

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 813 612**

51 Int. Cl.:

G01N 33/68 (2006.01)

G16H 10/40 (2008.01)

G16H 15/00 (2008.01)

G16H 20/10 (2008.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.04.2017** **PCT/US2017/027423**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.10.2017** **WO17180876**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.04.2017** **E 17735252 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.06.2020** **EP 3443355**

54 Título: **Detección de la troponina I cardiaca durante el embarazo para la identificación de enfermedades cardiovasculares y evaluación de riesgos**

30 Prioridad:

13.04.2016 US 201662322111 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.03.2021

73 Titular/es:

ABBOTT LABORATORIES (100.0%)
100 Abbott Park Road
Abbott Park, IL 60064, US

72 Inventor/es:

BESHIRI, AGIM;
LIM, YEE CHERNG;
NOOR, ELIZA MOHD;
SONG QUEK, YEK;
RAVICHANDRAN, JEGANATHAN;
SICKAN, JAGANATHAN;
SURESH, KUMAR;
VIGNESWARAN, RAMAKRISHNAN y
YUAN WOON, SHU

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 813 612 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

Detección de la troponina I cardíaca durante el embarazo para la identificación de enfermedades cardiovasculares y evaluación de riesgos

Campo de la invención

La invención proporciona un método para determinar la concentración de troponina I cardíaca en una muestra de un sujeto hembra embarazado (por ejemplo, una mujer en el primer, segundo o tercer trimestre) y determinar si el sujeto hembra embarazado tiene o está en riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular, tal como hipertensión gestacional.

Antecedentes

Los trastornos de hipertensión inducida por el embarazo (PIH; del inglés, pregnancy induced hypertension) incluyen preeclampsia (PE) e hipertensión gestacional (HG; en inglés, GH). La preeclampsia se caracteriza por la combinación de presión arterial alta (hipertensión), hinchazón (edema) y proteína en la orina (albuminuria, proteinuria) que se desarrolla después de la semana 20 de embarazo. La preeclampsia varía en gravedad de leve a grave. La forma leve a menudo se denomina hipertensión proteinúrica inducida por el embarazo o hipertensión gestacional proteinúrica. La hipertensión gestacional se caracteriza habitualmente como el inicio agudo de la hipertensión en el embarazo o el puerperio temprano sin proteinuria o edema anormal y se resuelve dentro de los 10 días posteriores al parto.

Entre las personas con mayor riesgo de desarrollar preeclampsia y eclampsia se incluyen primerizas y mujeres con gestaciones múltiples, embarazo molar o hidropesía fetal, hipertensión crónica o diabetes o antecedentes personales o familiares de eclampsia o preeclampsia. La preeclampsia y la hipertensión gestacional son formas de PIH. La terapia estándar para la PIH es el parto del feto, a menudo a expensas del bienestar fetal. Las estrategias profilácticas para prevenir la PIH, incluyendo la suplementación con calcio y el tratamiento con aspirina, han sido infructuosas en su mayoría. Una razón por la que estas terapias han fracasado es que la ausencia de pruebas de detección limita la capacidad de administrar las intervenciones terapéuticas de forma suficientemente temprana para modificar los resultados del embarazo. Por ejemplo, el diagnóstico de PE mediante la aparición de edema y proteinuria únicamente no es fiable, dado que el edema es común en embarazos normales y la proteinuria medible se produce habitualmente solo después de que la hipertensión se manifiesta. Por lo tanto, tal prueba carece de especificidad y no detecta DMG (en inglés, GDM) o PIH antes de la manifestación de la enfermedad en el tercer trimestre del embarazo. Por tanto, existe una necesidad de métodos y sistemas de diagnóstico que conduzcan a la implementación temprana de una terapia y a resultados del embarazo mejorados para mujeres en riesgo de PIH.

El documento WO 2011/157445 se refiere al pronóstico y a la evaluación de riesgos en mujeres embarazadas para desarrollar hipertensión inducida por el embarazo y/o preeclampsia mediante la determinación de niveles de marcadores.

Se sabe que los niveles de cTnI se incrementan durante la preeclampsia, eclampsia e hipertensión gestacional (véanse, por ejemplo, Cemal Atalay *et al.*, Acta Obstetricia and Gynecologica Scandinavica, vol. 84, n.º 7, julio de 2005, págs. 617-621; y Pergialiotis Vasilios *et al.*, The Journal of Maternal Fetal & Neonatal Medicine, vol. 29, n.º 20, enero de 2016, págs. 3386-3390).

Sumario de la invención

La presente divulgación proporciona un método para determinar la concentración de troponina I cardíaca en una muestra de un sujeto hembra embarazado (por ejemplo, una mujer en el primer, segundo o tercer trimestre) y determinar que o generar un informe sobre que, la concentración de la muestra es o no, mayor que una concentración de cTnI del percentil 99 de un grupo correspondiente de control de embarazo sin complicaciones del primer, segundo o tercer trimestre, determinando de este modo si el sujeto hembra embarazado tiene o está en riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular, tal como hipertensión gestacional. La invención se define mediante las reivindicaciones. Algunas realizaciones divulgadas más adelante no están incluidas en las reivindicaciones.

En algunas realizaciones, en el presente documento se proporcionan métodos que comprenden: a) hacer un análisis de una muestra de un sujeto hembra embarazado (por ejemplo, una mujer embarazada) con un primer ensayo para determinar la concentración de la muestra de troponina I cardíaca (cTnI), en donde el sujeto hembra embarazado está en el primer, segundo o tercer trimestre de su embarazo; y b) generar un informe (por ejemplo, informe electrónico; informe en papel; informe en PDF, un informe con filas, columnas y/o gráficos) que indica que y/o determina que la concentración de la muestra de cTnI del primer, segundo o el tercer trimestre es, o no, mayor que una concentración de cTnI del percentil 99 de un grupo correspondiente de control de embarazo sin complicaciones del primer, segundo o tercer trimestre (por ejemplo, como se analizó mediante el primer ensayo).

En ciertas realizaciones, la concentración de cTnI del percentil 99 para el primer trimestre medida mediante el primer ensayo es, o es menor de, aproximadamente 9,0 pg/ml (por ejemplo, 9,0, 8,9, 8,8, 8,7, 8,6, 8,5, 8,4, 8,3, 8,2, 8,1, 8,0, 7,9, 7,8, 7,7, 7,6, 7,5, 7,4, 7,3, 7,2, 7,1, 7,0, 6,9, 6,8, 6,7, 6,6, 6,5, 6,4, 6,3, 6,2, 6,1, 6,0, 5,9, 5,8, 5,7, 5,6, 5,5, 5,4, 5,3, 5,2, 5,1, 5,0, 4,9, 4,8, 4,7, 4,6, 4,5, 4,4, 4,3, 4,2, 4,1, 4,0, 3,9, 3,8, 3,7, 3,6, 3,5, 3,4, 3,3, 3,2, 3,1, 3,0, 2,9, 2,8, 2,7, 2,6, 2,5, 2,4, 2,3, 2,2, 2,1, 2,0, 1,9, 1,8, 1,7, 1,6, 1,5, 1,4, 1,3, 1,2, 1,0, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2 o 0,1 pg/ml), la concentración de cTnI del percentil 99 para el segundo trimestre medida mediante el primer ensayo es, o es menor de, aproximadamente 9,0 pg/ml (por ejemplo, 9,0, 8,9, 8,8, 8,7, 8,6, 8,5, 8,4, 8,3, 8,2, 8,1, 8,0, 7,9, 7,8, 7,7, 7,6, 7,5, 7,4, 7,3, 7,2, 7,1, 7,0, 6,9, 6,8, 6,7, 6,6, 6,5, 6,4, 6,3, 6,2, 6,1, 6,0, 5,9, 5,8, 5,7, 5,6, 5,5, 5,4, 5,3, 5,2, 5,1, 5,0, 4,9, 4,8, 4,7, 4,6, 4,5, 4,4, 4,3, 4,2, 4,1, 4,0, 3,9, 3,8, 3,7, 3,6, 3,5, 3,4, 3,3, 3,2, 3,1, 3,0, 2,9, 2,8, 2,7, 2,6, 2,5, 2,4, 2,3, 2,2, 2,1, 2,0, 1,9, 1,8, 1,7, 1,6, 1,5, 1,4, 1,3, 1,2, 1,0, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2 o 0,1 pg/ml) y la concentración de cTnI del percentil 99 para el tercer trimestre medida mediante el primer ensayo es, o es menor de, aproximadamente 9,0 pg/ml (por ejemplo, 9,0, 8,9, 8,8, 8,7, 8,6, 8,5, 8,4, 8,3, 8,2, 8,1, 8,0, 7,9, 7,8, 7,7, 7,6, 7,5, 7,4, 7,3, 7,2, 7,1, 7,0, 6,9, 6,8, 6,7, 6,6, 6,5, 6,4, 6,3, 6,2, 6,1, 6,0, 5,9, 5,8, 5,7, 5,6, 5,5, 5,4, 5,3, 5,2, 5,1, 5,0, 4,9, 4,8, 4,7, 4,6, 4,5, 4,4, 4,3, 4,2, 4,1, 4,0, 3,9, 3,8, 3,7, 3,6, 3,5, 3,4, 3,3, 3,2, 3,1, 3,0, 2,9, 2,8, 2,7, 2,6, 2,5, 2,4, 2,3, 2,2, 2,1, 2,0, 1,9, 1,8, 1,7, 1,6, 1,5, 1,4, 1,3, 1,2, 1,0, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2 o 0,1 pg/ml). En realizaciones particulares, la etapa b) es la determinante. En realizaciones adicionales, el informe indica y/o se determina que, la concentración de la muestra es mayor que dicho percentil 99 y en donde el método comprende adicionalmente realizar al menos uno de los siguientes: i) tratar al sujeto hembra embarazado (por ejemplo, una mujer) con un tratamiento para enfermedades cardiovasculares (ECV; en inglés, CVD) (por ejemplo, sulfato de magnesio; medicación antihipertensiva; etc.); ii) prescribir al sujeto hembra embarazado (por ejemplo, una mujer) un tratamiento para ECV; iii) preparar y/o transmitir un informe (por ejemplo, a través de correo electrónico o si no por Internet) que indique que el sujeto hembra embarazado (por ejemplo, una mujer) tiene o está en riesgo de desarrollar una ECV o una complicación de una ECV; iv) diagnosticar al sujeto hembra embarazado (por ejemplo, una mujer) que tiene o está en riesgo de desarrollar una ECV o una complicación de ECV; v) admitir y/o dirigir al sujeto hembra embarazado (por ejemplo, una mujer) para que sea admitido en un hospital o clínica por tener o estar en riesgo de desarrollar una ECV o una complicación de ECV; vi) analizar una muestra del sujeto hembra con uno o más ensayos de riesgo de ECV diferente del primer ensayo (por ejemplo, ensayo de proteína reactiva con C; ensayo de MPO; ensayo de HDL; ensayo de LDL; etc.); vii) realizar una prueba de estrés en el sujeto hembra embarazado (por ejemplo, una mujer); viii) monitorizar al sujeto hembra embarazado (por ejemplo, una mujer) respecto a una insuficiencia cardíaca durante el curso, durante parte o todo el embarazo restante; ix) dirigir al sujeto hembra embarazado (por ejemplo, una mujer) para que interrumpa su embarazo; x) interrumpir el embarazo del sujeto hembra (por ejemplo, de una mujer); x) tratar dicho sujeto hembra embarazado (por ejemplo, una mujer) con un agente antihipertensivo; xii) tratar dicho sujeto hembra embarazado (por ejemplo, una mujer) con sulfato de magnesio; xiii) prescribir reposo en cama a dicho sujeto hembra embarazado (por ejemplo, una mujer); xiv) prescribir un antihipertensivo a dicho sujeto hembra embarazado (por ejemplo, una mujer); o xv) monitorizar el feto de dicho sujeto hembra embarazado (por ejemplo, de una mujer) (por ejemplo, recuento de movimientos fetales, prueba no estresante, perfil biofísico y estudios de flujo Doppler).

