

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 734 810**

51 Int. Cl.:

G01N 33/68 (2006.01)
G01N 30/72 (2006.01)
G01N 30/86 (2006.01)
G01N 33/50 (2006.01)
G01N 33/62 (2006.01)
G01N 33/74 (2006.01)
G01N 33/92 (2006.01)
G01N 30/30 (2006.01)
G01N 30/88 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.07.2012 E 17152793 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.05.2019 EP 3190418**

54 Título: **Uso de SM_Esfingomielina (D18:1, C16:0) como un marcador para insuficiencia cardiaca**

30 Prioridad:

28.07.2011 EP 11175879
28.07.2011 US 201161512500 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.12.2019

73 Titular/es:

METANOMICS GMBH (50.0%)
Tegeler Weg 33
10589 Berlin, DE y
RUPRECHT-KARLS-UNIVERSITÄT HEIDELBERG
(50.0%)

72 Inventor/es:

RESZKA, REGINA;
FUHRMANN, JENS;
KASTLER, JÜRGEN;
BETHAN, BIANCA;
KLUTTIG, MARTIN;
KATUS, HUGO;
FREY, NORBERT;
SIGL GEB. WOLF, JOHANNA y
WEIS, TANJA

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 734 810 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Uso de SM_Esfingomielina (D18:1, C16:0) como un marcador para insuficiencia cardiaca

La presente invención se refiere al campo de los procedimientos diagnósticos. Específicamente, la presente invención contempla un procedimiento para diagnosticar la insuficiencia cardiaca en un sujeto y un procedimiento para vigilar la progresión o regresión de la insuficiencia cardiaca en un sujeto. La invención se refiere también a herramientas para llevar a cabo los procedimientos anteriormente mencionados, tales como los dispositivos diagnósticos.

La insuficiencia cardiaca es un grave problema en la medicina moderna. La función deteriorada del corazón puede aumentar las dolencias que suponen una amenaza para la vida y da como resultado incomodidad a los pacientes que padecen insuficiencia cardiaca. La insuficiencia cardiaca puede afectar al lado derecho o al lado izquierdo del corazón, respectivamente, y puede variar en intensidad. La New York Heart Association (NYHA) desarrolló originalmente un sistema de clasificación. De acuerdo con el sistema de clasificación, los casos leves de insuficiencia cardiaca se clasifican como casos de clase I. Estos pacientes solo muestran síntomas bajo un ejercicio extremo. Los casos intermedios muestran síntomas más pronunciados ya con menos ejercicio (clases II y III) mientras que la clase IV, muestra ya síntomas en reposo (New York Heart Association. Diseases of the heart and blood vessels. Nomenclature and criteria for diagnosis, 6ª ed. Boston: Little, Brown y co, 1964; 114).

La prevalencia de la insuficiencia cardiaca aumenta constantemente en la población de los países occidentales desarrollados durante los últimos años. Un motivo para dicho aumento puede observarse en un promedio aumentado de la esperanza de vida debido a la medicina moderna. La tasa de mortalidad producida por la insuficiencia cardiaca, sin embargo, podría reducirse adicionalmente mediante un diagnóstico y soluciones terapéuticas mejoradas. El estudio "Framingham" así denominado notificó una reducción de la mortalidad en 5 años desde el 70% al 59% en hombres y del 57% al 45% en mujeres cuando se compara la ventana de tiempo de 1950 a 1969 con 1990 a 1999. El estudio "Mayo" muestra una reducción del 65% al 50% en hombres para la ventana de tiempo de 1996 a 2000 en comparación con 1979 a 1984 y de 51% a 46% para mujeres. A pesar de esta reducción de la tasa de mortalidad, la mortalidad global debida a la insuficiencia cardiaca es una carga importante para las sociedades. La mortalidad en un año para los pacientes de clase II a III de la NY-HA con tratamiento inhibidor de ACE sigue estando entre 9-12% (RESUELTO) y para la clase IV de la NYHA sin tratamiento inhibidor de ACE, del 52% (Consenso).

Las técnicas de diagnóstico tales como la ecocardiografía dependen de la experiencia del investigador individual y, por tanto, no son siempre fiables. Además, estas técnicas algunas veces fallan en diagnosticar el inicio temprano de la insuficiencia cardiaca. Los ensayos bioquímicos que se basan en las hormonas cardiacas tales como los péptidos natriuréticos cerebrales (BNP) se ven también alterados por otras enfermedades y trastornos tales como la insuficiencia renal o dependen de la dolencia física global del paciente. Sin embargo, los péptidos natriuréticos cerebrales son el patrón oro actual para evaluar bioquímicamente la insuficiencia cardiaca. De acuerdo con un reciente estudio que compara BNP y pro-BNP N-terminal (NT-proBNP) en el diagnóstico de la insuficiencia cardiaca, BNP es un mejor indicador de la insuficiencia cardiaca y la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo que NT-proBNP. En grupos de pacientes sintomáticos, un índice diagnóstico de probabilidad de 27 para BNP compara una sensibilidad del 85% y una especificidad del 84% en la detección de la insuficiencia cardiaca (Ewald 2008, Intern Med J 38 (2):101-13.).

Ueland y col. (2006), J Cardiac Failure 12(8):659 documentó niveles en circulación de receptor soluble 2 de tipo Toll y lectina de unión a manosa tras el infarto agudo de miocardio. Chatterjee y col. (2008) Curr Op Inv Drugs 7(3):219 revisó el papel del fosfolípido esfingomielina en cardiopatías, mientras que Chen y col. (2011), Nutrition & Metabolism 8:25 documentaron el impacto de los niveles de esfingomielina sobre la cardiopatía coronaria y la función sistólica ventricular izquierda en seres humanos. Además, Yetukuri y col. (2010), J Lipid Res 51: 2341 analizó la composición y la distribución espacial del lípido de las partículas de HDL en sujetos con bajo y alto colesterol HDL.

Sin embargo, es una meta de la medicina moderna identificar con fiabilidad y tratar pacientes con insuficiencia cardiaca y, en particular, identificarlos al inicio temprano de la insuficiencia cardiaca, es decir, en las etapas I a III iniciales de la NYHA y en particular, en la etapa I de la NYHA. De acuerdo con ello, los medios para diagnosticar de forma fiable la insuficiencia cardiaca son muy deseados pero aún no están disponibles.

La presente invención se refiere a un procedimiento para diagnosticar la insuficiencia cardiaca en un sujeto de acuerdo con la reivindicación 1.

La presente divulgación se refiere a un procedimiento para diagnosticar la insuficiencia cardiaca en un sujeto, que comprende las etapas de:

- a) determinar, en una muestra de un sujeto que se sospecha que padece insuficiencia cardiaca, la cantidad de al menos un biomarcador seleccionado entre los biomarcadores relacionados en la Tabla 1A1, 1A2, 1B1, 1B2, 2A1, 2A2, 2B1, 2B2, 3A1, 3A2, 3B1, 3B2, 4A1, 4A2, 4B1, 4B2, 5A1, 5A2, 5B1, 5B2, 6A1, 6A2, 6B1, 6B2, 7A1, 7A2, 7B1, 7B2, 8A1, 8A2, 8B1 o 8B2;

- b) comparar la cantidad del mencionado al menos un biomarcador con una referencia, mediante lo cual se va a

diagnosticar la insuficiencia cardiaca.

El procedimiento que se cita de acuerdo con la presente invención incluye un procedimiento que consiste esencialmente en las etapas anteriormente mencionadas o un procedimiento que incluye etapas adicionales. Sin embargo, debe entenderse que el procedimiento es un procedimiento llevado a cabo ex vivo, es decir, no practicado en el cuerpo humano o animal. El procedimiento, preferentemente, puede ser asistido mediante automatización.

El término "diagnosticar", como se usa en el presente documento se refiere a evaluar si un sujeto padece de insuficiencia cardiaca, o no. Como entenderán los expertos en la materia, dicha evaluación, aunque se prefiere que esté corregida, puede normalmente no estar corregida para el 100% de los sujetos investigados. El término, sin embargo, requiere que una parte de sujetos estadísticamente significativa pueda evaluarse correctamente y, por tanto, diagnosticarse. El experto en la técnica puede determinar si una porción es estadísticamente significativa sin más dilación, usando diversas herramientas de evaluación estadística conocidas, por ejemplo, la determinación de intervalos de confianza, determinación del valor p, prueba de la t de student, prueba de Mann-Whitney, etc. Los detalles se encuentran en Dowdy y Wearden, for Research, John Wiley & Sons, Nueva York 1983. Los intervalos de confianza preferentes son al menos un 50%, al menos un 60%, al menos un 70%, al menos un 80%, al menos un 90% o al menos un 95%. Los valores de p son, preferentemente, 0,2, 0,1, o 0,05.

El término incluye el diagnóstico individual de la insuficiencia cardiaca o sus síntomas así como la vigilancia continua de un paciente. La vigilancia, es decir, el diagnóstico de la presencia o ausencia de la insuficiencia cardiaca o los síntomas que la acompañan en diversos puntos temporales, incluye la vigilancia de pacientes que se sabe que padecen insuficiencia cardiaca así como la vigilancia de sujetos que se sabe que están en riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca. Además, se puede utilizar también la vigilancia para determinar si un paciente se ha tratado satisfactoriamente o si al menos se pueden mejorar los síntomas de la insuficiencia cardiaca en el tiempo mediante un determinado tratamiento. Además, el término incluye también clasificar un sujeto de acuerdo con las clases de la New York Heart Association (NYHA) para la insuficiencia cardiaca. De acuerdo con esta clasificación, la insuficiencia cardiaca puede subdividirse en cuatro clases. Los sujetos que presentan la clase I no muestran limitación en las actividades excepto bajo ejercicio físico fuerte. Los sujetos que presentan la clase II muestran una limitación de la actividad ligera, leve, aunque confortable en reposo o con ejercicio leve. Los sujetos que presentan la clase III muestran una marcada limitación de cualquier actividad, aunque confortable solo en reposo. Los sujetos que presentan la clase IV muestran malestar y síntomas incluso en reposo. Preferentemente, la insuficiencia cardiaca que se va a determinar de acuerdo con la presente invención es la insuficiencia cardiaca asintomática, es decir, la insuficiencia cardiaca de acuerdo con la clase I de la NYHA, o la insuficiencia cardiaca sintomática, es decir, la insuficiencia cardiaca al menos de acuerdo con la clase II y/o III de la NYHA.

En una divulgación, dichos sujetos padecen de una insuficiencia cardiaca asintomática y el al menos un biomarcador es un biomarcador seleccionado entre los biomarcadores relacionados en la Tabla 1A1, 1A2, 1B1, 1B2, 2A1, 2A2, 2B1, 2B2, 3A1, 3A2, 3B1, 3B2, 4A1, 4A2, 4B1 o 4B2. Más preferentemente, dicha insuficiencia cardiaca asintomática en el sujeto es la insuficiencia cardiaca de acuerdo con la clase I de la NYHA.

En otra divulgación, dichos sujetos padecen de insuficiencia cardiaca sintomática y el al menos un biomarcador es un biomarcador seleccionado entre los biomarcadores relacionados en la Tabla 5A1, 5A2, 5B1, 5B2, 6A1, 6A2, 6B1, 6B2, 7A1, 7A2, 7B1, 7B2, 8A1, 8A2, 8B1 o 8B2. Más preferentemente, dicha insuficiencia cardiaca sintomática en el sujeto es la insuficiencia cardiaca de acuerdo con la clase II y/o III de la NYHA.

La American Heart Association proporciona otro sistema de clasificación. Se subdividen cuatro estadios de la insuficiencia cardiaca: Estadio A: Pacientes con un alto riesgo de desarrollar IC en el futuro pero sin trastorno cardiaco funcional o estructural. Estadio B: un trastorno cardiaco estructural pero sin síntomas en cualquier estadio. Estadio C: síntomas previos o actuales de insuficiencia cardiaca en el contexto de un problema cardiaco estructural subyacente, pero gestionado con tratamiento médico. Estadio D: enfermedad avanzada que requiere apoyo hospitalario, un trasplante cardiaco o cuidados paliativos. Se entenderá que el procedimiento de la presente invención puede utilizarse también para clasificar la insuficiencia cardiaca de acuerdo con este sistema, preferentemente, los biomarcadores identificados deberían diagnosticar la insuficiencia cardiaca de acuerdo con los estadios A a C y para discriminar entre los estadios A y B asintomáticos y el estadio C, más grave, es decir, la insuficiencia cardiaca sintomática.

El término "insuficiencia cardiaca" como se usa en el presente documento se refiere a una función deteriorada del corazón. El mencionado deterioro puede ser una disfunción sistólica que da como resultado una fracción de eyección significativamente reducida de la sangre procedente del corazón y, por tanto, un flujo de sangre reducido. Específicamente, la insuficiencia cardiaca sistólica se caracteriza por una fracción de eyección del ventrículo izquierdo significativamente reducida (LEVF), preferentemente, una fracción de eyección de menos del 55%. Como alternativa, el deterioro puede ser una disfunción diastólica, es decir, un fallo del ventrículo para relajarse adecuadamente. La última se acompaña normalmente por una pared ventricular más rígida. La disfunción diastólica produce una carga inadecuada del ventrículo y, por lo tanto, da como resultado consecuencias para el flujo de sangre, en general. Por lo tanto, la disfunción diastólica da como resultado también elevadas presiones diastólicas, y el resultado final es comparable al caso de la disfunción sistólica (edema pulmonar en la insuficiencia cardiaca del lado izquierdo, edema periférico en la insuficiencia cardiaca del lado derecho). La insuficiencia cardiaca puede

afectar, por tanto, al lado derecho del corazón (circulación pulmonar), al lado izquierdo del corazón (circulación corporal) o ambos. Las técnicas para medir una función deteriorada del corazón y, por tanto, la insuficiencia cardiaca, son bien conocidas en la materia e incluyen la ecocardiografía, electrofisiología, angiografía, y la determinación de los biomarcadores peptídicos, tales como el péptido natriurético cerebral (BNP) o el fragmento N-terminal de su propéptido, en la sangre. Se entenderá que la función deteriorada del corazón puede producirse permanentemente o solo en condiciones de un determinado estrés o ejercicio. Dependiendo de la intensidad de los síntomas, la insuficiencia cardiaca puede clasificarse como se muestra en otra parte en el presente documento. Los síntomas típicos de la insuficiencia cardiaca incluyen disnea, dolor de pecho, mareo, confusión, edema pulmonar y/o periférico. Se entenderá que la incidencia de los síntomas así como su gravedad pueden depender de la gravedad de la insuficiencia cardiaca y las características y causas de la insuficiencia cardiaca, sistólica o diastólica o restrictiva, es decir, la insuficiencia cardiaca localizada en el lado derecho o izquierdo del corazón. Los síntomas de la insuficiencia cardiaca son bien conocidos en la materia y se describen en los libros de texto habituales de medicina, tal como el Stedman o el Brunwald.

Preferentemente, la insuficiencia cardiaca, como se usa en el presente documento, se refiere a una cardiomiopatía dilatativa (DCMP), una cardiomiopatía isquémica (ICMP) o una cardiomiopatía hipertrófica (HCMP).

En una divulgación, dicha insuficiencia cardiaca asintomática es DCMP y dicho al menos un biomarcador es un biomarcador se selecciona entre los biomarcadores relacionados en la Tabla 2A1, 2A2, 2B1 o 2B2. En una divulgación adicional, dicha insuficiencia cardiaca asintomática es ICMP y dicho al menos un biomarcador es un biomarcador se selecciona entre los biomarcadores relacionados en la Tabla 3A1, 3A2, 3B1 o 3B2. Preferentemente, dicha insuficiencia cardiaca asintomática es HCMP y dicho al menos un biomarcador es un biomarcador se selecciona entre los biomarcadores relacionados en la Tabla 4A1, 4A2, 4B1 o 4B2.

En una divulgación adicional, dicha insuficiencia cardiaca sintomática es DCMP y dicho al menos un biomarcador se selecciona entre los biomarcadores relacionados en la Tabla 6A1, 6A2, 6B1 o 6B2. Preferentemente, dicha insuficiencia cardiaca sintomática es ICMP y dicho al menos un biomarcador se selecciona entre los biomarcadores relacionados en la Tabla 7A1, 7A2, 7B1 o 7B2. En una divulgación adicional, dicha insuficiencia cardiaca sintomática es HCMP y dicho al menos un biomarcador es un biomarcador se selecciona entre los biomarcadores relacionados en la Tabla 8A1, 8A2, 8B1 o 8B2.

El término "biomarcador" como se usa en el presente documento se refiere a una especie molecular que sirve como un indicador de una enfermedad o influye como se refiere en esta memoria descriptiva. Dicha especie molecular puede ser un metabolito por sí mismo que se encuentra en una muestra de un sujeto. Además, el biomarcador puede ser también una especie molecular que se deriva de dicho metabolito. En dicho caso, el metabolito real se modificará químicamente en la muestra o durante el procedimiento de determinación y, como resultado de dicha modificación, se determinará una especie molecular químicamente diferente, es decir, el analito. Debe entenderse que en dicho caso, el analito representa el metabolito real y tiene el mismo potencial que un indicador para la dolencia médica respectiva.

En el procedimiento de acuerdo con la presente invención, se va a determinar al menos un metabolito del grupo de biomarcadores anteriormente mencionado. Sin embargo, más preferentemente, se determinará un grupo de biomarcadores para reforzar la especificidad y/o la sensibilidad de la evaluación. Dicho grupo, preferentemente, comprende al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 10 o hasta todos los mencionados biomarcadores que se muestran en las Tablas respectivas. Además de los biomarcadores específicos enumerados en la memoria descriptiva, otros biomarcadores pueden, preferentemente, determinarse también en los procedimientos de la presente invención.

Un metabolito, como se usa en el presente documento, se refiere a al menos una molécula de un metabolito específico hasta una pluralidad de moléculas del mencionado metabolito específico. Debe entenderse además que un grupo de metabolitos significa una pluralidad de moléculas químicamente diferentes en el que pueden estar presentes para cada metabolito desde al menos una molécula hasta una pluralidad de moléculas. Un metabolito de acuerdo con la presente invención abarca todas las clases de compuestos químicos orgánicos o inorgánicos incluyendo aquellos que están comprendidos por material biológico tales como organismos. Preferentemente, el metabolito de acuerdo con la presente invención es un compuesto de molécula pequeña. Más preferentemente, en el caso de que se abarque una pluralidad de metabolitos, dicha pluralidad de metabolitos representa un metaboloma, es decir, el conjunto de metabolitos que comprende un organismo, un órgano, un tejido, un fluido corporal o una célula en un momento específico y en condiciones específicas.

Los metabolitos son compuestos de molécula pequeña, tales como sustratos de enzimas de rutas metabólicas, los intermedios de dichas rutas o los productos obtenidos por una ruta metabólica. Las rutas metabólicas son bien conocidas en la materia y pueden variar entre especies. Preferentemente, dichas rutas incluyen al menos el ciclo del ácido cítrico, la cadena respiratoria, la glucólisis, la gluconeogénesis, la ruta de las hexosas monofosfato, la ruta oxidativa de las pentosas fosfato, la producción y la β -oxidación de los ácidos grasos, el ciclo de la urea, las rutas de la biosíntesis de aminoácidos, las rutas de degradación de las proteínas tales como la degradación proteosómica, las rutas de degradación de los aminoácidos, la biosíntesis o la degradación de: lípidos, policétidos (incluyendo, por ejemplo, flavonoides e isoflavonoides), isoprenoides (incluyendo, por ejemplo, terpenos, esteroides, esteroides,

carotenoides, xantofilas), carbohidratos, fenilpropanoides y sus derivados, alcaloides, bencenoides, indoles, compuestos de indol-azufre, porfirinas, antocianos, hormonas, vitaminas, cofactores tales como grupos prostéticos o transportadores de electrones, lignina, glucosinolatos, purinas, pirimidinas, nucleósidos, nucleótidos y moléculas relacionadas tales como ARNt, microARN (miARN) o mARN. Por consiguiente, los metabolitos de compuestos de moléculas pequeñas están compuestos preferentemente de las siguientes clases de compuestos; alcoholes, alcanos, alquenos, alquinos, compuestos aromáticos, cetonas, aldehídos, ácidos carboxílicos, ésteres, aminas, iminas, amidas, cianuros, aminoácidos, péptidos, tioles, tioésteres, ésteres de fosfato, ésteres de sulfato, tioéteres, sulfóxidos, éteres, o las combinaciones o derivados de los compuestos anteriormente mencionados. Las moléculas pequeñas entre los metabolitos pueden ser metabolitos primarios que se requieren para la función normal de la célula, la función orgánica o el crecimiento animal, el desarrollo o la salud. Además, los metabolitos de moléculas pequeñas comprenden además metabolitos secundarios que tienen una función ecológica esencial, por ejemplo, metabolitos que permiten a un organismo adaptarse a su entorno. Además, los metabolitos no se limitan a dichos metabolitos primarios y secundarios y abarcan además compuestos artificiales de moléculas pequeñas. Dichos compuestos artificiales de moléculas pequeñas se derivan de moléculas pequeñas proporcionadas por vía exógena que se administran o se capturan por un organismo, pero que no son metabolitos primarios o secundarios como se ha definido anteriormente. Por ejemplo, los compuestos artificiales de molécula pequeña pueden ser productos metabólicos obtenidos de fármacos por las rutas metabólicas del animal. Además, los metabolitos incluyen además péptidos, oligopéptidos, polipéptidos, oligonucleótidos y polinucleótidos, tales como ARN o ADN. Más preferentemente, un metabolito tiene un peso molecular de 50 Da (Dalton) a 30.000 Da, más preferentemente menos de 30.000 Da, menos de 20.000 Da, menos de 15.000 Da, menos de 10.000 Da, menos de 8.000 Da, menos de 7.000 Da, menos de 6.000 Da, menos de 5.000 Da, menos de 4.000 Da, menos de 3.000 Da, menos de 2.000 Da, menos de 1.000 Da, menos de 500 Da, menos de 300 Da, menos de 200 Da, menos de 100 Da. Preferentemente, un metabolito tiene, sin embargo, un peso molecular de al menos 50 Da. Lo más preferible, un metabolito de acuerdo con la presente invención tiene un peso molecular de 50 Da hasta 1.500 Da.

El término "muestra" como se usa en el presente documento se refiere a muestras de fluidos corporales, preferentemente, sangre, plasma, suero, saliva u orina, o las muestras derivadas, por ejemplo, mediante biopsia, a partir de células, tejidos u órganos, en particular a partir del corazón. Más preferentemente, la muestra es una muestra de sangre, plasma o suero, lo más preferible, una muestra de plasma. En el caso de dicha muestra de sangre, plasma o suero, preferentemente, el al menos un biomarcador que se va a determinar de acuerdo con el procedimiento de la presente invención es un biomarcador como se relaciona en una cualquiera de las Tablas 1A1, 1A2, 2A1, 2A2, 3A1, 3A2, 4A1, 4A2, 5A1, 5A2, 6A1, 6A2, 7A1, 7A2, 8A1 o 8A2. Más preferentemente, la muestra es una muestra de orina. En el caso de dicha muestra de orina, preferentemente, el al menos un biomarcador que se va a determinar de acuerdo con el procedimiento de la presente invención es un biomarcador como se relaciona en una cualquiera de las Tablas 1B1, 1 B2, 2B1, 2B2, 3B1, 3B2, 4B1, 4B2, 5B1, 5B2, 6B1, 6B2, 7B1, 7B2, 8B1 o 8B2. Las muestras biológicas pueden derivarse de un sujeto como se especifica en otra parte en el presente documento. Las técnicas para obtener los diferentes tipos de muestras biológicas anteriormente mencionados son bien conocidas en la materia. Por ejemplo, se pueden obtener muestras de sangre extrayendo sangre a la vez que se van a obtener muestras de tejidos u órganos, por ejemplo, mediante biopsia.

Las muestras anteriormente mencionadas se pretratan, preferentemente, antes de utilizarse para el procedimiento de la presente invención. Como se describe con más detalle a continuación, dicho pretratamiento puede incluir los tratamientos requeridos para liberar o separar los compuestos o para eliminar el material o los residuos en exceso. Las técnicas adecuadas comprenden la centrifugación, extracción, fraccionamiento, ultrafiltración, precipitación de proteínas seguida por filtración y purificación y/o enriquecimiento de compuestos. Además, se llevan a cabo otros pretratamientos a fin de proporcionar los compuestos en una forma o concentración adecuada para el análisis de los compuestos. Por ejemplo, si se usa espectrometría de masas acoplada a cromatografía de gases en el procedimiento de la presente invención, se requerirá derivatizar los compuestos antes de la mencionada cromatografía de gases. Los pretratamientos adecuados y necesarios dependen de los medios utilizados para llevar a cabo el procedimiento de la invención y son bien conocidos por las personas expertas en la materia. Las muestras pretratadas como se ha descrito anteriormente están comprendidas también por el término "muestra" como se usa de acuerdo con la presente invención.

El término "sujeto" como se usa en el presente documento se refiere a animales y, preferentemente, a mamíferos. Más preferentemente, el sujeto es un primate y, lo más preferible, un ser humano. El sujeto, preferentemente, es sospechoso de padecer insuficiencia cardíaca, más preferentemente, puede mostrar ya alguno o todos los síntomas asociados con la enfermedad. Sin embargo, abarcados también como sujetos sospechosos de padecer insuficiencia cardíaca están aquellos, que pertenecen a los grupos de riesgo o sujetos que están incluidos en los proyectos o medidas de cribado de la enfermedad. Más preferentemente, el sujeto es un sujeto asintomático que presenta síntomas de acuerdo con las clases I de la NYHA o un sujeto sintomático que presenta los síntomas de acuerdo con la clase II y/o III de la NYHA. Además, el sujeto debe presentar también insuficiencia cardíaca sistólica congestiva debido a la disfunción contráctil tal como cardiomiopatía dilatada. Preferentemente, el sujeto, sin embargo, a pesar de las enfermedades y trastornos anteriormente mencionados está aparentemente sano. En particular, no debe, preferentemente, presentar síntomas de acuerdo con los pacientes de clase IV de la NYHA o padecer ictus, infarto de miocardio en al menos los 4 últimos meses de que se haya tomado la muestra o enfermedades inflamatorias agudas o crónicas y tumores malignos. Además, el sujeto está preferentemente medicado de forma estable durante

al menos 4 semanas antes de que se haya tomado la muestra.

El término "determinar la cantidad" como se usa en el presente documento se refiere a determinar al menos un rasgo característico de un biomarcador que se va a determinar mediante el procedimiento de la presente invención en la muestra. Los rasgos característicos de acuerdo con la presente invención son rasgos que caracterizan las propiedades físicas y/o químicas incluyendo las propiedades bioquímicas de un biomarcador. Dichas propiedades incluyen, por ejemplo, el peso molecular, la viscosidad, la densidad, la carga eléctrica, el espín, la actividad óptica, el color, la fluorescencia, la quimioluminiscencia, la composición elemental, la estructura química, la capacidad de reaccionar con otros compuestos, la capacidad de estimular una respuesta en un sistema de lectura biológica (por ejemplo, la inducción de un gen indicador) y similares. Los valores de dichas propiedades pueden servir como rasgos característicos y se pueden determinar mediante técnicas bien conocidas en la materia. Además, El rasgo característico puede ser cualquier rasgo que se derive de los valores de las propiedades físicas y/o químicas de un biomarcador mediante operaciones normalizadas, por ejemplo, cálculos matemáticos tales como multiplicación, división o cálculo logarítmico. Lo más preferible, el al menos un rasgo característico permite la determinación y/o la identificación química del mencionado al menos un biomarcador y su cantidad. Por consiguiente, el valor característico, preferentemente, comprende también información que se refiere a la abundancia del biomarcador a partir del cual se deriva el valor característico. Por ejemplo, un valor característico de un biomarcador puede ser un pico en un espectro de masas. Dicho pico contiene información característica del biomarcador, es decir, la información de m/z, así como un valor de intensidad que está relacionado con la abundancia de dicho biomarcador (es decir, su cantidad) en la muestra.

