales (por ejemplo, cualquiera de las relaciones de referencia de uno o más biomarcadores adicionales descritos en la presente memoria) y se identifica un sujeto que tiene una elevación en la relación calculada del uno o más biomarcadores adicionales en comparación con la relación de referencia del uno o más biomarcadores adicionales con un riesgo aumentado de un evento de VTA. En algunas realizaciones, se identifica un sujeto que no tiene cambio significativo o una disminución en la relación calculada del uno o más biomarcadores adicionales en comparación con la relación de referencia del uno o más biomarcadores adicionales con un riesgo bajo o disminuido de un evento de VTA.

10 Procedimientos para seleccionar a un sujeto para su participación, o para estratificar a los sujetos, en un estudio clínico

También se proporcionan procedimientos de selección de un sujeto para su participación en, o de estratificación de sujetos en, un estudio clínico de un tratamiento para reducir el riesgo de un evento de VTA, que incluyen determinar un nivel de ST2 soluble en una muestra biológica de un sujeto, comparar el nivel de ST2 soluble en la muestra biológica con un nivel de referencia de ST2 soluble y seleccionar para su participación a un sujeto que tiene un nivel elevado de ST2 soluble en la muestra biológica en comparación con el nivel de referencia de ST2 soluble en un ensayo clínico de un tratamiento para reducir el riesgo de un evento de VTA, o estratificar sujetos en un ensayo clínico basándose en los niveles de ST2 (por ejemplo, basándose en terciles, cuartiles o mediana de los niveles de ST2). En algunas realizaciones, puede excluirse un sujeto de su participación en un estudio clínico de un tratamiento para reducir el riesgo de un evento de VTA si el sujeto no tiene un cambio significativo o una disminución en el nivel de ST2 soluble en la muestra biológica en comparación con el nivel de referencia de ST2 soluble (por ejemplo, cualquiera de los niveles de referencia de ST2 soluble descritos en el presente documento).

También se proporcionan procedimientos de selección de un sujeto para su participación en, o de estratificación de sujetos en, un estudio clínico para un tratamiento para reducir el riesgo de un evento de VTA, que incluyen determinar un nivel de ST2 soluble en una primera muestra biológica obtenida de un sujeto en un primer punto temporal, determinar un nivel de ST2 soluble en una segunda muestra biológica obtenida del sujeto en un segundo punto temporal, comparar el nivel de ST2 soluble en la primera muestra biológica con el nivel de ST2 soluble en la segunda muestra biológica y seleccionar a un sujeto que tiene un nivel elevado de ST2 soluble en la segunda muestra biológica en comparación con el nivel de ST2 soluble en la primera muestra biológica para su participación en un ensayo clínico de un tratamiento para reducir el riesgo de un evento de VTA, o estratificar sujetos en un ensayo clínico basándose en el cambio de los niveles de ST2 (por ejemplo, basado en terciles, cuartiles o medianas del cambio de los niveles de ST2). En algunas realizaciones, puede excluirse a un sujeto de su participación en un estudio clínico de un tratamiento para reducir el riesgo de un evento de VTA si el sujeto no tiene cambio significativo o una disminución en el nivel de ST2 soluble en el segundo punto temporal en comparación con el nivel de ST2 soluble determinado en el primer punto temporal. En algunas realizaciones, el tratamiento para reducir el riesgo de un evento de VTA es un tratamiento farmacológico (por ejemplo, administración de uno o más agentes farmacéuticos) o el implante de un dispositivo cardíaco implantado, por ejemplo, un dispositivo ICD, CRT o CRT-D.

En algunos ejemplos, el sujeto se ha diagnosticado con una cardiopatía (por ejemplo, arritmia, insuficiencia cardíaca, ataque cardíaco, arteriopatía coronaria, enfermedad cardiovascular, síndrome coronario agudo y angina). En algunas realizaciones, el sujeto se ha identificado con un riesgo aumentado de desarrollar una cardiopatía (por ejemplo, arritmia, insuficiencia cardíaca, ataque cardíaco, arteriopatía coronaria, enfermedad cardiovascular, síndrome coronario agudo y angina). En algunas realizaciones, el sujeto tiene insuficiencia cardíaca (por ejemplo, insuficiencia cardíaca crónica). En algunas realizaciones, el sujeto ha tenido al menos un evento de VTA. En algunas realizaciones, el sujeto puede ser mujer u hombre, y puede ser un adulto o joven (por ejemplo, un niño). Cuando el sujeto es un adulto, el sujeto puede tener, por ejemplo, entre 18 y 20 años de edad o al menos o aproximadamente 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 o al menos o aproximadamente 100 años de edad.

Los estudios clínicos pueden realizarse por un profesional sanitario (por ejemplo, un médico, un asistente médico, una enfermera, un flebotomista o un técnico de laboratorio) en una instalación de asistencia sanitaria (por ejemplo, un hospital, una clínica o un centro de investigación). Las muestras biológicas pueden obtenerse de sujetos que presentan uno o más (por ejemplo, al menos, dos, tres, cuatro o cinco) síntomas de un estado patológico (por ejemplo, arritmia, enfermedad cardiovascular, angina o insuficiencia cardíaca), sujetos que están admitidos en un hospital o sujetos que son asintomáticos.

En algunas realizaciones, se miden dos o más niveles de ST2 soluble en muestras biológicas (por ejemplo, una primera y segunda muestra biológica) del sujeto. En estos ejemplos, se selecciona un sujeto que tiene un nivel elevado de ST2 soluble en una muestra recogida en un punto temporal posterior (por ejemplo, un segundo punto temporal) en comparación con un nivel de ST2 soluble recogido en un punto temporal anterior (por ejemplo, un primer punto temporal) para su participación en un estudio clínico de un tratamiento para reducir el riesgo de un evento de VTA, o se estratifica basándose en el cambio en los niveles de ST2. En algunas realizaciones donde se determinan dos niveles de ST2 soluble en un sujeto, se determina una relación de los niveles de ST2 soluble en el sujeto (la relación del nivel de ST2 soluble en el segundo punto temporal en comparación con el nivel de ST2 soluble en el primer momento), la relación de ST2 soluble calculada entonces se compara con una relación de referencia de

ST2 soluble (por ejemplo, cualquiera de las relaciones de referencia de ST2 soluble descritas en el presente documento) y se selecciona un sujeto que tiene una elevación en la relación de ST2 soluble calculada en comparación con la relación de referencia de ST2 soluble para su participación en un estudio clínico de un tratamiento para reducir el riesgo de un evento de VTA. En algunas realizaciones, no se selecciona o se excluye un sujeto que no tiene diferencia significativa o una disminución en la relación de ST2 soluble calculada en comparación con la relación de referencia de ST2 soluble, de su participación en un estudio clínico para un tratamiento para reducir el riesgo de un evento de VTA.