En ciertas realizaciones, la concentración de cTnI del percentil 99 para el primer trimestre medida mediante el primer ensayo es, o es menor de, aproximadamente 8,0 pg/ml (por ejemplo, 8,0, 7,9, 7,8, 7,7, 7,6, 7,5, 7,4, 7,3, 7,2, 7,1, 7,0, 6,9, 6,8, 6,7, 6,6, 6,5, 6,4, 6,3, 6,2, 6,1, 6,0, 5,9, 5,8, 5,7, 5,6, 5,5, 5,4, 5,3, 5,2, 5,1, 5,0, 4,9, 4,8, 4,7, 4,6, 4,5, 4,4, 4,3, 4,2, 4,1, 4,0, 3,9, 3,8, 3,7, 3,6, 3,5, 3,4, 3,3, 3,2, 3,1, 3,0, 2,9, 2,8, 2,7, 2,6, 2,5, 2,4, 2,3, 2,2, 2,1, 2,0, 1,9, 1,8, 1,7, 1,6, 1,5, 1,4, 1,3, 1,2, 1,0, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2 o 0,1 pg/ml), la concentración de cTnI del percentil 99 para el segundo trimestre medida mediante el primer ensayo es, o es menor de, aproximadamente 8,0 pg/ml (por ejemplo, 8,0, 7,9, 7,8, 7,7, 7,6, 7,5, 7,4, 7,3, 7,2, 7,1, 7,0, 6,9, 6,8, 6,7, 6,6, 6,5, 6,4, 6,3, 6,2, 6,1, 6,0, 5,9, 5,8, 5,7, 5,6, 5,5, 5,4, 5,3, 5,2, 5,1, 5,0, 4,9, 4,8, 4,7, 4,6, 4,5, 4,4, 4,3, 4,2, 4,1, 4,0, 3,9, 3,8, 3,7, 3,6, 3,5, 3,4, 3,3, 3,2, 3,1, 3,0, 2,9, 2,8, 2,7, 2,6, 2,5, 2,4, 2,3, 2,2, 2,1, 2,0, 1,9, 1,8, 1,7, 1,6, 1,5, 1,4, 1,3, 1,2, 1,0, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2 o 0,1 pg/ml) y la concentración de cTnI del percentil 99 para el tercer trimestre medida mediante el primer ensayo es, o es menor de, aproximadamente 8,0 pg/ml (por ejemplo, 8,0, 7,9, 7,8, 7,7, 7,6, 7,5, 7,4, 7,3, 7,2, 7,1, 7,0, 6,9, 6,8, 6,7, 6,6, 6,5, 6,4, 6,3, 6,2, 6,1, 6,0, 5,9, 5,8, 5,7, 5,6, 5,5, 5,4, 5,3, 5,2, 5,1, 5,0, 4,9, 4,8, 4,7, 4,6, 4,5, 4,4, 4,3, 4,2, 4,1, 4,0, 3,9, 3,8, 3,7, 3,6, 3,5, 3,4, 3,3, 3,2, 3,1, 3,0, 2,9, 2,8, 2,7, 2,6, 2,5, 2,4, 2,3, 2,2, 2,1, 2,0, 1,9, 1,8, 1,7, 1,6, 1,5, 1,4, 1,3, 1,2, 1,0, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2 o 0,1 pg/ml). En realizaciones particulares, la etapa b) es la determinante. En realizaciones adicionales, el informe indica y/o se determina que, la concentración de la muestra es mayor que dicho percentil 99 y en donde el método comprende adicionalmente realizar al menos uno de los siguientes: i) tratar al sujeto hembra embarazado (por ejemplo, una mujer) con un tratamiento para enfermedades cardiovasculares (ECV; en inglés, CVD) (por ejemplo, sulfato de magnesio; medicación antihipertensiva; etc.); ii) prescribir al sujeto hembra embarazado (por ejemplo, una mujer) un tratamiento para ECV; iii) preparar y/o transmitir un informe (por ejemplo, a través de correo electrónico o si no por Internet) que indique que el sujeto hembra embarazado (por ejemplo, una mujer) tiene o está en riesgo de desarrollar una ECV o una complicación de una ECV; iv) diagnosticar al sujeto hembra embarazado (por ejemplo, una mujer) que tiene o está en riesgo de desarrollar una ECV o una complicación de ECV; v) admitir y/o dirigir al sujeto hembra embarazado (por ejemplo, una mujer) para que sea admitido en un hospital o clínica por tener o estar en riesgo de desarrollar una ECV o una complicación de ECV; vi) analizar una muestra del sujeto hembra con uno o más ensayos de riesgo de ECV diferente del primer ensayo (por ejemplo, ensayo de proteína reactiva con C; ensayo de MPO; ensayo de HDL; ensayo de LDL; etc.); vii) realizar una prueba de estrés en el sujeto hembra embarazado (por ejemplo, una mujer); viii) monitorizar al sujeto hembra embarazado (por ejemplo, una mujer) respecto a una

insuficiencia cardíaca durante el curso, durante parte o todo el embarazo restante; ix) dirigir al sujeto hembra embarazado (por ejemplo, una mujer) para que interrumpa su embarazo; x) interrumpir el embarazo del sujeto hembra (por ejemplo, de una mujer); x) tratar dicho sujeto hembra embarazado (por ejemplo, una mujer) con un agente antihipertensivo; xii) tratar dicho sujeto hembra embarazado (por ejemplo, una mujer) con sulfato de magnesio; xiii) prescribir reposo en cama a dicho sujeto hembra embarazado (por ejemplo, una mujer); xiv) prescribir un antihipertensivo a dicho sujeto hembra embarazado (por ejemplo, una mujer); o xv) monitorizar el feto de dicho sujeto hembra embarazado (por ejemplo, de una mujer) (por ejemplo, recuento de movimientos fetales, prueba no estresante, perfil biofísico y estudios de flujo Doppler).

En ciertas realizaciones, la concentración de cTnI del percentil 99 para el primer trimestre medida mediante el primer ensayo es, o es menor de, aproximadamente 7,0 pg/ml (por ejemplo, 7,0, 6,9, 6,8, 6,7, 6,6, 6,5, 6,4, 6,3, 6,2, 6,1, 6,0, 5,9, 5,8, 5,7, 5,6, 5,5, 5,4, 5,3, 5,2, 5,1, 5,0, 4,9, 4,8, 4,7, 4,6, 4,5, 4,4, 4,3, 4,2, 4,1, 4,0, 3,9, 3,8, 3,7, 3,6, 3,5, 3,4, 3,3, 3,2, 3,1, 3,0, 2,9, 2,8, 2,7, 2,6, 2,5, 2,4, 2,3, 2,2, 2,1, 2,0, 1,9, 1,8, 1,7, 1,6, 1,5, 1,4, 1,3, 1,2, 1,0, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2 o 0,1 pg/ml), la concentración de cTnI del percentil 99 para el segundo trimestre medida mediante el primer ensayo es, o es menor de, aproximadamente 7,0 pg/ml (por ejemplo, 7,0, 6,9, 6,8, 6,7, 6,6, 6,5, 6,4, 6,3, 6,2, 6,1, 6,0, 5,9, 5,8, 5,7, 5,6, 5,5, 5,4, 5,3, 5,2, 5,1, 5,0, 4,9, 4,8, 4,7, 4,6, 4,5, 4,4, 4,3, 4,2, 4,1, 4,0, 3,9, 3,8, 3,7, 3,6, 3,5, 3,4, 3,3, 3,2, 3,1, 3,0, 2,9, 2,8, 2,7, 2,6, 2,5, 2,4, 2,3, 2,2, 2,1, 2,0, 1,9, 1,8, 1,7, 1,6, 1,5, 1,4, 1,3, 1,2, 1,0, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2 o 0,1 pg/ml) y la concentración de cTnI del percentil 99 para el tercer trimestre medida mediante el primer ensayo es, o es menor de, aproximadamente 7,0 pg/ml (por ejemplo, 7,0, 6,9, 6,8, 6,7, 6,6, 6,5, 6,4, 6,3, 6,2, 6,1, 6,0, 5,9, 5,8, 5,7, 5,6, 5,5, 5,4, 5,3, 5,2, 5,1, 5,0, 4,9, 4,8, 4,7, 4,6, 4,5, 4,4, 4,3, 4,2, 4,1, 4,0, 3,9, 3,8, 3,7, 3,6, 3,5, 3,4, 3,3, 3,2, 3,1, 3,0, 2,9, 2,8, 2,7, 2,6, 2,5, 2,4, 2,3, 2,2, 2,1, 2,0, 1,9, 1,8, 1,7, 1,6, 1,5, 1,4, 1,3, 1,2, 1,0, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2 o 0,1 pg/ml). En realizaciones particulares, la etapa b) es la determinante. En realizaciones adicionales, el informe indica y/o se determina que, la concentración de la muestra es mayor que dicho percentil 99 y en donde el método comprende adicionalmente realizar al menos uno de los siguientes: i) tratar al sujeto hembra embarazado (por ejemplo, una mujer) con un tratamiento para enfermedades cardiovasculares (ECV; en inglés, CVD) (por ejemplo, sulfato de magnesio; medicación antihipertensiva; etc.); ii) prescribir al sujeto hembra embarazado (por ejemplo, una mujer) un tratamiento para ECV; iii) preparar y/o transmitir un informe (por ejemplo, a través de correo electrónico o si no por Internet) que indique que el sujeto hembra embarazado (por ejemplo, una mujer) tiene o está en riesgo de desarrollar una ECV o una complicación de una ECV; iv) diagnosticar al sujeto hembra embarazado (por ejemplo, una mujer) que tiene o está en riesgo de desarrollar una ECV o una complicación de ECV; v) admitir y/o dirigir al sujeto hembra embarazado (por ejemplo, una mujer) para que sea admitido en un hospital o clínica por tener o estar en riesgo de desarrollar una ECV o una complicación de ECV; vi) analizar una muestra del sujeto hembra con uno o más ensayos de riesgo de ECV diferente del primer ensayo (por ejemplo, ensayo de proteína reactiva con C; ensayo de MPO; ensayo de HDL; ensayo de LDL; etc.); vii) realizar una prueba de estrés en el sujeto hembra embarazado (por ejemplo, una mujer); viii) monitorizar al sujeto hembra embarazado (por ejemplo, una mujer) respecto a una insuficiencia cardíaca durante el curso, durante parte o todo el embarazo restante; ix) dirigir al sujeto hembra embarazado (por ejemplo, una mujer) para que interrumpa su embarazo; x) interrumpir el embarazo del sujeto hembra (por ejemplo, de una mujer); x) tratar dicho sujeto hembra embarazado (por ejemplo, una mujer) con un agente antihipertensivo; xii) tratar dicho sujeto hembra embarazado (por ejemplo, una mujer) con sulfato de magnesio; xiii) prescribir reposo en cama a dicho sujeto hembra embarazado (por ejemplo, una mujer); xiv) prescribir un antihipertensivo a dicho sujeto hembra embarazado (por ejemplo, una mujer); o xv) monitorizar el feto de dicho sujeto hembra embarazado (por ejemplo, de una mujer) (por ejemplo, recuento de movimientos fetales, prueba no estresante, perfil biofísico y estudios de flujo Doppler).