Como se ha descrito anteriormente, cada biomarcador comprendido por una muestra puede, preferentemente, determinarse de acuerdo con la presente invención de forma cuantitativa o semicuantitativa. Para la determinación cuantitativa, se determinarán la cantidad absoluta o precisa del biomarcador o se determinará la cantidad relativa del biomarcador basándose en el valor determinado para cada rasgo(s) característico(s) referidos anteriormente en el presente documento. Se puede determinar la cantidad relativa en un caso donde la cantidad precisa de un biomarcador no puede o no debe determinarse. En dicho caso, puede determinarse si la cantidad en la que el biomarcador está presente aumenta o disminuye con respecto a una segunda muestra que comprende dicho biomarcador en una segunda cantidad. En una realización preferida, dicha segunda muestra que comprende dicho biomarcador debe ser una referencia calculada como se especifica en otra parte en el presente documento. Analizar cuantitativamente un biomarcador, por tanto, incluye también lo que se denomina algunas veces como análisis semicuantitativo de un biomarcador.

Además, determinar cómo se usa en el procedimiento de la presente invención, preferentemente, incluye utilizar una etapa de separación del compuesto antes de la etapa de análisis citada anteriormente. Preferentemente, dicha etapa de separación del compuesto da como resultado un tiempo de separación resuelto de los metabolitos comprendidos por la muestra. Las técnicas de separación adecuadas que se van a usar preferentemente de acuerdo con la presente invención, por lo tanto, incluyen todas las técnicas de separación cromatográfica tales como la cromatografía líquida (LC), cromatografía líquida de alto rendimiento(HPLC), cromatografía de gases (GC), cromatografía en capa fina, cromatografía de exclusión por tamaños o cromatografía de afinidad. Estas técnicas son bien conocidas en la materia y pueden aplicarse por la persona experta en la materia sin más preámbulos. Lo más preferible, LC y/o GC son técnicas cromatográficas a contemplar en el procedimiento de la presente invención. Los dispositivos adecuados para dicha determinación de biomarcadores son bien conocidos en la materia. Preferentemente, se usa la espectrometría de masas, en particular la espectrografía de masas cromatografía de gases (GC-MS), espectrometría de masas cromatografía líquida (LC-MS), espectrometría de masas infusión directa o transformación de Fourier -espectrometría de masas mediante resonancia en ciclotrón (FT-ICR-MS), espectrometría de masas mediante electroforesis capilar (CE-MS), espectrometría de masas acoplada a cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC-MS), espectrometría de masas en cuadrípulo, cualquier espectrometría de masas acoplada secuencialmente, tal como MS-MS o MS-MS-MS, espectrometría de masas en plasma acoplado inductivamente (ICP-MS), espectrometría de masas con pirólisis (Py-MS), espectrometría de masas con movilidad de iones o espectrometría de masas con tiempo de vuelo (TOF). Lo más preferible, LC-MS y/o GC-MS se usan como se describe en detalle a continuación. Dichas técnicas se desvelan en, por ejemplo, Nissen 1995, Journal of Chromatography A, 703: 37-57, documentos US 4.540.884 o US 5.397.894. Como una alternativa o además de las técnicas de espectrometría de masas, se pueden utilizar las siguientes técnicas para la determinación del compuesto: resonancia magnética nuclear (RMN), Formación de imágenes mediante resonancia magnética (IRM), Análisis de infrarrojos mediante transformada de Fourier (FT-IR), espectroscopía ultravioleta (UV), índice de refracción (IR), detección fluorescente, detección radioquímica, detección electroquímica, dispersión de luz (LS), espectroscopía de Raman dispersiva o detección por ionización con llama (FID). Estas técnicas son bien conocidas por la persona experta en la materia y se pueden aplicar sin más preámbulos. El procedimiento de la presente invención debe estar, preferentemente, asistido por automatización. Por ejemplo, el procesamiento o el pretratamiento de muestras puede automatizarse por medios robóticos. El procesamiento de datos y la comparación, preferentemente, está asistido mediante programas y bases de datos informatizadas adecuadas. La automatización, como se ha descrito antes en el presente documento, permite utilizar el procedimiento de la presente invención en soluciones de alto rendimiento.

Además, el al menos un biomarcador puede determinarse también mediante un ensayo químico o biológico específico. Dicho ensayo deberá comprender medios que permitan detectar específicamente el al menos un

biomarcador en la muestra. Preferentemente, dichos medios son capaces de reconocer específicamente la estructura química del biomarcador o son capaces de identificar específicamente el biomarcador basándose en su capacidad de reaccionar con otros compuestos o su capacidad de estimular una respuesta en un sistema de lectura biológica (por ejemplo, inducción de un gen indicador). Los medios que son capaces de reconocer específicamente la estructura química de un biomarcador son, preferentemente, anticuerpos u otras proteínas que interactúan específicamente con estructuras químicas, tales como receptores o enzimas. Pueden obtenerse, por ejemplo, anticuerpos específicos usando el biomarcador como antígeno mediante los procedimientos bien conocidos en la materia. Los anticuerpos, como se hace referencia en el presente documento, incluyen anticuerpos policlonales y monoclonales, así como sus fragmentos, tales como fragmentos Fv, Fab y F(ab)₂ que son capaces de unirse al antígeno o al hapteno. La presente invención incluye también anticuerpos híbridos humanizados en los que las secuencias de aminoácidos de un anticuerpo donante no humano que presenta una especificidad por el antígeno deseada se combinan con secuencias de un anticuerpo aceptor humano. Además, están abarcados los anticuerpos monocatenarios. Las secuencias donantes incluirán usualmente al menos los restos aminoácidos de unión a antígeno del donante pero pueden comprender también otros restos de aminoácidos estructural y/o funcionalmente relevantes del anticuerpo donante. Dichos híbridos pueden prepararse mediante varios procedimientos bien conocidos en la materia. Las proteínas adecuadas que son capaces de reconocer específicamente el biomarcador son, preferentemente, enzimas que están implicadas en la conversión metabólica del mencionado biomarcador. Dichas enzimas pueden utilizar tanto el biomarcador como un sustrato o pueden convertir un sustrato en el biomarcador. Además, dichos anticuerpos pueden utilizarse como base para generar oligopéptidos que reconocen específicamente el biomarcador. Estos oligopéptidos deben comprender por ejemplo, los dominios de unión a enzima o los bolsillos para dicho biomarcador. Los ensayos basados en anticuerpos y/o enzimas adecuados pueden ser RIA (radioinmunoensayo), ELISA (enzimoinmunoanálisis de adsorción), ensayos inmunoenzimáticos de tipo sándwich, inmunoensayos de tipo sándwich de electroquimioluminiscencia (ECLIA), fluoroinmunoensayos de lantánidos potenciados mediante disociación (DELFA) o inmunoensayos en fase sólida. Además, el biomarcador se puede determinar también basándose en su capacidad de reaccionar con otros compuestos, es decir, mediante una reacción química específica. Además, se puede determinar el biomarcador en una muestra debido a su capacidad de estimular una respuesta en un sistema de lectura biológico. La respuesta biológica debe detectarse como lectura indicando la presencia y/o la cantidad del biomarcador comprendida por la muestra. La respuesta biológica puede ser, por ejemplo, la inducción de la expresión génica o una respuesta fenotípica de una célula o un organismo. En una realización preferida, la determinación del al menos un biomarcador es un procedimiento cuantitativo, por ejemplo, que permite también la determinación de la cantidad del al menos un biomarcador en la muestra.

Como se ha descrito anteriormente, dicha determinación del al menos un biomarcador puede comprender, preferentemente, la espectrometría de masas (MS). La espectrometría de masas como se usa en el presente documento abarca todas las técnicas que permiten la determinación del peso molecular (es decir, la masa) o una masa variable que corresponde a un compuesto, es decir, un biomarcador, que se va a determinar de acuerdo con la presente invención. Preferentemente, la espectrometría de masas como se usa en el presente documento se refiere a GC-MS, LC-MS, espectrometría de masas mediante infusión directa, FT-ICR-MS, CE-MS, HPLC-MS, espectrometría de masas en cuadrupolo, cualquier espectrometría de masas acoplada secuencialmente tal como MS-MS o MS-MS-MS, ICP-MS, Py-MS, TOF o cualesquiera soluciones combinadas usando las técnicas anteriormente mencionadas. Cómo aplicar estas técnicas es bien conocido por la persona experta en la materia. Además, los dispositivos adecuados están comercialmente disponibles. Más preferentemente, la espectrometría de masas como se usa en el presente documento se refiere a LC-MS y/o GC-MS, es decir, la espectrometría de masas que está unida operativamente a una etapa de separación cromatográfica anterior. Más preferentemente, la espectrometría de masas como se usa en el presente documento abarca la MS de cuadrupolo. Lo más preferible, la MS de cuadrupolo se lleva a cabo del siguiente modo: a) selección de un cociente de masa/carga (m/z) de un ion creado mediante ionización en un primer cuadrupolo analítico del espectrómetro de masas, b) fragmentación del ion seleccionado en la etapa a) aplicando un voltaje de aceleración en un cuadrupolo posterior adicional que se carga con un gas de colisión y actúa como una cámara de colisión, c) selección de un cociente de masa/carga de un ion creado mediante el proceso de fragmentación en la etapa b) en un cuadrupolo posterior adicional, por lo cual, las etapas a) a c) del procedimiento se llevan a cabo al menos una vez y el análisis del cociente de masa/carga de todos los iones presentes en la mezcla de sustancias como resultado del proceso de ionización, por lo cual, el cuadrupolo se carga con el gas de colisión pero no se aplica el voltaje de aceleración durante el análisis. Los detalles de dicha espectrometría de masas más preferida que se van a usar de acuerdo con la presente invención pueden encontrarse en el documento WO 03/073464.

Más preferentemente, dicha espectrometría de masas es MS cromatografía líquida (LC) y/o MS cromatografía de gases (GC). La cromatografía líquida como se usa en el presente documento se refiere a todas las técnicas que permiten la separación de compuestos (es decir, metabolitos) en fase líquida o supercrítica. La cromatografía líquida se caracteriza por que los compuestos en una fase móvil se pasan a través de la fase estacionaria. Cuando los compuestos pasan a través de la fase estacionaria a diferentes velocidades llegan a separarse en el tiempo debido a que cada compuesto individual tiene su tiempo de retención específico (es decir, el tiempo que requiere el compuesto para pasar a través del sistema). La cromatografía líquida como se usa en el presente documento incluye también HPLC. Están comercialmente disponibles dispositivos para la cromatografía líquida, por ejemplo, de Agilent Technologies, EE.UU. La cromatografía de gases como se aplica de acuerdo con la presente invención, en principio, funciona de forma comparable a la cromatografía líquida. Sin embargo, en lugar de tener los compuestos (es decir,

metabolitos) en una fase móvil líquida que se pasa a través de la fase estacionaria, los compuestos estarán presentes en un volumen gaseoso. Los compuestos pasan por la columna que puede contener materiales de soporte sólidos como fase estacionaria o cuyas paredes pueden servir como o están revestidas con la fase estacionaria. Igualmente, cada compuesto tiene un tiempo específico que es necesario para pasar a través de la columna. Además, en el caso de la cromatografía de gases, se contempla preferentemente que los compuestos se derivaticen antes de la cromatografía de gases. Las técnicas adecuadas para la derivatización son bien conocidas en la materia. Preferentemente, la derivatización de acuerdo con la presente invención se refiere a la metoximación y la trimetilsililación de, preferentemente, compuestos polares y la transmetilación, la metoximación y la trimetilsililación de, preferentemente, compuestos no polares (es decir, lipófilos).

El término "referencia" se refiere a los valores de rasgos característicos de cada uno de los biomarcadores que pueden estar correlacionados con una dolencia médica, es decir, la presencia o ausencia de la enfermedad, patologías o un efecto referido en el presente documento. Preferentemente, una referencia es un valor umbral (por ejemplo, una cantidad o relación de cantidades) de un biomarcador, por lo cual, los valores que se encuentran en una muestra que se va a investigar que son mayores o esencialmente idénticos al umbral son indicativos de la presencia de una dolencia médica mientras que aquellos que son menores son indicativos de la ausencia de la dolencia médica. Se entenderá que también preferentemente, una referencia puede ser un valor umbral de un biomarcador por lo cual los valores que se encuentran en una muestra que se va a investigar que son menores o idénticos al umbral son indicativos de la presencia de una dolencia médica mientras que aquellos que son mayores son indicativos de la ausencia de una dolencia médica.

De acuerdo con el procedimiento anteriormente mencionado de la presente invención, una referencia es, preferentemente, una referencia obtenida de una muestra de un sujeto o de un grupo de sujetos que se sabe que padecen insuficiencia cardíaca. En dicho caso, un valor para el al menos un biomarcador que se encuentra en la muestra de ensayo que es esencialmente idéntico es indicativo de la presencia de la enfermedad. Además, la referencia, también preferentemente, podría ser de un sujeto o de un grupo de sujetos que se sabe que padecen insuficiencia cardíaca, preferentemente, un sujeto aparentemente sano. En dicho caso, un valor para el al menos un biomarcador que se encuentra en la muestra de ensayo que está alterado con respecto a la referencia es indicativo de la presencia de la enfermedad. Lo mismo se aplica de manera análoga haciendo los cambios necesarios para una referencia calculada, lo más preferible, el promedio o la mediana, para el valor relativo o absoluto del al menos un biomarcador de una población de individuos que comprende el sujeto que se va a investigar. Los valores absoluto o relativo del al menos un biomarcador de dichos individuos de la población se pueden determinar cómo se especifica en otra parte en el presente documento. Como calcular un valor de referencia adecuado, preferentemente, el promedio o la mediana, es bien conocido en la materia. La población de sujetos referida anteriormente debe comprender una pluralidad de sujetos, preferentemente, al menos 5, 10, 50, 100, 1.000 o 10.000 sujetos. Debe entenderse que el sujeto que se va a diagnosticar mediante el procedimiento de la presente invención y los sujetos de la mencionada pluralidad de sujetos son de la misma especie.

El valor del al menos un biomarcador de la muestra de ensayo y los valores de referencia son esencialmente idénticos, si los valores para los rasgos característicos y, en el caso de la determinación cuantitativa, los valores de intensidad son esencialmente idénticos. Esencialmente idéntico significa que la diferencia entre dos valores es, preferentemente, no significativa y debe caracterizarse por que los valores para la intensidad están comprendidos en al menos el intervalo entre el 1^{er} y el 99^o percentil, el 5^o y el 95^o percentil, el 10^o y el 90^o percentil, el 20^o y el 80^o percentil, el 30^o y el 70^o percentil, el 40^o y el 60^o percentil del valor de referencia, preferentemente, el 50^o, 60^o, 70^o, 80^o, el 90^o o el 95^o percentil del valor de referencia. Se conoce bien en la materia la prueba estadística para determinar si dos cantidades son esencialmente idénticas y se describe también en otra parte en el presente documento.

Una diferencia observada para dos valores, por otra parte, debe ser estadísticamente significativa. Una diferencia en el valor relativo o absoluto está, preferentemente, significativamente fuera del intervalo entre el 45^o y 55^o percentil, el 40^o y el 60^o percentil, el 30^o y el 70^o percentil, el 20^o y el 80^o percentil, el 10^o y el 90^o percentil, el 5^o y el 95^o percentil, el 1^o y el 99^o percentil del valor de referencia. Los cambios y relaciones preferidas de las medianas se describen en las Tablas acompañantes así como en los Ejemplos.

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

El término "comparar" se refiere a determinar si el valor determinado de un biomarcador es esencialmente idéntico a una referencia o difiere del anterior. Preferentemente, se considera que un valor de un biomarcador difiere de una referencia si la diferencia observada es estadísticamente significativa, lo que se puede determinar mediante las técnicas estadísticas referidas en otra parte en esta descripción. Si la diferencia no es estadísticamente significativa, el valor del biomarcador y la referencia son esencialmente idénticos. Basándose en la comparación referida anteriormente, se puede evaluar que un sujeto padece la enfermedad, o no.

Para los biomarcadores específicos referidos en esta memoria descriptiva, los valores preferidos para los cambios en las cantidades o relaciones relativas (es decir, los cambios expresados como las relaciones entre las medias) o el

tipo de regulación (es decir, regulación "creciente" o "decreciente" o el aumento o disminución resultantes en una mayor o menor cantidad o relación relativa y/o absoluta) se indican en las Tablas y en los Ejemplos siguientes. La relación entre las medias indica el grado de aumento o disminución, por ejemplo, un valor de 2 significa que la cantidad es dos veces la cantidad del biomarcador en comparación con la referencia. Además, esto es evidente si existe una "regulación creciente" o una "regulación decreciente". En el caso de una "regulación creciente", la proporción media deberá exceder de 1,0 mientras que estará por debajo de 1,0 en el caso de una regulación decreciente. Por consiguiente, la dirección de la regulación puede derivarse también de las Tablas. Se entenderá que en vez de las medias, podrían utilizarse también las medianas.

Preferentemente, los valores o relaciones determinadas en una muestra de un sujeto de acuerdo con la presente invención se ajustan para la edad, el IMC, el género u otras enfermedades existentes, por ejemplo, la presencia o ausencia de diabetes antes de compararse con una referencia. Como alternativa, las referencias se pueden derivar de valores o relaciones que se han ajustado igualmente para la edad, el IMC, el género u otras enfermedades, por ejemplo, la presencia o ausencia de diabetes. Dicho ajuste puede realizarse derivando las referencias y los valores o relaciones subyacentes de un grupo de sujetos a sujetos individuales que son esencialmente idénticos con respecto a estos parámetros en el sujeto que se va a investigar. Como alternativa, el ajuste puede llevarse a cabo mediante cálculos estadísticos.

Preferentemente, si se aplica una referencia que se ha obtenido de un sujeto o de un grupo de sujetos que se sabe que padecen insuficiencia cardíaca, un aumento en la cantidad del al menos un biomarcador debe ser indicativo de la insuficiencia cardíaca de un biomarcador seleccionado a partir de los biomarcadores relacionados en una cualquiera de las Tablas 1A1, 1B1, 2A1, 2B1, 3A1, 3B1, 4A1, 4B1, 5A1, 5B1, 6A1, 6B1, 7A1, 7B1, 8A1 o 8B1. Preferentemente, si se aplica una referencia que se ha obtenido de un sujeto o de un grupo de sujetos que se sabe que padecen insuficiencia cardíaca, una disminución en la cantidad del al menos un biomarcador debe ser indicativo de la insuficiencia cardíaca de un biomarcador seleccionado entre los biomarcadores relacionados en una cualquiera de las Tablas 1A2, 1B2, 2A2, 2B2, 3A2, 3B2, 4A2, 4B2, 5A2, 5B2, 6A2, 6B2, 7A2, 7B2, 8A2, u 8B2.

La comparación es, preferentemente, asistida por automatización. Por ejemplo, se puede usar un programa informático adecuado que comprende algoritmos para la comparación de dos conjuntos de datos diferentes (por ejemplo, conjuntos de datos que comprenden los valores de los rasgo(s)) característicos. Dichos programas y algoritmos informáticos son bien conocidos en la materia. A pesar de lo anterior, se puede llevar a cabo una comparación manualmente.

De forma ventajosa, se ha encontrado en el estudio sobre el que subyace la presente invención que los biomarcadores específicos referidos anteriormente son indicadores de la insuficiencia cardíaca. Por consiguiente, el al menos un biomarcador como se especifica anteriormente en una muestra puede utilizarse, en principio, para evaluar si un sujeto padece insuficiencia cardíaca. Esto es particularmente útil para un diagnóstico eficaz de la enfermedad así como para mejorar la gestión preclínica y clínica de la insuficiencia cardíaca así como una eficaz vigilancia de los pacientes. Además, Los hallazgos sobre los que subyace la presente invención facilitarán el desarrollo de tratamientos eficaces basados en fármacos u otras intervenciones que incluyen dietas nutritivas contra la insuficiencia cardíaca como se muestra en detalle a continuación.

Las definiciones y explicaciones de los términos realizadas anteriormente se aplican de manera análoga haciendo los cambios necesarios para las siguientes realizaciones de la presente invención excepto que se especifique de otra forma en el presente documento a continuación.

La presente invención se refiere también a un procedimiento para identificar si un sujeto está en necesidad de un tratamiento de insuficiencia cardíaca que comprende las etapas del procedimiento de la reivindicación 1 y la etapa adicional de identificar un sujeto que necesita que se le diagnostique la insuficiencia cardíaca.

La expresión "en necesidad de un tratamiento para la insuficiencia cardíaca" como se usa en el presente documento significa que la enfermedad en el sujeto está en un estado en el que la intervención terapéutica es necesaria o beneficiosa a fin de mejorar o tratar la insuficiencia cardíaca o los síntomas asociados a la misma. Por consiguiente, los hallazgos de los estudios sobre los que subyace la presente invención no solo permiten diagnosticar la insuficiencia cardíaca en un sujeto sino que también permiten identificar sujetos que deberían tratarse mediante un tratamiento para la insuficiencia cardíaca o cuyo tratamiento para la insuficiencia cardíaca necesita ajuste. Una vez se ha identificado el sujeto, el procedimiento puede incluir además una etapa de hacer recomendaciones para un tratamiento de insuficiencia cardíaca.

Un tratamiento de insuficiencia cardíaca como se usa de acuerdo con la presente invención, preferentemente, se refiere a un tratamiento que comprende o consiste en la administración del al menos un fármaco seleccionado entre el grupo que consiste en: Inhibidores de ACE (ACEI), Beta bloqueantes, Inhibidores de AT1, Antagonistas de la aldosterona, Antagonistas de la renina, Diuréticos, Sensibilizantes del Ca, Glucósidos de Digitalis, polipéptidos de la familia de proteínas S100 (como se desvela en los documentos DE000003922873A1, DE000019815128A1 o DE000019915485A1), péptidos natriuréticos tales como BNP (Nesiritida (péptido natriurético cerebral humano recombinante - BNP)) o ANP.

La presente divulgación se refiere además a un procedimiento para determinar si un tratamiento contra la insuficiencia cardíaca es satisfactorio en un sujeto que comprende las etapas de los procedimientos de la presente invención y la etapa adicional de determinar si un tratamiento es satisfactorio si no se diagnostica insuficiencia cardíaca.

- 5 Debe entenderse que un tratamiento de insuficiencia cardíaca será satisfactorio si la insuficiencia cardíaca, o al menos alguno de sus síntomas se pueden tratar o mejorar en comparación con un sujeto no tratado. Además, un tratamiento es también satisfactorio, como se entiende en el presente documento si se puede evitar la progresión de la enfermedad o al menos retrasarse en comparación con un sujeto no tratado.

10 La presente invención también se refiere a un procedimiento de control de la progresión o la regresión de la insuficiencia cardíaca en un sujeto de acuerdo con la reivindicación 12.

La presente divulgación se refiere también a un procedimiento para vigilar la progresión o la regresión de la insuficiencia cardíaca en un sujeto, que comprende las etapas de:

- 15 a) determinar en una primera y una segunda muestra de dicho sujeto la cantidad de al menos un biomarcador seleccionado entre los biomarcadores relacionados en la Tabla 9A1, 9A2, 9B1, 9B2, 10A1, 10A2, 10B1, 10B2, 11A1, 11A2, 11B1, 11B2, 12A1, 12A2, 12B1, 12B2, 13A1, 13A2, 13B1 o 13B2 en los que dicha primera muestra se ha obtenido antes de dicha segunda muestra; y
c) comparar la cantidad determinada en la primera muestra con la cantidad determinada en la segunda muestra, para la cual se va a diagnosticar la progresión o la regresión de la insuficiencia cardíaca.

20 El término "vigilar", como se usa en el presente documento, se refiere a determinar la progresión de la insuficiencia cardíaca o la regresión de la insuficiencia cardíaca entre el punto temporal cuando se ha tomado la primera muestra hasta el punto temporal cuando se ha tomado la segunda muestra. Se puede utilizar también la vigilancia para determinar si un paciente se ha tratado satisfactoriamente o si al menos se pueden mejorar los síntomas de la insuficiencia cardíaca en el tiempo mediante un determinado tratamiento.

25 El término "progresión", como se usa en el presente documento se refiere al empeoramiento de la insuficiencia cardíaca o de sus síntomas acompañantes. Preferentemente, la progresión, como se denomina en el presente documento, se refiere a una progresión de la insuficiencia cardíaca asintomáticas a sintomática y, más preferentemente, de la clase I de la NYHA a la clase III de la NYHA. Igualmente, el término "regresión" como se usa en el presente documento, se refiere a una mejora de la insuficiencia cardíaca o de sus síntomas acompañantes. Preferentemente, la regresión, como se denomina en el presente documento, se refiere a una regresión de la insuficiencia cardíaca sintomática a asintomática y, más preferentemente, de la clase III de la NYHA a la clase I de la NYHA o incluso a un estado saludable. debe entenderse que una regresión de la insuficiencia cardíaca, preferentemente, se produce tras la aplicación de un tratamiento de insuficiencia cardíaca como se ha especificado en otra parte en el presente documento. Por consiguiente, el procedimiento anteriormente mencionado puede aplicarse también, preferentemente, a fin de determinar si un tratamiento contra la insuficiencia cardíaca es satisfactorio en un sujeto.

Preferentemente, la insuficiencia cardíaca es DCMP y dicho al menos un biomarcador se selecciona entre los biomarcadores relacionados en la Tabla 10A1, 10A2, 10B1 o 10B2. También preferentemente, dicha insuficiencia cardíaca es ICMP y dicho al menos un biomarcador se selecciona entre los biomarcadores relacionados en la Tabla 11A1, 11A2, 11B1 o 11B2. Más preferentemente, dicha insuficiencia cardíaca es HCMP y dicho al menos un biomarcador se selecciona entre los biomarcadores relacionados en la Tabla 12A1, 12A2, 12B1 o 12B2.

40 Más preferentemente, si se aplica una muestra de plasma sanguíneo o suero, el al menos un biomarcador se selecciona entre los biomarcadores relacionados en una cualquiera de las Tablas 9A1, 9A2, 10A1, 10A2, 11A1, 11A2, 12A1, 12A2, 13A1 o 13A2. Más preferentemente, si se aplica una muestra de orina, el al menos un biomarcador se selecciona entre los biomarcadores relacionados en una cualquiera de las Tablas 9B1, 9B2, 10B1, 10B2, 11B1, 11B2, 12B1, 12B2, 13B1 o 13B2.

Preferentemente, un aumento en la cantidad del al menos un biomarcador determinado en la segunda muestra en comparación con la primera muestra debe ser indicativo de la insuficiencia cardíaca para un biomarcador seleccionado a partir de los biomarcadores relacionados en una cualquiera de las Tablas 9A1, 9B1, 10A1, 10B1, 11A1, 11B1, 12A1 o 12B1. Preferentemente, una disminución en la cantidad del al menos un biomarcador determinado en la segunda muestra en comparación con la primera muestra debe ser indicativo de la insuficiencia cardíaca para un biomarcador seleccionado entre los biomarcadores relacionados en una cualquiera de las Tablas 9A2, 9B2, 10A2, 10B2, 11A2, 11B2, 12A2 o 12B2.

55 También preferentemente, Dicha progresión o regresión de la vigilancia de la insuficiencia cardíaca se acompaña por la progresión o la regresión de una fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida si la cantidad del al menos un biomarcador seleccionado entre los biomarcadores relacionados en la Tabla 13A1, 13A2, 13B1, o 13B2 se determinan en el procedimiento de vigilancia anteriormente mencionado.

Un LVEF reducido como se denomina de acuerdo con el procedimiento anteriormente mencionado es,

preferentemente, un LVEF significativamente reducido como se especifica en otra parte en el presente documento.

Preferentemente, el sujeto que se va a investigar mediante el procedimiento anteriormente mencionado es un sujeto que padece, o es sospechoso de padecer, DCPM y/o ICPM.

5 Más preferentemente, si se aplica una muestra de plasma sanguíneo o suero, el al menos un biomarcador se selecciona entre los biomarcadores relacionados en una cualquiera de las Tablas 13A1 o 13A2. Más preferentemente, si se aplica una muestra de orina, el al menos un biomarcador se selecciona entre los biomarcadores relacionados en una cualquiera de las Tablas 13B1 o 13B2.