Algunas realizaciones incluyen además detectar un nivel de uno o más biomarcadores adicionales (por ejemplo, cualquiera de los biomarcadores adicionales descritos en el presente documento, por ejemplo, BNP, proBNP y NT-proBNP) en una muestra biológica del sujeto (por ejemplo, la muestra biológica, la primera muestra biológica y/o la segunda muestra biológica). En estas realizaciones, un sujeto que tiene una elevación en el nivel del uno o más biomarcadores adicionales en la muestra biológica, la primera muestra biológica y/o la segunda muestra biológica en comparación con un nivel de referencia del uno o más biomarcadores adicionales se selecciona para su participación en un estudio clínico de un tratamiento para reducir el riesgo de un evento de VTA. En algunas realizaciones, un sujeto que no tiene cambio significativo o un nivel disminuido del uno o más biomarcadores adicionales en comparación con un nivel de referencia del uno o más biomarcadores adicionales no se selecciona o se excluye de su participación en un estudio clínico de un tratamiento para reducir el riesgo de un evento de VTA. En algunas realizaciones, el nivel de uno o más biomarcadores adicionales se determina tanto en la primera muestra biológica como en la segunda muestra biológica, se calcula una relación del nivel del uno o más biomarcadores adicionales presentes en la segunda muestra biológica en comparación con el nivel del uno o más biomarcadores adicionales presentes en la primera muestra biológica, la relación calculada del uno o más biomarcadores adicionales se compara con una relación de referencia del uno o más biomarcadores adicionales (por ejemplo, cualquiera de las relaciones de referencia de biomarcadores adicionales descritas en el presente documento) y se selecciona un sujeto que tiene una elevación en la relación calculada del uno o más biomarcadores adicionales en comparación con la relación de referencia del uno o más biomarcadores adicionales para su participación en un estudio clínico de un tratamiento para reducir el riesgo de un evento de VTA. En algunas realizaciones, un sujeto que no tiene cambio significativo o una disminución en la relación calculada del uno o más biomarcadores adicionales en comparación con la relación de referencia del uno o más biomarcadores adicionales no se selecciona o se excluye de su participación en un estudio clínico de un tratamiento para reducir el riesgo de un evento de VTA.

Los factores adicionales pueden indicar además que el sujeto debe incluirse en un estudio clínico de un tratamiento para reducir el riesgo de un evento de VTA. Los ejemplos no limitantes de estos factores adicionales incluyen: diagnóstico previo con enfermedad cardiovascular, angina, ataque cardíaco, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, inflamación o apoplejía; o presentación de uno o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) de los siguientes síntomas: falta de aliento, palpitaciones de corazón, ritmo cardíaco aumentado, debilidad, mareos, náuseas, sudoración, malestar o presión en el pecho, dolor torácico, dolor en el brazo, saciedad crónica, indigestión, sudoración, sibilancias, apnea del sueño y ansiedad. Los factores ejemplares adicionales que indican que un sujeto debe incluirse en un estudio clínico de un tratamiento para reducir el riesgo de una VTA incluyen un IMC de 25-30, un IMC de más de 30, % de LV EF reducido (por ejemplo, un <35 %); desincronización cardíaca (medida por anchura de QRS, por ejemplo, QRS >120 ms) o tratamiento continuado con uno o más (por ejemplo, al menos dos, tres, cuatro o cinco) agentes farmacéuticos seleccionados del grupo de nitratos, bloqueantes del canal de calcio, diuréticos, agentes trombolíticos, digitalis, agentes moduladores del sistema de renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) (por ejemplo, agentes bloqueantes beta-adrenérgicos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de aldosterona, inhibidores de renina y bloqueantes del receptor de angiotensina II) y agentes que reducen el colesterol (por ejemplo, una estatina).

Kits

También se proporciona kits para su uso en un procedimiento descrito en el presente documento, que contienen uno o más anticuerpos que se unen específicamente a ST2 soluble, opcionalmente reactivos para la detección y/o cuantificación de la unión de los anticuerpos a ST2 soluble en una muestra y, opcionalmente, instrucciones para usar el kit (por ejemplo, los anticuerpos del kit) para realizar uno o más procedimientos descritos en el presente documento. El anticuerpo que se une específicamente a ST2 puede ser policlonal, monoclonal o recombinante, por ejemplo, quimérico o humanizado, completamente humano, no humano, por ejemplo, murino, monoespecífico o un anticuerpo monocatenario. Cualquiera de los kits descritos en el presente documento también puede proporcionarse como un ensayo de ELISA (por ejemplo, puede incluir además uno o más anticuerpos secundarios y/o un sustrato para la detección). Por ejemplo, cualquiera de los kits descritos en el presente documento puede incluir un anticuerpo producido del hibridoma depositado en la American Type Culture Collection y denominado por la Designación de Depósito de Patente PTA-10432 o cualquiera de los anticuerpos anti ST2 ejemplares descritos en el documento WO 2011/127412 o la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos n.º 2011/0256635.