En ciertas realizaciones, la concentración de cTnI del percentil 99 para el primer trimestre medida mediante el primer ensayo es, o es menor de, aproximadamente 6,0 pg/ml (por ejemplo, 6,0, 5,9, 5,8, 5,7, 5,6, 5,5, 5,4, 5,3, 5,2, 5,1, 5,0, 4,9, 4,8, 4,7, 4,6, 4,5, 4,4, 4,3, 4,2, 4,1, 4,0, 3,9, 3,8, 3,7, 3,6, 3,5, 3,4, 3,3, 3,2, 3,1, 3,0, 2,9, 2,8, 2,7, 2,6, 2,5, 2,4, 2,3, 2,2, 2,1, 2,0, 1,9, 1,8, 1,7, 1,6, 1,5, 1,4, 1,3, 1,2, 1,0, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2 o 0,1 pg/ml), la concentración de cTnI del percentil 99 para el segundo trimestre medida mediante el primer ensayo es, o es menor de, aproximadamente 6,0 pg/ml (por ejemplo, 6,0, 5,9, 5,8, 5,7, 5,6, 5,5, 5,4, 5,3, 5,2, 5,1, 5,0, 4,9, 4,8, 4,7, 4,6, 4,5, 4,4, 4,3, 4,2, 4,1, 4,0, 3,9, 3,8, 3,7, 3,6, 3,5, 3,4, 3,3, 3,2, 3,1, 3,0, 2,9, 2,8, 2,7, 2,6, 2,5, 2,4, 2,3, 2,2, 2,1, 2,0, 1,9, 1,8, 1,7, 1,6, 1,5, 1,4, 1,3, 1,2, 1,0, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2 o 0,1 pg/ml) y la concentración de cTnI del percentil 99 para el tercer trimestre medida mediante el primer ensayo es, o es menor de, aproximadamente 6,0 pg/ml (por ejemplo, 6,0, 5,9, 5,8, 5,7, 5,6, 5,5, 5,4, 5,3, 5,2, 5,1, 5,0, 4,9, 4,8, 4,7, 4,6, 4,5, 4,4, 4,3, 4,2, 4,1, 4,0, 3,9, 3,8, 3,7, 3,6, 3,5, 3,4, 3,3, 3,2, 3,1, 3,0, 2,9, 2,8, 2,7, 2,6, 2,5, 2,4, 2,3, 2,2, 2,1, 2,0, 1,9, 1,8, 1,7, 1,6, 1,5, 1,4, 1,3, 1,2, 1,0, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2 o 0,1 pg/ml). En realizaciones particulares, la etapa b) es la determinante. En realizaciones adicionales, el informe indica y/o se determina que, la concentración de la muestra es mayor que dicho percentil 99 y en donde el método comprende adicionalmente realizar al menos uno de los siguientes: i) tratar al sujeto hembra embarazado (por ejemplo, una mujer) con un tratamiento para enfermedades cardiovasculares (ECV; en inglés, CVD) (por ejemplo, sulfato de magnesio; medicación antihipertensiva; etc.); ii) prescribir al sujeto hembra embarazado (por ejemplo, una mujer) un tratamiento para ECV; iii) preparar y/o transmitir un informe (por ejemplo, a través de correo electrónico o si no por Internet) que indique que el sujeto hembra embarazado (por ejemplo, una mujer) tiene o está en riesgo de desarrollar una ECV o una complicación de una ECV; iv) diagnosticar al sujeto hembra embarazado (por ejemplo, una mujer) que tiene o está en riesgo de desarrollar una ECV o una complicación de ECV; v) admitir y/o dirigir al sujeto hembra embarazado (por ejemplo, una mujer) para que sea

admitido en un hospital o clínica por tener o estar en riesgo de desarrollar una ECV o una complicación de ECV; vi) analizar una muestra del sujeto hembra con uno o más ensayos de riesgo de ECV diferente del primer ensayo (por ejemplo, ensayo de proteína reactiva con C; ensayo de MPO; ensayo de HDL; ensayo de LDL; etc.); vii) realizar una prueba de estrés en el sujeto hembra embarazado (por ejemplo, una mujer); viii) monitorizar al sujeto hembra embarazado (por ejemplo, una mujer) respecto a una insuficiencia cardíaca durante el curso, durante parte o todo el embarazo restante; ix) dirigir al sujeto hembra embarazado (por ejemplo, una mujer) para que interrumpa su embarazo; x) interrumpir el embarazo del sujeto hembra (por ejemplo, de una mujer); x) tratar dicho sujeto hembra embarazado (por ejemplo, una mujer) con un agente antihipertensivo; xii) tratar dicho sujeto hembra embarazado (por ejemplo, una mujer) con sulfato de magnesio; xiii) prescribir reposo en cama a dicho sujeto hembra embarazado (por ejemplo, una mujer); xiv) prescribir un antihipertensivo a dicho sujeto hembra embarazado (por ejemplo, una mujer); o xv) monitorizar el feto de dicho sujeto hembra embarazado (por ejemplo, de una mujer) (por ejemplo, recuento de movimientos fetales, prueba no estresante, perfil biofísico y estudios de flujo Doppler).

En ciertas realizaciones, la concentración de cTnI del percentil 99 para el primer trimestre medida mediante el primer ensayo es, o aproximadamente, 4,0 pg/ml (por ejemplo, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1 o 4,2 pg/ml), la concentración de cTnI del percentil 99 para el segundo trimestre medida mediante el primer ensayo es, o aproximadamente, 4,0 pg/ml (por ejemplo, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1 o 4,2 pg/ml) y la concentración de cTnI del percentil 99 para el tercer trimestre medida mediante el primer ensayo es, o aproximadamente, 6,0 pg/ml (por ejemplo, 5,8, 5,9, 6,0, 6,1 o 6,2 pg/ml). En realizaciones particulares, la etapa b) es la determinante. En realizaciones adicionales, el informe indica y/o se determina que, la concentración de la muestra es mayor que dicho percentil 99 y en donde el método comprende adicionalmente realizar al menos uno de los siguientes: i) tratar al sujeto hembra embarazado (por ejemplo, una mujer) con un tratamiento para enfermedades cardiovasculares (ECV; en inglés, CVD) (por ejemplo, sulfato de magnesio; medicación antihipertensiva; etc.); ii) prescribir al sujeto hembra embarazado (por ejemplo, una mujer) un tratamiento para ECV; iii) preparar y/o transmitir un informe (por ejemplo, a través de correo electrónico o si no por Internet) que indique que el sujeto hembra embarazado (por ejemplo, una mujer) tiene o está en riesgo de desarrollar una ECV o una complicación de una ECV; iv) diagnosticar al sujeto hembra embarazado (por ejemplo, una mujer) que tiene o está en riesgo de desarrollar una ECV o una complicación de ECV; v) admitir y/o dirigir al sujeto hembra embarazado (por ejemplo, una mujer) para que sea admitido en un hospital o clínica por tener o estar en riesgo de desarrollar una ECV o una complicación de ECV; vi) analizar una muestra del sujeto hembra con uno o más ensayos de riesgo de ECV diferente del primer ensayo (por ejemplo, ensayo de proteína reactiva con C; ensayo de MPO; ensayo de HDL; ensayo de LDL; etc.); vii) realizar una prueba de estrés en el sujeto hembra embarazado (por ejemplo, una mujer); viii) monitorizar al sujeto hembra embarazado (por ejemplo, una mujer) respecto a una insuficiencia cardíaca durante el curso, durante parte o todo el embarazo restante; ix) dirigir al sujeto hembra embarazado (por ejemplo, una mujer) para que interrumpa su embarazo; x) interrumpir el embarazo del sujeto hembra (por ejemplo, de una mujer); x) tratar dicho sujeto hembra embarazado (por ejemplo, una mujer) con un agente antihipertensivo; xii) tratar dicho sujeto hembra embarazado (por ejemplo, una mujer) con sulfato de magnesio; xiii) prescribir reposo en cama a dicho sujeto hembra embarazado (por ejemplo, una mujer); xiv) prescribir un antihipertensivo a dicho sujeto hembra embarazado (por ejemplo, una mujer); o xv) monitorizar el feto de dicho sujeto hembra embarazado (por ejemplo, de una mujer) (por ejemplo, recuento de movimientos fetales, prueba no estresante, perfil biofísico y estudios de flujo Doppler).