10 Preferentemente, un aumento en la cantidad del al menos un biomarcador determinado entre la segunda muestra en comparación con la primera muestra deberá ser indicativo de la progresión de la insuficiencia cardiaca para un biomarcador seleccionado a partir de los biomarcadores relacionados en una cualquiera de las Tablas 13A2 o 13B2. Preferentemente, una disminución en la cantidad del al menos un biomarcador determinado en la segunda muestra en comparación con la primera muestra debe ser indicativo de la progresión de la insuficiencia cardiaca para un biomarcador seleccionado entre los biomarcadores relacionados en una cualquiera de las Tablas 13A1 o 13B1.

15 Preferentemente, la comparación entre la primera y la segunda muestra como se denomina de acuerdo con el procedimiento anteriormente mencionado se lleva a cabo calculando las proporciones medias como un indicador de la fuerza y la dirección de la regulación de un biomarcador dado. se calculó las proporciones medias dividiendo la media de la cantidad del biomarcador en el grupo de la insuficiencia cardiaca por la media de referencia, es decir, la cantidad media del biomarcador en un grupo de sujetos de referencia. Los resultados que se refieren a la correlación de niveles de metabolitos con LVEF se describen mediante parámetros estadísticos, tales como el valor p, para la correlación y la estimación que indican la pendiente de la línea de regresión en unidades de desviación estándar para los respectivos metabolitos.

25 Los procedimientos anteriormente mencionados para la determinación del al menos un biomarcador pueden implementarse en un dispositivo. Un dispositivo como se usa en el presente documento debe comprender al menos los medios anteriormente mencionados. Además, el dispositivo, preferentemente, comprende además medios de comparación y evaluación de los rasgo(s) característicos detectado del al menos un biomarcador y, también preferentemente, la intensidad de la señal determinada. Los medios del dispositivo están, preferentemente, unidos operativamente entre sí. Cómo vincular los medios de una manera operativa dependerá del tipo de medios incluidos en el dispositivo. Por ejemplo, cuando se aplican medios para determinar cualitativa o cuantitativamente de forma automática el biomarcador, los datos obtenidos por dichos medios operativos automáticamente se pueden procesar mediante, por ejemplo, un programa informático a fin de facilitar la evaluación. Preferentemente, los medios están comprendidos por un único dispositivo en dicho caso. Dicho dispositivo puede incluir de acuerdo con ellos una unidad de análisis para el biomarcador y una unidad informática para procesar los datos resultantes de la evaluación. Los dispositivos preferidos son aquellos que se pueden aplicar sin el conocimiento concreto de un médico especializado, por ejemplo, los dispositivos electrónicos que requieren meramente la carga con una muestra.

35 Como alternativa, los procedimientos para la determinación del al menos un biomarcador pueden implementarse en un sistema que comprende algunos dispositivos que están, preferentemente, unidos operativamente entre sí. Específicamente, los medios deben unirse de una manera que permita llevar a cabo el procedimiento de la presente invención como se ha descrito en detalle anteriormente. Por lo tanto, unido operativamente, como se usa en el presente documento, preferentemente, significa unido funcionalmente. Dependiendo de los medios que se van a usar para el sistema de la presente invención, dichos medios pueden vincularse funcionalmente conectando cada medio con el otro por medios que permitan el transporte de datos entre dichos medios, por ejemplo, cables de fibra de vidrio, y otros cables para el transporte de datos de alto rendimiento. Sin embargo, la transferencia inalámbrica de datos entre los medios se contempla también por la presente invención, por ejemplo, vía LAN (LAN inalámbrica, W-LAN). Un sistema preferido comprende los medios para determinar biomarcadores. Los medios para determinar biomarcadores como se usa en el presente documento abarcan medios para separar biomarcadores, tales como dispositivos cromatográficos, y medios para la determinación de metabolitos, tales como los dispositivos de espectrometría de masas. Se han descrito dispositivos adecuados en detalle anteriormente. Los medios preferidos para la separación del compuesto que se van a usar en el sistema de la presente invención incluyen dispositivos cromatográficos, más preferentemente, dispositivos para la cromatografía líquida, HPLC, y/o cromatografía de gases. Los dispositivos preferidos para la determinación del compuesto comprenden dispositivos de espectrometría de masas, más preferentemente, GC-MS, LC-MS, espectrometría de masas mediante infusión directa, FT-ICR-MS, CE-MS, HPLC-MS, espectrometría de masas en cuádrupolo, espectrometría de masas acoplada secuencialmente (MS-MS o MS-MS-MS), ICP-MS, Py-MS o TOF. Los medios de separación y determinación se acoplan, preferentemente, entre sí. Lo más preferible, LC-MS y/o GC-MS se usan en el sistema de la presente invención como se describe en detalle en otra parte de la memoria descriptiva. deben estar comprendidos además los medios para comparar y/o analizar los resultados obtenidos a partir de los medios para la determinación de biomarcadores. Los medios para comparar y/o analizar los resultados pueden comprender además al menos una base de datos y un programa informático implementado para la comparación de los resultados. Se describen también en detalle a continuación las realizaciones preferidas de los sistemas y dispositivos anteriormente mencionados.

60 Por lo tanto, la presente invención se refiere a un dispositivo de diagnóstico de acuerdo con la reivindicación 11.

La presente divulgación se refiere a un dispositivo diagnóstico que comprende:

a) una unidad de análisis que comprende un detector para al menos un biomarcador como se relaciona en una cualquiera de las Tablas 1A1, 1A2, 1B1, 1B2, 2A1, 2A2, 2B1, 2B2, 3A1, 3A2, 3B1, 3B2, 4A1, 4A2, 4B1, 4B2, 5A1, 5A2, 5B1, 5B2, 6A1, 7B2, 8A1, 8A2, 8B1, 8B2, 9A1, 9A2, 9B1, 9B2, 10A1, 10A2, 10B1, 10B2, 11A1, 11A2, 11B1, 11B2, 12A1, 12A2, 12B1, 12B2, 13A1, 13A2, 13B1 o 13B2, en el que dicha unidad de análisis se adapta para determinar la cantidad del mencionado biomarcador detectado por el detector, y, unida operativamente al anterior;

b) una unidad de evaluación que comprende un ordenador, que comprende un código de programa informático incluido de forma tangible para llevar a cabo una comparación de la cantidad determinada de el al menos un biomarcador y una cantidad de referencia y una base de datos que comprende dicha cantidad de referencia como para el mencionado biomarcador por lo cual se diagnosticará si un sujeto padece de insuficiencia cardiaca.

Preferentemente, el código de programa informático es capaz de ejecutar la etapa del procedimiento de la presente invención como se especifica en detalle en otra parte en el presente documento.

En una realización preferida, el dispositivo comprende una base de datos que comprende el tipo de regulación y/o el nivel de los valores de regulación indicado para el respectivo al menos un biomarcador en una cualquiera de las Tablas 1A1, 1A2, 1B1, 1B2, 2A1, 2A2, 2B1, 2B2, 3A1, 3A2, 3B1, 3B2, 4A1, 4A2, 4B1, 4B2, 5A1, 5A2, 5B1, 5B2, 6A1, 6A2, 6B1, 6B2, 7A1, 7A2, 7B1, 7B2, 8A1, 8A2, 8B1, 8B2, 9A1, 9A2, 9B1, 9B2, 10A1, 10A2, 10B1, 10B2, 11A1, 11A2, 11B1, 11B2, 12A1, 12A2, 12B1, 12B2, 13A1, 13A2, 13B1 o 13B2 y un código de programa informático incluido de forma tangible adicionalmente para llevar a cabo una comparación entre el tipo determinado de regulación y/o el nivel de los valores de regulación y aquellos comprendidos por la base de datos.

Además, la presente invención se refiere a un medio de almacenamiento de datos que comprende una colección de datos de acuerdo con la reivindicación 10.

La presente divulgación se refiere a una recogida de datos que comprende valores característicos del al menos un biomarcador que son indicativos de una dolencia médica o efecto, como se muestra anteriormente (es decir, diagnosticar la insuficiencia cardiaca en un sujeto).

El término "recogida de datos" se refiere a una recogida de datos que se puede agrupar física y/o lógicamente de forma conjunta. Por consiguiente, la recogida de datos puede implementarse en un único medio de almacenamiento de datos o en medios de almacenamiento de datos físicamente separados que están unidos operativamente entre sí. Preferentemente, la recogida de datos se implementa por medio de una base de datos. Por lo tanto, una base de datos, como se usa en el presente documento comprende la recopilación de datos en un medio de almacenamiento adecuado. Además, la base de datos, preferentemente, comprende además un sistema de gestión de base de datos. El sistema de gestión de base de datos es, preferentemente, el sistema de gestión de base de datos orientado a objetos o jerárquico basado en red. Además, la base de datos puede ser una base de datos federal o integrada. Más preferentemente, la base de datos se implementará como un sistema distribuido (federal), por ejemplo, como un sistema cliente-servidor. Más preferentemente, la base de datos se estructura de tal manera que permita buscar un algoritmo para comparar un conjunto de datos de ensayo con los conjuntos de datos comprendidos por la recopilación de datos. Específicamente, utilizando dicho algoritmo, se puede investigar en la base de datos conjuntos de datos similares o idénticos que son indicativos de una dolencia o efecto médico como se muestra anteriormente (por ejemplo, una búsqueda de una consulta). Por lo tanto, si se puede identificar un conjunto de datos idéntico o similar en la recopilación de datos, el conjunto de datos de ensayo se asociará con la mencionada dolencia o efecto médico. En consecuencia, la información obtenida procedente de la recopilación de datos se puede usar, por ejemplo, como una referencia para los procedimientos de la presente invención descrita anteriormente. Más preferentemente, la recopilación de datos comprende valores característicos de todos los biomarcadores comprendidos por uno cualquiera de los grupos enumerados anteriormente.

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

El término "medio de almacenamiento de datos", como se usa en el presente documento, abarca los medios de almacenamiento de datos que se basan en entidades físicas individuales tales como CD, un CD-ROM, un disco duro, medios de almacenamiento ópticos, o un disquete. Además, el término incluye además los medios de almacenamiento de datos que consiste en entidades físicamente separadas que están unidas operativamente entre sí de manera que proporcionan la recopilación de datos anteriormente mencionada, preferentemente, de una manera adecuada para la búsqueda de una consulta.

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

(a) medios para comparar valores característicos de al menos un biomarcador de una muestra unida operativamente a

(b) un medio de almacenamiento de datos como se ha descrito anteriormente.

El término "sistema" como se usa en el presente documento se refiere a diferentes medios que están unidos

operativamente entre sí. Los mencionados medios pueden implementarse en un único dispositivo o pueden ser dispositivos físicamente separados que están unidos operativamente entre sí. Los medios para comparar valores característicos de los biomarcadores, preferentemente, se basan en un algoritmo para comparación, como se ha mencionado anteriormente. El medio de almacenamiento de datos, preferentemente, comprende la recopilación de datos o la base de datos anteriormente mencionada, siendo cada uno de los conjuntos de datos indicativos de una dolencia o efecto médico referido anteriormente. Por lo tanto, el sistema de la presente invención permite identificar si un conjunto de datos de prueba está comprendido por la recopilación de datos almacenada en el medio de almacenamiento de datos. En consecuencia, los procedimientos de la presente invención pueden implementarse mediante el sistema de la presente invención.

En una divulgación preferida del sistema, están comprendidos los medios para determinar los valores característicos de los biomarcadores de una muestra. El término "medios para determinar los valores característicos de los biomarcadores" se refiere preferentemente a los dispositivos anteriormente mencionados para la determinación de metabolitos tales como dispositivos de espectrometría de masas, los dispositivos de RMN o dispositivos para llevar a cabo los ensayos químicos o biológicos para los biomarcadores.

Además, la presente divulgación se refiere a medios diagnósticos que comprenden medios para la determinación de al menos un biomarcador seleccionado entre uno cualquiera de los grupos referidos anteriormente.

El término "medios diagnósticos", preferentemente, se refiere a un dispositivo diagnóstico, sistema o ensayo biológico o químico como se especifica en otra parte en la descripción en detalle.

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

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

El al menos un biomarcador seleccionado entre cualquiera de los grupos anteriormente mencionados servirá como un biomarcador, es decir, una molécula indicadora para una dolencia o efecto médico en el sujeto tal como se define en otra parte del presente documento. Por lo tanto, las moléculas biomarcadoras por sí mismas pueden servir como composiciones diagnósticas, preferentemente, tras la visualización o detección por los medios referidos en el presente documento. Por lo tanto, una composición diagnóstica que indica la presencia de un biomarcador de acuerdo con la presente invención puede comprender también físicamente el mencionado biomarcador, por ejemplo, un complejo de un anticuerpo y el biomarcador que se va a detectar puede servir como la composición diagnóstica. Por consiguiente, la composición diagnóstica puede comprender además medios para la detección de los metabolitos, como se ha especificado en otra parte en la presente descripción. Como alternativa, si se usan medios de detección tales como técnicas basadas en MS o RMN, la especie molecular que sirve como un indicador para la dolencia de riesgo será al menos un biomarcador comprendido por la muestra de ensayo que se va a investigar. Por lo tanto, el al menos un biomarcador referido de acuerdo con la presente invención debe servir por sí mismo como una composición diagnóstica debido a su identificación como biomarcador.

La presente invención se refiere adicionalmente a un uso de acuerdo con la reivindicación 8.

En general, la presente divulgación se refiere al uso de al menos un biomarcador seleccionado entre los biomarcadores relacionados en la Tabla 1A1, 1A2, 1B1, 1B2, 2A1, 2A2, 2B1, 2B2, 3A1, 3A2, 3B1, 3B2, 4A1, 4A2, 4B1, 4B2, 5A1, 5A2, 5B1, 5B2, 6A1, 6A2, 6B1, 6B2, 7A1, 7A2, 7B1, 7B2, 8A1, 8A2, 8B1 o 8B2 en una muestra de un sujeto para diagnosticar la insuficiencia cardíaca.

Preferentemente, dicho sujeto padece de una insuficiencia cardíaca asintomática, preferentemente, de acuerdo con la clase I de la NYHA y el al menos un biomarcador es un biomarcador seleccionado entre los biomarcadores relacionados en la Tabla 1A1, 1A2, 1B1, 1B2, 2A1, 2A2, 2B1, 2B2, 3A1, 3A2, 3B1, 3B2, 4A1, 4A2, 4B1 o 4B2. En particular, en el uso de la presente invención, la insuficiencia cardíaca asintomática es (i) DCPM y dicho al menos un biomarcador se selecciona entre los biomarcadores relacionados en la Tabla 2A1, 2A2, 2B1 o 2B2, (ii) ICMP y dicho al menos un biomarcador se selecciona entre los biomarcadores relacionados en la Tabla 3A1, 3A2, 3B1 o 3B2 o (iii) HCPM y dicho al menos un biomarcador se selecciona entre los biomarcadores relacionados en la Tabla 4A1, 4A2, 4B1 o 4B2.

Además, se contempla preferentemente de acuerdo con el uso de la presente divulgación, que dicha insuficiencia cardíaca es una insuficiencia cardíaca sintomática, preferentemente, de acuerdo con la clase II y/o III de la NYHA y el al menos un biomarcador es un biomarcador seleccionado entre los biomarcadores relacionados en la Tabla 5A1, 5A2, 5B1, 5B2, 6A1, 6A2, 6B1, 6B2, 7A1, 7A2, 7B1, 7B2, 8A1, 8A2, 8B1 o 8B2. En particular, en el uso de la presente invención, la insuficiencia cardíaca sintomática es (i) DCPM y dicho al menos un biomarcador se selecciona entre los biomarcadores relacionados en la Tabla 6A1, 6A2, 6B1 o 6B2, (ii) ICMP y dicho al menos un biomarcador se selecciona entre los biomarcadores relacionados en la Tabla 7A1, 7A2, 7B1 o 7B2 o (iii) HCPM y dicho al menos un biomarcador se selecciona entre los biomarcadores relacionados en la Tabla 8A1, 8A2, 8B1 o 8B2.

Finalmente, la presente divulgación contempla el uso de al menos un biomarcador seleccionado entre los biomarcadores relacionados en la Tabla 9A1, 9A2, 9B1, 9B2, 10A1, 10A2, 10B1, 10B2, 11A1, 11A2, 11B1, 11B2, 12A1, 12A2, 12B1, 12B2, 13A1, 13A2, 13B1 o 13B2 en una muestra de un sujeto para vigilar la progresión o regresión de la insuficiencia cardíaca.

Preferentemente, el sujeto padece DCM y/o ICPM. También preferentemente, se puede usar al menos un biomarcador seleccionado entre los biomarcadores relacionados en la Tabla 13A1, 13A2, 13B1 o 13B2 en una muestra del mencionado sujeto para determinar la progresión o regresión de una LVEF reducido en el sujeto.

Ejemplos

La invención se ilustrará ahora mediante los siguientes Ejemplos que no se pretende que restrinjan o limiten el ámbito de la presente invención.

Ejemplo 1: Diseño del estudio para la diferenciación de subtipos de CHF de DCPM (cardiomiopatía dilatada), ICMP (cardiomiopatía isquémica) y HCPM (cardiomiopatía hipertrófica) a partir de controles sanos.

El estudio comprendió 81 pacientes, varones y mujeres con DCPM, 81 pacientes, varones y mujeres con ICMP, y 80 pacientes, varones y mujeres con HCPM así como 83 controles sanos, varones y mujeres en una edad entre 35-75 y un IMC de 20-35 kg/m². Las puntuaciones de la NYHA (New York Heart Association) de los pacientes variaron entre 1-3. Los pacientes y los controles se hicieron corresponder para la edad, el género y el IMC. Para todos los pacientes y controles, se recogió una muestra de sangre y una muestra de orina. Se preparó plasma mediante centrifugación, y las muestras se almacenaron a -80°C hasta que se llevó a cabo la medición. Se definieron tres subgrupos de CHF (DCPM, ICMP y HCPM) sobre la base de criterios ecocardiográficos y hemodinámicos:

a) Subgrupo de DCPM: se definió hemodinámicamente como un fallo en el bombeo sistólico con cardiomegalia (mejora ecocardiográfica del diámetro diastólico final del ventrículo izquierdo >55 mm y una fracción de eyección del ventrículo izquierdo restringida - LVEF of <50%).

b) Subgrupo de ICMP: se definió hemodinámicamente como un fallo en el bombeo sistólico debido a una insuficiencia coronaria (>50% de estenosis coronaria e insuficiencia motora del endocardio inducible por estrés así como una LVEF de <50%)

c) Subgrupo de HCPM: hipertrofia cardíaca concéntrica (ecocardiografía - septo >11 mm, pared miocárdica posterior >11 mm) y con una CHF diastólica (sin función de bombeo o con función de bombeo intermedia con una LVEF de ≥50%).

Se excluyeron los pacientes de clase IV de la NYHA así como los pacientes que padecían apoplejía, los pacientes que habían tenido infarto de miocardio en los últimos 4 meses antes del ensayo, los pacientes con medicaciones alteradas en al menos 4 semanas antes del ensayo así como pacientes que padecen enfermedades inflamatorias agudas o crónicas y tumores malignos.

Ejemplo 2: Determinación de metabolitos

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

Se separaron las proteínas mediante precipitación a partir de plasma sanguíneo. Tras la adición de agua y una mezcla de etanol y diclorometano, la muestra restante se fraccionó en una fase solar acuosa, y una fase lipófila orgánica.

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

Se llevó a cabo la metoximación de los grupos carbonilo mediante reacción con clorhidrato de metoxiamina (20 mg/ml en piridina, 100 l durante 1,5 horas a 60°C) en un recipiente estrechamente sellado. Se añadieron 20 µl de una solución de ácidos grasos de cadena lineal de números impares, (solución de cada 0,3 mg/ml de ácidos grasos de 7 a 25 átomos de carbono y cada 0,6 mg/ml de ácidos grasos con 27, 29 y 31 átomos de carbono en 3/7 (v/v) piridina/tolueno) como patrones temporales. Finalmente, se llevó a cabo la derivatización con 100 µl de N-metil-N-

(trimetilsilil)-2,2,2-trifluoroacetamida (MSTFA) durante 30 minutos a 60°C, de nuevo en el recipiente estrechamente cerrado. El volumen final antes de la inyección en la CG era de 220 µl.

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

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

Para el análisis usual se utilizaron columnas de separación capilar comerciales (30 m x 0,25 mm x 0,25 µm) con diferentes fases estacionarias de poli-metil-siloxano que contenían 0 % hasta 35% de restos aromáticos, dependiendo de los materiales y fracciones de muestra analizados procedentes de la etapa de separación de fases, (por ejemplo: DB-1 ms, HP-5ms, DB-XLB, DB-35ms, Agilent Technologies). Se inyectó hasta 1 µl del volumen final sin divisiones y se inició el programa de temperatura del horno a 70 °C y se finalizó a 340 °C con diferentes velocidades de calentamiento dependiendo del material y fracción de muestra procedente de la etapa de separación de fases a fin de conseguir una separación cromatográfica suficiente y un número de barridos en cada pico de analito. Además, se usó el RTL (Bloqueo del tiempo de retención, Agilent Technologies) para el análisis y las condiciones normalizadas de GC-MS usuales, por ejemplo, flujo constante con un flujo nominal de 1 a 1,7 ml/min y helio como el gas de la fase móvil, se llevó a cabo la ionización mediante impacto de electrones con un barrido de 70 eV, en un intervalo de m/z de 15 a 600 con velocidades de barrido de 2,5 a 3 barridos/s y condiciones de configuración normalizadas.

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

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

Se midieron los esteroides y sus metabolitos mediante SPE-LC-MS (extracción en fase sólida- LC-MS). Se midieron las catecolaminas y sus metabolitos mediante SPE-LC-MS en línea como se describe por Yamada y col. (J. Anal.Toxicol. (26), 2002, 17-22). Para las catecolaminas y los metabolitos y esteroides relacionados y los metabolitos relacionados, se consiguió la cuantificación por medio de patrones marcados con isótopos estables, y se calcularon las concentraciones absolutas.

Análisis de lípidos complejos en muestras de plasma:

Se extrajeron los lípidos totales a partir del plasma mediante extracción líquido/líquido utilizando cloroformo/metanol. Se fraccionaron posteriormente los extractos lipídicos mediante cromatografía líquida en fase normal (NPLC) en once grupos de lípidos diferentes de acuerdo con Christie (Journal of Lipid Research (26), 1985, 507-512).

Se analizaron las fracciones mediante LC-MS/MS usando ionización mediante electropulverización (ESI) y ionización química a presión atmosférica (APCI) con detección de las transiciones de vigilancia de reacción múltiple específicas (MRM) para los ésteres de colesterol (CE), esteroides libres (ES), esfingomielinas (SM) y ceramidas (CER) respectivamente. Se analizaron las esfingosinas y las esfingosina-1-fosfatos (SP) mediante LC-MS/MS utilizando ionización mediante electropulverización (ESI) con detección de las transiciones de vigilancia de reacción múltiple (MRM) específicas como se describe por Schmidt H et.al., Prostaglandins & other Lipid Mediators 81(2006), 162-170. Los metabolitos en las tablas siguientes se derivan de una de estas fracciones que incluyen la abreviatura respectiva en su nombre.

Las clases de lípidos monoacilglicéridos (MAG), triacilglicéridos (TAG), fosfatidilcolinas (PC), fosfatidilserinas (PS), fosfatidilinositoles (PI), lisofosfatidilcolinas (LPC), diacilglicerol (DAG), ácidos grasos libres (FFA) se midieron mediante GC-MS.

Se analizaron las fracciones mediante GC-MS tras derivatización con TMSH (Hidróxido de trimetil sulfonio), dando como resultado los ésteres de metilo de ácidos grasos (FAME) correspondientes a los restos acilo de los lípidos separados en clases. Se determinaron las concentraciones de FAME de C14 a C24 en cada fracción.

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

Los eicoisanoides y los metabolitos relacionados se midieron fuera del plasma mediante SPE LC-MS/MS fuera de línea y en línea (Extracción en fase sólida-LC-MS/MS) (Masoodi M y Nicolaou A: Rapid Commun Mass Spectrom. 2006; 20(20): 3023-3029. Se llevó a cabo la cuantificación absoluta por medio de patrones marcados con isótopos estables.

Las muestras de todos los pacientes se sometieron al espectro completo de análisis del procedimiento para los perfiles de metabolitos como se ha descrito anteriormente, con la excepción del perfil de metabolitos de la fase polar del plasma mediante LC-MS/MS utilizando el modo de ionización por electropulverización positiva que se aplicó a un subconjunto de 75 muestras que comprenden los controles, los pacientes de la clase I de la NYHA con DCPM, los pacientes de la clase III de la NYHA con DCPM, los pacientes de la clase II de la NYHA con HCPM y los pacientes de la clase III de la NYHA con ICPM.

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

Se llevó a cabo la degradación de la urea mediante reacción con ureasa durante 1 h a 30°C. Tras la adición de metanol, el extracto se evaporó hasta sequedad.

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

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

Para el análisis usual se utilizaron columnas de separación capilar comerciales (30 m x 0,25 mm x 0,25 µm) con diferentes fases estacionarias de poli-metil-siloxano que contenían 0 % hasta 35% de restos aromáticos, dependiendo de los materiales y fracciones de muestra analizados procedentes de la etapa de separación de fases, (por ejemplo: DB-1 ms, HP-5ms, DB-XLB, DB-35ms, Agilent Technologies). Se inyectó hasta 1 µl del volumen final sin divisiones y se inició el programa de temperatura del horno a 70 °C y se finalizó a 340 °C con diferentes velocidades de calentamiento dependiendo del material y fracción de muestra procedente de la etapa de separación de fases a fin de conseguir una separación cromatográfica suficiente y un número de barridos en cada pico de analito. Además, se usó el RTL (Bloqueo del tiempo de retención, Agilent Technologies) para el análisis y las condiciones normalizadas de GC-MS usuales, por ejemplo, flujo constante con un flujo nominal de 1 a 1,7 ml/min y helio como el gas de la fase móvil, se llevó a cabo la ionización mediante impacto de electrones con un barrido de 70 eV, en un intervalo de m/z de 15 a 600 con velocidades de barrido de 2,5 a 3 barridos/s y condiciones de configuración normalizadas.

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

Se llevó a cabo la espectrometría de masas mediante ionización por electropulverización en modo negativo o positivo utilizando el modo de vigilancia de reacción múltiple (MRM) y el barrido completo desde 100 - 1000 amu.

Se llevó a cabo la desconjugación de esteroides utilizando una mezcla de glucuronidasa/sulfatasa. Se midieron los esteroides y sus metabolitos mediante SPE-LC-MS (extracción en fase sólida- LC-MS). Se midieron las catecolaminas y sus metabolitos mediante SPE-LC-MS en línea como se describe por Yamada y col. (J. Anal.Toxicol. (26), 2002, 17-22). Para las catecolaminas y los metabolitos y esteroides relacionados y los metabolitos relacionados, Se consiguió la cuantificación por medio de patrones marcados con isótopos estables.

Ejemplo 3: Análisis de datos y evaluación estadística

Se analizaron las muestras de plasma y orina en un diseño de secuencia analítica aleatorizado con muestras combinadas (denominado "combinado") generadas a partir de alícuotas de cada muestra. Tras las etapas de validación analítica comprehensivas, se normalizaron los datos brutos de picos de cada analito a la mediana de la secuencia analítica por combinado para tener en cuenta la variabilidad del procedimiento (denominado de esta manera "relaciones normalizadas para el combinado"). Si estaban disponibles, se usaron las concentraciones

absolutas de metabolitos para el análisis estadístico. En todos los otros casos, se usaron relaciones normalizadas para el combinado. Todos los datos se transformaron para el log10 para conseguir la distribución normal.

Se analizó el estudio descrito en el Ejemplo 1 mediante un modelo ANOVA que comprende factores de edad, IMC, género (incluyendo todas las interacciones binarias), el grupo diagnóstico y el tiempo de almacenamiento (opcional). Los niveles para el grupo diagnóstico del factor eran el subtipo/grado CHF (DCMP NYHA I, DCMP NYHA M-II, ICMP NYHA I, ICMP NYHA II-III, HCMP NYHA I, HCMP NYHA II-III) y el control (ajustado como referencia). En las Tablas 1 a 8 se relacionan los resultados correspondientes.