Cualquiera de los kits descritos en el presente documento también puede incluir uno o más (por ejemplo, dos, tres, cuatro o cinco) anticuerpos adicionales para uno o más (por ejemplo, dos, tres, cuatro o cinco) marcadores adicionales seleccionados del grupo de: proANP, NT-proANP, ANP, proBNP, NT-proBNP, BNP, troponina, CRP, galectina, creatinina, enzimas de función hepática, albúmina, endotelina-1, endotelina-1 y endotoxina bacteriana. Los anticuerpos para ST2, galectina, proANP, NT-proANP, ANP, proBNP, NT-proBNP, BNP, troponina, CRP, creatinina,

enzimas de función hepática, albúmina, endotelina-1 y endotoxina bacteriana están disponibles en el mercado.

La invención se describe además en el siguiente ejemplo, que no limita el alcance de la invención descrita en las reivindicaciones.

Ejemplos

5 Ejemplo 1. ST2 soluble puede usarse para evaluar el riesgo de una VTA en sujetos con insuficiencia cardíaca estable

Se realizó un conjunto de experimentos para determinar si ST2 soluble (ST2) es útil para predecir la aparición de eventos de VTA en pacientes con insuficiencia cardíaca de clase I/II estable que están recibiendo tratamiento con un ICD o CRT-D (sujetos incluidos en el ensayo de MADIT-CRT). Se muestra un esquema del diseño del estudio MADIT-CRT en la figura 1. El MADIT-CRT es el ensayo de ICD/CRT de NYHA de clase I/II aleatorizado más grande hasta la fecha. Se incluyó un total de 1820 pacientes en este estudio en 110 centros en 14 países. El tiempo de seguimiento promedio para los sujetos que participan en este estudio fue de 34,3 meses. Se usaron dispositivos disponibles en el mercado en estos estudios (Boston Scientific, Natick, MA).

En estos experimentos, se midieron los niveles de ST2 soluble y BNP al inicio y en 1 año en pacientes que participan en este subestudio de MADIT-CRT (ensayo de implante de desfibrilador automatizado multicéntrico-tratamiento de resincronización cardíaca) (N= 684 y 1197, respectivamente). Se decidió un tratamiento antiarrítmico apropiado para VTA (incluyendo taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y aleteo ventricular) por un laboratorio central. Se usaron modelos de supervivencia para evaluar el valor pronóstico de ST2 inicial y el cambio en ST2 desde la medida inicial hasta 12 meses de tiempo para VTA. Se determinaron los niveles de BNP usando un ensayo de ELISA disponible en el mercado (BAYER). Los niveles de ST2 soluble se determinaron usando un ELISA disponible en el mercado (ensayo de ST2 Presage®, Critical Care Diagnostics, San Diego, CA) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

El resultado principal a evaluar en estos estudios fue el tiempo hasta la primera aparición de tratamiento antiarrítmico apropiado para un evento de VTA. Un evento de VTA incluye taquicardia ventricular (VT), fibrilación ventricular (VF) y/o aleteo ventricular (VFL). Para los fines de estos experimentos, una VT se definió como el ritmo ventricular hasta 250 latidos/minuto, una VF se definió como un ritmo ventricular más rápido de 250 latidos/minutos con electrogramas ventriculares desorganizados, una VFL se definió como un ritmo ventricular más rápido de 250 latidos/minuto y monomórfico, y un tratamiento antiarrítmico se definió como cualquier tipo de tratamiento que se realizó, incluyendo electroestimulación antiataquicardia y descarga eléctrica cardíaca.

Los datos muestran que los niveles de ST2 iniciales eran significativamente mayores en los subgrupos de hombres, NYHA de clase I, hemibloqueo ventricular derecho, isquémico, CABG previo y MI previo (véase la figura 2, todos $P < 0,001$). También se asociaron niveles iniciales mayores con uso de amiodarona ($p = 0,024$) y estatina ($p = 0,020$), y la ausencia de uso de aldosterona al inicio ($p = 0,020$) (figura 2).

Se encontraron tendencias para riesgo aumentado de VTA con transformación logarítmica (\ln) de ST2 y \ln BNP al inicio (HR 1,6 [IC 95 % 0,99-2,6], $P=0,056$ y HR 1,11 [IC 95 % 1-1,23], $P=0,051$ respectivamente). Los niveles de ST2 soluble iniciales también fueron pronósticos de tratamiento con dispositivo para VTA (\ln (ST2): HR = 1,6 (0,99-2,6); $p = 0,058$).

Un pequeño aumento en los niveles de ST2 desde el inicio hasta 12 meses (0,06 ng/ml (IQR: -3,9-6,0 ng/ml) se debilitó por tratamiento con CRT (ICD: mediana de 1,04 veces de aumento; IQR = 0,89-1,32; CRT-D: mediana de aumento factorial de 1,02; IQR = 0,86-1,19; ensayo de Kruskal-Wallis $p=0,0365$).

El análisis multivariante demostró que la diferencia en los niveles de \ln ST2 desde el inicio hasta 12 meses era independientemente predictiva de VTA (HR 3,71 [IC 95 % 1,4-9,8]; $p=0,008$). El cambio en los niveles de ST2 soluble fue pronóstico de VTA después de 1 año ($\ln(\Delta$ ST2): HR = 3,8 (1,45-9,99); $p = 0,008$). En el 42 % de los pacientes con un aumento de ST2 de más de un 7,1 %, el riesgo de VTA aumentó en 2,25-veces (IC 95 % 1,2-4,1; $p=0,008$) (figuras 3 y 4). El cambio en ST2 permaneció predictivo incluso después de controlar cambios en BNP, LVEF, LVESV y LVEDV ($P=0,0048$).

Los niveles de ST2 soluble iniciales también fueron pronósticos de mortalidad por cualquier causa o eventos de insuficiencia cardíaca en estos sujetos (\ln (ST2): HR = 2,19 (1,45-3,33); $p < 0,001$) (terciles de ST2; $p = 0,01$) (ST2 dividido en su punto de corte tradicional de 35 ng/ml: HR = 2,2 (1,58-3,08); $p < 0,001$). El valor pronóstico de mortalidad por cualquier causa se mantiene después de controlar los factores de riesgo iniciales. ST2 soluble inicial dividido en su punto de corte tradicional (35 pg/ml) y BNP dividido en el valor de la mediana (72 pg/ml) también fueron pronóstico de mortalidad por cualquier causa o evento de insuficiencia cardíaca (figura 5; $p < 0,001$).