En ciertas realizaciones, la concentración de cTnI del percentil 99 para el primer trimestre medida mediante el primer ensayo es, o es menor de, aproximadamente 7,5 pg/ml (por ejemplo, 7,5, 7,4, 7,3, 7,2, 7,1, 7,0, 6,9, 6,8, 6,7, 6,6, 6,5, 6,4, 6,3, 6,2, 6,1, 6,0, 5,9, 5,8, 5,7, 5,6, 5,5, 5,4, 5,3, 5,2, 5,1, 5,0, 4,9, 4,8, 4,7, 4,6, 4,5, 4,4, 4,3, 4,2, 4,1, 4,0, 3,9, 3,8, 3,7, 3,6, 3,5, 3,4, 3,3, 3,2, 3,1, 3,0, 2,9, 2,8, 2,7, 2,6, 2,5, 2,4, 2,3, 2,2, 2,1, 2,0, 1,9, 1,8, 1,7, 1,6, 1,5, 1,4, 1,3, 1,2, 1,0, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2 o 0,1 pg/ml), la concentración de cTnI del percentil 99 para el segundo trimestre medida mediante el primer ensayo es, o es menor de, aproximadamente 4,6 pg/ml (por ejemplo, 4,6, 4,5, 4,4, 4,3, 4,2, 4,1, 4,0, 3,9, 3,8, 3,7, 3,6, 3,5, 3,4, 3,3, 3,2, 3,1, 3,0, 2,9, 2,8, 2,7, 2,6, 2,5, 2,4, 2,3, 2,2, 2,1, 2,0, 1,9, 1,8, 1,7, 1,6, 1,5, 1,4, 1,3, 1,2, 1,0, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2 o 0,1 pg/ml) y la concentración de cTnI del percentil 99 para el tercer trimestre medida mediante el primer ensayo es, o es menor de, aproximadamente 6,0 pg/ml (por ejemplo, 6,0, 5,9, 5,8, 5,7, 5,6, 5,5, 5,4, 5,3, 5,2, 5,1, 5,0, 4,9, 4,8, 4,7, 4,6, 4,5, 4,4, 4,3, 4,2, 4,1, 4,0, 3,9, 3,8, 3,7, 3,6, 3,5, 3,4, 3,3, 3,2, 3,1, 3,0, 2,9, 2,8, 2,7, 2,6, 2,5, 2,4, 2,3, 2,2, 2,1, 2,0, 1,9, 1,8, 1,7, 1,6, 1,5, 1,4, 1,3, 1,2, 1,0, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2 o 0,1 pg/ml). En realizaciones particulares, la etapa b) es la determinante. En realizaciones adicionales, el informe indica y/o se determina que, la concentración de la muestra es mayor que dicho percentil 99 y en donde el método comprende adicionalmente realizar al menos uno de los siguientes: i) tratar al sujeto hembra embarazado (por ejemplo, una mujer) con un tratamiento para enfermedades cardiovasculares (ECV; en inglés, CVD) (por ejemplo, sulfato de magnesio; medicación antihipertensiva; etc.); ii) prescribir al sujeto hembra embarazado (por ejemplo, una mujer) un tratamiento para ECV; iii) preparar y/o transmitir un informe (por ejemplo, a través de correo electrónico o si no por Internet) que indique que el sujeto hembra embarazado (por ejemplo, una mujer) tiene o está en riesgo de desarrollar una ECV o una complicación de una ECV; iv) diagnosticar al sujeto hembra embarazado (por ejemplo, una mujer) que tiene o está en riesgo de desarrollar una ECV o una complicación de ECV; v) admitir y/o dirigir al sujeto hembra embarazado (por ejemplo, una mujer) para que sea admitido en un hospital o clínica por tener o estar en riesgo de desarrollar una ECV o una complicación de ECV; vi) analizar una muestra del sujeto hembra con uno o más ensayos de riesgo de ECV diferente del primer ensayo (por ejemplo, ensayo de proteína reactiva con C; ensayo de MPO; ensayo de HDL; ensayo de LDL; etc.); vii) realizar una prueba de estrés en el sujeto hembra embarazado (por ejemplo, una mujer); viii) monitorizar al sujeto hembra

embarazado (por ejemplo, una mujer) respecto a una insuficiencia cardíaca durante el curso, durante parte o todo el embarazo restante; ix) dirigir al sujeto hembra embarazado (por ejemplo, una mujer) para que interrumpa su embarazo; x) interrumpir el embarazo del sujeto hembra (por ejemplo, de una mujer); x) tratar dicho sujeto hembra embarazado (por ejemplo, una mujer) con un agente antihipertensivo; xii) tratar dicho sujeto hembra embarazado (por ejemplo, una mujer) con sulfato de magnesio; xiii) prescribir reposo en cama a dicho sujeto hembra embarazado (por ejemplo, una mujer); xiv) prescribir un antihipertensivo a dicho sujeto hembra embarazado (por ejemplo, una mujer); o xv) monitorizar el feto de dicho sujeto hembra embarazado (por ejemplo, de una mujer) (por ejemplo, recuento de movimientos fetales, prueba no estresante, perfil biofísico y estudios de flujo Doppler).

En ciertas realizaciones, el tratamiento para ECV se selecciona entre el grupo que consiste en: un antibiótico, un probiótico, un fármaco bloqueante alfa-adrenérgico, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un fármaco antiarrítmico, un anticoagulante, un fármaco antiplaquetario, un fármaco trombolítico, un fármaco bloqueante beta-adrenérgico, un bloqueante de los canales de calcio, un fármaco de acción cerebral, un fármaco para reducir el colesterol, un fármaco de digitalis, un diurético, un nitrato, un antagonista adrenérgico periférico, una estatina y un vasodilatador. En realizaciones particulares, la muestra comprende sangre completa, suero, plasma, orina, líquido cefalorraquídeo o muestras de lavado broncoalveolar. En realizaciones adicionales, la ECV o complicación de la ECV se selecciona entre: hipertensión gestacional, preeclampsia, eclampsia, infarto de miocardio no fatal, ictus, angina de pecho, ataques isquémicos transitorios, insuficiencia cardíaca congestiva, aneurisma de la aorta y disección de la aorta.

En realizaciones particulares, el informe indica visualmente que y/o se determina que, la concentración de la muestra de cTnI del primer, segundo o tercer trimestre es menor que la concentración de cTnI del percentil 99 de un grupo de control sin enfermedad y sin embarazo. En ciertas realizaciones, la concentración de cTnI del percentil 99 de un grupo de control sin enfermedad y sin embarazo es, o aproximadamente, 15,6 pg/ml.

En algunas realizaciones, la etapa c) es generar un informe. En realizaciones adicionales, los métodos comprenden adicionalmente: transmitir el informe a un doctor, un hospital, una clínica o a la mujer embarazada. En otras realizaciones, el primer ensayo comprende un ensayo de detección de una sola molécula (sistema de ensayo de detección ERENNA de Singulex Inc.). En realizaciones adicionales, el primer ensayo comprende un inmunoensayo basado en perlas (por ejemplo, ensayo STAT ARCHITECT para hs TnI de Abbott).

En realizaciones particulares, se proporcionan en el presente documento métodos para generar un informe que comprenden: a) hacer un análisis de una muestra de un sujeto hembra embarazado (por ejemplo, una mujer) con un primer ensayo para determinar la concentración de la muestra de troponina I cardíaca (cTnI), en donde el sujeto hembra embarazado está en el primer, segundo o tercer trimestre de embarazo; y b) generar un informe que: i) proporciona la concentración de muestra de cTnI del primer, segundo o tercer trimestre para la mujer embarazada y ii) proporciona la concentración de cTnI del percentil 99 para un grupo de control de embarazo sin complicaciones del primer, segundo y/o tercer trimestre (por ejemplo, como se analizó mediante el primer ensayo); en donde el informe indica que la mujer embarazada tiene o está en riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular (ECV) o una complicación de una ECV, si la concentración de la muestra de cTnI es mayor que la concentración de cTnI de percentil 99 correspondiente del grupo de control de embarazo sin complicaciones.

En realizaciones particulares, la concentración de cTnI del percentil 99 para el primer trimestre medida mediante el primer ensayo es, o aproximadamente, 4,0 pg/ml (por ejemplo, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1 o 4,2 pg/ml), la concentración de cTnI del percentil 99 para el segundo trimestre medida mediante el primer ensayo es, o aproximadamente, 4,0 pg/ml (por ejemplo, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1 o 4,2 pg/ml) y la concentración de cTnI del percentil 99 para el tercer trimestre medida mediante el primer ensayo es, o aproximadamente, 6,0 pg/ml (por ejemplo, 5,8, 5,9, 6,0, 6,1 o 6,2 pg/ml). En algunas realizaciones, el informe proporciona la concentración de cTnI del percentil 99 para los tres grupos de control de embarazo sin complicaciones del primer, segundo y tercer trimestre, como se analizó mediante el primer ensayo (véase, por ejemplo, Figura 4). En realizaciones particulares, la ECV o complicación de la ECV se selecciona entre: hipertensión gestacional, preeclampsia, eclampsia, infarto de miocardio no fatal, ictus, angina de pecho, ataques isquémicos transitorios, insuficiencia cardíaca congestiva, aneurisma de la aorta y disección de la aorta.