Para identificar los biomarcadores de progresión de CHF como se expresa por el estadio de la NYHA, se refinó este análisis utilizando los siguientes niveles para el grupo diagnóstico: (DCMP NYHA I, CHF NYHA II-III, controles (ajustado como referencia). Para los marcadores específicos de subtipo de progresión de la enfermedad, este análisis se refinó utilizando los siguientes niveles para el grupo diagnóstico: DCMP NYHA I, DCMP NYHA II, DCMP NYHA III, HCMP NYHA I, HCMP NYHA II, HCMP NYHA III, ICMP NYHA I, ICMP NYHA II, ICMP NYHA III, control (ajustado como referencia). Un biomarcador adecuado para vigilar la progresión de la enfermedad se definió tanto como aumentado en $\geq 10\%$ en el grupo I de la NYHA en comparación con los controles, y en un aumento además $\geq 10\%$ de NYHA I a NYHA III, o disminuyendo en más del 10% en el grupo I de la NYHA en comparación con los controles y en una disminución adicional de más del 10% de NYHA I a NYHA III. Además, los metabolitos se seleccionaron solo como biomarcadores de vigilancia de la progresión si el valor p durante al menos dos de las tres comparaciones siguientes era $< 0,05$: NYHA I vs. control, NYHA II vs. control, NYHA III vs. control.

Para identificar los marcadores de progresión de los metabolitos como se define en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF), se utilizaron los valores numéricos de LVEF para la correlación con los datos de metabolitos. Se llevó a cabo la correlación de LVEF de un conjunto de datos que comprenden pacientes con DCPM y pacientes con ICPM así como controles (Nota: HCPM por definición en este estudio, y en contraste con DCPM e ICPM, no se caracteriza por una disminución en la LVEF).

En las siguientes tablas, la proporción media indica la fuerza y la dirección de la regulación. Se calculó la proporción media dividiendo la media del nivel de metabolito en el grupo CHF por la media del nivel de metabolito en el grupo de control saludable. Los resultados que se refieren a la correlación de los niveles de metabolito con LVEF se describen por el valor p de la correlación y una estimación que indica la pendiente de la línea de regresión expresada en unidades de desviación estándar para los respectivos metabolitos.

Los biomarcadores que se van a determinar de acuerdo con los procedimientos de la presente invención se relacionan en las siguientes tablas. Los biomarcadores no se definen precisamente por su nombre y se caracterizan además en una tabla adicional, a continuación.

Tabla 1A.1: Los metabolitos que están significativamente aumentados en plasma (valor $p < 0,05$) entre todos los pacientes de CHF asintomáticos con NYHA I y controles

Metabolito	relación	regulación	valor p
Ácido ribónico	1,1532	hasta	0,003128
Maltosa	1,846	hasta	1,72E-09
Serotonina (5-HT)	1,6463	hasta	0,007114
Sorbitol	1,624	hasta	1,83E-05
Fructosa	1,5213	hasta	0,000054
ácido 12-hidroxiieicosatetraenoico (C20:cis[5,8,10,14]4)	1,4962	hasta	0,002721
TAG (C16:0,C18:1,C18:2)	1,4229	hasta	2,68E-05
TAG (C18:1,C18:2)	1,4001	hasta	5,46E-06
Glicerol, fracción lipídica	1,3518	hasta	0,000456
TAG (C16:0,C16:1)	1,3469	hasta	0,000472
TAG (C16:0,C18:2)	1,3372	hasta	1,22E-05
Sacarosa	1,3313	hasta	0,018153
Glutamato	1,3299	hasta	5,61 E-05
Noradrenalina (norepinefrina)	1,2923	hasta	0,000106
Normetanefrina	1,282	hasta	0,003054
ácido 15-hidroxiieicosatetraenoico (C20:cis[5,8,11,13]4)	1,2805	hasta	0,001914
TAG (C18:2,C18:2)	1,2768	hasta	0,001589
Ácido láurico (C12:0)	1,2759	hasta	0,039117
Esfingosina (d16:1)	1,262	hasta	0,001212
Esfingosina (d18:1)	1,2556	hasta	0,007386
Taurina	1,2546	hasta	3,79E-06
Esfingadienina (d18:2)	1,2362	hasta	0,011055
Esfinganina (d18:0)	1,2346	hasta	0,002921
TAG (C16:0,C18:1,C18:3)	1,2262	hasta	0,009708

(continuación)

Metabolito	relación	regulación	valor p
Ácido 8-hidroxiicosatetraenoico (C20:trans[5]cis[9,11,14]4) (8-HETE)	1,2242	hasta	0,009653
Ácido eicosenoico (C20:cis[11]1)	1,2156	hasta	0,000987
DAG (C18:1,C18:2)	1,1933	hasta	0,006155
3-Metoxitirosina	1,1923	hasta	0,002251
Piruvato	1,1835	hasta	0,016371
Cistina	1,1776	hasta	0,001235
isocitrato	1,1608	hasta	0,000133
Ácido oleico (C18:cis[9]1)	1,1584	hasta	0,015278
Ácido 14,15-Dihidroxiicosatrienoico (C20:cis[5,8,11]3)	1,1535	hasta	0,023326
Eritrol	1,1357	hasta	0,003593
Ácido úrico	1,1348	hasta	0,00076
Glucosamina	1,1265	hasta	0,034382
alfa-cetoglutarato	1,1241	hasta	0,010357
Isoleucina	1,1198	hasta	0,000476
Glicerol-3-fosfato, fracción polar	1,1076	hasta	0,043225
Glucosa-1-fosfato	1,1066	hasta	0,005294
mio-Inositol	1,1062	hasta	0,003496
Alanina	1,1026	hasta	0,006338
Prolina	1,0985	hasta	0,038074
Sarcosina	1,0973	hasta	0,000248
Tirosina	1,0909	hasta	0,008773
Arginina	1,0855	hasta	0,040093
Cisteína	1,085	hasta	0,002133
Aspartato	1,0844	hasta	0,027374
Ornitina	1,0842	hasta	0,010899
Pseudouridina	1,0826	hasta	0,011665
Glucosa	1,0796	hasta	0,001303
Fenilalanina	1,0619	hasta	0,016262
Fosfatidilcolina (C18:0,C18:2)	1,0105	hasta	0,005529

Tabla 1A.2: Los metabolitos que están significativamente disminuidos en plasma (valor p < 0,05) entre todos los pacientes de CHF asintomáticos con NYHA I y controles

Metabolito	relación	regulación	valor p
Colesterilester C18:2	0,7014	hasta	4,82E-11
Beta-caroteno	0,7099	hasta	3,98E-05
Sulfato de deshidroepiandrosterona	0,7248	hasta	0,007073
CE-Colesterilester C12:0	0,7325	hasta	0,008196
CE-Colesterilester C15:0	0,7417	hasta	1,71E-07
SM_Esfingomielina (d17:1,C23:0)	0,7475	hasta	3,11E-06
Colesterilester C18:1	0,7761	hasta	3,96E-06
CE_Colesterilester C14:1	0,7944	hasta	0,020884
SM_Esfingomielina (d16:1,C24:0)	0,8038	hasta	0,000724
Testosterona	0,8043	hasta	0,000486
Criptoxantina	0,8112	hasta	0,022505
Ácido tricosanoico (C23:0)	0,8181	hasta	3,34E-06
1-Hidroxi-2-amino-(cis,trans)-3,5- octadecadieno (*1)	0,825	hasta	4,63E-05
SM_Esfingomielina (d16:1,C23:0)	0,8316	hasta	0,000209
CE_Colesterilester C20:5	0,8319	hasta	0,033306
SM_Esfingomielina (d17:1,C24:0)	0,8367	hasta	2,64E-05
Uridina	0,8412	hasta	0,001758
CE_Colesterilester C14:0	0,842	hasta	0,000177
CER_Ceramida (d17:1,C23:0)	0,846	hasta	0,006496
CE_Colesterilester C22:6	0,8469	hasta	0,00898
Ácido lignocérico (C24:0)	0,8494	hasta	0,000266
SM_Esfingomielina (d17:1,C22:0)	0,8503	hasta	7,29E-05
Lisofosfatidilcolina (C17:0)	0,8506	hasta	0,000088
SM_Esfingomielina (d18:1,C14:0)	0,8509	hasta	6,05E-06
CER_Ceramida (d18:1,C14:0)	0,8555	hasta	0,0011
Esfingosina-1-fosfato (d17:1)	0,8559	hasta	0,000609
SM_Esfingomielina (d18:2,C23:0)	0,8569	hasta	1,14E-05
eritro-C16-Esfingosina	0,8571	hasta	0,004699

(continuación)			
Metabolito	relación	regulación	valor p
SM_Esfingomielina (d18:1,C22:0)	0,8573	hasta	0,003078
CE_Colesterilester C22:4	0,862	hasta	0,00321
CE_Colesterilester C22:5	0,8626	hasta	0,000744
CE_Colesterilester C18:3	0,8635	hasta	0,029677
CER_Ceramida (d18:2,C14:0)	0,8636	hasta	0,006569
CER_Ceramida (d17:1,C24:0)	0,868	hasta	0,012557
SM_Esfingomielina (d18:1,C23:0)	0,8682	hasta	1,14E-06
CE_Colesterilester C16:2	0,8705	hasta	0,018289
5-O-Metilesfingosina (*1)	0,8721	hasta	0,001713
SM_Esfingomielina (d17:1,C16:0)	0,8749	hasta	0,000247
3-O-Metilesfingosina (*1)	0,8767	hasta	0,003292
SM_Esfingomielina (d18:2,C24:0)	0,8786	hasta	0,000404
Colesterilester C20:4	0,8789	hasta	0,010238
SM_Esfingomielina (d18:2,C23:1)	0,8793	hasta	0,001284
Ácido behénico (C22:0)	0,8794	hasta	0,000548
SM_Esfingomielina (d16:1,C22:0)	0,881	hasta	0,006635
CE_Colesterilester C20:1	0,8816	hasta	0,042835
Ácido isopalmítico (C16:0)	0,8832	hasta	0,042059
Colesta-2,4-dieno	0,8859	hasta	0,003899
CE_Colesterilester C18:0	0,8864	hasta	0,048452
SM_Esfingomielina (d16:1,C21:0)	0,8875	hasta	0,019946
SM_Esfingomielina (d18:1,C23:1)	0,8877	hasta	0,000701
CER_Ceramida (d17:1,C16:0)	0,8889	hasta	0,010878
Esfingadienina-1-fosfato (d18:2)	0,89	hasta	0,002201
SM_Esfingomielina (d18:2,C24:2)	0,8904	hasta	0,001593
Ácido linoleico (C18:cis[9,12]2)	0,8922	hasta	0,016504
treo-Esfingosina (*1)	0,893	hasta	0,001104
SM_Esfingomielina (d18:2,C22:0)	0,8939	hasta	0,005627
eritro-Esfingosina (*1)	0,8942	hasta	0,002435
SM_Esfingomielina (d17:1,C20:0)	0,8946	hasta	0,005248
Colesta-2,4,6-trieno	0,8959	hasta	0,003304
SM_Esfingomielina (d18:1,C24:0)	0,9	hasta	0,001163
Esfingosina-1-fosfato (d18:1)	0,9	hasta	0,009618
CE_Colesterilester C20:2	0,9003	hasta	0,01281
Lisofosfatidilcolina (C18:0)	0,9015	hasta	0,005621
SM_Esfingomielina (d18:1,C24:2)	0,902	hasta	0,00413
SM_Esfingomielina (d18:2,C21:0)	0,9059	hasta	0,011496
Colesterol, total	0,906	hasta	0,000403
SM_Esfingomielina (d17:1,C24:1)	0,9066	hasta	0,003313
SM_Esfingomielina (d18:1,C21:0)	0,9083	hasta	0,002526
SM_Esfingomielina (d18:2,C14:0)	0,9137	hasta	0,036132
Lisofosfatidilcolina (C18:2)	0,9161	hasta	0,029008
SM_Esfingomielina (d18:1,C16:0)	0,9172	hasta	0,001946
SM_Esfingomielina (d17:1,C18:0)	0,9186	hasta	0,032136
CE_Colesterilester C16:0	0,9193	hasta	0,014685
Fosfatidilcolina (C16:1,C18:2)	0,9291	hasta	0,029842
SM_Esfingomielina (d18:0,C16:0)	0,9308	hasta	0,010735
Fosfatidilcolina (C16:0,C20:4)	0,9933	hasta	0,038201

Tabla 2A.1: Metabolitos que están significativamente aumentados en plasma (valor p < 0,05) entre pacientes de CHF (DCMP) asintomáticos con NYHA I y controles

METABOLITO	relación	regulación	valor p
Betaína	1,345	hasta	0,047
1-Metilhistidina	1,278	hasta	0,024
N,N-Dimetilglicina	1,264	hasta	0,015
TAG (C16:0,C18:1,C18:2)	1,2557	hasta	0,048383
Prolina	1,1309	hasta	0,038022

Tabla 2A.2: Metabolitos que están significativamente disminuidos en plasma (valor $p < 0,05$) entre pacientes de CHF (DCMP) asintomáticos con NYHA I y controles

METABOLITO	relación	regulación	valor p
Biliverdina	0,562	hasta	0,027
eritro-C16-Esfingosina	0,8592	hasta	0,029152
treo-Esfingosina (*1)	0,8906	hasta	0,013527
5-O-Metilesfingosina (*1)	0,8943	hasta	0,047886
CE-Colesterilester C16:0	0,9077	hasta	0,043609

Tabla 3A.1: Metabolitos que están significativamente aumentados en plasma (valor $p < 0,05$) entre pacientes de CHF (ICMP) asintomáticos con NYHA I y controles

METABOLITO	relación	regulación	valor p
Ácido 4-Hidroxi-3-metoximandélico	1,6392	hasta	0,011879
TAG (C16:0,C18:1,C18:2)	1,572	hasta	4,23E-05
TAG (C18:1,C18:2)	1,5059	hasta	2,41 E-05
TAG (C16:0,C16:1)	1,4663	hasta	0,00067
TAG (C18:2,C18:2)	1,4275	hasta	0,000482
ácido 15-hidroxi-eicosatetraenoico (C20:cis[5,8,11,13]4)	1,3706	hasta	0,002652
TAG (C18:2,C18:3)	1,3664	hasta	0,020521
TAG (C16:0,C18:1,C18:3)	1,3518	hasta	0,003772
ácido 8-hidroxi-eicosatetraenoico (C20:[5] trans[9,11,14]4) (8-HETE)	1,3335	hasta	0,004867
Ácido 14,15-Dihidroxi-eicosatrienoico (C20:cis[5,8,11]3)	1,332	hasta	0,000468
DAG (C18:1,C18:2)	1,3115	hasta	0,001439
Piruvato	1,2874	hasta	0,005757
trans-4-Hidroxiprolina	1,2253	hasta	0,029368
SM_Esfingomielina (d18:0,C18:0)	1,187	hasta	0,021168
Ácido oleico (C18:cis[9]1)	1,1837	hasta	0,035226
Alanina	1,1628	hasta	0,001332
Prolina	1,1575	hasta	0,013187
CER_Ceramida (d18:1,C18:0)	1,1554	hasta	0,020581
Fosfatidilcolina (C18:0,C20:4)	1,0451	hasta	0,001529
Fosfatidilcolina (C16:0,C18:2)	1,0142	hasta	0,017665

Tabla 3A.2: Metabolitos que están significativamente disminuidos en plasma (valor $p < 0,05$) entre pacientes de CHF (ICMP) asintomáticos con NYHA I y controles

METABOLITO	relación	regulación	valor p
CE_Colesterilester C12:0	0,6027	hasta	0,00105
CE_Colesterilester C20:1	0,7369	hasta	0,00017
CE_Colesterilester C18:0	0,7737	hasta	0,00143
Esfingosina-1-fosfato (d17:1)	0,803	hasta	0,00025
eritro-C16-Esfingosina	0,8147	hasta	0,00311
SM_Esfingomielina (d18:2,C23:1)	0,8247	hasta	0,00017
5-O-Metilesfingosina (*1)	0,8249	hasta	0,00065
CE_Colesterilester C20:2	0,8323	hasta	0,00076
Esfingadienina-1-fosfato (d18:2)	0,8333	hasta	0,00026
3-O-Metilesfingosina (*1)	0,8364	hasta	0,00203
Esfingosina-1-fosfato (d18:1)	0,8409	hasta	0,00118
treo-Esfingosina (*1)	0,8433	hasta	0,00014
SM_Esfingomielina (d18:2,C24:2)	0,8439	hasta	0,00035
SM_Esfingomielina (d18:2,C14:0)	0,8444	hasta	0,00223
SM-Esfingomielina (d18:1,C23:1)	0,8516	hasta	0,00045
eritro-Esfingosina (*1)	0,8604	hasta	0,0016
SM_Esfingomielina (d18:1,C24:2)	0,8659	hasta	0,00206
Esfinganina-1-fosfato (d18:0)	0,8684	hasta	0,01946
Fitoesfingosina, total	0,8783	hasta	0,01206
SM_Esfingomielina (d18:1,C16:0)	0,8816	hasta	0,00039
SM-Esfingomielina (d16:1,C24:1)	0,8836	hasta	0,01867
SM_Esfingomielina (d16:1,C16:0)	0,8877	hasta	0,01607
CE_Colesterilester C16:0	0,8917	hasta	0,01189
Lisofosfatidiletanolamina (C22:5)	0,8927	hasta	0,02336
SM_Esfingomielina (d18:2,C21:0)	0,8977	hasta	0,0347
FS_Colesterol, libre	0,8988	hasta	0,02029
SM_Esfingomielina (d18:2,C24:1)	0,9026	hasta	0,04993

(continuación)

METABOLITO	relación	regulación	valor p
Galactosa, fracción lipídica	0,9077	hasta	0,02201
SM_Esfingomielina (d18:0,C16:0)	0,9102	hasta	0,0106
SM_Esfingomielina (d18:1,C21:0)	0,9157	hasta	0,03569
Fosfatidilcolina (C16:0,C20:4)	0,9872	hasta	0,00257

Tabla 4A.1: Metabolitos que están significativamente aumentados en plasma (valor $p < 0,05$) entre pacientes de CHF (HCMP) asintomáticos con NYHA I y controles

METABOLITO	relación	regulación	valor p
Serotonina (5-HT)	2,798	hasta	2,02E-05
ácido 12-hidroxi-eicosatetraenoico (C20:cis[5,8,10,14]4)	1,9119	hasta	0,000315
Esfingadienina (d18:2)	1,5668	hasta	4,78E-05
Esfingosina (d16:1)	1,5457	hasta	4,24E-06
TAG (C18:1,C18:2)	1,468	hasta	0,000122
TAG (C16:0,C18:1,C18:2)	1,4301	hasta	0,001631
Ácido láurico (C12:0)	1,4093	hasta	0,035036
TAG (C16:0,C16:1)	1,3801	hasta	0,005457
ácido 15-hidroxi-eicosatetraenoico (C20:cis[5,8,11,13]4)	1,3749	hasta	0,002774
Piruvato	1,3282	hasta	0,002719
TAG (C18:2,C18:2)	1,3192	hasta	0,008317
ácido indol-3-acético	1,2619	hasta	0,032701
TAG (C16:0,C18:1,C18:3)	1,2477	hasta	0,039006
Ácido oleico (C18:cis[9]1)	1,203	hasta	0,025681
DAG (C18:1,C18:2)	1,1925	hasta	0,044326
Cetoleucina	1,1858	hasta	0,006086
Aspartato	1,1185	hasta	0,021727

Tabla 4A.2: Metabolitos que están significativamente disminuidos en plasma (valor $p < 0,05$) entre pacientes de CHF (HCMP) asintomáticos con NYHA I y controles

METABOLITO	relación	regulación	valor p
Hipoxantina	0,7523	hasta	0,022159
Colesterilester C20:4	0,7791	hasta	0,000275
Esfingadienina-1-fosfato (d18:2)	0,8643	hasta	0,004555
Esfingosina-1-fosfato (d17:1)	0,8706	hasta	0,024222
Esfingosina-1-fosfato (d18:1)	0,885	hasta	0,026186
SM_Esfingomielina (d18:2,C21:0)	0,8871	hasta	0,020913
SM_Esfingomielina (d18:2,C23:1)	0,8935	hasta	0,029416
SM_Esfingomielina (d18:1,C21:0)	0,894	hasta	0,008521
SM_Esfingomielina (d18:2,C24:2)	0,9029	hasta	0,032679
SM_Esfingomielina (d18:1,C23:1)	0,9039	hasta	0,028641
Glicina	0,91	hasta	0,034846
Serina	0,9157	hasta	0,036484

Tabla 5A.1: Metabolitos que están significativamente aumentados en plasma (valor $p < 0,05$) en pacientes de CHF asintomáticos con NYHA II o NYHA III frente a controles

METABOLITO	relación	regulación	valor p
Maltosa	1,8612	hasta	7,26E-09
Sacarosa	1,6063	hasta	0,000154
Fructosa	1,585	hasta	2,94E-05
Sorbitol	1,5818	hasta	7,64E-05
TAG (C16:0,C18:1,C18:2)	1,4267	hasta	0,000062
Glutamato	1,4127	hasta	4,28E-06
Glicerol, fracción lipídica	1,4013	hasta	0,000211
Ácido 4-Hidroxi-3-metoximandélico	1,3955	hasta	0,028808
Lixosa	1,3804	hasta	0,030667
TAG (C16:0,C18:2)	1,3694	hasta	7,76E-06
Noradrenalina (norepinefrina)	1,3635	hasta	5,28E-06
Normetanefrina	1,3632	hasta	0,000483
4-Hidroxi-3-metoxifenilglicol (HMPG)	1,3534	hasta	0,01075
TAG (C16:0,C16:1)	1,3497	hasta	0,000863
Ácido palmitoleico (C16:cis[9]1)	1,3325	hasta	0,000469
Piruvato	1,3196	hasta	0,000205

(continuación)			
METABOLITO	relación	regulación	valor p
TAG (C18:1,C18:2)	1,3195	hasta	0,000365
ácido 12-hidroxiieicosatetraenoico (C20:cis[5,8,10,14]4)	1,3113	hasta	0,048662
CER_Ceramida (d18:1,C18:0)	1,2855	hasta	3,29E-07
Ácido láurico (C12:0)	1,2772	hasta	0,049643
ácido 8-hidroxiieicosatetraenoico (C20:[5] trans[9,11,14]4)			
(8-HETE)	1,2757	hasta	0,0026
Ácido glucurónico	1,2675	hasta	0,005141
TAG (C18:2,C18:2)	1,2547	hasta	0,005473
isocitrato	1,2531	hasta	6,62E-08
alfa-cetoglutarato	1,2439	hasta	4,07E-06
SM_Esfingomielina (d18:0,C18:0)	1,2357	hasta	0,000328
Esfingadienina (d18:2)	1,2328	hasta	0,017646
Esfingosina (d18:1)	1,2306	hasta	0,020774
Ácido úrico	1,2262	hasta	1,8E-07
Ácido oleico (C18:cis[9]1)	1,2224	hasta	0,001794
TAG (C16:0,C18:1,C18:3)	1,221	hasta	0,016573
Eritrol	1,2022	hasta	7,11E-05
Cistina	1,2021	hasta	0,000402
DAG (C18:1,C18:2)	1,1986	hasta	0,00791
Ácido ribónico	1,1951	hasta	0,000337
ácido 15-hidroxiieicosatetraenoico (C20:cis[5,8,11,13]4)	1,1881	hasta	0,034394
trans-4-Hidroxiprolina	1,1862	hasta	0,023224
Ácido eicosenoico (C20:cis[11]1)	1,1825	hasta	0,007312
Taurina	1,1791	hasta	0,001355
3-Metoxitirosina	1,1767	hasta	0,005763
Malato	1,1759	hasta	0,000956
Ácido heptadecenoico (C17:cis[10]1)	1,1753	hasta	0,006988
Esfinganina (d18:0)	1,1618	hasta	0,044493
CER_Ceramida (d18:1,C20:0)	1,1613	hasta	0,00173
Pseudouridina	1,1542	hasta	1,12E-05
CER_Ceramida (d18:2,C18:0)	1,1532	hasta	0,008558
Ácido 14,15-Dihidroxiieicosatrienoico (C20:cis[5,8,11]3)	1,1514	hasta	0,029153
2-Hidroxibutirato	1,1499	hasta	0,019381
Manosa	1,1398	hasta	0,00612
Ácido 5-Hidroxi-3-indolacético (5-HIAA)	1,1393	hasta	0,021697
Glicerol-3-fosfato, fracción polar	1,1316	hasta	0,017351
Lactato	1,1211	hasta	0,04896
Glucosa-1-fosfato	1,1131	hasta	0,0053
Cisteína	1,1094	hasta	0,000149
CER_Ceramida (d18:1,C16:0)	1,1089	hasta	0,001362
Ornitina	1,1082	hasta	0,002282
CER_Ceramida (d18:1,C24:1)	1,107	hasta	0,00849
Pentosas	1,1047	hasta	0,018861
ácido araquidónico (C20:cis[5,8,11,14]4)	1,103	hasta	0,022057
Isoleucina	1,1018	hasta	0,00346
CER_Ceramida (d18:2,C20:0)	1,0999	hasta	0,048877
Sarcosina	1,0927	hasta	0,000621
Alanina	1,0916	hasta	0,016944
Tirosina	1,0894	hasta	0,012005
mio-Inositol	1,0844	hasta	0,026308
Glicolato	1,0837	hasta	0,022567
Glucosa	1,0758	hasta	0,003677
Fenilalanina	1,071	hasta	0,007539
Fumarato	1,0647	hasta	0,0028
5-Oxoprolina	1,0607	hasta	0,00611
Fosfatidilcolina (C18:0,C20:3)	1,0484	hasta	0,01459
Fosfatidilcolina (C18:0,C20:4)	1,0364	hasta	0,001209
Fosfatidilcolina (C18:0,C18:2)	1,0101	hasta	0,009469

Tabla 5A.2: Metabolitos que están significativamente disminuidos en plasma (valor p < 0,05) en pacientes de CHF asintomáticos con NYHA II o NYHA III frente a controles