En conjunto, los datos muestran que la medición en serie de ST2 puede ser una herramienta valiosa para controlar pacientes estables con HF leve para el riesgo de arritmias futuras, y que los niveles de ST2 soluble pueden usarse para identificar sujetos que se beneficiarían de CRT o un ICD, identificar sujetos en riesgo de tener un VTA y seleccionar un tratamiento para un sujeto (por ejemplo, determinar si un sujeto debe recibir CRT o se le debe

implantar un ICD).

Listado de secuencias

<110> Critical Care Diagnostics, Inc and Cardiac Pacemakers Inc.

<120> Procedimientos para tratar o predecir el riesgo de un evento de taquiarritmia ventricular

5 <130> 20060-0023WO1

<150> US 61/649,202

<151> 18-05-2012

<160> 1

<170> FastSEQ para Windows Versión 4.0

10 <210> 1

<211> 327

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 1

Met	Gly	Phe	Trp	Ile	Leu	Ala	Ile	Leu	Thr	Ile	Leu	Met	Tyr	Ser	Thr
1				5					10					15	
Ala	Ala	Lys	Phe	Ser	Lys	Gln	Ser	Trp	Gly	Leu	Glu	Asn	Glu	Ala	Leu
			20					25					30		
Ile	Val	Arg	Cys	Pro	Arg	Gln	Gly	Lys	Pro	Ser	Tyr	Thr	Val	Asp	Trp
		35					40					45			
Tyr	Tyr	Ser	Gln	Thr	Asn	Lys	Ser	Ile	Pro	Thr	Glu	Arg	Asn	Arg	Val
	50					55					60				
Phe	Ala	Ser	Gly	Gln	Leu	Leu	Lys	Phe	Leu	Pro	Ala	Ala	Val	Ala	Asp
65					70					75					80
Ser	Gly	Ile	Tyr	Thr	Cys	Ile	Val	Arg	Ser	Pro	Thr	Phe	Asn	Arg	Thr
				85					90					95	
Gly	Tyr	Ala	Asn	Val	Thr	Ile	Tyr	Lys	Lys	Gln	Ser	Asp	Cys	Asn	Val
			100					105					110		
Pro	Asp	Tyr	Leu	Met	Tyr	Ser	Thr	Val	Ser	Gly	Ser	Glu	Lys	Asn	Ser
		115					120					125			
Lys	Ile	Tyr	Cys	Pro	Thr	Ile	Asp	Leu	Tyr	Asn	Trp	Thr	Ala	Pro	Leu
	130					135					140				
Glu	Trp	Phe	Lys	Asn	Cys	Gln	Ala	Leu	Gln	Gly	Ser	Arg	Tyr	Arg	Ala
145				150						155					160
His	Lys	Ser	Phe	Leu	Val	Ile	Asp	Asn	Val	Met	Thr	Glu	Asp	Ala	Gly
				165					170					175	
Asp	Tyr	Thr	Cys	Lys	Phe	Ile	His	Asn	Glu	Asn	Gly	Ala	Asn	Tyr	Ser
			180					185					190		
Val	Thr	Ala	Thr	Arg	Ser	Phe	Thr	Val	Lys	Asp	Glu	Gln	Gly	Phe	Ser
		195					200					205			
Leu	Phe	Pro	Val	Ile	Gly	Ala	Pro	Ala	Gln	Asn	Glu	Ile	Lys	Glu	Val
	210					215					220				
Glu	Ile	Gly	Lys	Asn	Ala	Asn	Leu	Thr	Cys	Ser	Ala	Cys	Phe	Gly	Lys
225				230						235					240
Gly	Thr	Gln	Phe	Leu	Ala	Ala	Val	Leu	Trp	Gln	Leu	Asn	Gly	Thr	Lys
			245						250					255	
Ile	Thr	Asp	Phe	Gly	Glu	Pro	Arg	Ile	Gln	Gln	Glu	Glu	Gly	Gln	Asn
			260					265					270		
Gln	Ser	Phe	Ser	Asn	Gly	Leu	Ala	Cys	Leu	Asp	Met	Val	Leu	Arg	Ile
		275					280					285			
Ala	Asp	Val	Lys	Glu	Glu	Asp	Leu	Leu	Leu	Gln	Tyr	Asp	Cys	Leu	Ala
	290					295						300			