En realizaciones particulares, la concentración de cTnI del percentil 99 para el primer trimestre medida mediante el primer ensayo es, o es menor de, aproximadamente 9,0 pg/ml (por ejemplo, 9,0, 8,9, 8,8, 8,7, 8,6, 8,5, 8,4, 8,3, 8,2, 8,1, 8,0, 7,9, 7,8, 7,7, 7,6, 7,5, 7,4, 7,3, 7,2, 7,1, 7,0, 6,9, 6,8, 6,7, 6,6, 6,5, 6,4, 6,3, 6,2, 6,1, 6,0, 5,9, 5,8, 5,7, 5,6, 5,5, 5,4, 5,3, 5,2, 5,1, 5,0, 4,9, 4,8, 4,7, 4,6, 4,5, 4,4, 4,3, 4,2, 4,1, 4,0, 3,9, 3,8, 3,7, 3,6, 3,5, 3,4, 3,3, 3,2, 3,1, 3,0, 2,9, 2,8, 2,7, 2,6, 2,5, 2,4, 2,3, 2,2, 2,1, 2,0, 1,9, 1,8, 1,7, 1,6, 1,5, 1,4, 1,3, 1,2, 1,0, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2 o 0,1 pg/ml), la concentración de cTnI del percentil 99 para el segundo trimestre medida mediante el primer ensayo es, o es menor de, aproximadamente 9,0 pg/ml (por ejemplo, 9,0, 8,9, 8,8, 8,7, 8,6, 8,5, 8,4, 8,3, 8,2, 8,1, 8,0, 7,9, 7,8, 7,7, 7,6, 7,5, 7,4, 7,3, 7,2, 7,1, 7,0, 6,9, 6,8, 6,7, 6,6, 6,5, 6,4, 6,3, 6,2, 6,1, 6,0, 5,9, 5,8, 5,7, 5,6, 5,5, 5,4, 5,3, 5,2, 5,1, 5,0, 4,9, 4,8, 4,7, 4,6, 4,5, 4,4, 4,3, 4,2, 4,1, 4,0, 3,9, 3,8, 3,7, 3,6, 3,5, 3,4, 3,3, 3,2, 3,1, 3,0, 2,9, 2,8, 2,7, 2,6, 2,5, 2,4, 2,3, 2,2, 2,1, 2,0, 1,9, 1,8, 1,7, 1,6, 1,5, 1,4, 1,3, 1,2, 1,0, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2 o 0,1 pg/ml) y la concentración de cTnI del percentil 99 para el tercer trimestre medida mediante el primer ensayo es, o es menor de, aproximadamente 9,0 pg/ml (por ejemplo, 9,0, 8,9, 8,8, 8,7, 8,6, 8,5, 8,4, 8,3, 8,2, 8,1, 8,0, 7,9, 7,8, 7,7, 7,6, 7,5, 7,4, 7,3, 7,2, 7,1, 7,0, 6,9, 6,8, 6,7, 6,6, 6,5, 6,4, 6,3, 6,2, 6,1, 6,0, 5,9, 5,8, 5,7, 5,6, 5,5, 5,4, 5,3, 5,2,

En realizaciones particulares, la concentración de cTnI del percentil 99 para el primer trimestre medida mediante el primer ensayo es, o es menor de, aproximadamente 7,5 pg/ml (por ejemplo, 7,5, 7,4, 7,3, 7,2, 7,1, 7,0, 6,9, 6,8, 6,7, 6,6, 6,5, 6,4, 6,3, 6,2, 6,1, 6,0, 5,9, 5,8, 5,7, 5,6, 5,5, 5,4, 5,3, 5,2, 5,1, 5,0, 4,9, 4,8, 4,7, 4,6, 4,5, 4,4, 4,3, 4,2, 4,1, 4,0, 3,9, 3,8, 3,7, 3,6, 3,5, 3,4, 3,3, 3,2, 3,1, 3,0, 2,9, 2,8, 2,7, 2,6, 2,5, 2,4, 2,3, 2,2, 2,1, 2,0, 1,9, 1,8, 1,7, 1,6, 1,5, 1,4, 1,3, 1,2, 1,0, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2 o 0,1 pg/ml), la concentración de cTnI del percentil 99 para el segundo trimestre medida mediante el primer ensayo es, o es menor de, aproximadamente 4,6 pg/ml (por ejemplo, 4,6, 4,5, 4,4, 4,3, 4,2, 4,1, 4,0, 3,9, 3,8, 3,7, 3,6, 3,5, 3,4, 3,3, 3,2, 3,1, 3,0, 2,9, 2,8, 2,7, 2,6, 2,5, 2,4, 2,3, 2,2, 2,1, 2,0, 1,9, 1,8, 1,7, 1,6, 1,5, 1,4, 1,3, 1,2, 1,0, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2 o 0,1 pg/ml) y la concentración de cTnI del percentil 99 para el tercer trimestre medida mediante el primer ensayo es, o es menor de, aproximadamente 6,0 pg/ml (por ejemplo, 6,0, 5,9, 5,8, 5,7, 5,6, 5,5, 5,4, 5,3, 5,2, 5,1, 5,0, 4,9, 4,8, 4,7, 4,6, 4,5, 4,4, 4,3, 4,2, 4,1, 4,0, 3,9, 3,8, 3,7, 3,6, 3,5, 3,4, 3,3, 3,2, 3,1, 3,0, 2,9, 2,8, 2,7, 2,6, 2,5, 2,4, 2,3, 2,2, 2,1, 2,0, 1,9, 1,8, 1,7, 1,6, 1,5, 1,4, 1,3, 1,2, 1,0, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2 o 0,1 pg/ml). En algunas realizaciones, el informe proporciona la concentración de cTnI del percentil 99 para los tres grupos de control de embarazo sin complicaciones del primer, segundo y tercer trimestre, como se analizó mediante el primer ensayo. En realizaciones particulares, la ECV o complicación de la ECV se selecciona entre: hipertensión gestacional, preeclampsia, eclampsia, infarto de miocardio no fatal, ictus, angina de pecho, ataques isquémicos transitorios, insuficiencia cardíaca congestiva, aneurisma de la aorta y disección de la aorta.

En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporcionan sistemas que comprenden: a) un informe que: i) proporciona la concentración de muestra de cTnI de un primer, segundo o tercer trimestre para una mujer embarazada como se analizó mediante un primer ensayo; y ii) proporciona la concentración de cTnI del percentil 99 para un grupo de control de embarazo sin complicaciones del primer, segundo y/o tercer trimestre (por ejemplo, como se analizó mediante el primer ensayo); en donde el informe indica que la mujer embarazada tiene o está en riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular (ECV) o una complicación de una ECV, si la concentración de la muestra de cTnI es mayor que la correspondiente del grupo de control de embarazo sin complicaciones; y b) un ordenador para generar el informe, en donde el ordenador comprende: i) un procesador de ordenador para recibir, procesar y comunicar datos, ii) un componente de almacenamiento para almacenar datos que contienen una base de datos de referencia que contiene la concentración de cTnI del percentil 99 para el grupo de control de embarazo sin complicaciones del primer, segundo y/o tercer trimestre; y iii) un programa informático, integrado en el procesador del ordenador, que está configurado para procesar la concentración de la muestra de cTnI en el contexto de la base de datos de referencia para determinar, como un resultado, si la mujer embarazada tiene o está en riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular o una complicación de una enfermedad cardiovascular.

En ciertas realizaciones, la concentración de cTnI del percentil 99 para el primer trimestre medida mediante el primer ensayo es, o aproximadamente, 4,0 pg/ml (por ejemplo, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1 o 4,2 pg/ml), la concentración de cTnI del percentil 99 para el segundo trimestre medida mediante el primer ensayo es, o aproximadamente, 4,0 pg/ml (por ejemplo, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1 o 4,2 pg/ml) y la concentración de cTnI del percentil 99 para el tercer trimestre medida mediante el primer ensayo es, o aproximadamente, 6,0 pg/ml (por ejemplo, 5,8, 5,9, 6,0, 6,1 o 6,2 pg/ml). En ciertas realizaciones, el informe proporciona la concentración de cTnI del percentil 99 para los tres grupos de control de embarazo sin complicaciones del primer, segundo y tercer trimestre, como se analizó mediante el primer ensayo. En realizaciones adicionales, los sistemas comprenden adicionalmente: un tratamiento para enfermedades cardiovasculares (ECV).

En ciertas realizaciones, la concentración de cTnI del percentil 99 para el primer trimestre medida mediante el primer ensayo es, o es menor de, aproximadamente 9,0 pg/ml (por ejemplo, 9,0, 8,9, 8,8, 8,7, 8,6, 8,5, 8,4, 8,3, 8,2, 8,1, 8,0, 7,9, 7,8, 7,7, 7,6, 7,5, 7,4, 7,3, 7,2, 7,1, 7,0, 6,9, 6,8, 6,7, 6,6, 6,5, 6,4, 6,3, 6,2, 6,1, 6,0, 5,9, 5,8, 5,7, 5,6, 5,5, 5,4, 5,3, 5,2, 5,1, 5,0, 4,9, 4,8, 4,7, 4,6, 4,5, 4,4, 4,3, 4,2, 4,1, 4,0, 3,9, 3,8, 3,7, 3,6, 3,5, 3,4, 3,3, 3,2, 3,1, 3,0, 2,9, 2,8, 2,7, 2,6, 2,5, 2,4, 2,3, 2,2, 2,1, 2,0, 1,9, 1,8, 1,7, 1,6, 1,5, 1,4, 1,3, 1,2, 1,0, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2 o 0,1 pg/ml)), la concentración de cTnI del percentil 99 para el segundo trimestre medida mediante el primer ensayo es, o es menor de, aproximadamente 9,0 pg/ml (por ejemplo, 9,0, 8,9, 8,8, 8,7, 8,6, 8,5, 8,4, 8,3, 8,2, 8,1, 8,0, 7,9, 7,8, 7,7, 7,6, 7,5, 7,4, 7,3, 7,2, 7,1, 7,0, 6,9, 6,8, 6,7, 6,6, 6,5, 6,4, 6,3, 6,2, 6,1, 6,0, 5,9, 5,8, 5,7, 5,6, 5,5, 5,4, 5,3, 5,2, 5,1, 5,0, 4,9, 4,8, 4,7, 4,6, 4,5, 4,4, 4,3, 4,2, 4,1, 4,0, 3,9, 3,8, 3,7, 3,6, 3,5, 3,4, 3,3, 3,2, 3,1, 3,0, 2,9, 2,8, 2,7, 2,6, 2,5, 2,4, 2,3, 2,2, 2,1, 2,0, 1,9, 1,8, 1,7, 1,6, 1,5, 1,4, 1,3, 1,2, 1,0, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2 o 0,1 pg/ml) y la concentración de cTnI del percentil 99 para el tercer trimestre medida mediante el primer ensayo es, o es menor de, 9,0 pg/ml (por ejemplo, 9,0, 8,9, 8,8, 8,7, 8,6, 8,5, 8,4, 8,3, 8,2, 8,1, 8,0, 7,9, 7,8, 7,7, 7,6, 7,5, 7,4, 7,3, 7,2, 7,1, 7,0, 6,9, 6,8, 6,7, 6,6, 6,5, 6,4, 6,3, 6,2, 6,1, 6,0, 5,9, 5,8, 5,7, 5,6, 5,5, 5,4, 5,3, 5,2, 5,1, 5,0, 4,9, 4,8, 4,7, 4,6, 4,5, 4,4, 4,3, 4,2, 4,1, 4,0, 3,9, 3,8, 3,7, 3,6, 3,5, 3,4, 3,3, 3,2, 3,1, 3,0, 2,9, 2,8, 2,7, 2,6, 2,5, 2,4, 2,3, 2,2, 2,1, 2,0, 1,9, 1,8, 1,7, 1,6, 1,5, 1,4, 1,3, 1,2, 1,0, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2 o 0,1 pg/ml). En ciertas realizaciones, el informe proporciona la concentración de cTnI del percentil 99 para los tres grupos de control de embarazo sin complicaciones del primer, segundo y tercer trimestre, como se analizó mediante el primer ensayo. En realizaciones adicionales, los sistemas comprenden adicionalmente: un tratamiento para enfermedades cardiovasculares (ECV).