METABOLITO	relación	regulación	valor p
Sulfato de deshidroepiandrosterona	0,6243	hasta	0,000209
Ácido hipúrico	0,6488	hasta	0,00112
ácido 12-Hidroxiheptadecatrienoico (C17:[5,8,10]3)	0,6594	hasta	0,033157
Beta-caroteno	0,662	hasta	1,64E-06
SM_Esfingomielina (d17:1,C23:0)	0,6696	hasta	1,9E-09
CE_Colesterilester C15:0	0,6857	hasta	1,99E-10
Colesterilester C18:2	0,6865	hasta	4,3E-11
SM_Esfingomielina (d16:1,C23:0)	0,7125	hasta	2,79E-10
CER_Ceramida (d17:1,C23:0)	0,723	hasta	3,99E-07
CE_Colesterilester C12:0	0,7277	hasta	0,00855
SM_Esfingomielina (d16:1,C24:0)	0,7279	hasta	4,04E-06
SM_Esfingomielina (d17:1,C24:0)	0,7281	hasta	5,13E-12
CER_Ceramida (d17:1,C24:0)	0,7351	hasta	1,95E-07
Ácido tricosanoico (C23:0)	0,7383	hasta	1,89E-11
CER_Ceramida (d16:1,C23:0)	0,7499	hasta	2,54E-05
CE_Colesterilester C20:5	0,7517	hasta	0,00137
CER_Ceramida (d16:1,C24:0)	0,7575	hasta	2,33E-05
1-Hidroxi-2-amino-(cis,trans)-3,5- octadecadieno (*1)	0,7579	hasta	4,01E-08
SM_Esfingomielina (d17:1,C22:0)	0,7713	hasta	3,4E-09
CE_Colesterilester C14:0	0,7714	hasta	5,18E-08
eritro-C16-Esfingosina	0,7758	hasta	0,000013
CE_Colesterilester C14:1	0,7761	hasta	0,013282
Colesterilester C18:1	0,7788	hasta	1,62E-05
Esfingosina-1-fosfato (d17:1)	0,7804	hasta	3,32E-07
Criptoxantina	0,7917	hasta	0,013181
SM_Esfingomielina (d16:1,C22:0)	0,7919	hasta	0,000003
Ácido lignocérico (C24:0)	0,7957	hasta	8,41 E-07
SM_Esfingomielina (d16:1,C21:0)	0,7979	hasta	3,69E-05
SM_Esfingomielina (d16:1,C22:1)	0,8018	hasta	2,67E-05
CE_Colesterilester C22:6	0,8028	hasta	0,000803
Lisofosfatidilcolina (C17:0)	0,8053	hasta	3,98E-07
SM_Esfingomielina (d18:2,C23:0)	0,8061	hasta	1E-08
Ácido isopalmítico (C16:0)	0,8088	hasta	0,000766
Ácido 3,4-Dihidroxifenilacético (DOPAC)	0,8189	hasta	0,009748
CER_Ceramida (d18:2,C14:0)	0,819	hasta	0,000498
SM_Esfingomielina (d17:1,C20:0)	0,8221	hasta	4,36E-06
Uridina	0,8245	hasta	0,000683
SM_Esfingomielina (d17:1,C16:0)	0,8275	hasta	1,13E-06
CER_Ceramida (d17:1,C22:0)	0,8333	hasta	0,001787
SM-Esfingomielina (d18:1,C14:0)	0,8355	hasta	2,01E-06
SM_Esfingomielina (d18:1,C23:0)	0,8387	hasta	4,96E-09
SM_Esfingomielina (d16:1,C18:1)	0,8413	hasta	0,000587
SM_Esfingomielina (d18:2,C24:0)	0,8429	hasta	1,12E-05
Testosterona	0,8449	hasta	0,008317
SM_Esfingomielina (d18:2,C23:1)	0,8467	hasta	0,000088
SM_Esfingomielina (d17:1,C24:1)	0,8473	hasta	3,39E-06
Ácido behénico (C22:0)	0,8519	hasta	2,92E-05
CER_Ceramida (d18:2,C23:0)	0,8534	hasta	0,002371
CER_Ceramida (d18:1,C14:0)	0,8553	hasta	0,001421
CE_Colesterilester C16:2	0,8556	hasta	0,009829
SM_Esfingomielina (d16:1,C20:0)	0,8698	hasta	0,00363
SM_Esfingomielina (d16:1,C24:1)	0,875	hasta	0,002279
Ácido docosahecanoico			
(C22:cis[4,7,10,13,16,19]6)	0,8813	hasta	0,047538
SM_Esfingomielina (d18:2,C14:0)	0,8816	hasta	0,005791
Ácido treónico	0,882	hasta	0,010602
CER_Ceramida (d16:1,C22:0)	0,8839	hasta	0,048345
SM_Esfingomielina (d18:1,C23:1)	0,8846	hasta	0,000675
SM_Esfingomielina (d18:2,C24:2)	0,885	hasta	0,001227
Lisofosfatidilcolina (C18:2)	0,8857	hasta	0,00434
Ácido linoleico (C18:cis[9,12]2)	0,8858	hasta	0,015927

(continuación)

METABOLITO	relación	regulación	valor p
SM_Esfingomielina (d18:1,C24:0)	0,8865	hasta	0,000308
SM_Esfingomielina (d18:2,C22:0)	0,8867	hasta	0,004989
SM_Esfingomielina (d16:1,C16:0)	0,8915	hasta	0,00491
CER_Ceramida (d17:1,C24:1)	0,892	hasta	0,024024
CER_Ceramida (d18:2,C24:0)	0,8922	hasta	0,018664
Colesta-2,4,6-trieno	0,8931	hasta	0,00323
CER_Ceramida (d17:1,C16:0)	0,8938	hasta	0,017854
SM_Esfingomielina (d18:1,C22:0)	0,8983	hasta	0,043974
CER_Ceramida (d18:1,C23:0)	0,8984	hasta	0,02276
SM_Esfingomielina (d17:1,C18:0)	0,8998	hasta	0,01183
SM_Esfingomielina (d18:2,C21:0)	0,8998	hasta	0,010662
SM_Esfingomielina (d18:2,C18:1)	0,9005	hasta	0,007649
Colesta-2,4-dieno	0,9016	hasta	0,015946
5-O-Metilesfingosina (*1)	0,9018	hasta	0,020587
Glicina	0,9029	hasta	0,003028
Esfingadienina-1-fosfato (d18:2)	0,9041	hasta	0,012127
CE_Colesterilester C22:5	0,906	hasta	0,027417
treo-Esfingosina (*1)	0,9084	hasta	0,006841
3-O-Metilesfingosina (*1)	0,9096	hasta	0,038554
SM_Esfingomielina (d18:2,C20:1)	0,9137	hasta	0,033919
Esfingosina-1-fosfato (d18:1)	0,915	hasta	0,038706
Lisofosfatidilcolina (C18:0)	0,9161	hasta	0,022419
eritro-Esfingosina (*1)	0,9191	hasta	0,025385
Colesterol, total	0,9215	hasta	0,004207
SM_Esfingomielina (d18:2,C22:1)	0,922	hasta	0,030621
Fosfatidilcolina (C16:0,C20:5)	0,9296	hasta	0,007768
SM_Esfingomielina (d18:1,C21:0)	0,9356	hasta	0,041029
SM_Esfingomielina (d18:1,C16:0)	0,937	hasta	0,022708
SM_Esfingomielina (d18:0,C16:0)	0,9424	hasta	0,039238
Fosfatidilcolina (C18:2,C20:4)	0,9546	hasta	0,007472
Fosfatidilcolina (C16:0,C20:4)	0,9887	hasta	0,000723

Tabla 6A.1: Metabolitos que están significativamente aumentados en plasma (valor $p < 0,05$) en pacientes de DCMF asintomáticos con NYHA II o NYHA III frente a controles

METABOLITO	relación	regulación	valor p
Monofosfato de guanosina, cíclico (GMPc)	2,200	hasta	0,015762
Betaína	1,984	hasta	0,000539
Fructosa	1,9027	hasta	7,2E-06
Maltosa	1,8337	hasta	1,49E-06
Normetanefrina	1,7362	hasta	1,84E-07
Ácido 4-Hidroxi-3-metoximandélico	1,7004	hasta	0,010391
Adrenalina (Epinefrina)	1,6556	hasta	0,000359
Noradrenalina (norepinefrina)	1,5953	hasta	2,78E-08
4-Hidroxi-3-metoxifenilglicol (HMPG)	1,5698	hasta	0,002443
TAG (C16:0,C18:1,C18:2)	1,5436	hasta	0,000146
Glutamato	1,5318	hasta	1,75E-06
Sacarosa	1,5222	hasta	0,007055
Lixosa	1,4918	hasta	0,04076
Kinurenina	1,461	hasta	0,006707
TAG (C16:0,C18:2)	1,4401	hasta	5,44E-05
1-Metilhistidina	1,426	hasta	0,011682
TAG (C18:1,C18:2)	1,4219	hasta	0,000435
Ácido glucurónico	1,4131	hasta	0,002479
3-Metoxitirosina	1,4075	hasta	1,39E-05
Sorbitol	1,404	hasta	0,015494
isocitrato	1,3897	hasta	5,22E-11
N,N-Dimetilglicina	1,378	hasta	0,009902
alfa-cetoglutarato	1,3456	hasta	2,67E-06
TAG (C16:0,C16:1)	1,3449	hasta	0,010755
Malato	1,3338	hasta	5,24E-06
Prostaglandina D2	1,3241	hasta	0,003317
Colina	1,302	hasta	0,01099
Glicerol, fracción lipídica	1,298	hasta	0,026168

(continuación)			
METABOLITO	relación	regulación	valor p
ácido 8-hidroxiieicosatetraenoico (C20:[5] trans[9,11,14]4) (8-HETE)	1,2893	hasta	0,01092
TAG (C18:2,C18:2)	1,2887	hasta	0,015905
TAG (C16:0,C18:1,C18:3)	1,279	hasta	0,022255
N,N-Dimetilarginina (ADMA)	1,275	hasta	0,003233
Ácido ribónico	1,2754	hasta	7,31E-05
Esfingosina (d18:1)	1,2619	hasta	0,04417
Carnitina	1,256	hasta	0,030164
CER_Ceramida (d18:1,C18:0)	1,2549	hasta	0,000174
trans-4-Hidroxi prolina	1,2455	hasta	0,015447
Eritrol	1,2236	hasta	0,000267
Ácido úrico	1,2131	hasta	6,69E-05
Ácido 14,15-Dihidroxiieicosatrienoico (C20:cis[5,8,11]3)	1,2078	hasta	0,017081
DAG (C18:1,C18:2)	1,2042	hasta	0,034391
Ácido 13-hidroxi octadecadienoico (13-HODE) (C18:cis[9] trans[11]2)	1,1878	hasta	0,035187
Creatina	1,1854	hasta	0,030902
Ácido 5-Hidroxi-3-indolacético (5-HIAA)	1,1786	hasta	0,025837
Cistina	1,1522	hasta	0,026543
Ornitina	1,1476	hasta	0,001497
Pseudouridina	1,1458	hasta	0,000741
Homoserina	1,1422	hasta	0,021709
CER_Ceramida (d18:1,C20:0)	1,1392	hasta	0,02812
CER_Ceramida (d18:1,C16:0)	1,1368	hasta	0,001467
Glicerol-3-fosfato, fracción polar	1,1367	hasta	0,047191
Prolina	1,1351	hasta	0,026886
Pentosas	1,1339	hasta	0,017548
mio-Inositol	1,1268	hasta	0,006009
Tirosina	1,114	hasta	0,010745
Citrato	1,1116	hasta	0,028918
Isoleucina	1,1112	hasta	0,0105
Hexadecanol	1,1103	hasta	0,046868
5-Oxoprolina	1,1092	hasta	0,000298
CER_Ceramida (d18:1,C24:1)	1,1009	hasta	0,046187
Fenilalanina	1,0919	hasta	0,005826
Sarcosina	1,0863	hasta	0,009006
Fumarato	1,0795	hasta	0,004964
Fosfatidilcolina (C18:0,C18:2)	1,011	hasta	0,033217

Tabla 6A.2: Metabolitos que están significativamente disminuidos en plasma (valor p < 0,05) en pacientes de DCPM sintomáticos con NYHA II o NYHA III frente a controles

METABOLITO	relación	regulación	valor p
Sulfato de deshidroepiandrosterona	0,5178	hasta	6,03E-05
SM_Esfingomielina (d17:1,C23:0)	0,5651	hasta	5,24E-13
SM_Esfingomielina (d16:1,C24:0)	0,603	hasta	4,96E-10
CE_Colesterilester C20:5	0,6079	hasta	6,3E-06
Ácido hipúrico	0,6092	hasta	0,004051
SM_Esfingomielina (d16:1,C23:0)	0,6162	hasta	4,31 E-14
CE_Colesterilester C15:0	0,6334	hasta	3,38E-10
CE_Colesterilester C14:1	0,6428	hasta	0,00125
SM_Esfingomielina (d17:1,C24:0)	0,6433	hasta	5,96E-16
eritro-C16-Esfingosina	0,6456	hasta	2,33E-10
Colesterilester C18:2	0,6644	hasta	1,01E-09
CER_Ceramida (d17:1,C23:0)	0,6651	hasta	2,96E-07
1-Hidroxi-2-amino-(cis,trans)-3,5- octadecadieno (*1)	0,6659	hasta	9,04E-12
SM_Esfingomielina (d16:1,C22:0)	0,6678	hasta	1,17E-11
Ácido eicosapentaenoico (C20:cis[5,8,11,14,17]5)	0,6684	hasta	0,000223
CE_Colesterilester C12:0	0,6723	hasta	0,007976
CER_Ceramida (d16:1,C23:0)	0,6728	hasta	3,18E-06
CER_Ceramida (d17:1,C24:0)	0,6742	hasta	7,34E-08
CER_Ceramida (d16:1,C24:0)	0,6754	hasta	1,48E-06
SM_Esfingomielina (d17:1,C22:0)	0,6766	hasta	6,68E-14
Ácido tricosanoico (C23:0)	0,6836	hasta	5,19E-12

(continuación)

METABOLITO	relación	regulación	valor p
Ácido docosahecanoico (C22:cis[4,7,10,13,16,19]6)	0,688	hasta	9,55E-06
CE_Colesterilester C18:4	0,6942	hasta	0,005135
SM_Esfingomielina (d16:1,C21:0)	0,695	hasta	3,52E-08
SM_Esfingomielina (d16:1,C22:1)	0,6983	hasta	1,01E-08
Beta-caroteno	0,7004	hasta	0,000766
CE_Colesterilester C22:6	0,7008	hasta	1,12E-05
Ácido isopalmítico (C16:0)	0,7008	hasta	2,62E-05
Ácido lignocérico (C24:0)	0,7092	hasta	1,79E-08
CE_Colesterilester C14:0	0,7099	hasta	6,54E-08
SM_Esfingomielina (d17:1,C20:0)	0,7152	hasta	5,94E-11
SM_Esfingomielina (d16:1,C20:0)	0,7269	hasta	2,65E-08
CER_Ceramida (d18:2,C14:0)	0,7332	hasta	5,89E-06
Uridina	0,741	hasta	0,000021
CE_Colesterilester C16:2	0,7418	hasta	0,000216
SM_Esfingomielina (d16:1,C18:1)	0,7505	hasta	2,01E-06
Campesterol	0,7505	hasta	0,009985
Esfingosina-1-fosfato (d17:1)	0,7517	hasta	4,93E-06
5-Metilcitidina	0,752	hasta	0,045389
SM_Esfingomielina (d18:2,C23:0)	0,7572	hasta	3,68E-10
Ácido behénico (C22:0)	0,7627	hasta	8,15E-08
SM_Esfingomielina (d17:1,C16:0)	0,7659	hasta	7,79E-09
SM_Esfingomielina (d17:1,C24:1)	0,769	hasta	6,88E-10
SM_Esfingomielina (d16:1,C24:1)	0,7699	hasta	4,73E-07
Ácido docosapentaenoico (C22:cis[7,10,13,16,19]5)	0,7716	hasta	0,001219
CE_Colesterilester C16:3	0,773	hasta	0,002649
CE_Colesterilester C18:3	0,7735	hasta	0,005704
CER_Ceramida (d17:1,C22:0)	0,7783	hasta	0,00058
Lisofosfatidilcolina (C17:0)	0,7786	hasta	2,26E-06
Ácido 14-metilhexadecanoico	0,7813	hasta	0,005137
SM_Esfingomielina (d17:1,C18:0)	0,7841	hasta	1,33E-06
Ácido linoleico conjugado (C18:trans[9,11]2)	0,7908	hasta	0,004506
SM_Esfingomielina (d18:2,C24:0)	0,7957	hasta	6,98E-07
METABOLITO	relación	regulación	valor p
CER_Ceramida (d16:1,C22:0)	0,7958	hasta	0,003303
SM_Esfingomielina (d18:1,C14:0)	0,7979	hasta	3,17E-07
SM_Esfingomielina (d18:2,C23:1)	0,7996	hasta	8,03E-06
SM_Esfingomielina (d16:1,C18:0)	0,8032	hasta	0,00012
SM_Esfingomielina (d18:1,C23:0)	0,8062	hasta	5,71E-09
SM_Esfingomielina (d18:2,C22:0)	0,813	hasta	4,34E-05
Lisofosfatidilcolina (C18:2)	0,8147	hasta	0,000061
CER_Ceramida (d18:1,C14:0)	0,8158	hasta	0,000794
CER_Ceramida (d18:2,C24:0)	0,8159	hasta	0,001869
SM_Esfingomielina (d16:1,C16:0)	0,8163	hasta	2,85E-05
CER_Ceramida (d18:2,C23:0)	0,8165	hasta	0,001854
Colesterilester C18:1	0,8179	hasta	0,006827
CER_Ceramida (d16:1,C21:0)	0,818	hasta	0,023479
Nicotinamida	0,8202	hasta	0,031822
SM_Esfingomielina (d18:2,C14:0)	0,8225	hasta	0,000287
Ácido linoleico (C18:cis[9,12]2)	0,8272	hasta	0,00319
CER_Ceramida (d17:1,C20:0)	0,8284	hasta	0,009011
Colesta-2,4,6-trieno	0,8315	hasta	0,000317
Testosterona	0,8318	hasta	0,02077
Colesta-2,4-dieno	0,8352	hasta	0,001569
SM_Esfingomielina (d18:1,C22:0)	0,8387	hasta	0,006899
CER_Ceramida (d17:1,C16:0)	0,8396	hasta	0,003059
CER_Ceramida (d16:1,C16:0)	0,8416	hasta	0,005905
CER_Ceramida (d16:1,C24:1)	0,842	hasta	0,01852
CE_Colesterilester C20:1	0,8452	hasta	0,043754
CER_Ceramida (d17:1,C24:1)	0,8508	hasta	0,010596
SM_Esfingomielina (d18:1,C24:0)	0,8562	hasta	0,000159
SM_Esfingomielina (d18:1,C23:1)	0,8573	hasta	0,000532
SM_Esfingomielina (d18:2,C21:0)	0,8594	hasta	0,002341
CE_Colesterilester C22:5	0,865	hasta	0,009324

(continuación)

METABOLITO	relación	regulación	valor p
Fosfatidilcolina (C16:0,C20:5)	0,8653	hasta	1,98E-05
SM_Esfingomielina (d18:2,C18:1)	0,8667	hasta	0,003474
treo-Esfingosina (*1)	0,8684	hasta	0,002273
Colesterol, total	0,8712	hasta	0,000266
CER_Ceramida (d18:1,C23:0)	0,8724	hasta	0,020108
3-O-Metilesfingosina (*1)	0,8764	hasta	0,01855
5-O-Metilesfingosina (*1)	0,8797	hasta	0,018763
SM_Esfingomielina (d18:2,C20:1)	0,8865	hasta	0,02317
eritro-Esfingosina (*1)	0,8875	hasta	0,009672
Lisofosfatidilcolina (C18:0)	0,8882	hasta	0,013338
Cetoleucina	0,8887	hasta	0,046578
CER_Ceramida (d18:1,C24:0)	0,8898	hasta	0,046562
Fosfatidilcolina (C18:0,C22:6)	0,8903	hasta	0,014505
CE_Colesterilester C16:0	0,8939	hasta	0,017463
SM_Esfingomielina (d18:2,C20:0)	0,8975	hasta	0,009035
Ácido eicosanoico (C20:0)	0,8984	hasta	0,019061
SM_Esfingomielina (d18:2,C22:1)	0,8993	hasta	0,021648
Fitoesfingosina, total	0,8993	hasta	0,047255
SM_Esfingomielina (d18:2,C24:2)	0,9014	hasta	0,023444
Glicina	0,9037	hasta	0,01812
Fosfatidilcolina (C18:2,C20:4)	0,9097	hasta	0,00001
SM_Esfingomielina (d18:1,C21:0)	0,9129	hasta	0,025161
Fosfatidilcolina N.º 02	0,916	hasta	0,005922
Fosfatidilcolina (C16:0,C20:4)	0,9883	hasta	0,007338

Tabla 7A.1: Metabolitos que están significativamente aumentados en plasma (valor p < 0,05) en pacientes de ICMP sintomáticos con NYHA II o NYHA III frente a controles

METABOLITO	relación	regulación	valor p
Sorbitol	1,8777	hasta	0,000022
Maltosa	1,709	hasta	4,48E-05
Sacarosa	1,702	hasta	0,001181
Ácido 4-Hidroxi-3-metoximandélico	1,5815	hasta	0,032145
Glutamato	1,5798	hasta	1,04E-06
Glicerol, fracción lipídica	1,5322	hasta	0,000449
Fructosa	1,5002	hasta	0,005719
Ácido trans-ferúlico	1,493	hasta	0,040879
TAG (C16:0,C18:2)	1,4701	hasta	0,001033
O-Acetilcarnitina	1,446	hasta	0,013327
Ácido palmitoleico (C16:cis[9]1)	1,4396	hasta	0,000678
TAG (C16:0,C18:2)	1,4305	hasta	0,000118
TAG (C16:0,C16:1)	1,4269	hasta	0,003031
Piruvato	1,4141	hasta	0,000413
Kinurenina	1,378	hasta	0,019997
1-Metilhistidina	1,373	hasta	0,022886
CER_Ceramida (d18:1,C18:0)	1,3694	hasta	8,88E-07
Carnitina	1,361	hasta	0,003736
SM_Esfingomielina (d18:0,C18:0)	1,3399	hasta	0,000126
TAG (C18:2,C18:3)	1,3271	hasta	0,049014
TAG (C18:1,C18:2)	1,327	hasta	0,005858
Ácido 8-hidroxi-eicosatetraenoico (C20:trans[5] cis[9,11,14]4) (8-HETE)	1,3143	hasta	0,010779
alfa-cetoglutarato	1,2985	hasta	5,62E-05
Ácido oleico (C18:cis[9]1)	1,2825	hasta	0,003745
Ácido glucurónico	1,2774	hasta	0,036861
Eritrol	1,2766	hasta	2,77E-05
1-Metiladenosina	1,276	hasta	0,022777
DAG (C18:1,C18:2)	1,2758	hasta	0,007223
trans-4-Hidroxiprolina	1,2643	hasta	0,013626
Ácido úrico	1,2603	hasta	5,76E-06
Normetanefrina	1,2513	hasta	0,039533
TAG (C18:2,C18:2)	1,2426	hasta	0,04473
isocitrato	1,2368	hasta	3,64E-05

(continuación)			
METABOLITO	relación	regulación	valor p
CER_Ceramida (d18:2,C18:0)	1,2364	hasta	0,002679
2-Hidroxibutirato	1,2229	hasta	0,010083
Cistina	1,2207	hasta	0,002991
Ácido eicosenoico (C20:cis[11]1)	1,2187	hasta	0,018113
CER_Ceramida (d18:1,C20:0)	1,2179	hasta	0,001609
gamma-Tocoferol	1,2177	hasta	0,045354
Manosa	1,2135	hasta	0,002405
Glucosa-1-fosfato	1,2097	hasta	0,000187
Ácido heptadecenoico (C17:cis[10]1)	1,1971	hasta	0,028966
Ácido 14,15-Dihidroxi-eicosatrienoico (C20:cis[5,8,11]3)	1,1963	hasta	0,030698
Pseudouridina	1,1919	hasta	3,63E-05
Prolina	1,1738	hasta	0,007696
Glicerol-3-fosfato, fracción polar	1,1706	hasta	0,020102
Ácido 5-Hidroxi-3-indolacético (5-HIAA)	1,1653	hasta	0,043817
CER_Ceramida (d16:1,C18:0)	1,1651	hasta	0,048232
Glucosamina	1,1606	hasta	0,049119
Alanina	1,1597	hasta	0,001954
Cisteína	1,1568	hasta	4,12E-05
Taurina	1,1497	hasta	0,031287
ácido araquidónico (C20:cis[5,8,11,14]4)	1,1473	hasta	0,018388
Glucosa	1,1362	hasta	0,00013
Isoleucina	1,1316	hasta	0,004264
Pentosas	1,1294	hasta	0,028117
Glicolato	1,1265	hasta	0,00978
mio-Inositol	1,1261	hasta	0,009118
Sarcosina	1,1236	hasta	0,000585
Ornitina	1,1225	hasta	0,009489
Lisofosfatidilcolina (C20:4)	1,1152	hasta	0,020675
Fenilalanina	1,0803	hasta	0,020618
5-Oxoprolina	1,0778	hasta	0,010757
Fumarato	1,0616	hasta	0,032792
Fosfatidilcolina (C18:0,C20:4)	1,0584	hasta	6,77E-05
Fosfatidilcolina (C18:0,C20:3)	1,0514	hasta	0,048241
Fosfatidilcolina (C18:0,C18:2)	1,019	hasta	0,00039
Fosfatidilcolina (C16:0,C18:2)	1,0137	hasta	0,024577

Tabla 7A.2: Metabolitos que están significativamente disminuidos en plasma (valor p < 0,05) en pacientes de ICPM sintomáticos con NYHA II o NYHA III frente a controles

METABOLITO	relación	regulación	valor p
ácido 12-Hidroxiheptadecatrienoico (C17:[5,8,10]3)	0,4555	hasta	0,006291
Sulfato de deshidroepiandrosterona	0,5619	hasta	0,000621
Beta-caroteno	0,5768	hasta	9,19E-07
Colesterilester C18:2	0,6037	hasta	1,15E-12
SM_Esfingomielina (d17:1,C23:0)	0,6205	hasta	5,19E-09
Ácido hipúrico	0,6511	hasta	0,015509
CE_Colesterilester C15:0	0,6649	hasta	6,74E-08
SM_Esfingomielina (d16:1,C24:0)	0,6716	hasta	2,24E-06
CE_Colesterilester C14:1	0,6889	hasta	0,008073
SM_Esfingomielina (d16:1,C23:0)	0,689	hasta	1,55E-08
CE_Colesterilester C12:0	0,7002	hasta	0,022911
SM_Esfingomielina (d17:1,C24:0)	0,7108	hasta	1,01E-09
Prostaglandina E2	0,7138	hasta	0,023861
1-Hidroxi-2-amino-(cis,trans)-3,5- octadecadieno (*1)	0,7158	hasta	5,79E-08
Ácido tricosanoico (C23:0)	0,7173	hasta	6,13E-09
CE_Colesterilester C14:0	0,7286	hasta	1,13E-06
Colesterilester C18:1	0,73	hasta	4,49E-05
Ácido lignocérico (C24:0)	0,7446	hasta	2,27E-06
Ácido 3,4-Dihidroxifenilacético (DOPAC)	0,752	hasta	0,005707
CE_Colesterilester C20:1	0,7534	hasta	0,001053
CER_Ceramida (d17:1,C23:0)	0,7534	hasta	0,000596
eritro-C16-Esfingosina	0,7558	hasta	7,99E-05
SM_Esfingomielina (d18:2,C23:0)	0,7579	hasta	2,32E-09

(continuación)