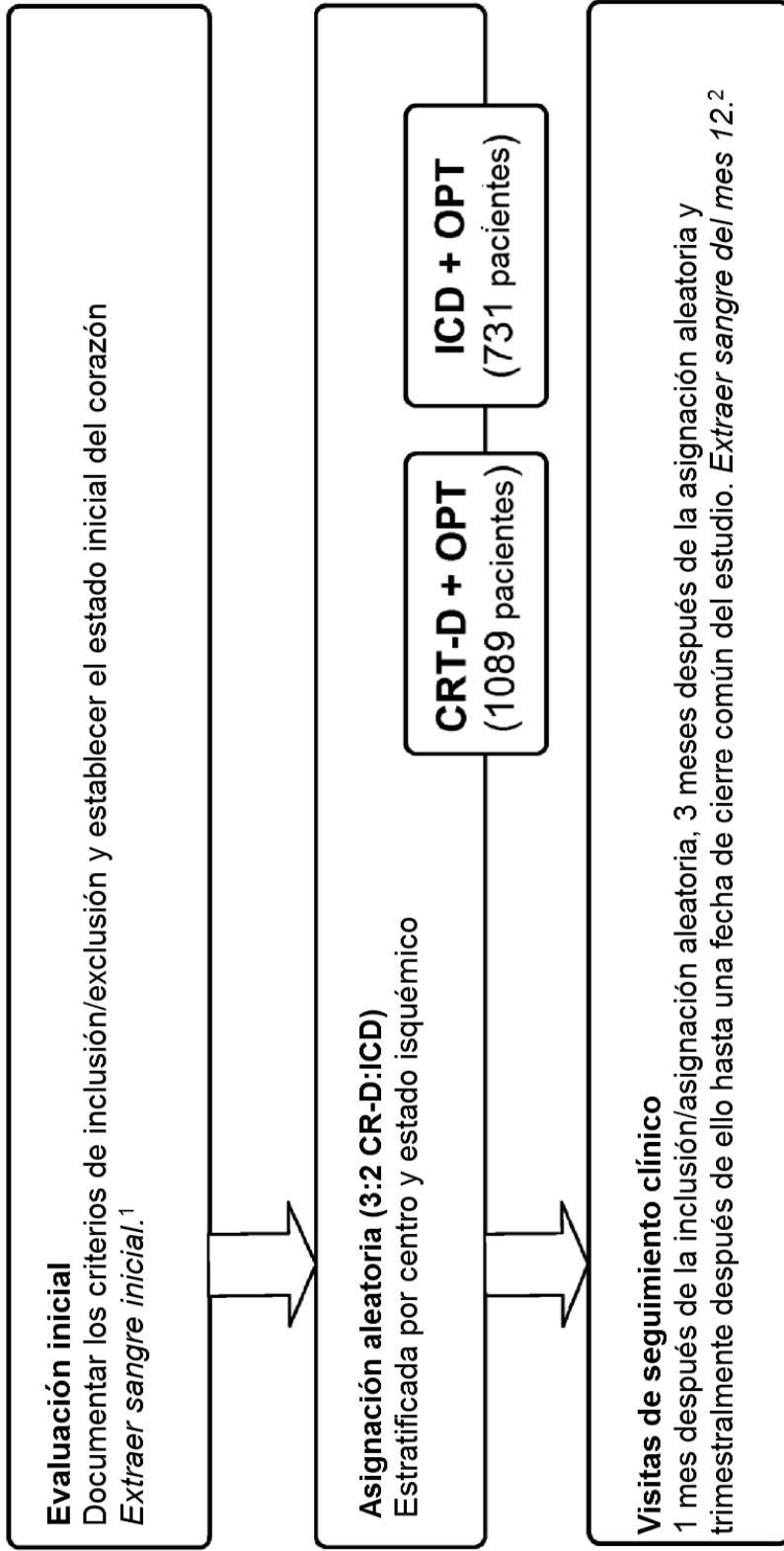
15

ES 2 709 697 T3

Leu	Asn	Leu	His	Gly	Leu	Arg	Arg	His	Thr	Val	Arg	Leu	Ser	Arg	Lys
305					310					315					320
Asn	Pro	Ser	Lys	Glu	Cys	Phe									
				325											

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de selección de un tratamiento para un sujeto, comprendiendo el procedimiento:
determinar un nivel de ST2 soluble en una muestra biológica de un sujeto;
comparar el nivel de ST2 soluble en la muestra biológica con un nivel de referencia de ST2 soluble;
5 identificar un sujeto que tiene un nivel elevado de ST2 soluble en la muestra biológica en comparación con el nivel de referencia de ST2 soluble con un pronóstico mejorado de tratamiento con un dispositivo desfibrilador cardíaco implantado (ICD) o un dispositivo de tratamiento de resincronización cardíaca (CRT); y
seleccionar el tratamiento con un dispositivo ICD o CRT para el sujeto identificado.
2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el sujeto ha tenido previamente al menos un evento de
10 taquiarritmia ventricular.
3. El procedimiento de la reivindicación 1, que comprende además:
determinar el nivel de uno o más biomarcadores adicionales seleccionados del grupo que consiste en: péptido
natriurético auricular (ANP), proANP, extremo N (NT)-proANP, péptido natriurético cerebral (BNP), proBNP, NT-
15 proBNP, troponina I cardíaca, proteína C reactiva, creatinina y nitrógeno de urea en sangre (BUN) en la muestra biológica;
comparar el nivel del uno o más biomarcadores adicionales en la muestra biológica con un nivel de referencia del
uno o más biomarcadores adicionales; y
seleccionar además el tratamiento con un dispositivo ICD o CRT para un sujeto identificado que tiene un nivel
20 elevado del uno o más biomarcadores adicionales en la muestra biológica en comparación con el nivel de
referencia del uno o más biomarcadores adicionales.
4. Un procedimiento de determinación del pronóstico de tratamiento de un sujeto con un dispositivo desfibrilador
cardíaco implantado (ICD) o un dispositivo de tratamiento de resincronización cardíaca (CRT), comprendiendo el
procedimiento:
25 determinar el nivel de ST2 soluble en una muestra biológica de un sujeto que no ha tenido un dispositivo ICD o
CRT implantado;
comparar el nivel de ST2 soluble en la muestra biológica con un nivel de referencia de ST2 soluble; y
determinar que un sujeto que tiene un nivel elevado de ST2 soluble en la muestra biológica en comparación con el
nivel de referencia de ST2 soluble tiene un pronóstico de tratamiento mejorado con un dispositivo ICD o CRT.
5. El procedimiento de la reivindicación 3, en el que el uno o más biomarcadores adicionales se seleccionan del
30 grupo que consiste en BNP, proBNP y NT-proBNP.
6. El procedimiento de la reivindicación 1 o 4, en el que el sujeto tiene insuficiencia cardíaca.
7. El procedimiento de la reivindicación 1 o 4, en el que el nivel de referencia de ST2 soluble es un nivel de ST2
soluble en un sujeto sano.
8. El procedimiento de la reivindicación 1 o 4, en el que el nivel de referencia de ST2 soluble es un nivel umbral.
- 35 9. El procedimiento de la reivindicación 1 o 4, en el que la muestra biológica comprende sangre, suero o plasma.
10. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el procedimiento comprende seleccionar un dispositivo ICD
para el sujeto identificado.
11. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el procedimiento comprende seleccionar un dispositivo CRT
para el sujeto identificado.
- 40 12. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que el sujeto es un ser humano.