En ciertas realizaciones, la concentración de cTnI del percentil 99 para el primer trimestre medida mediante el primer ensayo es, o es menor de, aproximadamente 8,0 pg/ml (por ejemplo, 8,0, 7,9, 7,8, 7,7, 7,6, 7,5, 7,4, 7,3, 7,2, 7,1, 7,0, 6,9, 6,8, 6,7, 6,6, 6,5, 6,4, 6,3, 6,2, 6,1, 6,0, 5,9, 5,8, 5,7, 5,6, 5,5, 5,4, 5,3, 5,2, 5,1, 5,0, 4,9, 4,8, 4,7, 4,6, 4,5, 4,4, 4,3, 4,2, 4,1, 4,0, 3,9, 3,8, 3,7, 3,6, 3,5, 3,4, 3,3, 3,2, 3,1, 3,0, 2,9, 2,8, 2,7, 2,6, 2,5, 2,4, 2,3, 2,2, 2,1, 2,0, 1,9,

embarazado (por ejemplo, una mujer) como se analizó mediante un primer ensayo; y ii) proporciona la concentración de cTnI del percentil 99 para un grupo de control de embarazo sin complicaciones del primer, segundo y/o tercer trimestre como se analizó mediante el primer ensayo; en donde el informe indica que la mujer embarazada tiene o está en riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular (ECV) o una complicación de una ECV, si la concentración de la muestra de cTnI es mayor que la correspondiente del grupo de control de embarazo sin complicaciones; y b) un tratamiento para enfermedades cardiovasculares.

En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona un método para evaluar si una mujer embarazada está en riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular (tal como preeclampsia o eclampsia) durante el embarazo, comprendiendo el método las etapas de:

a) evaluar el nivel de troponina I cardíaca (cTnI) en una muestra obtenida de una mujer embarazada en un primer, segundo o tercer trimestre de embarazo; y

a) comparar el nivel de cTnI en la etapa a) con un nivel de cTnI determinado a partir de una muestra obtenida anteriormente en el embarazo de la mujer embarazada y determinar si la mujer embarazada está en riesgo de enfermedad cardiovascular si el nivel de cTnI obtenido de la muestra obtenida anteriormente se ha duplicado al menos respecto al nivel de cTnI determinado en la muestra posterior obtenida de la etapa a). Específicamente, se ha descubierto que cuando los niveles de cTnI obtenidos a partir de una muestra obtenida posteriormente (a la que se puede hacer referencia en el presente documento como "una o más muestras posteriores") se han duplicado al menos con respecto a los niveles de cTnI obtenidos de una o más muestras obtenidas de una mujer embarazada anterior (en el tiempo) en su embarazo (tales muestras referidas en el presente documento como muestra "primera" o "anterior"), a continuación, la mujer embarazada tiene al menos 9 veces el riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular (tal como preeclampsia o eclampsia) durante su embarazo. Por ejemplo, si los niveles de cTnI determinados en una muestra obtenida durante el segundo trimestre de un embarazo (una muestra posterior) se han duplicado al menos con respecto a los niveles de cTnI determinados en una muestra durante el primer trimestre de embarazo (una primera muestra o anterior), a continuación, la mujer tiene un riesgo de al menos 9 veces el riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular durante su embarazo. A modo de otro ejemplo, si los niveles de cTnI determinados en una muestra obtenida durante el tercer trimestre de un embarazo (una muestra posterior) se han duplicado al menos con respecto a los niveles de cTnI determinados en una muestra obtenida durante el segundo trimestre de embarazo (una primera muestra o anterior), a continuación, la mujer tiene un riesgo de al menos 9 veces el riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular durante su embarazo. A modo de todavía otro ejemplo, si los niveles de cTnI determinados en una muestra obtenida durante el tercer trimestre de un embarazo (una muestra posterior) se han duplicado al menos con respecto a los niveles de cTnI determinados en una muestra obtenida durante el primer trimestre de embarazo (una primera muestra o anterior), a continuación, la mujer tiene un riesgo de al menos 9 veces el riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular durante su embarazo. La muestra (posterior) obtenida de una mujer embarazada en la etapa a) se puede obtener en cualquier momento tras obtener la muestra anterior o primera. Específicamente, dichas una o más muestras posteriores se pueden obtener en cualquier momento después tras obtener las muestras primera o anteriores. Por ejemplo, dichas una o más muestras posteriores se pueden obtener 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 14 días, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 13 semanas, 14 semanas, 15 semanas, 16 semanas, 17 semanas, 18 semanas, 19 semanas, 20 semanas, 21 semanas, 22 semanas, 23 semanas, 24 semanas, 25 semanas, 26 semanas, 27 semanas, 28 semanas, 29 semanas, 30 semanas, 31 semanas, 32 semanas, 33 semanas, 34 semanas o 35 semanas tras obtener las muestras primera o anteriores de la mujer embarazada.

En algunas realizaciones, a una mujer embarazada diagnosticada con riesgo de una enfermedad cardiovascular de conformidad con el método anterior se le prescribe uno o más agentes antihipertensivos.

En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona un método para evaluar si una mujer embarazada está en riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular (tal como preeclampsia o eclampsia) durante el embarazo, comprendiendo el método las etapas de:

b) determinar un nivel de troponina I cardíaca (cTnI) en una primera muestra obtenida de una mujer embarazada en el primer, segundo o tercer trimestre de embarazo;

c) determinar un nivel de troponina I cardíaca (cTnI) en una o más muestras posteriores obtenidas de una mujer embarazada en el primer, segundo o tercer trimestre de embarazo, en donde dichas una o más muestras posteriores se obtienen posteriormente en el tiempo respecto a la primera muestra; y

d) comparar el nivel de cTnI en la primera muestra y una o más muestras posteriores y determinar si la mujer embarazada está en riesgo de enfermedad cardiovascular si el nivel de cTnI de dichas una o más muestras posteriores al menos se duplicó con respecto al nivel de cTnI determinado en la primera muestra. Específicamente, se ha descubierto que cuando los niveles de cTnI obtenidos de una o más muestras posteriores se han duplicado al menos respecto a los niveles de cTnI obtenidos de una primera muestra, a continuación la mujer embarazada tiene un riesgo de al menos 9 veces mayor de desarrollar una enfermedad cardiovascular (como preeclampsia o eclampsia) durante su embarazo. Dichas una o más muestras posteriores se pueden obtener en cualquier momento tras obtener la primera muestra. Por ejemplo, dichas una o más muestras posteriores se pueden obtener 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10

días, 11 días, 12 días, 13 días, 14 días, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 13 semanas, 14 semanas, 15 semanas, 16 semanas, 17 semanas, 18 semanas, 19 semanas, 20 semanas, 21 semanas, 22 semanas, 23 semanas, 24 semanas, 25 semanas, 26 semanas, 27 semanas, 28 semanas, 29 semanas, 30 semanas, 31 semanas, 32 semanas, 33 semanas, 34 semanas o 35 semanas tras obtener la primera muestra de la mujer embarazada.

En algunas realizaciones, a una mujer embarazada diagnosticada con riesgo de una enfermedad cardiovascular de conformidad con el método anterior se le prescribe uno o más agentes antihipertensivos.

Como se muestra en la Figura 5, en algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona un método para evaluar si una mujer embarazada está en riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular (tal como preeclampsia o eclampsia) durante el embarazo, comprendiendo el método las etapas de:

a) evaluar el nivel de troponina I cardíaca (cTnI) en una o más muestras obtenidas de una mujer embarazada en cualquier momento durante uno o más de su primer, segundo o tercer trimestres de embarazo; y

b) determinar que la mujer embarazada tiene al menos un cincuenta por ciento (50 %) de riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular durante su embarazo si el nivel de cTnI en la muestra es de al menos 10 pg/ml.

En ciertas realizaciones, la mujer embarazada tiene al menos un setenta y cinco por ciento (75 %) de riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular si el nivel de cTnI en la muestra es de al menos 20 pg/ml. En ciertas realizaciones, la mujer embarazada tiene al menos un noventa por ciento (90 %) de riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular si el nivel de cTnI en la muestra es de al menos 30 pg/ml.

En algunas realizaciones, a una mujer embarazada diagnosticada con riesgo de una enfermedad cardiovascular de conformidad con el método anterior se le prescribe uno o más agentes antihipertensivos.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1A es un gráfico que muestra el número de muestras de estudio en un grupo de embarazo normal sin complicaciones como se describe en el Ejemplo 1. La Figura 1B es un gráfico que muestra el número total de sujetos hembras sanos y de sujetos hembras embarazados con complicaciones como se describe en el Ejemplo 1.

La Figura 2A es un gráfico que muestra el valor promedio de Troponina I de un grupo de embarazo sin complicaciones en diferentes categorías gestacionales (pg/ml) como se describe en el Ejemplo 1. La Figura 2B es un gráfico que muestra el valor del percentil 99 de la Troponina I para un grupo de embarazo sin complicaciones en diferentes categorías gestacionales (pg/ml) como se describe en el Ejemplo 1.