METABOLITO	relación	regulación	valor p
SM_Esfingomielina (d17:1,C22:0)	0,7632	hasta	4,02E-07
Esfingosina-1-fosfato (d17:1)	0,7648	hasta	2,96E-05
CER_Ceramida (d17:1,C24:0)	0,7695	hasta	0,000543
SM_Esfingomielina (d18:1,C14:0)	0,7742	hasta	3,63E-08
Ácido isopalmítico (C16:0)	0,7773	hasta	0,003568
Criptoxantina	0,7788	hasta	0,04299
SM_Esfingomielina (d16:1,C22:0)	0,781	hasta	4,95E-05
SM_Esfingomielina (d16:1,C22:1)	0,7812	hasta	0,000138
SM_Esfingomielina (d18:2,C23:1)	0,7836	hasta	3,56E-06
CER_Ceramida (d16:1,C23:0)	0,7865	hasta	0,006482
SM_Esfingomielina (d17:1,C16:0)	0,7867	hasta	6,13E-07
SM_Esfingomielina (d16:1,C21:0)	0,788	hasta	0,000475
SM_Esfingomielina (d18:2,C24:0)	0,7935	hasta	1,63E-06
CER_Ceramida (d16:1,C24:0)	0,7947	hasta	0,006495
CER_Ceramida (d18:2,C14:0)	0,7961	hasta	0,001374
SM_Esfingomielina (d17:1,C24:1)	0,799	hasta	3,84E-07
SM_Esfingomielina (d18:2,C24:2)	0,7997	hasta	4,37E-06
Lisofosfatidilcolina (C17:0)	0,8009	hasta	5,84E-05
Ácido linoleico (C18:cis[9,12]2)	0,8068	hasta	0,001222
CE_Colesterilester C16:2	0,8077	hasta	0,009797
SM_Esfingomielina (d18:2,C14:0)	0,8104	hasta	0,0002
SM_Esfingomielina (d16:1,C24:1)	0,8123	hasta	0,000117
treo-Esfingosina (*1)	0,8166	hasta	2,39E-05
Ácido behénico (C22:0)	0,8205	hasta	0,00012
Colesta-2,4,6-trieno	0,8254	hasta	0,000278
SM_Esfingomielina (d18:1,C23:0)	0,8258	hasta	6,58E-07
CE_Colesterilester C22:6	0,8298	hasta	0,026263
SM_Esfingomielina (d18:2,C22:0)	0,8298	hasta	0,000423
CE_Colesterilester C18:0	0,8327	hasta	0,032337
Ácido treónico	0,834	hasta	0,004723
5-O-Metilesfingosina (*1)	0,8356	hasta	0,001748
CER_Ceramida (d18:1,C14:0)	0,8361	hasta	0,004816
CE_Colesterilester C20:2	0,8409	hasta	0,001777
SM_Esfingomielina (d18:1,C16:0)	0,8458	hasta	4,35E-06
Lisofosfatidilcolina (C18:2)	0,8483	hasta	0,002028
SM_Esfingomielina (d18:1,C22:0)	0,8483	hasta	0,015892
Colesta-2,4-dieno	0,8486	hasta	0,00508
Fitoesfingosina, total	0,8489	hasta	0,003058
SM_Esfingomielina (d16:1,C18:1)	0,8489	hasta	0,008822
3-O-Metilesfingosina (*1)	0,8492	hasta	0,005506
SM_Esfingomielina (d17:1,C20:0)	0,8503	hasta	0,001928
SM_Esfingomielina (d16:1,C16:0)	0,8511	hasta	0,001427
SM_Esfingomielina (d18:1,C23:1)	0,8544	hasta	0,000731
CER_Ceramida (d18:2,C23:0)	0,8611	hasta	0,028028
SM_Esfingomielina (d18:1,C24:2)	0,8616	hasta	0,001756
SM_Esfingomielina (d18:2,C21:0)	0,8627	hasta	0,004634
SM_Esfingomielina (d18:1,C24:0)	0,8642	hasta	0,000691
CER_Ceramida (d18:2,C24:2)	0,8681	hasta	0,046836
eritro-Esfingosina (*1)	0,8699	hasta	0,004016
SM_Esfingomielina (d18:2,C24:1)	0,8714	hasta	0,00985
CER_Ceramida (d18:2,C24:0)	0,8718	hasta	0,040793
Esfingadienina-1-fosfato (d18:2)	0,8727	hasta	0,010293
Colesterol, total	0,874	hasta	0,000537
Esfingosina-1-fosfato (d18:1)	0,8751	hasta	0,018886
SM_Esfingomielina (d18:2,C22:1)	0,8792	hasta	0,007979
Glicina	0,8875	hasta	0,007978
Galactosa, fracción lipídica	0,8883	hasta	0,00878
SM_Esfingomielina (d18:2,C18:1)	0,895	hasta	0,030212
CE_Colesterilester C16:0	0,9019	hasta	0,033608
SM_Esfingomielina (d18:0,C16:0)	0,9085	hasta	0,010531
Fosfatidilcolina (C16:0,C20:4)	0,9771	hasta	4,96E-07

Tabla 8A.1: Metabolitos que están significativamente aumentados en plasma (valor $p < 0,05$) en pacientes de HCPM sintomáticos con NYHA II o NYHA III frente a controles

METABOLITO	relación	regulación	valor p
Maltosa	1,9048	hasta	4,63E-06
Sacarosa	1,6319	hasta	0,005063
ácido 12-hidroxi-eicosatetraenoico (C20:cis[5,8,10,14]4)	1,4659	hasta	0,045714
Sorbitol	1,449	hasta	0,018141
Esfingadienina (d18:2)	1,4046	hasta	0,003857
Glicerol, fracción lipídica	1,4021	hasta	0,005953
Ácido láurico (C12:0)	1,4008	hasta	0,046554
Fructosa	1,3913	hasta	0,024517
Piruvato	1,3862	hasta	0,001018
Ácido palmitoleico (C16:cis[9]1)	1,3808	hasta	0,004711
Esfingosina (d16:1)	1,3506	hasta	0,002776
SM_Esfingomielina (d18:0,C18:0)	1,3198	hasta	0,00064
TAG (C16:0,C16:1)	1,2688	hasta	0,04947
Ácido oleico (C18:cis[9]1)	1,265	hasta	0,006908
Noradrenalina (norepinefrina)	1,2552	hasta	0,01379
Ácido heptadecenoico (C17:cis[10]1)	1,2412	hasta	0,009838
Taurina	1,2387	hasta	0,002057
Cistina	1,2339	hasta	0,003384
Ácido palmítico (C16:0)	1,2333	hasta	0,008969
TAG (C16:0,C18:2)	1,2318	hasta	0,025907
CER_Ceramida (d18:1,C18:0)	1,2204	hasta	0,003156
Ácido úrico	1,2023	hasta	0,000657
Ácido eicosenoico (C20:cis[11]1)	1,2003	hasta	0,031408
N,N-Dimetilarginina (ADMA)	1,193	hasta	0,034953
2-Hidroxibutirato	1,1838	hasta	0,042946
Ácido esteárico (C18:0)	1,1822	hasta	0,010717
CER_Ceramida (d18:2,C18:0)	1,1778	hasta	0,029595
ácido araquidónico (C20:cis[5,8,11,14]4)	1,175	hasta	0,006487
SM_Esfingomielina (d18:1,C24:1)	1,1695	hasta	0,02742
eritro-Dihidroesfingosina	1,1688	hasta	0,028152
Glicerolfosfato, fracción lipídica	1,1537	hasta	0,044528
Ácido ribónico	1,1534	hasta	0,036068
Ácido --dihomo-gamma-linoleico (C20:cis[8,11,14]3)	1,1508	hasta	0,04874
isocitrato	1,1491	hasta	0,010786
Eritrol	1,1465	hasta	0,026373
Cisteína	1,1423	hasta	0,000431
Urea	1,1413	hasta	0,045112
CER_Ceramida (d18:1,C24:1)	1,1373	hasta	0,017432
Ácido nervónico (C24:cis[15]1)	1,1302	hasta	0,023448
Arginina	1,1292	hasta	0,03428
CER_Ceramida (d18:1,C16:0)	1,1208	hasta	0,011296
SM_Esfingomielina (d18:1,C18:0)	1,1186	hasta	0,022073
SM_Esfingomielina (d18:2,C18:0)	1,117	hasta	0,033572
Glucosa-1-fosfato	1,1138	hasta	0,035621
Pseudouridina	1,1109	hasta	0,019312
SM_Esfingomielina (d18:2,C16:0)	1,0871	hasta	0,036787
Glucosa	1,0724	hasta	0,03724
Fosfatidilcolina (C18:0,C20:3)	1,0644	hasta	0,021365
Fosfatidilcolina (C18:0,C20:4)	1,0411	hasta	0,007723

Tabla 8A.2: Metabolitos que están significativamente disminuidos en plasma (valor $p < 0,05$) en pacientes de HCPM sintomáticos con NYHA II o NYHA III frente a controles

METABOLITO	relación	regulación	valor p
Biliverdina	0,460	hasta	0,024536
ácido 12-Hidroxiheptadecatrienoico (C17:[5,8,10]3)	0,5252	hasta	0,023105
Ácido hipúrico	0,6822	hasta	0,033329
Hipoxantina	0,7217	hasta	0,012505
Beta-caroteno	0,7326	hasta	0,008399
Criptoxantina	0,7535	hasta	0,031981
Colesterilester C18:2	0,7662	hasta	0,000292

(continuación)			
METABOLITO	relación	regulación	valor p
Colesterilester C18:1	0,79	hasta	0,002441
CER_Ceramida (d17:1,C23:0)	0,7963	hasta	0,00942
Ácido 3,4-Dihidroxifenilacético (DOPAC)	0,8077	hasta	0,040606
CER_Ceramida (d17:1,C24:0)	0,8146	hasta	0,010918
Testosterona	0,8209	hasta	0,026895
CE_Colesterilester C15:0	0,8273	hasta	0,016722
Esfingosina-1-fosfato (d17:1)	0,8306	hasta	0,0041
SM_Esfingomielina (d16:1,C23:0)	0,8454	hasta	0,014763
SM_Esfingomielina (d17:1,C24:0)	0,8479	hasta	0,004647
CE_Colesterilester C14:0	0,8591	hasta	0,019496
Lisofosfatidilcolina (C17:0)	0,8651	hasta	0,013217
Ácido tricosanoico (C23:0)	0,8765	hasta	0,027041
Esfingosina-1-fosfato (d18:1)	0,8876	hasta	0,038364
Esfingadienina-1-fosfato (d18:2)	0,8942	hasta	0,037477
SM_Esfingomielina (d18:2,C23:0)	0,9093	hasta	0,049103
SM_Esfingomielina (d18:1,C23:0)	0,919	hasta	0,03676

Tabla 9A.1: Metabolitos que muestran aumento progresivo de controles sobre NYHA I a NYHA III en plasma de pacientes de CHF y controles

METABOLITO	relación (frente control)			regulación (frente control)			valor p (frente control)		
	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA I	NYHA II	NYHA III
Glutamato	1,3299	1,34	1,4964	hasta	hasta	hasta	5,61 E-05	0,000558	3,95E-06
Noradrenalina (Norepinefrina)	1,2923	1,2985	1,4352	hasta	hasta	hasta	0,000106	0,00075	5,58E-06
Ácido palmitoleico (C16:cis[9])	1,1352	1,2028	1,4888	hasta	hasta	hasta	0,109794	0,047539	3,36E-05
Piruvato	1,1835	1,2726	1,3693	hasta	hasta	hasta	0,016371	0,004351	0,000292
isocitrato	1,1608	1,1909	1,3261	hasta	hasta	hasta	0,000133	0,000179	5,66E-09
alfa-cetoglutarato	1,1241	1,1529	1,3504	hasta	hasta	hasta	0,010357	0,007462	5,26E-08
Ácido oleico (C18:cis[9])	1,1584	1,169	1,2845	hasta	hasta	hasta	0,015278	0,032015	0,00082
Ácido úrico	1,1348	1,1659	1,2939	hasta	hasta	hasta	0,00076	0,000493	1,62E-08
Eritrol	1,1357	1,153	1,2556	hasta	hasta	hasta	0,003593	0,006222	2,21 E-05

Tabla 9A.2: Metabolitos que muestran disminución progresiva de controles sobre NYHA I to NYHA III en plasma de pacientes de CHF y controles

METABOLITO	relación (frente control)			regulación (frente control)			valor p (frente control)		
	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA I	NYHA II	NYHA III
SM_Esfingomielina (d17:1,C23:0)	0,7475	0,7021	0,637	hasta	hasta	hasta	3,11E-06	2,4E-06	5,67E-09
Ácido hipúrico	0,835	0,6756	0,6218	hasta	hasta	hasta	0,148123	0,009295	0,002105
SM_Esfingomielina (d16:1,C23:0)	0,8316	0,7365	0,6886	hasta	hasta	hasta	0,000209	3,93E-07	1,96E-09
SM_Esfingomielina (d16:1,C24:0)	0,8038	0,7512	0,7042	hasta	hasta	hasta	0,000724	0,000242	1,18E-05
CER_Ceramida (d17:1,C23:0)	0,846	0,7579	0,688	hasta	hasta	hasta	0,006496	0,000137	5,52E-07
SM_Esfingomielina (d17:1,C24:0)	0,8367	0,7501	0,7067	hasta	hasta	hasta	2,64E-05	2,18E-08	5,8E-11
Ácido tricosanoico (C23:0)	0,8181	0,7579	0,7182	hasta	hasta	hasta	3,34E-06	6,34E-08	3,26E-10
CER_Ceramida (d17:1,C24:0)	0,868	0,7644	0,7055	hasta	hasta	hasta	0,012557	6,32E-05	4,24E-07
CER_Ceramida (d16:1,C23:0)	0,8932	0,7851	0,7139	hasta	hasta	hasta	0,086483	0,001939	2,55E-05
SM_Esfingomielina (d17:1,C22:0)	0,8503	0,802	0,7409	hasta	hasta	hasta	7,29E-05	6,94E-06	3,5E-09
eritro-C16-Esfingosina	0,8571	0,7817	0,77	hasta	hasta	hasta	0,004699	0,000193	0,000111
CER_Ceramida (d16:1,C24:0)	0,8951	0,7873	0,7271	hasta	hasta	hasta	0,079816	0,001425	3,36E-05
Esfingosina-1-fosfato (d 17:1)	0,8559	0,8061	0,7529	hasta	hasta	hasta	0,000609	8,29E-05	4,93E-07
SM_Esfingomielina (d16:1,C22:0)	0,881	0,8184	0,7648	hasta	hasta	hasta	0,006635	0,000375	3,81 E-06
SM_Esfingomielina (d 16:1,C21:0)	0,8875	0,8208	0,7742	hasta	hasta	hasta	0,019946	0,001428	5,76E-05
SM_Esfingomielina (d17:1,C20:0)	0,8946	0,8526	0,7907	hasta	hasta	hasta	0,005248	0,000893	2,13E-06

Tabla 10A.1: Metabolitos que muestran aumento progresivo de controles sobre NYHA I a NYHA III en plasma de pacientes de DCM y controles

METABOLITO	relación (frente control)			regulación (frente control)			valor p (frente control)		
	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA I	NYHA II	NYHA III
Normetanefrina	1,5039	1,5651	1,9247	hasta	hasta	hasta	0,00017	0,000875	1,32E-06
Noradrenalina (norepinefrina)	1,4153	1,3972	1,82	hasta	hasta	hasta	5,54E-05	0,001436	1,81E-08
Glutamato	1,393	1,3312	1,7592	hasta	hasta	hasta	0,000303	0,012003	9,15E-07
TAG (C16:0,018: 1,018:2)	1,2557	1,687	1,4209	hasta	hasta	hasta	0,048383	0,000289	0,013331
TAG (C16:0,018:2)	1,2113	1,4859	1,4059	hasta	hasta	hasta	0,035327	0,00049	0,002384
3-Metoxitirosina	1,259	1,3061	1,5163	hasta	hasta	hasta	0,003716	0,006691	0,000023
isocitrato	1,2084	1,3377	1,4427	hasta	hasta	hasta	0,000191	3,78E-06	7,01E-09
alfa-cetoglutarato	1,218	1,2251	1,4848	hasta	hasta	hasta	0,001959	0,009031	4,27E-07
Acido Úrico	1,1441	1,1371	1,2937	hasta	hasta	hasta	0,006963	0,03778	0,000035

Tabla 10A.2: Metabolitos que muestran disminución progresiva de controles sobre NYHA I to NYHA III en plasma de pacientes de DCMP y controles

METABOLITO	relación (frente control)			regulación (frente control)			valor p (frente control)		
	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA I	NYHA II	NYHA III
Sulfato de deshidroepiandrosterona	0,6524	0,5915	0,4551	hasta	hasta	hasta	0,00995	0,01071	0,00012
SM_Esfingomielina	0,731	0,6376	0,5012	hasta	hasta	hasta	8,2E-05	6,1E-06	9,1E-12
Ácido hipúrico (d17:1,C23:0)	0,7639	0,6474	0,5697	hasta	hasta	hasta	0,1231	0,04475	0,00886
SM_Esfingomielina (d 16:1,C24:0)	0,7694	0,6648	0,5479	hasta	hasta	hasta	0,00146	7,7E-05	8,1E-09
CE_Colesterilester C15:0	0,7215	0,6867	0,586	hasta	hasta	hasta	1,1E-05	4,4E-05	8,7E-09
CE_Colesterilester C20:5	0,8432	0,6088	0,6094	hasta	hasta	hasta	0,12994	0,00044	0,00043
SM_Esfingomielina (d 16:1,C23:0)	0,8262	0,6617	0,5736	hasta	hasta	hasta	0,00281	3,1E-07	1,1E-11
SM_Esfingomielina (d17:1,C24:0)	0,7957	0,7087	0,5843	hasta	hasta	hasta	2,6E-05	3,7E-07	9,7E-15
Beta-caroteno	0,7083	0,828	0,591	hasta	hasta	hasta	0,00165	0,15276	7,6E-05
eritro-C16-Esfingosina	0,8592	0,7176	0,5814	hasta	hasta	hasta	0,02915	0,00014	8,4E-10
1-Hidroxi-2-amino-(cis,trans)-3,5-octadecadieno (*1)	0,8262	0,7536	0,5893	hasta	hasta	hasta	0,00146	0,00014	3,5E-12
CE_Colesterilester C18:4	0,8741	0,6014	0,6943	hasta	hasta	hasta	0,31677	0,00414	0,03702
SM_Esfingomielina (d17:1,C22:0)	0,8196	0,7596	0,6032	hasta	hasta	hasta	0,000144	2E-05	2,7E-14
CER_Ceramida (d17:1,C23:0)	0,8359	0,78	0,5672	hasta	hasta	hasta	0,02706	0,01337	2,8E-08
SM_Esfingomielina (d16:1,C22:0)	0,8502	0,7331	0,6086	hasta	hasta	hasta	0,00665	3,5E-05	7,6E-11
CER_Ceramida (d17:1,C24:0)	0,8237	0,8062	0,5651	hasta	hasta	hasta	0,00931	0,01895	1,2E-09
Ácido tricosanoico (C23:0)	0,8376	0,7606	0,6145	hasta	hasta	hasta	0,00139	6,9E-05	4,5E-12
CE_Colesterilester C22:6	0,8245	0,7126	0,6926	hasta	hasta	hasta	0,0201	0,00098	0,00034
CER_Ceramida (d16:1,C24:0)	0,8635	0,7999	0,5714	hasta	hasta	hasta	0,07757	0,03081	9,8E-08
CE_Colesterilester C14:0	0,8093	0,7417	0,6843	hasta	hasta	hasta	0,00087	0,00015	1,4E-06
Ácido lignocérico (C24:0)	0,8223	0,7948	0,06358	hasta	hasta	hasta	0,00134	0,00216	2,2E-09
Ácido isopalmitico (C16:0)	0,8326	0,8219	0,6067	hasta	hasta	hasta	0,0314	0,05858	1,7E-06
Ácido docosahexanoico (C22:cis[4,7,10,13,16,19]6)	0,8868	0,7063	0,6705	hasta	hasta	hasta	0,15646	0,00098	0,00013
SM_Esfingomielina (d16:1,C21:0)	0,8792	0,7477	0,6458	hasta	hasta	hasta	0,0546	0,00054	2,5E-07
Uridina	0,7862	0,8055	0,681	hasta	hasta	hasta	0,00093	0,01588	2,1E-05
CER_Ceramida (d18:2,C14:0)	0,8188	0,7797	0,6903	hasta	hasta	hasta	0,00445	0,0047	2,7E-05
SM_Esfingomielina (d17:1,C20:0)	0,8765	0,7826	0,6537	hasta	hasta	hasta	0,01057	0,00014	9,7E-11
Ácido behénico (C22:0)	0,8547	0,8555	0,6817	hasta	hasta	hasta	0,00192	0,01138	9,6E-10
SM_Esfingomielina (d18:2,C23:0)	0,8797	0,7885	0,7273	hasta	hasta	hasta	0,00429	2,5E-05	2,1E-08
SM_Esfingomielina (d17:1,C16:0)	0,8763	0,8228	0,714	hasta	hasta	hasta	0,0049	0,00081	1,2E-08
Lisofosfatidilcolina (C17:0)	0,8552	0,9175	0,6622	hasta	hasta	hasta	0,00392	0,19202	1,1E-09
SM_Esfingomielina (d17:1,C24:1)	0,9005	0,7995	0,7406	hasta	hasta	hasta	0,0148	3,5E-05	3,5E-08

(continuación)

METABOLITO	relación (frente control)			regulación (frente control)			valor p (frente control)		
	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA I	NYHA II	NYHA III
SM_Esfingomielina (d18:1,C14:0)	0,8622	0,8162	0,7817	hasta	hasta	hasta	0,00104	0,00028	1,1E-05
SM_Esfingomielina (d18:2,C24:0)	0,8781	0,8333	0,7606	hasta	hasta	hasta	0,00577	0,00193	3,7E-06
SM_Esfingomielina (d18:1,C23:0)	0,8716	0,8443	0,7702	hasta	hasta	hasta	0,00027	0,0003	3,3E-08
CER_Ceramida (d18:1,C14:0)	0,852	0,868	0,7676	hasta	hasta	hasta	0,0106	0,07026	0,00074
Ácido linoleico (C18:cis[9,12]2)	0,8487	0,9229	0,7444	hasta	hasta	hasta	0,01209	0,31318	0,00021
SM_Esfingomielina (d18:2,C22:0)	0,8964	0,8691	0,7613	hasta	hasta	hasta	0,0354	0,03001	2,8E-05
Colesta-2,4-dieno	0,8837	0,8815	0,7904	hasta	hasta	hasta	0,03222	0,07444	0,00083
CER_Ceramida (d17:1,C16:0)	0,8814	0,9236	0,7639	hasta	hasta	hasta	0,0384	0,29331	0,00039
Lisofosfatidilcolina (C18:0)	0,8999	0,9765	0,8094	hasta	hasta	hasta	0,03343	0,69551	0,00054

Tabla 11A.1: Metabolitos que muestran aumento progresivo de controles sobre NYHA I a NYHA III en plasma de pacientes de ICMP y controles

METABOLITO	relación (frente control)			regulación (frente control)			valor p (frente control)		
	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA I	NYHA II	NYHA III
Maltosa	1,4331	1,8195	1,6064	hasta	hasta	hasta	0,005	0,0002	0,0044
Glicerol, fracción lipídica	1,4351	1,4437	1,6239	hasta	hasta	hasta	0,0015	0,012	0,0013
Piruvato	1,2874	1,3944	1,4398	hasta	hasta	hasta	0,0058	0,0055	0,0031
CER_Ceramida (d18:1,C18:0)	1,1554	1,2824	1,4672	hasta	hasta	hasta	0,0206	0,0016	3E-06
SM_Esfingomielina (d18:0,C18:0)	1,187	1,2096	1,4991	hasta	hasta	hasta	0,0212	0,0423	3E-05
Ácido oleico (C18:cis[9]1)	1,1837	1,166	1,4134	hasta	hasta	hasta	0,0352	0,1374	0,0012
alfa-cetoglutarato	1,1326	1,2907	1,3222	hasta	hasta	hasta	0,0383	0,0011	0,0005
Ácido úrico	1,1327	1,2388	1,2905	hasta	hasta	hasta	0,0119	0,0007	9E-05
Prolina	1,1575	1,0623	1,2973	hasta	hasta	hasta	0,0132	0,4125	0,0007

Tabla 11A.2: Metabolitos que muestran disminución progresiva de controles sobre NYHA I to NYHA III en plasma de pacientes de ICMP y controles

METABOLITO	relación (frente control)			regulación (frente control)			valor p (frente control)		
	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA I	NYHA II	NYHA III
ácido 12-Hidroxiheptadecatienoico (C17:[5,8,10]3)	0,6114	0,4705	0,4481	hasta	hasta	hasta	0,05446	0,04155	0,03562
Beta-caroteno	0,6577	0,6043	0,5377	hasta	hasta	hasta	0,00013	0,00019	8,6E-06
SM_Esfingomielina (d 17:1,C23:0)	0,7067	0,6082	0,6262	hasta	hasta	hasta	1,2E-05	8,4E-07	6,3E-06
SM_Esfingomielina (d 16:1,C23:0)	0,7977	0,694	0,6774	hasta	hasta	hasta	0,00039	6,9E-06	3,3E-06
SM_Esfingomielina (d 17:1,C24:0)	0,8216	0,6948	0,7212	hasta	hasta	hasta	0,00026	1,1E-07	3,3E-06
CER_Ceramida (d17:1,C23:0)	0,8278	0,7599	0,7337	hasta	hasta	hasta	0,02004	0,0069	0,00313
CER_Ceramida (d16:1,C23:0)	0,8702	0,7876	0,7735	hasta	hasta	hasta	0,10993	0,02927	0,02288
SM_Esfingomielina (d 16:1,C21:0)	0,8939	0,7805	0,7894	hasta	hasta	hasta	0,09168	0,00347	0,00671

Tabla 12A.1: Metabolitos que muestran aumento progresivo de controles sobre NYHA I a NYHA III en plasma de pacientes de HCMP y controles

METABOLITO	relación (frente control)			regulación (frente control)			valor p (frente control)		
	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA I	NYHA II	NYHA III
Glicerol, fracción lipídica	1,3643	1,0832	1,7671	hasta	hasta	hasta	0,008005	0,599374	0,000154
Ácido láurico (C12:0)	1,4093	1,0862	1,7574	hasta	hasta	hasta	0,035036	0,696715	0,006857
Ácido oleico (C18:cis[9]1)	1,203	1,0918	1,4481	hasta	hasta	hasta	0,025681	0,416429	0,000513
Noradrenalina (Norepinefrina)	1,1939	1,1574	1,3729	hasta	hasta	hasta	0,039295	0,198362	0,004726
Ácido úrico	1,1278	1,1189	1,2953	hasta	hasta	hasta	0,01664	0,095393	0,000108
Piruvato	1,3282	1,2928	1,4791	hasta	hasta	hasta	0,002719	0,039552	0,0014
Ácido eicosenoico (C20:cis[11]1)	1,2284	1,041	1,364	hasta	hasta	hasta	0,011138	0,701049	0,002565

Tabla 12A.2: Metabolitos que muestran disminución progresiva de controles sobre NYHA I to NYHA III en plasma de pacientes de HCMP y controles

METABOLITO	relación (frente control)			regulación (frente control)			valor p (frente control)		
	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA I	NYHA II	NYHA III
Hipoxantina	0,7523	0,7692	0,6721	hasta	hasta	hasta	0,022159	0,107776	0,012972
Beta-caroteno	0,7703	0,9596	0,5518	hasta	hasta	hasta	0,017724	0,774268	3,27E-05

Tabla 13A.1: Metabolitos que muestran una correlación significativamente positiva ($p < 0,05$) con LVEF en plasma de pacientes de CHF y controles

METABOLITO	estimación	correlación	valor p
Colesterilester C18:2	1,193968	positivo	1,09E-11
Sulfato de deshidroepiandrosterona	1,187005	positivo	0,003632
SM_Esfingomielina (d16:1,C24:0)	1,181787	positivo	2,43E-07
SM_Esfingomielina (d17:1,C23:0)	1,179928	positivo	2,12E-07
CE_Colesterilester C12:0	1,166743	positivo	0,00637
CE_Colesterilester C14:1	1,164136	positivo	0,001643
CE_Colesterilester C15:0	1,1619	positivo	1,57E-07
Beta-caroteno	1,150177	positivo	0,000254
SM_Esfingomielina (d17:1,C24:0)	1,150079	positivo	2,85E-11

Tabla 13A.2: Metabolitos que muestran una correlación significativamente negativa ($p < 0,05$) con LVEF en plasma de pacientes de CHF y controles

METABOLITO	estimación	correlación	valor p
Ácido 4-Hidroxi-3-metoximandélico	0,771671	negativo	0,000123
Sorbitol	0,772946	negativo	1,03E-06
TAG (C16:0,C18:1,C18:2)	0,802784	negativo	2,74E-08
Maltosa	0,817057	negativo	1,94E-05
4-Hidroxi-3-metoxifenilglicol (HMPG)	0,82735	negativo	0,00037
Noradrenalina (norepinefrina)	0,827734	negativo	2,6E-09
TAG (C16:0,C18:2)	0,835743	negativo	1,7E-08
Glutamato	0,83644	negativo	3,99E-08
Glicerol, fracción lipídica	0,837473	negativo	7,42E-06
Normetanefrina	0,840455	negativo	3,87E-06
TAG (C18:1,C18:2)	0,843536	negativo	3,94E-06
TAG (C18:2,C18:2)	0,86407	negativo	0,000258
TAG (C16:0,C18:1,C18:3)	0,865611	negativo	0,000278
DAG (C18:1,C18:2)	0,866014	negativo	1,82E-06

nota al pie de las tablas 1-13A.1 y 1-13A.2:

(*1): libre y de esfingolípidos

5 Tabla 1B.1: Metabolitos que están significativamente aumentados en plasma (valor $p < 0,05$) entre todos los pacientes de CHF asintomáticos con NYHA I y controles