1. EE. UU. únicamente; aprobación por el IRB para el análisis de BNP (N=1197) o aprobación por el IRB para análisis no restringido (por ejemplo, sST2, N=684)

2. BNP (N=832); No restringido (N=502)

FIG. 1

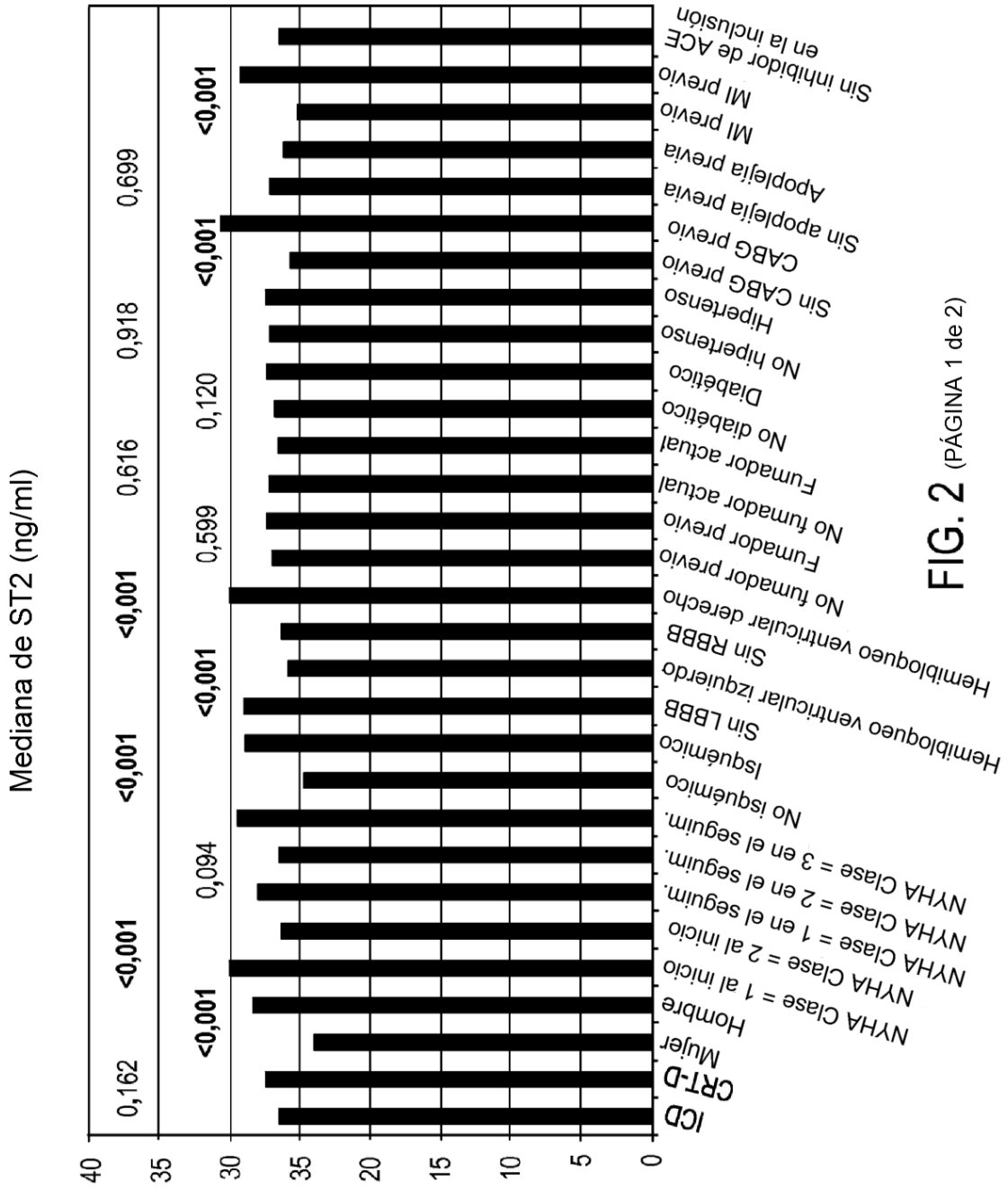


FIG. 2 (PÁGINA 1 de 2)