La Figura 3A es un gráfico que muestra el valor promedio de Troponina I en comparación con el grupo normal (pg/ml) como se describe en el Ejemplo 1. La Figura 3B es un gráfico que muestra el valor del percentil 99 de la Troponina I en comparación con el grupo normal (pg/ml), como se describe en el Ejemplo 1.

La Figura 4 es un informe de muestra de un paciente ejemplar.

La Figura 5 es una expresión de la probabilidad prevista de desarrollar PIH, donde una duplicación de la concentración de hsTnI incrementa 9 veces la probabilidad prevista de desarrollar PIH.

Definiciones

Como se utiliza en el presente documento, las expresiones "enfermedad cardiovascular" (ECV) o "trastorno cardiovascular" son términos utilizados para clasificar diversas afecciones que afectan al corazón, válvulas cardíacas y vasculatura (por ejemplo, venas y arterias) del cuerpo y abarcan enfermedades y afecciones que incluyen, pero no se limitan a arteriosclerosis, aterosclerosis, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, angina, insuficiencia cardíaca congestiva, aneurisma de la aorta, disección de la aorta, aneurisma ilíaco o femoral, embolia pulmonar, hipertensión primaria, hipertensión gestacional, preeclampsia, fibrilación auricular, ictus, ataque isquémico transitorio, disfunción sistólica, disfunción diastólica, miocarditis, taquicardia auricular, fibrilación ventricular, endocarditis, arteriopatía, vasculitis, placa aterosclerótica, placa vulnerable, síndrome coronario agudo, ataque isquémico agudo, muerte súbita cardíaca, vasculopatía periférica, enfermedad de la arteria coronaria (EAC; en inglés, CAD), enfermedad arterial periférica (EAP; en inglés, PAD) y enfermedad cerebrovascular.

La expresión "evento cardiovascular", como se utiliza en el presente documento, se refiere a la manifestación de una afección adversa en un sujeto provocada por una enfermedad cardiovascular, tal como muerte cardíaca súbita o síndromes coronarios agudos que incluyen, pero sin limitarse a, infarto de miocardio, hipertensión gestacional, preeclampsia, angina inestable, aneurisma o ictus. La expresión "evento cardiovascular" se puede utilizar indistintamente en el presente documento con la expresión "complicación cardiovascular". Si bien un episodio cardiovascular puede ser una afección aguda, también puede representar el empeoramiento de una afección detectada previamente hasta un punto donde represente una amenaza considerable para la salud del sujeto, como el agrandamiento de un aneurisma previamente conocido o el incremento de hipertensión a niveles potencialmente mortales.

Como se utiliza en el presente documento, el término "diagnóstico" puede abarcar la determinación de la naturaleza

de la enfermedad en un sujeto, así como la determinación de la gravedad y el resultado probable de la enfermedad o episodio de enfermedad y/o la perspectiva de recuperación (pronóstico). El "diagnóstico" puede abarcar también el diagnóstico en el contexto de la terapia racional, en la que el diagnóstico guía la terapia, incluida la selección inicial de la terapia, la modificación de la terapia (por ejemplo, el ajuste de la dosis y/o el régimen de dosificación o las recomendaciones de cambio de estilo de vida) y similares.

Los términos "individuo", "hospedador", "sujeto" y "paciente" se utilizan indistintamente en el presente documento y se refieren habitualmente a un mamífero preñado, incluyendo, pero sin limitarse a, primates preñados, incluidos simios y seres humanos, equinos (por ejemplo, caballos), caninos (por ejemplo, perros), felinos, diversos tipos de ganado domesticado (por ejemplo, ungulados, como porcino, cerdos, cabras, ovejas y similares), así como mascotas domesticadas y animales mantenidos en zoológicos. En algunas realizaciones, el sujeto es específicamente un sujeto hembra humano que está embarazado.

Antes de describir adicionalmente la presente invención, ha de comprenderse que la presente invención no se limita a las realizaciones particulares descritas, ya que pueden, por supuesto, variar. También se comprende que la terminología usada en la presente memoria es únicamente con el fin de describir realizaciones particulares y no se pretende que sea limitante.

Cuando se proporciona un intervalo de valores, se entiende que cada valor intermedio, hasta el décimo de la unidad del límite inferior salvo que el contexto indique claramente lo contrario, entre el límite superior e inferior de ese intervalo y cualquier otro valor declarado o intermedio en el intervalo indicado, está englobado dentro de la invención. Los límites superior e inferior de estos intervalos más pequeños pueden incluirse independientemente en los intervalos más pequeños y también están englobados dentro de la invención, sujetos a cualquier límite excluido específicamente en el intervalo indicado. Cuando el intervalo indicado incluye uno o ambos límites, también se incluyen en la invención intervalos que excluyen alguno de esos límites incluidos o ambos.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que el que entiende comúnmente un experto habitual en la materia a la que pertenece la presente invención. Aunque también puede utilizarse en la puesta en práctica o el ensayo de la presente invención cualquier método y material similar o equivalente a los que se describen en el presente documento, a continuación se describen los métodos y materiales preferidos.

Cabe destacar que, como se utilizan en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "y" y "la" incluyen las referencias en plural salvo que el contexto indique claramente otra cosa. Por tanto, por ejemplo, la referencia a "una muestra" incluye una pluralidad de tales muestras y la referencia a una proteína específica incluye la referencia a una o más proteínas específicas y equivalentes de las mismas conocidas por los expertos en la materia y así sucesivamente.

Descripción detallada de la invención

La presente divulgación proporciona un método para determinar la concentración de troponina I cardíaca en una muestra de un sujeto hembra embarazado (en el primer, segundo o tercer trimestre) y determinar o generar un informe sobre que la concentración de la muestra es o no, mayor que una concentración de cTnI del percentil 99 de un grupo correspondiente de control de embarazo sin complicaciones del primer, segundo o tercer trimestre, determinando de este modo si el sujeto hembra embarazado tiene o está en riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular, tal como hipertensión gestacional. La invención se define mediante las reivindicaciones. Algunas realizaciones divulgadas más adelante no están incluidas en las reivindicaciones.

El embarazo estresa al miocardio y al sistema cardiovascular incrementando el volumen circulante entre un 30 y un 50 por ciento y la frecuencia cardíaca para asegurar un flujo sanguíneo fetal adecuado. El parto y el alumbramiento incrementan el trabajo cardíaco adicionalmente, especialmente durante la tercera etapa del parto y compromete el flujo sanguíneo hacia el miocardio. Los trastornos hipertensivos del embarazo contribuyen considerablemente a la mortalidad y morbilidad materna y periparto. Existe evidencia que sugiere que los trastornos hipertensivos del embarazo, superpuestos a las adaptaciones cardiovasculares maternas requeridas en el embarazo normal, tienen implicaciones sobre la función del miocardio (tales como, por ejemplo, la mecánica del ventrículo izquierdo y la ultraestructura de los vasos intramiocárdicos y miocitos cardíacos). Los efectos adversos sobre el sistema cardiovascular en trastornos hipertensivos del embarazo incluyen, por ejemplo, hipertrofia ventricular izquierda inducida por hipertensión seguida de insuficiencia cardíaca tanto sistólica como diastólica.

I. Eclampsia, Preeclampsia e hipertensión gestacional

En ciertas realizaciones, la presente divulgación proporciona métodos y sistemas para diagnosticar e informar de enfermedades cardiovasculares durante el embarazo, tales como eclampsia, preeclampsia e hipertensión gestacional durante el embarazo. La preeclampsia es una afección rápidamente progresiva, caracterizada por la aparición de hipertensión arterial y niveles anormales de proteínas en la orina (proteinuria). La eclampsia es una forma más grave de preeclampsia que también se caracteriza por convulsiones. La hipertensión gestacional es una

hipertensión en el embarazo sin proteinuria y puede ser una forma menos grave o un precursor de la preeclampsia. La preeclampsia y la hipertensión gestacional pueden clasificarse adicionalmente como leves o graves dependiendo de la gravedad de los síntomas clínicos. Tales trastornos relacionados con la hipertensión se denominan colectivamente en el presente documento como "hipertensión inducida por el embarazo" o "PIH".

Normalmente, los síntomas clínicos de la PIH se producen a finales del segundo trimestre o en el tercer trimestre del embarazo, aunque los síntomas pueden producirse más tempranamente en el embarazo. En ciertas realizaciones, los métodos y sistemas descritos en el presente documento permiten que la PIH se diagnostique y se notifique de forma más temprana, tal como en el primer trimestre (por ejemplo, de manera que se pueda efectuar una valiosa intervención terapéutica o una interrupción más temprana del embarazo). La PIH puede superponerse a otras formas de hipertensión, tal como la hipertensión esencial y secundaria, que existen antes o se desarrollan tempranamente en el embarazo. Un riesgo incrementado de PIH se asocia con diversidad de factores, incluyendo, pero sin limitarse a, embarazos primerizos, cuando hay un gran intervalo entre embarazos, mujeres embarazadas menores de 20 años o mayores de 35 años, mujeres de raza negra, embarazos multigestacionales, mujeres que han concebido mediante fertilización *in vitro* ("FIV"; en inglés, IVF), mujeres que han tenido un embarazo anterior con PIH, mujeres que han tenido un embarazo anterior concebido con una pareja diferente, mujeres con antecedentes familiares de PIH o presión arterial alta o diabetes, mujeres con un peso o índice de masa corporal superior al normal antes del embarazo, mujeres con desnutrición, mujeres con antecedentes personales de síndrome de ovario poliquístico, resistencia a la insulina o diabetes, hipertensión, enfermedad renal (riñón), artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico u otras enfermedades autoinmunes o factores de riesgo de trombofilia. El riesgo de PIH recurrente en embarazos posteriores es de aproximadamente un treinta y tres por ciento (33 %) y la PIH se superpone en un veinticinco por ciento (25 %) de embarazos en los que la hipertensión crónica está presente antes del embarazo.