METABOLITO	relación	regulación	valor p
Ácido salicílico	5,0668	hasta	0,000447
Furoilglicina	2,5783	hasta	2,57E-05
Ácido trans-ferúlico	1,9521	hasta	0,000086
Pirogalol	1,5992	hasta	0,011331
Sacarosa	1,5739	hasta	3,98E-05
Sorbitol	1,5128	hasta	7,48E-08
Fructosa	1,5122	hasta	0,000227
Ácido 1,3,7-trimetilúrico	1,4888	hasta	0,001375
Ácido 4-hidroxihipúrico	1,4339	hasta	0,000498
Glicerol-3-fosfato, fracción polar	1,414	hasta	6,07E-05
Lixosa	1,4088	hasta	1,39E-06
Arabinosa	1,4017	hasta	1,53E-06
Monofosfato de guanosina cíclico (GMPc)	1,3737	hasta	1,32E-05
Ácido glucurónico	1,3567	hasta	0,000293
Pentosas	1,3428	hasta	0,00038
N-Fenilacetilglicina	1,3396	hasta	0,032799
Ácido treónico	1,3244	hasta	0,002694
Glucosa-1-fosfato	1,3008	hasta	0,00076
Glicerato	1,267	hasta	0,049406
Fosfato de colina	1,2606	hasta	0,019771
Xilitol	1,2589	hasta	0,001756
Fumarato	1,2365	hasta	0,000182
Normetanefrina	1,1886	hasta	0,00229
Ácido ribónico	1,1874	hasta	0,000856
Citramalato	1,1843	hasta	0,035691

(continuación)			
METABOLITO	relación	regulación	valor p
2-Desoxirribosa	1,1786	hasta	0,028903
Arabitol	1,1781	hasta	0,001567
cis-Aconitato	1,1759	hasta	0,001545
Malato	1,1695	hasta	0,012958
Piruvato	1,1672	hasta	0,006029
Noradrenalina (norepinefrina)	1,1629	hasta	0,022677
Ácido 2-O-Metilascórbico	1,1542	hasta	0,001271
Ácidos de pentosa	1,146	hasta	0,026758
Galactitol	1,1414	hasta	0,006146
isocitrato	1,1347	hasta	0,008337
Eritrol	1,1333	hasta	0,004628
Alantoína	1,1324	hasta	0,03438
Xilulosa	1,1112	hasta	0,00495
Ácido eritrónico	1,1061	hasta	0,003409
Ribosa	1,0959	hasta	0,006876
Aspartato	1,0841	hasta	0,040902
Cisteína	1,0694	hasta	0,045369
cis-4,5-Dihidroxi-1,2-ditiano	1,0245	hasta	0,040415

Tabla 1B.2: Metabolitos que están significativamente disminuidos en orina (valor $p < 0,05$) entre todos los pacientes de CHF asintomáticos con NYHA I y controles

Metabolito	relación	regulación	valor p
Androstenodiona	0,4623	hasta	0,00001
Ácido indol-3-láctico	0,5039	hasta	0,000132
Ácido hipúrico	0,5548	hasta	0,001727
Ácido 7-Metilúrico	0,5934	hasta	0,003567
7-Metilxantina	0,6232	hasta	0,001906
Carnitina	0,6609	hasta	0,003232
Ácido pantoténico	0,6897	hasta	7.86E-05
O-Acetilcarnitina	0,7029	hasta	0,036364
Ácido 1-Metilúrico	0,7093	hasta	0,011982
Histidina	0,7384	hasta	0,006349
beta-Aminoisobutirato	0,744	hasta	0,039632
21-Hidroxiprogesterona (11-Desoxicorticoesterona)	0,7652	hasta	0,022401
Uracilo	0,7663	hasta	0,000037
Histamina	0,79	hasta	0,004107
Glicina	0,8028	hasta	0,013839
Testosterona	0,8064	hasta	0,025453
3,4-Dihidroxifenilalanina (DOPA)	0,8275	hasta	0,019161
gamma-Carboxiglutamato	0,833	hasta	0,00095
2-Metilserina	0,8469	hasta	0,006677
7-Metilguanosina	0,852	hasta	0,000468
N-Acetilhistidina	0,8539	hasta	0,003483
3-O-Metildopamina	0,8546	hasta	0,048768
escilo-Inositol	0,8548	hasta	0,048975
1-Metiladenosina	0,9104	hasta	0,003759
Guanina	0,9107	hasta	0,015678
Creatinina	0,9437	hasta	0,014959

Tabla 2B.1: Metabolitos que están significativamente aumentados en orina (valor $p < 0,05$) entre pacientes de CHF (DCMP) asintomáticos con NYHA I y controles

METABOLITO	relación	regulación	valor p
Furoilglicina	3,7617	hasta	7.23E-06
Ácido trans-ferúlico	2,4374	hasta	5.98E-05
Pirogalol	1,7624	hasta	0,020466
N-Fenilacetilglicina	1,7323	hasta	0,002368
Glicerol-3-fosfato, fracción polar	1,6531	hasta	1.08E-05
Fructosa	1,6453	hasta	0,000774
Sorbitol	1,6079	hasta	2.44E-06
Lixosa	1,5891	hasta	8.18E-07
Sacarosa	1,5826	hasta	0,001411
Piridoxina	1,5745	hasta	0,00913

(continuación)			
METABOLITO	relación	regulación	valor p
Arabinosa	1,5713	hasta	1.11E-06
Glicerato	1,5613	hasta	0,005009
Ácido 1,3,7-trimetilúrico	1,517	hasta	0,009369
Ácido 4-hidroxihipúrico	1,4983	hasta	0,003154
Ácido glucurónico	1,4826	hasta	0,000413
Ácido treónico	1,4493	hasta	0,002868
Monofosfato de guanosina cíclico (GMPc)	1,3984	hasta	0,000312
Fumarato	1,3908	hasta	1.03E-05
Citramalato	1,3881	hasta	0,002158
Fosfato de colina	1,3835	hasta	0,013819
O-Fosfoetanolamina	1,3305	hasta	0,035078
Normetanefrina	1,3221	hasta	0,000142
Alantoína	1,3197	hasta	0,000329
Treitol	1,3157	hasta	0,007335
Pentosas	1,3095	hasta	0,014226
Ácido ribónico	1,3016	hasta	0,000117
Malato	1,2958	hasta	0,003207
Xilitol	1,2957	hasta	0,008052
Arabitol	1,294	hasta	0,000182
Colina	1,287	hasta	0,001343
beta-Alanina, fracción lipídica	1,2789	hasta	0,018029
Piruvato	1,2772	hasta	0,000933
Noradrenalina (norepinefrina)	1,2518	hasta	0,008568
Ácido sacárico	1,2412	hasta	0,011337
N2-Acetilisina	1,2356	hasta	0,012806
Succinato	1,2235	hasta	0,048655
2-Desoxirribosa	1,2212	hasta	0,045753
Galactitol	1,2207	hasta	0,003091
cis-Aconitato	1,211	hasta	0,004821
Ácidos de pentosa	1,1973	hasta	0,027677
Eritrol	1,191	hasta	0,00291
Ácido 4-Hidroxi-3-metoximandélico	1,1883	hasta	0,008707
Sarcosina	1,1864	hasta	0,013952
Ácido 2-O-Metilascórbico	1,1788	hasta	0,005187
isocitrato	1,1776	hasta	0,010189
Ribosa	1,1737	hasta	0,000363
Ornitina	1,162	hasta	0,036443
Ácido eritrónico	1,1575	hasta	0,001277
Xilulosa	1,1457	hasta	0,006391
Aspartato	1,1274	hasta	0,021518
Cisteína	1,0931	hasta	0,044887
cis-4,5-Dihidroxi-1,2-ditiano	1,0386	hasta	0,015889

Tabla 2B.2: Metabolitos que están significativamente disminuidos en orina (valor $p < 0,05$) entre pacientes de CHF (DCMP) asintomáticos con NYHA I y controles

METABOLITO	relación	regulación	valor p
Androstenodiona	0,3801	hasta	7.46E-05
Ácido hipúrico	0,4043	hasta	0,000274
Ácido 7-Metilúrico	0,453	hasta	0,000741
7-Metilxantina	0,5573	hasta	0,004553
Ácido 1-Metilúrico	0,5644	hasta	0,001409
Ácido indol-3-láctico	0,6224	hasta	0,041393
Carnitina	0,6722	hasta	0,04124
gamma-Carboxiglutamato	0,7103	hasta	1.56E-06
21-Hidroxiprogesterona (11-Desoxicorticoesterona)	0,718	hasta	0,042393
Testosterona	0,7224	hasta	0,015703
Ácido pantoténico	0,7624	hasta	0,026493
N-Acetilhistidina	0,7804	hasta	0,000521
2-Metilserina	0,8171	hasta	0,011802
Argininosuccinato	0,8183	hasta	0,011006

METABOLITO	(continuación)		
	relación	regulación	valor p
Uracilo	0,8197	hasta	0,018975
7-Metilguanosina	0,8246	hasta	0,001405
5,6,7,8-Tetrahidrobiopterina	0,8526	hasta	0,038065

Tabla 3B.1: Metabolitos que están significativamente aumentados en orina (valor p < 0,05) entre pacientes de CHF (ICMP) asintomáticos con NYHA I y controles

METABOLITO	relación	regulación	valor p
Ácido salicílico	7,1792	hasta	0,000364
Furoilglicina	3,5119	hasta	1.76E-05
Ácido trans-ferúlico	2,1585	hasta	0,000498
N-Metil-trans-4-hidroxiprolina	1,9481	hasta	0,012202
Sacarosa	1,9105	hasta	6.96E-06
Ácido 1,3,7-trimetilúrico	1,7178	hasta	0,000942
Monofosfato de guanosina cíclico (GMPc)	1,6645	hasta	4.24E-08
Sorbitol	1,5786	hasta	4.99E-06
Ácido 4-hidroxihipúrico	1,532	hasta	0,001734
Fructosa	1,4718	hasta	0,008397
Piridoxina	1,4247	hasta	0,037875
Lixosa	1,3733	hasta	0,000485
Glicerol-3-fosfato, fracción polar	1,3656	hasta	0,005574
Arabinosa	1,3498	hasta	0,000828
Pentosas	1,3462	hasta	0,006581
Ácido glucurónico	1,3426	hasta	0,007562
Ácido treónico	1,3178	hasta	0,025173
Fumarato	1,2778	hasta	0,000897
Xilitol	1,2556	hasta	0,018944
Normetanefrina	1,2349	hasta	0,003648
Noradrenalina (norepinefrina)	1,2318	hasta	0,013981
Piruvato	1,2259	hasta	0,005421
Ácido 2-O-Metilascórbico	1,1865	hasta	0,003698
cis-Aconitato	1,1782	hasta	0,014942
isocitrato	1,1374	hasta	0,041253
Ácido eritrónico	1,1301	hasta	0,006565
Aspartato	1,128	hasta	0,020087
Xilulosa	1,1199	hasta	0,022063
Cisteína	1,1012	hasta	0,028933

Tabla 3B.2: Metabolitos que están significativamente disminuidos en orina (valor p < 0,05) entre pacientes de CHF (ICMP) asintomáticos con NYHA I y controles

METABOLITO	relación	regulación	valor p
Ácido indol-3-láctico	0,3713	hasta	2,21 E-05
Androstenodiona	0,3946	hasta	6,03E-05
Carnitina	0,5107	hasta	0,000266
O-Acetilcarnitina	0,5237	hasta	0,00366
Ácido hipúrico	0,5763	hasta	0,025975
Histidina	0,5985	hasta	0,000375
Ácido pantoténico	0,6026	hasta	3,64E-05
Ácido 3-hidroxifenilacético	0,6154	hasta	0,006824
7-Metilxantina	0,6484	hasta	0,030196
Sulfato de cresol	0,6616	hasta	0,016038
Histamina	0,6923	hasta	0,000703
Dihidroxiindol	0,7087	hasta	0,031704
Uracilo	0,7287	hasta	0,000189
Testosterona	0,7314	hasta	0,014325
Glicina	0,7478	hasta	0,013642
escilo-Inositol	0,7615	hasta	0,009741
3,4-Dihidroxifenilalanina (DOPA)	0,764	hasta	0,010629
Treonina	0,7882	hasta	0,012645
gamma-Carboxiglutamato	0,7986	hasta	0,001194
2-Metilserina	0,801	hasta	0,005054
7-Metilguanosina	0,8211	hasta	0,000928

METABOLITO	(continuación)		
	relación	regulación	valor p
Adenina	0,8282	hasta	0,024676
Serina	0,8389	hasta	0,02306
N-Acetilhistidina	0,8494	hasta	0,019689
1-Metiladenosina	0,8754	hasta	0,001696
Asparagina	0,8934	hasta	0,033135

Tabla 4B.1: Metabolitos que están significativamente aumentados en orina (valor $p < 0,05$) entre pacientes de CHF (HCMP) asintomáticos con NYHA I y controles

METABOLITO	relación	regulación	valor p
Ácido salicílico	7,3866	hasta	0,000339
N-Acetilhistamina	1,525	hasta	0,049761
Pentosas	1,3775	hasta	0,003943
Fructosa	1,3519	hasta	0,041052
Fosfato de colina	1,323	hasta	0,034719
Lixosa	1,3072	hasta	0,004742
Sorbitol	1,3025	hasta	0,008434
Ácido glucurónico	1,2834	hasta	0,025558
Arabinosa	1,2775	hasta	0,00845
Treitol	1,23	hasta	0,044172
Xilitol	1,2175	hasta	0,045281
Ácido 4-Desoxitreónico	1,1957	hasta	0,028122
Ácido ribónico	1,1543	hasta	0,035908
Arabitól	1,1447	hasta	0,049668

Tabla 4B.2: Metabolitos que están significativamente disminuidos en orina (valor $p < 0,05$) entre pacientes de CHF (HCMP) asintomáticos con NYHA I y controles

METABOLITO	relación	regulación	valor p
Ácido indol-3-láctico	0,5361	hasta	0,007966
Androstenodiona	0,604	hasta	0,033669
Ácido pantoténico	0,7116	hasta	0,005872
Histamina	0,7614	hasta	0,014648
Uracilo	0,7711	hasta	0,00242
N-Acetilaspártato	0,8426	hasta	0,008874
Creatinina	0,9255	hasta	0,017357

Tabla 5B.1: Metabolitos que están significativamente aumentados en orina (valor $p < 0,05$) en pacientes de CHF sintomáticos con NYHA II o NYHA III frente a controles

METABOLITO	relación	regulación	valor p
Ácido salicílico	6,4903	hasta	7.95E-05
Furoilglicina	2,2373	hasta	0,000696
Sacarosa	2,0268	hasta	9.09E-10
Fructosa	1,7023	hasta	4.71E-06
Ácido trans-ferúlico	1,6798	hasta	0,003762
Sorbitol	1,61	hasta	2.12E-09
Ácido glucurónico	1,5544	hasta	4.54E-07
Glicerol-3-fosfato, fracción polar	1,4237	hasta	6.88E-05
Glucosa-1-fosfato	1,389	hasta	4.31E-05
Monofosfato de guanosina cíclico (GMPc)	1,3732	hasta	3.79E-05
Arabinosa	1,3442	hasta	5.03E-05
Xilitol	1,3378	hasta	0,000126
Lixosa	1,331	hasta	0,000143
Fosfato de colina	1,2863	hasta	0,014126
Ácido 2-O-Metilascórbico	1,2783	hasta	1.19E-07
Noradrenalina (norepinefrina)	1,2567	hasta	0,001171
Normetanefrina	1,2467	hasta	0,000246
cis-Aconitato	1,2435	hasta	3.77E-05
Ácido 4-hidroxifenilacético	1,2415	hasta	0,018318
N2-Acetilisina	1,2365	hasta	0,001366
Ácido treónico	1,2344	hasta	0,028086
Pentosas	1,2068	hasta	0,026474

(continuación)			
METABOLITO	relación	regulación	valor p
Glucosa	1,2005	hasta	0,009248
Eritrol	1,1991	hasta	7,29E-05
Piruvato	1,1974	hasta	0,002509
Malato	1,1967	hasta	0,007089
Ácido ribónico	1,1922	hasta	0,0009
Ácido eritrónico	1,1824	hasta	5,27E-06
Arabitol	1,1808	hasta	0,001807
Fumarato	1,1544	hasta	0,015957
Sarcosina	1,1511	hasta	0,009384
Ácido 5-Hidroxi-3-indolacético (5-HIAA)	1,1471	hasta	0,029306
Alantoína	1,144	hasta	0,030492
Ácido sacárico	1,1433	hasta	0,031641
Xilulosa	1,1401	hasta	0,000698
Galactitol	1,1359	hasta	0,012471
Ácido 4-Hidroxi-3-metoximandélico	1,1353	hasta	0,014904
Ribosa	1,1345	hasta	0,000309
isocitrato	1,1343	hasta	0,01045
Ornitina	1,1166	hasta	0,047455
Cisteína	1,1069	hasta	0,003324
cis-4,5-Dihidroxi-1,2-ditiano	1,0526	hasta	0,00003
Homoserina	1,0274	hasta	0,034785
Trietanolamina	1,0265	hasta	0,027912

Tabla 5B.2: Metabolitos que están significativamente disminuidos en orina (valor p < 0,05) en pacientes de CHF sintomáticos con NYHA II o NYHA III frente a controles

METABOLITO	relación	regulación	valor p
Ácido hipúrico	0,4517	hasta	7,15E-05
Androstenodiona	0,4541	hasta	0,000011
Ácido indol-3-láctico	0,4989	hasta	0,000241
7-Metilxantina	0,5029	hasta	0,000013
Ácido 7-Metilúrico	0,5356	hasta	0,000725
Histidina	0,5956	hasta	7,08E-06
1-Metilxantina	0,6136	hasta	0,003978
Ácido 3-hidroxihipúrico	0,6308	hasta	0,015768
beta-Aminoisobutirato	0,6394	hasta	0,002554
Metixantina	0,6402	hasta	0,000227
Ácido 1-Metilúrico	0,6506	hasta	0,003008
Citrato	0,6507	hasta	0,000302
Prolina betaína	0,6679	hasta	0,048094
Glicina	0,6698	hasta	1,52E-05
21-Hidroxiprogesterona (11-Desoxicorticoesterona)	0,6807	hasta	0,00206
Ácido 3-hidroxfenilacético	0,6869	hasta	0,008055
Uracilo	0,693	hasta	4,42E-08
Ácido pantoténico	0,7216	hasta	0,00071
Carnitina	0,7375	hasta	0,040028
3,4-Dihidroxifenilalanina (DOPA)	0,753	hasta	0,000675
escilo-Inositol	0,7559	hasta	0,000962
N-Metilglutamato	0,7799	hasta	0,003953
3-O-Metildopamina	0,7803	hasta	0,002571
Ácido 3,4-Dihidroxifenilacético (DOPAC)	0,7832	hasta	0,00238
Treonina	0,7902	hasta	0,00176
Glicolato	0,8091	hasta	0,011236
Triptófano	0,8189	hasta	0,005527
2-Metilserina	0,822	hasta	0,002532
Serina	0,8551	hasta	0,010459
N-Acetilaspártato	0,8608	hasta	0,003192
Fenilalanina	0,8636	hasta	0,011172
7-Metilguanosina	0,8948	hasta	0,021033
Valina	0,9018	hasta	0,039257
Guanina	0,9121	hasta	0,021192
Creatinina	0,9508	hasta	0,044878

Tabla 6B.1: Metabolitos que están significativamente aumentados en orina (valor $p < 0,05$) en pacientes de DCMP sintomáticos con NYHA II o NYHA III frente a controles

METABOLITO	relación	regulación	valor p
Ácido salicílico	4,0279	hasta	0,014193
Furoilglicina	2,823	hasta	0,000269
Sacarosa	2,1928	hasta	3.22E-08
Fructosa	2,0382	hasta	1,04E-06
Ácido trans-ferúlico	1,954	hasta	0,001814
Sorbitol	1,7471	hasta	1.56E-08
Monofosfato de guanosina cíclico (GMPc)	1,5926	hasta	3.61E-07
Noradrenalina (norepinefrina)	1,5149	hasta	8.03E-07
Normetanefrina	1,5093	hasta	1.27E-08
N-Fenilacetilglicina	1,4937	hasta	0,022009
Glicerol-3-fosfato, fracción polar	1,4499	hasta	0,000751
3-O-Galactosilglicerol	1,4376	hasta	0,013777
Lixosa	1,4327	hasta	9.16E-05
Piridoxina	1,425	hasta	0,033783
Ácido 4-hidroxfenilacético	1,4024	hasta	0,003295
Ácido glucurónico	1,397	hasta	0,001973
Adrenalina (Epinefrina)	1,3698	hasta	0,023811
Arabinosa	1,353	hasta	0,000854
Xilitol	1,3295	hasta	0,002748
Glucosa	1,3156	hasta	0,001729
4-Hidroxi-3-metoxifenilglicol (HMPG)	1,2753	hasta	0,035973
Ácido treónico	1,2704	hasta	0,046908
cis-Aconitato	1,2676	hasta	0,000344
N2-Acetilisina	1,2639	hasta	0,004622
Ácido 4-Hidroxi-3-metoximandélico	1,2323	hasta	0,001114
Fumarato	1,2309	hasta	0,003913
Ácido 2-O-Metilascórbico	1,2301	hasta	0,000336
Malato	1,2213	hasta	0,020705
Ácido 5-Hidroxi-3-indolacético (5-HIAA)	1,221	hasta	0,011597
Ácido ribónico	1,2069	hasta	0,004435
Alantoína	1,2061	hasta	0,012027
Ácido eritrónico	1,1999	hasta	3.95E-05
Ácido homovainillínico (HVA)	1,1943	hasta	0,048917
Ácido sacárico	1,1915	hasta	0,036953
Sarcosina	1,1903	hasta	0,009932
Eritrol	1,1678	hasta	0,006485
Piruvato	1,1648	hasta	0,032707
Arabitol	1,1621	hasta	0,023687
Ribosa	1,1452	hasta	0,001836
isocitrato	1,1429	hasta	0,030486
Xilulosa	1,1312	hasta	0,010856
cis-4,5-Dihidroxi-1,2-ditiano	1,0608	hasta	0,000121
Homoserina	1,0475	hasta	0,002865
Trietanolamina	1,0394	hasta	0,00737

Tabla 6B.2: Metabolitos que están significativamente disminuidos en orina (valor $p < 0,05$) en pacientes de DCMP sintomáticos con NYHA II o NYHA III frente a controles

METABOLITO	relación	regulación	valor p
Ácido indol-3-láctico	0,4098	hasta	9.04E-05
Ácido hipúrico	0,4225	hasta	0,00046
Androstenodiona	0,4489	hasta	0,000845
Ácido 1-Metilúrico	0,4844	hasta	3.45E-05
7-Metilxantina	0,4924	hasta	0,000297
Ácido 7-Metilúrico	0,5054	hasta	0,002697
1-Metilxantina	0,5284	hasta	0,002778
Ácido quínico (adicional: Ácido clorogénico (CGA))	0,5414	hasta	0,008261
Ácido 3,7-dimetilúrico	0,575	hasta	0,008169

(continuación)			
METABOLITO	relación	regulación	valor p
Ácido 3-hidroxihipúrico	0,5945	hasta	0,030901
Histidina	0,619	hasta	0,000668
Glicina	0,6286	hasta	0,000168
Creatina	0,6395	hasta	0,012879
Uracilo	0,6566	hasta	4,93E-07
Metixantina	0,6603	hasta	0,006166
Citrato	0,6722	hasta	0,009617
21-Hidroxiprogesterona	(11-0,7122	hasta	0,038051
Desoxicorticoesterona)			
2-Metilserina	0,721	hasta	3.26E-05
N-Metilglutamato	0,7235	hasta	0,004065
Testosterona	0,7309	hasta	0,018184
Glicolato	0,78	hasta	0,022388
escilo-Inositol	0,7851	hasta	0,027144
Treonina	0,7876	hasta	0,010511
Ácido pantoténico	0,7879	hasta	0,044566
3-O-Metildopamina	0,7955	hasta	0,025983
Ácido 3,4-Dihidroxifenilacético	0,8036	hasta	0,029304
(DOPAC)			
N-Acetilaspártato	0,8368	hasta	0,004747
gamma-Carboxiglutamato	0,8723	hasta	0,044921
Guanina	0,8844	hasta	0,014406

Tabla 7B.1: Metabolitos que están significativamente aumentados en orina (valor p < 0,05) en pacientes de ICMP sintomáticos con NYHA II o NYHA III frente a controles

METABOLITO	relación	regulación	valor p
Ácido salicílico	9,8395	hasta	3,01 E-05
Furoilglicina	3,4785	hasta	3.09E-05
Ácido trans-ferúlico	2,2122	hasta	0,000406
Sacarosa	2,1046	hasta	4.39E-07
Ácido glucurónico	1,7374	hasta	1.22E-06
Sorbitol	1,6029	hasta	3.65E-06
Ácido 1,3,7-trimetilúrico	1,5738	hasta	0,008616
Piridoxina	1,5352	hasta	0,0138
Glicerol-3-fosfato, fracción polar	1,4804	hasta	0,000636
Fosfato de colina	1,4651	hasta	0,004763
Monofosfato de guanosina cíclico	1,4456	hasta	0,000113
(GMPc)			
Glucosa-1-fosfato	1,4238	hasta	0,000446
Fructosa	1,4164	hasta	0,018873
Xilitol	1,4036	hasta	0,000637
Lixosa	1,3845	hasta	0,000446
Arabinosa	1,373	hasta	0,00056
Ácido 2-O-Metilascórbico	1,3491	hasta	7.17E-07
Piruvato	1,3343	hasta	0,000121
cis-Aconitato	1,2567	hasta	0,000915
Eritrol	1,2509	hasta	0,000176
Ácido eritrónico	1,2509	hasta	1.42E-06
Ácido 4-Desoxitreónico	1,2346	hasta	0,009998
Arabitol	1,1871	hasta	0,013263
Alantoína	1,1729	hasta	0,039905
Ácido ribónico	1,1689	hasta	0,023055
Glucosa-6-fosfato	1,1688	hasta	0,020676
Sarcosina	1,1647	hasta	0,029974
Galactitol	1,1619	hasta	0,027451
isocitrato	1,1568	hasta	0,023505
Xilulosa	1,151	hasta	0,00532
Ribosa	1,1411	hasta	0,003569
Cisteína	1,1329	hasta	0,005615
cis-4,5-Dihidroxi-1,2-ditiano	1,0516	hasta	0,001602
Trietanolamina	1,0362	hasta	0,018018
Homoserina	1,0352	hasta	0,032255

Tabla 7B.2: Metabolitos que están significativamente disminuidos en orina (valor $p < 0,05$) en pacientes de ICMP sintomáticos con NYHA II o NYHA III frente a controles

METABOLITO	relación	regulación	valor p
Androstenodiona	0,3484	hasta	2.12E-05
Ácido hipúrico	0,3568	hasta	4.33E-05
Ácido indol-3-láctico	0,3923	hasta	8.08E-05
Ácido 7-Metilúrico	0,4088	hasta	0,00017
Histidina	0,4664	hasta	2.87E-07
7-Metilxantina	0,4724	hasta	0,000345
Citrato	0,5219	hasta	4.27E-05
Ácido 3-hidroxfenilacético	0,5237	hasta	0,000484
Glicina	0,5323	hasta	8.15E-07
21-Hidroxiprogesterona (11-Desoxicorticoesterona)	0,5504	hasta	0,00036
Ácido pantoténico	0,5809	hasta	1.42E-05
Ácido 3-hidroxihipúrico	0,5864	hasta	0,031759
Metixantina	0,593	hasta	0,000963
Carnitina	0,6024	hasta	0,010614
3,4-Dihidroxiifenilalanina (DOPA)	0,6097	hasta	5.2E-06
Ácido 1-Metilúrico	0,6335	hasta	0,011537
Dihidroxiindol	0,6598	hasta	0,011005
Ácido úrico	0,681	hasta	0,015881
mio-Inositol	0,685	hasta	0,024313
Uracilo	0,6865	hasta	1.43E-05
escilo-Inositol	0,6913	hasta	0,001091
Ácido 3,4-Dihidroxiifenilacético (DOPAC)	0,6988	hasta	0,000654
Triptófano	0,7001	hasta	0,000142
3-O-Metildopamina	0,7017	hasta	0,00099
3-Metoxitirosina	0,7082	hasta	0,000959
Treonina	0,7165	hasta	0,000636
Lisina	0,7171	hasta	0,024902
Ácido 4-Piridóxico	0,7302	hasta	0,005162
Testosterona	0,7449	hasta	0,030703
N-Metilglutamato	0,7495	hasta	0,012824
Serina	0,7526	hasta	0,000334
Glicolato	0,7544	hasta	0,011791
Fenilalanina	0,7584	hasta	0,000217
Ácido 3-hidroxiisovalérico	0,7602	hasta	0,019685
Alanina	0,7989	hasta	0,015519
3-Hidroxiisobutirato	0,8165	hasta	0,03859
3,4-Dihidroxiifenilglicol (DOPEG)	0,8225	hasta	0,028261
N-Acetilaspártato	0,8299	hasta	0,004567
Valina	0,8343	hasta	0,005576
7-Metilguanosina	0,8358	hasta	0,003692
2-Metilserina	0,8472	hasta	0,043246
Ácido kinurénico	0,8542	hasta	0,019323
Tirosina	0,856	hasta	0,018015
Leucina	0,86	hasta	0,036823
Metionina	0,879	hasta	0,03827