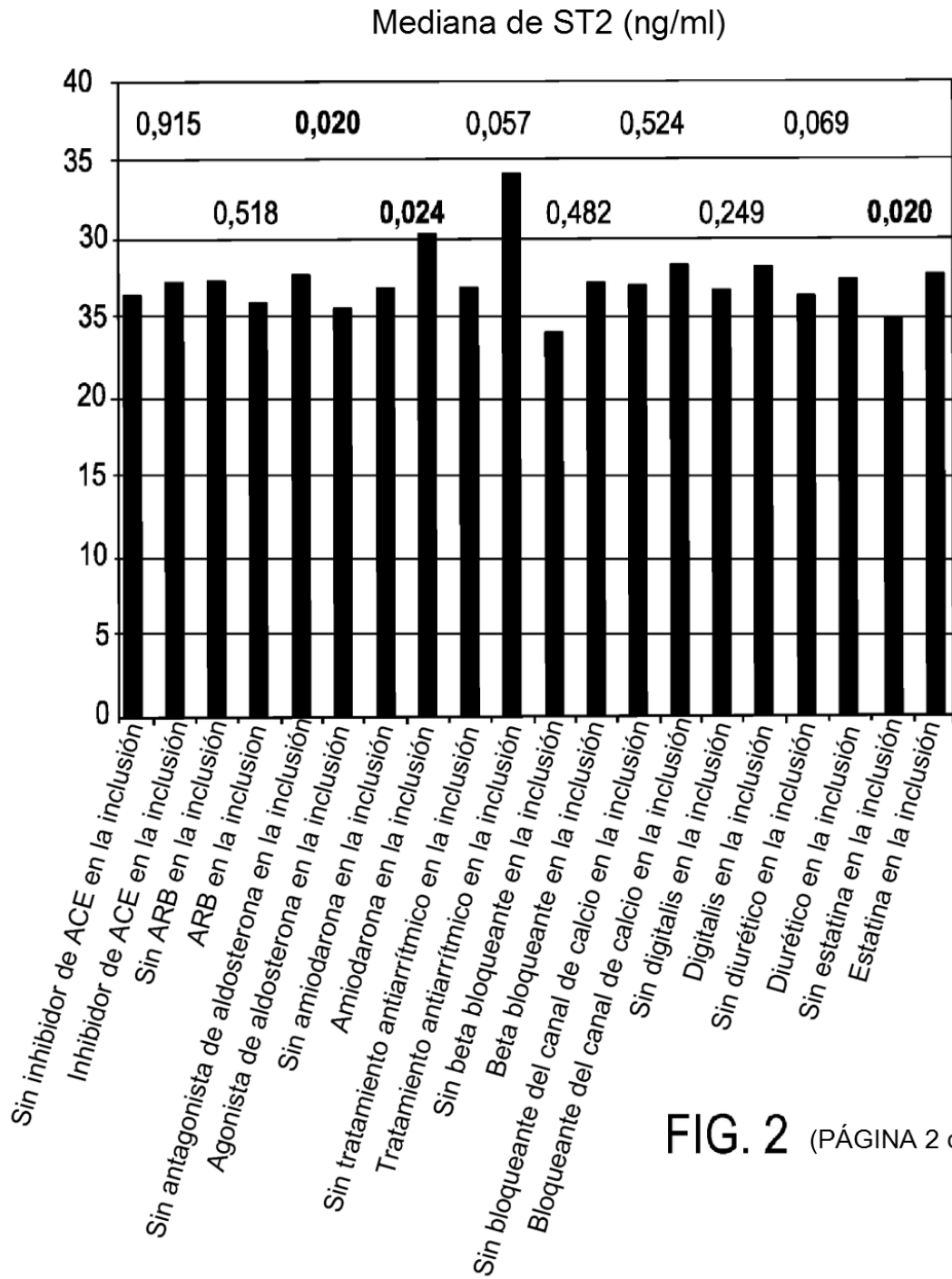


FIG. 2 (PÁGINA 2 de 2)

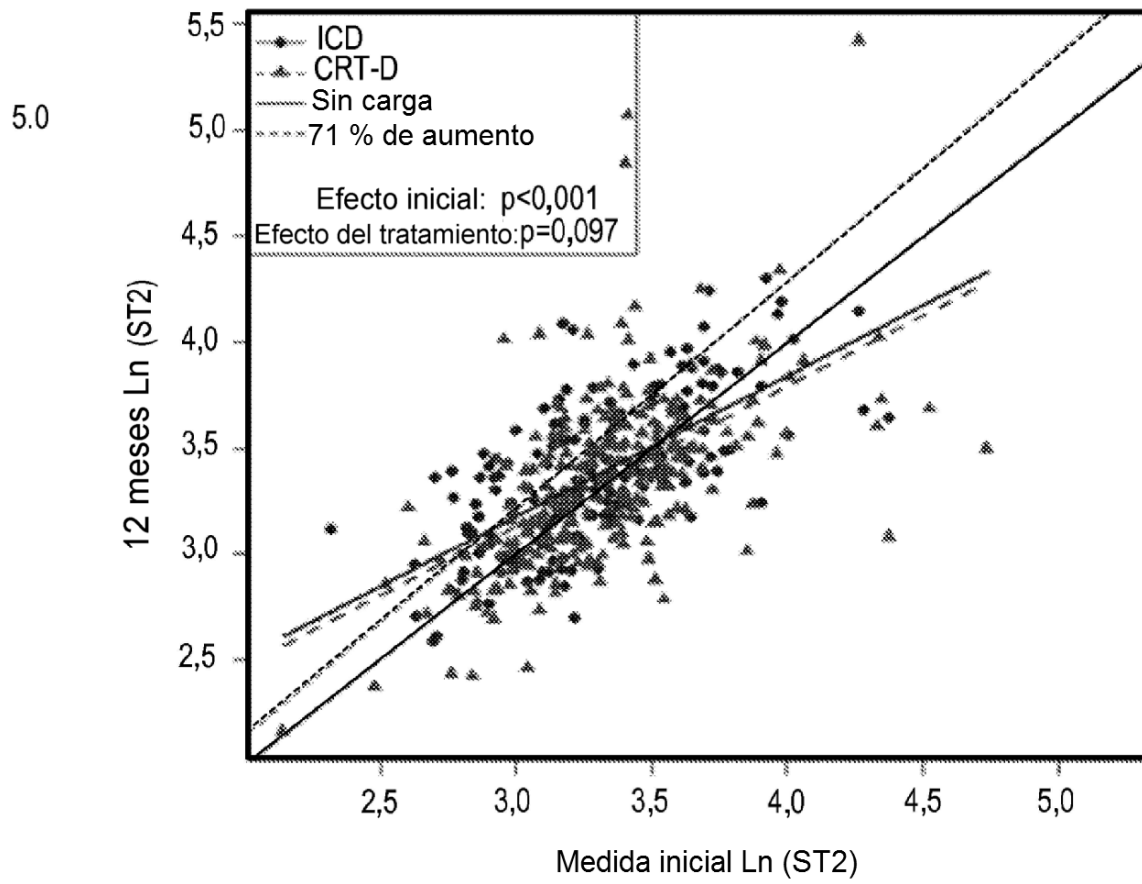


FIG. 3

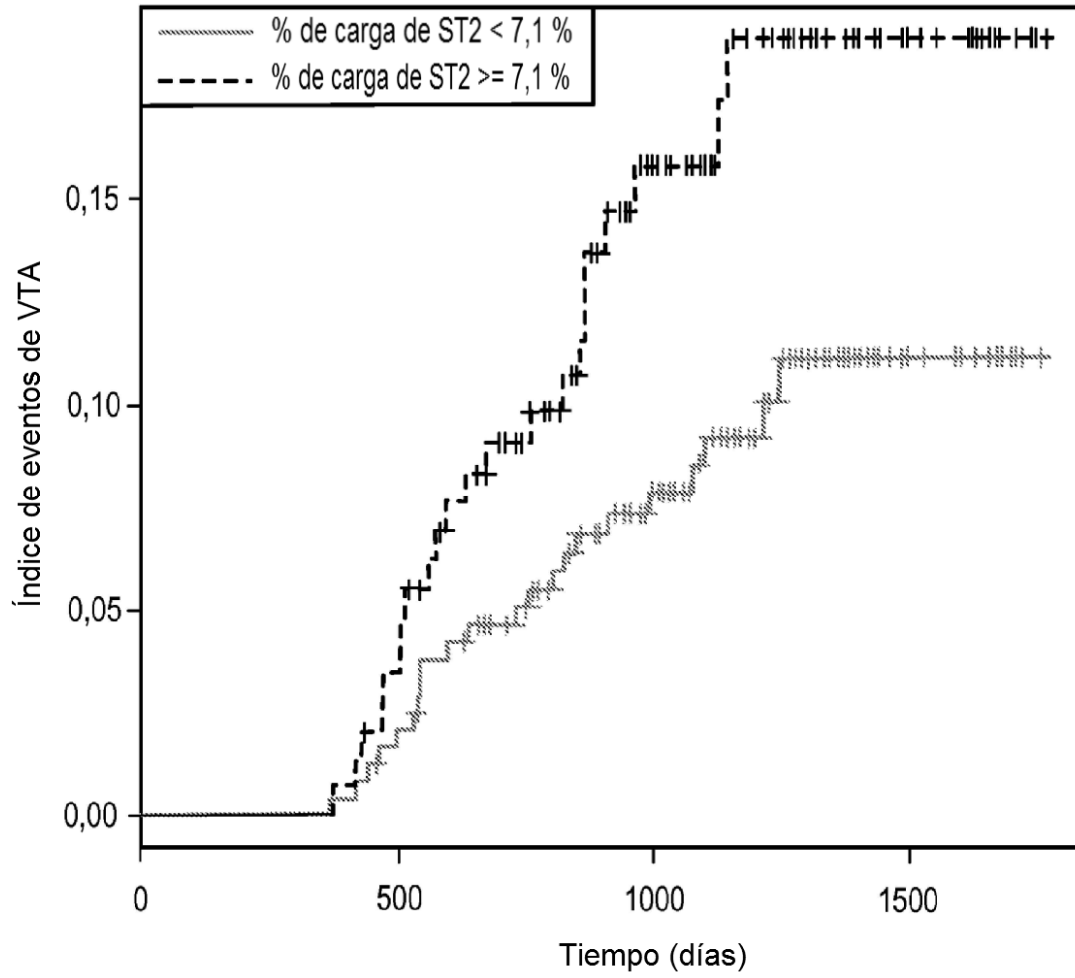


FIG. 4

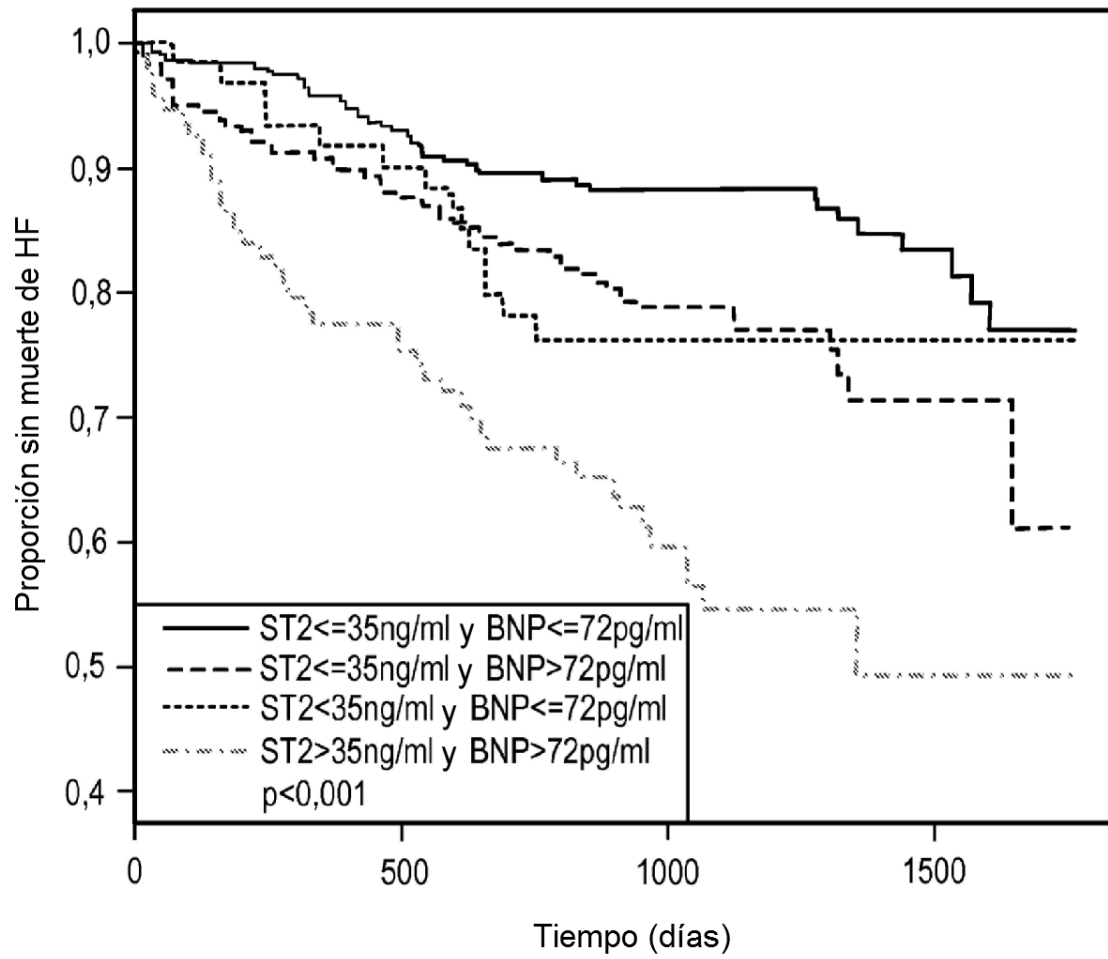


FIG. 5