Tabla 8B.1: Metabolitos que están significativamente aumentados en orina (valor $p < 0,05$) en pacientes de HCMP sintomáticos con NYHA II o NYHA III frente a controles

METABOLITO	relación	regulación	valor p
Ácido salicílico	6,6437	hasta	0,002266
Sacarosa	1,6282	hasta	0,001702
Fructosa	1,5919	hasta	0,003407
Ácido glucurónico	1,5751	hasta	0,000166
Glucosa-1-fosfato	1,5149	hasta	0,000168
Sorbitol	1,3809	hasta	0,00274
Lactato	1,3635	hasta	0,009727
Fenilacetilglutamina	1,3406	hasta	0,025706
N2-Acetililisina	1,2872	hasta	0,006102

(continuación)			
METABOLITO	relación	regulación	valor p
Glicerol-3-fosfato, fracción polar	1,2726	hasta	0,048008
Xilitol	1,2607	hasta	0,02801
Lixosa	1,2579	hasta	0,022204
Arabinosa	1,2576	hasta	0,022639
Ácido 2-O-Metilascórbico	1,2561	hasta	0,00036
Malato	1,2492	hasta	0,013528
Glucosa	1,2318	hasta	0,03164
Sulfato	1,2195	hasta	0,024878
Normetanefrina	1,1942	hasta	0,024614
Arabitol	1,1922	hasta	0,017429
Ácido ribónico	1,1885	hasta	0,018596
Piruvato	1,1881	hasta	0,030075
cis-Aconitato	1,1788	hasta	0,024711
Eritrol	1,1757	hasta	0,011389
Galactitol	1,1724	hasta	0,021204
Ácido eritrónico	1,1451	hasta	0,005636
Cisteína	1,1387	hasta	0,006907
Xilulosa	1,131	hasta	0,022762
cis-4,5-Dihidroxi-1,2-ditiano	1,039	hasta	0,023944

Tabla 8B.2: Metabolitos que están significativamente disminuidos en orina (valor p < 0,05) en pacientes de HCMP sintomáticos con NYHA II o NYHA III frente a controles

METABOLITO	relación	regulación	valor p
Androstenodiona	0,4985	hasta	0,005404
Ácido hipúrico	0,5314	hasta	0,017002
7-Metilxantina	0,5712	hasta	0,009908
beta-Aminoisobutirato	0,576	hasta	0,008057
Metixantina	0,6784	hasta	0,021163
Xantina	0,7526	hasta	0,035361
Uracilo	0,7635	hasta	0,003284
Histamina	0,7656	hasta	0,022879
escilo-Inositol	0,7866	hasta	0,035332
1-Metiladenosina	0,9128	hasta	0,047374
Creatinina	0,9136	hasta	0,008178

Tabla 9B.1: Metabolitos que muestran aumento progresivo de controles sobre NYHA I a NYHA III en orina de pacientes de CHF y controles

METABOLITO	relación (frente control)			regulación (frente control)			valor p (frente control)		
	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA I	NYHA II	NYHA III
Sacarosa	1,5739	1,903	2,1788	hasta	hasta	hasta	3,98E-05	8.06E-07	6.79E-09
Ácido glucurónico	1,3567	1,5129	1,6053	hasta	hasta	hasta	0,000293	3.08E-05	3.43E-06
Fructosa	1,5122	1,6641	1,7431	hasta	hasta	hasta	0,000227	0,000131	0,000042

Tabla 9B.2: Metabolitos que muestran disminución progresiva de controles sobre NYHA I a NYHA III en orina de pacientes de CHF y controles

METABOLITO	relación (frente control)			regulación (frente control)			valor p (frente control)		
	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA I	NYHA II	NYHA III
7-Metilxantina	0,6232	0,536	0,4713	hasta	hasta	hasta	0,001906	0,000545	4,52E-05
beta-Aminoisobutirato	0,744	0,6509	0,6284	hasta	hasta	hasta	0,039632	0,011589	0,00759
Citrato	0,8389	0,7073	0,5905	hasta	hasta	hasta	0,115139	0,009897	0,00014
Glicina	0,8028	0,7223	0,6162	hasta	hasta	hasta	0,013839	0,002026	8,43E-06
escilo-Inositol	0,8548	0,7722	0,7339	hasta	hasta	hasta	0,048975	0,006969	0,00165
N-Metilglutamato	0,8997	0,7966	0,7591	hasta	hasta	hasta	0,192454	0,020219	0,00618

Tabla 10B.1: Metabolitos que muestran aumento progresivo de controles sobre NYHA I a NYHA III en orina de pacientes de DCMp y controles

METABOLITO	relación (frente control)			regulación (frente control)			valor p (frente control)		
	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA I	NYHA II	NYHA III
Sacarosa	1,5826	2,0046	2,8399	hasta	hasta	hasta	0,001411	0,000207	4.2E-08
Sorbitol	1,6079	1,5347	2,0032	hasta	hasta	hasta	2.44E-06	0,000536	4.76E-08
Monofosfato de guanosina cíclico (GMPc)	1,3984	1,4996	1,6939	hasta	hasta	hasta	0,000312	0,000529	6.3E-06
Normetanefrina	1,3221	1,3808	1,6559	hasta	hasta	hasta	0,000142	0,00032	4.43E-08
Noradrenalina (norepinefrina)	1,2518	1,4172	1,6223	hasta	hasta	hasta	0,008568	0,001124	9.54E-06
Xilitol	1,2957	1,1515	1,5469	hasta	hasta	hasta	0,008052	0,239228	0,000373
cis-Aconitato	1,211	1,1871	1,3575	hasta	hasta	hasta	0,004821	0,042289	0,000391

Tabla 10B.2: Metabolitos que muestran disminución progresiva de controles sobre NYHA I a NYHA III en orina de pacientes de DCMP y controles

METABOLITO	relación (frente control)			regulación (frente control)			valor p (frente control)		
	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA I	NYHA II	NYHA III
Ácido hipúrico	0,4043	0,5208	0,3421	hasta	hasta	hasta	0,000274	0,039775	0,000685
Ácido indol-3-láctico	0,6224	0,3782	0,4404	hasta	hasta	hasta	0,041393	0,000813	0,005197
7-Metilxantina	0,5573	0,5391	0,446	hasta	hasta	hasta	0,004553	0,013494	0,001508
Glicina	0,7943	0,7002	0,5565	hasta	hasta	hasta	0,063586	0,019572	0,000143
Uracilo	0,8197	0,6864	0,6253	hasta	hasta	hasta	0,018975	0,000321	1,06E-05
21-Hidroxiprogesterona (11-Desoxicorticosterona)	0,718	0,8284	0,6246	hasta	hasta	hasta	0,042393	0,367457	0,021269
2-Metilserina	0,8171	0,8298	0,6285	hasta	hasta	hasta	0,011802	0,062835	4,13E-06

Tabla 11B.1: Metabolitos que muestran aumento progresivo de controles sobre NYHA I a NYHA III en orina de pacientes de ICMP y controles

METABOLITO	relación (frente control)			regulación (frente control)			valor p (frente control)	
	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA I	NYHA II
Furoilglicina	3,5119	2,9234	4,1287	hasta	hasta	hasta	1,76E-05	0,003549
Ácido trans-ferúlico	2,1585	2,0466	2,3817	hasta	hasta	hasta	0,000498	0,010955
Sacarosa	1,9105	2,4292	2,1447	hasta	hasta	hasta	6,96E-06	2,51 E-06
Sorbitol	1,5786	1,3569	1,9351	hasta	hasta	hasta	4,99E-06	0,014236
Ácido glucurónico	1,3426	1,6731	1,8083	hasta	hasta	hasta	0,007562	0,00024
Piridoxina	1,4247	1,311	1,842	hasta	hasta	hasta	0,037875	0,198281
Glicerol-3-fosfato, fracción polar	1,3656	1,3117	1,7129	hasta	hasta	hasta	0,005574	0,054821
Xilitol	1,2556	1,2768	1,568	hasta	hasta	hasta	0,018944	0,044237
Fosfato de colina	1,1218	1,4525	1,5005	hasta	hasta	hasta	0,374281	0,026218
Piruvato	1,2259	1,2716	1,4144	hasta	hasta	hasta	0,005421	0,009467
Ácido 2-O-Metilasorbico	1,1865	1,2747	1,4366	hasta	hasta	hasta	0,003698	0,001146
cis-Aconitato	1,1782	1,197	1,3299	hasta	hasta	hasta	0,014942	0,035352
Ácido eritrónico	1,1301	1,2272	1,2796	hasta	hasta	hasta	0,006565	0,000393
Eritrol	1,1085	1,2453	1,2632	hasta	hasta	hasta	0,076051	0,003057

Tabla 11B.2: Metabolitos que muestran disminución progresiva de controles sobre NYHA I a NYHA III en orina de pacientes de DCMP y controles

METABOLITO	relación (frente control)			regulación (frente control)			valor p (frente control)		
	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA I	NYHA II	NYHA III
Androstendiona	0,3946	0,3876	0,3154	hasta	hasta	hasta	6,03E-05	0,001519	0,000183
Ácido indol-3-láctico	0,3713	0,5021	0,2975	hasta	hasta	hasta	2,21 E-05	0,018396	6,52E-05
Ácido hipúrico	0,5763	0,3886	0,3156	hasta	hasta	hasta	0,025975	0,002624	0,000297
Ácido 7-Metilúrico	0,6746	0,4982	0,3241	hasta	hasta	hasta	0,089015	0,018077	0,000225
Histidina	0,5985	0,4617	0,4648	hasta	hasta	hasta	0,000375	2,39E-05	4,68E-05
7-Metilxantina	0,6484	0,5699	0,3841	hasta	hasta	hasta	0,030196	0,032606	0,000347
Ácido 3-hidroxfenilacético	0,6154	0,6502	0,4147	hasta	hasta	hasta	0,006824	0,062798	0,000185
Ácido pantoténico	0,6026	0,6178	0,5389	hasta	hasta	hasta	3,64E-05	0,001846	0,000111
Glicina	0,7478	0,4933	0,5663	hasta	hasta	hasta	0,013642	4,77E-06	0,000314
Citrato	0,8529	0,5064	0,527	hasta	hasta	hasta	0,278538	0,000375	0,001107
21-Hidroxiprogesterona (11-Desoxicorticosterona) 3,4-	0,7747	0,4928	0,6302	hasta	hasta	hasta	0,100918	0,000557	0,027875
Dihidroxiifenilalanina (DOPA) Metilxantina	0,764	0,599	0,6158	hasta	hasta	hasta	0,010629	0,000135	0,000443
Dihidroxiindol	0,7991	0,632	0,5568	hasta	hasta	hasta	0,146209	0,019079	0,003761
Uracilo	0,7087	0,7877	0,5498	hasta	hasta	hasta	0,031704	0,238979	0,004372
Triptófano	0,7287	0,7805	0,5949	hasta	hasta	hasta	0,000189	0,018381	2,24E-06
	0,8415	0,693	0,7078	hasta	hasta	hasta	0,058545	0,001651	0,003935

Tabla 12B.1: Metabolitos que muestran aumento progresivo de controles sobre NYHA I a NYHA III en orina de pacientes de HCMP y controles

METABOLITO	relación (frente control)			regulación (frente control)			valor p (frente control)		
	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA I	NYHA II	NYHA III
Ácido salicílico	7,3866	4,351	12,2315	hasta	hasta	hasta	0,000339	0,038407	0,001431
Ácido glucurónico	1,2834	1,4729	1,6968	hasta	hasta	hasta	0,025558	0,009991	0,000364
Lactato	1,111	1,3474	1,3695	hasta	hasta	hasta	0,355094	0,048324	0,033216
Ácido 2-O-Metilasorbico	1,1045	1,2078	1,3073	hasta	hasta	hasta	0,092655	0,018525	0,000708
Xilitol	1,2175	1,1231	1,4394	hasta	hasta	hasta	0,045281	0,374276	0,004776
Fructosa	1,3519	1,599	1,5755	hasta	hasta	hasta	0,041052	0,018323	0,019956
Sorbitol	1,3025	1,3286	1,4572	hasta	hasta	hasta	0,008434	0,034167	0,004365

Tabla 12B.2: Metabolitos que muestran disminución progresiva de controles sobre NYHA I a NYHA III en orina de pacientes de HCMP y controles

METABOLITO	relación (frente control)			regulación (frente control)			valor p (frente control)		
	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA I	NYHA II	NYHA III
Androstenodiona	0,604	0,6313	0,3863	hasta	hasta	hasta	0,033669	0,138995	0,002128
Uracilo	0,7711	0,8937	0,6499	hasta	hasta	hasta	0,00242	0,320011	0,000122

Tabla 13B.1: Metabolitos que muestran una correlación significativamente positiva ($p < 0,05$) con LVEF en plasma de pacientes de CHF y controles

METABOLITO	estimación	correlación	valor p
Ácido hipúrico	1,529516	positivo	2.68E-06
Androstenodiona	1,487558	positivo	3.76E-06
Ácido 7-Metilúrico	1,401171	positivo	8.24E-05
Ácido indol-3-láctico	1,382959	positivo	0,000475
Histidina	1,322863	positivo	1.62E-07
7-Metilxantina	1,322406	positivo	0,000124
O-Acetilcarnitina	1,274541	positivo	0,003596
Carnitina	1,272619	positivo	0,000514
Ácido 1-Metilúrico	1,231272	positivo	0,002592
3,4-Dihidroxifenilalanina (DOPA)	1,205536	positivo	7,71 E-07
Glicina	1,205223	positivo	4.08E-06
Citrato	1,197805	positivo	0,00045
Ácido úrico	1,196162	positivo	0,001527
Ácido pantoténico	1,188484	positivo	0,000115
Metixantina	1,171143	positivo	0,006775
Treonina	1,162344	positivo	8.37E-06
Lisina	1,161343	positivo	0,003507
Ácido 3-hidroxiisovalérico	1,159363	positivo	8.58E-05
Uracilo	1,156814	positivo	1,63E-06
21-Hidroxiprogesterona (11-Desoxicorticoesterona)	1,1557	positivo	0,007924

Tabla 13B.2: Metabolitos que muestran una correlación significativamente negativa ($p < 0,05$) con LVEF en plasma de pacientes de CHF y controles

METABOLITO	estimación	correlación	valor p
Furoilglicina	0,687448	negativo	0,000503
Ácido trans-ferúlico	0,76225	negativo	0,000699
Sacarosa	0,762679	negativo	9.07E-07
Monofosfato de guanosina cíclico (GMPc)	0,797882	negativo	1.47E-10
Fructosa	0,840587	negativo	0,002537
Glicerol-3-fosfato, fracción polar	0,850218	negativo	7.94E-05
Normetanefrina	0,866303	negativo	4.53E-08

- 5 Tabla 14: Propiedades químicas/físicas de los analitos seleccionados. Estos biomarcadores se caracterizan en el presente documento por las propiedades químicas y físicas.

Metabolito	Modelo de fragmentación (GC-MS) y descripción
Glicerolfosfato, fracción lipídica	Glicerolfosfato, la fracción lipídica representa el parámetro sumatorio de metabolitos que contienen un resto glicerol-2-fosfato o un resto glicerol-3-fosfato y que están presentes en la fracción lipídica tras la extracción y separación del extracto en una fracción polar y una fracción lipídica.
3-O-Metilesfingosina	3-O-Metilesfingosina presenta los siguientes fragmentos iónicos característicos si se detecta con GC/MS, aplicando la espectrometría de masas mediante ionización por impacto de electrones (EI), tras la metanolisis ácida y la derivatización con clorhidrato de O-metilhidroxilamina al 2% en piridina y posteriormente con N-metil-N-trimetilsililtrifluoracetamida: MS (EI, 70 eV): m/z (%): 204 (100), 73 (18), 205 (16), 206 (7), 354 (4), 442 (1).
5-O-Metilesfingosina	5-O-Metilesfingosina presenta los siguientes fragmentos iónicos característicos si se detecta con GC/MS, aplicando la espectrometría de masas mediante ionización por impacto de electrones (EI), tras la metanolisis ácida y la derivatización con clorhidrato de O-metilhidroxilamina al 2% en piridina y posteriormente con N-metil-N-trimetilsililtrifluoracetamida: MS (EI, 70 eV): m/z (%): 250 (100), 73 (34), 251 (19), 354 (14), 355 (4), 442 (1).
Deshidroepiandrosterona sulfato	Sulfato de deshidroepiandrosterona representa el parámetro sumatorio de los sulfatos esteroides. Presenta las siguientes especies características cuando se detecta con LC/MS, aplicando espectrometría de masas mediante ionización por electropulverización (ESI): la relación masa a carga (m/z) de las especies iónicas cargadas negativamente es 367,4 (+/- 0,5).

(continuación)

Metabolito	Modelo de fragmentación (GC-MS) y descripción
Fosfatidilcolina N.º 02	Fosfatidilcolina N.º 02 representa el parámetro sumatorio de las fosfatidilcolinas. Presenta las siguientes especies características cuando se detecta con LC/MS, aplicando espectrometría de masas mediante ionización por electropulverización (ESI): la relación masa a carga (m/z) de las especies iónicas cargadas positivamente es 808,4 (+/- 0,5).
TAG (C16:0,C16:1)	TAG (C16:0,C16:1) representa el parámetro sumatorio de los triacilglicéridos que contienen la combinación de una unidad de ácido graso C16:0 y una unidad de ácido graso C16:1. Presenta las siguientes especies características cuando se detecta con LC/MS, aplicando espectrometría de masas mediante ionización por electropulverización (ESI): la relación masa a carga (m/z) de las especies iónicas cargadas positivamente es 549,6 (+/- 0,5).
TAG (C16:0,C18:2)	TAG (C16:0,C18:2) representa el parámetro sumatorio de los triacilglicéridos que contienen la combinación de una unidad de ácido graso C16:0 y una unidad de ácido graso C18:2. Presenta las siguientes especies características cuando se detecta con LC/MS, aplicando espectrometría de masas mediante ionización por electropulverización (ESI): la relación masa a carga (m/z) de las especies iónicas cargadas positivamente es 575,6 (+/- 0,5).
TAG (C18:1,C18:2)	TAG (C18:1,C18:2) representa el parámetro sumatorio de los triacilglicéridos que contienen la combinación de una unidad de ácido graso C18:1 y una unidad de ácido graso C18:2. Presenta las siguientes especies características cuando se detecta con LC/MS, aplicando espectrometría de masas mediante ionización por electropulverización (ESI): la relación masa a carga (m/z) de las especies iónicas cargadas positivamente es 601,6 (+/- 0,5).
TAG (C18:2,C18:2)	TAG (C18:2,C18:2) representa el parámetro sumatorio de los triacilglicéridos que contienen la combinación de dos unidades de ácido graso C18:2. Presenta las siguientes especies características cuando se detecta con LC/MS, aplicando espectrometría de masas mediante ionización por electropulverización (ESI): la relación masa a carga (m/z) de las especies iónicas cargadas positivamente es 599,6 (+/- 0,5).
TAG (C18:2, C18:3)	TAG (C18:2,C18:3) representa el parámetro sumatorio de los triacilglicéridos que contienen la combinación de una unidad de ácido graso C18:2 y una unidad de ácido graso C18:3. Presenta las siguientes especies características cuando se detecta con LC/MS, aplicando espectrometría de masas mediante ionización por electropulverización (ESI): la relación masa a carga (m/z) de las especies iónicas cargadas positivamente es 597,6 (+/- 0,5).

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para diagnosticar la insuficiencia cardiaca en un sujeto, que comprende las etapas de:

- a) determinar, en una muestra de un sujeto que se sospecha que padece insuficiencia cardiaca, la cantidad de al menos un biomarcador, siendo al menos un biomarcador (i) SM_Esfingomielina (d18:1,C16:0) o (ii) SM_Esfingomielina (d18:1,C16:0) y al menos un biomarcador seleccionado entre los biomarcadores relacionados en la Tabla 1A1, 1A2, 1B1, 1B2, 2A1, 2A2, 2B1, 2B2, 3A1, 3A2, 3B1, 3B2, 4A1, 4A2, 4B1, 4B2, 5A1, 5A2, 5B1, 5B2, 6A1, 6A2, 6B1, 6B2, 7A1, 7A2, 7B1, 7B2, 8A1, 8A2, 8B1 u 8B2;
- b) comparar la cantidad de dicho al menos un biomarcador con una referencia, mediante lo cual se va a diagnosticar la insuficiencia cardiaca.

2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que dicho sujeto padece una insuficiencia cardiaca asintomática y el al menos un biomarcador es un biomarcador seleccionado entre los biomarcadores relacionados en la Tabla 1A1, 1A2, 1B1, 1B2, 2A1, 2A2, 2B1, 2B2, 3A1, 3A2, 3B1, 3B2, 4A1, 4A2, 4B1 o 4B2.

3. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que dicha insuficiencia cardiaca asintomática en el sujeto es insuficiencia cardiaca de acuerdo con la clase I de la NYHA.

4. El procedimiento de la reivindicación 2 o 3, en el que dicha insuficiencia cardiaca asintomática es DCMP y dicho al menos un biomarcador se selecciona entre los biomarcadores relacionados en la Tabla 2A1, 2A2, 2B1 o 2B2; o en el que dicha insuficiencia cardiaca asintomática es ICMP y al menos un biomarcador se selecciona entre los biomarcadores relacionados en la Tabla 3A1, 3A2, 3B1 o 3B2; o en el que dicha insuficiencia cardiaca asintomática es HCMP y dicho al menos un biomarcador se selecciona entre los biomarcadores relacionados en la Tabla 4A1, 4A2, 4B1 o 4B2.

5. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que dicho sujeto padece una insuficiencia cardiaca sintomática y el al menos un biomarcador es un biomarcador seleccionado entre los biomarcadores relacionados en la Tabla 5A1, 5A2, 5B1, 5B2, 6A1, 6A2, 6B1, 6B2, 7A1, 7A2, 7B1, 7B2, 8A1, 8A2, 8B1 u 8B2.

6. El procedimiento de la reivindicación 5, en el que dicha insuficiencia cardiaca sintomática es insuficiencia cardiaca de acuerdo con la clase II y/o III de la NYHA.

7. El procedimiento de la reivindicación 5 o 6, en el que dicha insuficiencia cardiaca sintomática es DCMP y dicho al menos un biomarcador se selecciona entre los biomarcadores relacionados en la Tabla 6A1, 6A2, 6B1 o 6B2; o en el que dicha insuficiencia cardiaca sintomática es ICMP y dicho al menos un biomarcador se selecciona entre los biomarcadores relacionados en la Tabla 7A1, 7A2, 7B1 o 7B2; o en el que dicha insuficiencia cardiaca sintomática es HCMP y dicho al menos un biomarcador se selecciona entre los biomarcadores relacionados en la Tabla 8A1, 8A2, 8B1 u 8B2.

8. Uso de (i) SM_Esfingomielina (d18:1,C16:0) o (ii) SM_Esfingomielina (d18:1,C16:0) y al menos un biomarcador seleccionado entre los biomarcadores relacionados en la Tabla 1A1, 1A2, 1B1, 1B2, 2A1, 2A2, 2B1, 2B2, 3A1, 3A2, 3B1, 3B2, 4A1, 4A2, 4B1, 4B2, 5A1, 5A2, 5B1, 5B2, 6A1, 6A2, 6B1, 6B2, 7A1, 7A2, 7B1, 7B2, 8A1, 8A2, 8B1 u 8B2 en una muestra de un sujeto para diagnosticar la insuficiencia cardiaca.

9. Un procedimiento para identificar si un sujeto necesita un tratamiento de insuficiencia cardiaca que comprende las etapas de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8; y la etapa adicional de identificar a un sujeto que necesita un tratamiento para la insuficiencia cardiaca si se ha diagnosticado insuficiencia cardiaca.

10. Un dispositivo diagnóstico que comprende:

- a) una unidad de análisis que comprende un detector para (i) SM_Esfingomielina (d18:1,C16:0) o (ii) SM_Esfingomielina (d18:1,C16:0) y al menos un biomarcador como se relaciona en una cualquiera de las Tablas 1A1, 1A2, 1B1, 1B2, 2A1, 2A2, 2B1, 2B2, 3A1, 3A2, 3B1, 3B2, 4A1, 4A2, 4B1, 4B2, 5A1, 5A2, 5B1, 5B2, 6A1, 6A2, 6B1, 6B2, 7A1, 7A2, 7B1, 7B2, 8A1, 8A2, 8B1, 8B2, 9A1, 9A2, 9B1, 9B2, 10A1, 10A2, 10B1, 10B2, 11A1, 11A2, 11B1, 11B2, 12A1, 12A2, 12B1, 12B2, 13A1, 13A2, 13B1 o 13B2, en el que dicha unidad de análisis está adaptada para determinar la cantidad del mencionado biomarcador detectado por el detector, y, unida operativamente al anterior;
- b) una unidad de evaluación que comprende un ordenador, que comprende un código de programa informático incluido de forma tangible para llevar a cabo una comparación de la cantidad determinada de el al menos un biomarcador y una cantidad de referencia y una base de datos que comprende dicha cantidad de referencia como para el mencionado biomarcador, mediante el cual se diagnosticará si un sujeto padece insuficiencia cardiaca.

11. Un procedimiento de control de la progresión o la regresión de la insuficiencia cardíaca en un sujeto que comprende las etapas de:

- a) determinar en una primera y una segunda muestra de dicho sujeto la cantidad de al menos un biomarcador,

- siendo dicho al menos un biomarcador (i) SM_Sphingomielina (d18:1,C16:0) o (ii) SM_Sphingomielina (d18:1,C16:0) y al menos un biomarcador seleccionado de los biomarcadores enumerados en la Tabla 9A1, 9A2, 9B1, 9B2, 10A1, 10A2, 10B1, 10B2, 11A1, 11A2, 11B1, 11B2, 12A1, 12A2, 12B1, 12B2, 13A1, 13A2, 13B1 o 13B2, en el que dicha primera muestra se ha obtenido antes de dicha segunda muestra; y
- 5 b) comparar la cantidad de al menos un biomarcador determinado en la primera muestra con la cantidad determinada en la segunda muestra, por lo que se diagnosticará la progresión o la regresión de la insuficiencia cardíaca.
12. El procedimiento de la reivindicación 11, en el que dicha insuficiencia cardíaca es DCMP y dicho al menos un biomarcador se selecciona de los biomarcadores enumerados en la Tabla 10A1, 10A2, 10B1 o 10B2; o
- 10 en el que dicha insuficiencia cardíaca es ICMP y dicho al menos un biomarcador se selecciona de los biomarcadores enumerados en la Tabla 11A1, 11A2, 11B1 u 11B2; o
- en el que dicha insuficiencia cardíaca es HCMP y dicho al menos un biomarcador se selecciona de los biomarcadores enumerados en la Tabla 12A1, 12A2, 12B1 o 12B2.
13. El procedimiento de la reivindicación 11, en el que dicha progresión o regresión de la insuficiencia cardíaca está acompañada de la progresión o la regresión de LVEF reducido y el dicho al menos un biomarcador se selecciona de los biomarcadores enumerados en la Tabla 13A1, 13A2, 13B1 o 13B2.
- 15 14. El procedimiento, el uso, la colección de datos o el dispositivo de diagnóstico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que dicha muestra es una muestra de fluido corporal, preferentemente, una muestra de sangre, plasma o suero, más preferentemente es una muestra de plasma.