Se cree que la PIH se produce en aproximadamente un cinco a un diez por ciento de todos los embarazos humanos. Los trastornos de PIH son una causa mundial destacada de enfermedad y muerte materna e infantil. La PIH se produce en más de seis millones de nacimientos al año y es responsable de un 15 por ciento de todos los nacimientos prematuros. Según estimaciones conservadoras, estos trastornos son responsables de 76.000 muertes cada año. El riesgo de muerte para una mujer embarazada con preeclampsia grave es de un 0,5% y el riesgo de muerte perinatal de su bebé es de un 13%; si la afección no se trata y se desarrolla eclampsia, el riesgo de muerte materna y fetal aumenta a un 5% y un 28%, respectivamente (véase, Zupan J., Perinatal Mortality in Developing Countries, New Engl J. Med., 352(20) 2047-248 (2005).

La PIH es un síndrome que tiene manifestaciones maternas y fetales. La condición materna se caracteriza por un vasoespasmo, activación del sistema de coagulación, estrés oxidativo y respuestas de tipo inflamatorio, todas las cuales tienen efectos perjudiciales sobre la placenta, riñón, sangre, hígado, vasculatura, sistema cardiopulmonar y cerebro. La restricción o retraso del crecimiento intrauterino ("RCIU"; en inglés, IUGR) y la muerte fetal intrauterina son síntomas fetales de o complicaciones asociadas con la PIH. La RCIU es la segunda causa principal de morbilidad y mortalidad perinatal y se produce en aproximadamente el 5% de la población obstétrica general. La insuficiencia placentaria, la preeclampsia y la placentación anormal se reconocen habitualmente por los expertos en la materia entre las causas o factores que contribuyen a la RCIU.

Las mujeres que desarrollan hipertensión gestacional leve después de 37 semanas de gestación tienen resultados de embarazo similares a aquellos de mujeres embarazadas que son normotensas, además de tasas incrementadas de parto inducido y parto por cesárea. Por el contrario, las mujeres con hipertensión gestacional grave tienen tasas elevadas de desprendimiento de la placenta, parto prematuro y bebés pequeños para la edad gestacional (la contraparte posnatal y el resultado probable de una RCIU) similares a los de aquellas mujeres con preeclampsia grave. Un veinticinco por ciento (25 %) de los casos de eclampsia se producen posparto, normalmente en los primeros 2 a 4 días tras el parto.

Tras un diagnóstico de PIH grave, habitualmente se provoca el parto del bebé y se da a luz si está cerca de término, es decir, tras 36 semanas. Sin embargo, si la PIH se produce anteriormente en el embarazo, su impacto es más profundo porque la viabilidad fetal es baja; la muerte infantil ocurre en aproximadamente un 87% de estos casos. Para los embarazos en los que la PIH se produce antes de las 24 semanas, se recomienda la inducción del parto y da como resultado una mortalidad neonatal de prácticamente un 100%. Para los embarazos entre las 24 y 28 semanas de gestación, se puede intentar una gestión de la PIH para incrementar la edad gestacional, siempre que exista una estrecha vigilancia de las complicaciones maternas y fetales. Independientemente de la edad gestacional del feto, el parto es el método de gestión preferido para la eclampsia.

No existe cura ni tratamiento eficaz para PIH o IUGR. El alumbramiento del bebé y de la placenta habitualmente resuelve los síntomas maternos de PIH dentro de las doce (12) semanas posparto. Sin embargo, si el bebé no está cerca de término entonces un parto prematuro habitualmente es contrario al interés superior del bebé. Las medidas profilácticas contra la PIH, incluyendo una suplementación con calcio, suplementación con vitaminas y antioxidantes y terapia con aspirina, no han demostrado ser exitosas. Dependiendo de la etapa del embarazo y la gravedad de las afecciones maternas y fetales, la hipertensión gestacional, preeclampsia, eclampsia y RCIU se pueden gestionar en un intento por prolongar el embarazo y avanzar en la edad gestacional para mejorar el resultado fetal. Si los síntomas maternos persisten después del parto, la gestión de los síntomas de PIH es necesaria para evitar el

deterioro de la afección materna o el desarrollo adicional de complicaciones.

La gestión tradicional de PIH incluye el reposo en cama y una terapia de antihipertensivos y/o anticonvulsionantes, incluyendo, sin limitación, hidralazina, nifedipina, nitroprusiato sódico, 1-metildopa (por ejemplo, ALDOMET), atenolol, labetalol, sulfato de magnesio y feniloína. El tratamiento de RCIU incluye el tratamiento de la enfermedad materna concomitante (por ejemplo, hipertensión gestacional o preeclampsia) y reposo en cama. El parto prematuro puede ser necesario para evitar la muerte intrauterina debido a la falta de oxígeno crónica del feto o si la afección materna no responde a los esfuerzos de gestión. Tales terapias y procedimientos se pueden administrar o prescribir basándose en hallazgos elevados (por ejemplo, por encima del percentil 99 para pacientes normales) o en la troponina I cardíaca utilizando los métodos y sistemas descritos en el presente documento.

II. Muestras biológicas

Las muestras o muestras biológicas como se utilizan indistintamente en el presente documento incluyen, pero no se limitan necesariamente a, líquidos corporales tales como muestras relacionadas con la sangre (por ejemplo, sangre completa, suero, plasma y otras muestras derivadas de sangre), orina, líquido cefalorraquídeo, lavado broncoalveolar y similares. Otro ejemplo de muestra biológica es una muestra de tejido. Una muestra biológica puede estar fresca o almacenada (por ejemplo, sangre o fracción de sangre almacenada en un banco de sangre). La muestra biológica puede ser un líquido corporal obtenido expresamente para los ensayos de esta invención o un líquido corporal obtenido para otro propósito que se puede submuestrear para los ensayos de esta invención. En ciertas realizaciones, la muestra biológica es sangre completa. Se puede obtener sangre completa del sujeto utilizando procedimientos clínicos estándar. En otras realizaciones, la muestra biológica es plasma. El plasma puede obtenerse de muestras de sangre completa mediante centrifugación de sangre anticoagulada. Tal proceso proporciona una capa leucocitaria de componentes de glóbulos blancos y un sobrenadante del plasma. En ciertas realizaciones, la muestra biológica es suero. El suero se puede obtener por centrifugación de muestras de sangre completa que se hayan recogido en tubos estén libres de anticoagulantes. Se permite que la sangre se coagule antes de la centrifugación. El líquido amarillento-rojizo que se obtiene por centrifugación es el suero. En otra realización, la muestra es orina. La muestra se puede pretratar según sea necesario mediante dilución en una solución tampón adecuada, heparinizada, concentrada si se desea o fraccionada mediante cualquier tipo de métodos que incluyen, pero sin limitarse a, ultracentrifugación, fraccionamiento mediante cromatografía líquida rápida de proteínas (FPLC; del inglés, fast performance liquid chromatography) o precipitación de apolipoproteína B que contiene proteínas con sulfato de dextrano u otros métodos. Puede utilizarse cualquier tipo de soluciones tampón acuosas estándar a pH fisiológico, tales como fosfato, Tris o similares.

III. Sujetos

El sujeto hembra puede ser cualquier ser humano u otro animal preñado que se somete a prueba para caracterizar su riesgo de ECV (por ejemplo, eclampsia, preeclampsia o hipertensión gestacional). En ciertas realizaciones, el sujeto hembra embarazado no tiene, por otra parte, un riesgo elevado de un evento cardiovascular adverso (además de estar embarazado) o se le ha diagnosticado previamente de ECV. Entre los sujetos hembras embarazados que tienen un riesgo elevado de experimentar un evento cardiovascular se incluyen aquellos con antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular, lípidos elevados, fumadores, episodios cardiovasculares agudos previos, etc. (Véase, por ejemplo, Harrison's Principles of Experimental Medicine, 15ª edición, McGraw-Hill, Inc., Nueva York; en lo sucesivo, "de Harrison").

En ciertas realizaciones, el sujeto hembra está aparentemente sano. La expresión "aparentemente sano" como se utiliza en el presente documento, describe a un sujeto que no tiene ningún signo o síntoma de ECV o al que no se le ha diagnosticado previamente como que tenga ningún signo o síntoma que indique la presencia de hipertensión o aterosclerosis, como angina de pecho, antecedentes de un evento cardiovascular tal como un infarto de miocardio o ictus o prueba de aterosclerosis mediante métodos de diagnóstico por imagen que incluyen, pero sin limitarse a, angiografía coronaria. Los sujetos hembras aparentemente sanos no tienen signos o síntomas de tener insuficiencia cardíaca o trastorno aórtico.

En otras realizaciones, el sujeto hembra embarazado muestra síntomas de enfermedad cardiovascular. Por ejemplo, el sujeto hembra puede mostrar síntomas de insuficiencia cardíaca o un trastorno aórtico tal como disección de la aorta o aneurisma de la aorta. Para sujetos hembras que ya muestran una enfermedad cardiovascular, los niveles de cTnI (por ejemplo, en comparación con el percentil 99 de una población de control de embarazadas no enfermas), se pueden utilizar para predecir la probabilidad de eventos cardiovasculares adicionales o el resultado de una enfermedad cardiovascular en curso.

IV. Ensayos de detección ejemplares

La presente invención no está limitada por el tipo de ensayo utilizado para detectar troponina I cardíaca (cTnI). En ciertas realizaciones, los métodos para detectar troponina I son como se describen en la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos n.º 2012/0076803 y en la patente de Estados Unidos n.º 8.535.895.

En la presente invención, se emplea un inmunoensayo para detectar cTnI. Puede utilizarse cualquier ensayo adecuado conocido en la técnica, incluidos los ensayos de cTnI disponibles comercialmente. Ejemplos de los mismos son los inmunoensayos sándwich (por ejemplo, inmunoensayos sándwich monoclonales-policlonales, que incluyen detección de radioisótopos (radioinmunoensayo (RIA; del inglés, radioimmunoassay)) y detección de enzimas (inmunoensayo enzimático (EIA; del inglés, enzyme immunoassay) o ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA; del inglés, enzyme-linked immunosorbent assay) (por ejemplo, ensayos ELISA Quantikine, R&D Systems, Mineápolis, Minnesota)), inmunoensayo de inhibición competitiva (por ejemplo, directo e inverso), inmunoensayo de polarización fluorescente (FPIA; del inglés, fluorescence polarization immunoassay), técnica de inmunoensayo de multiplicación de enzimas (EMIT; del inglés, enzyme multiplied immunoassay technique), transferencia de energía por resonancia (BRET; del inglés, bioluminescence resonance energy transfer) de bioluminiscencia y ensayo quimioluminiscente homogéneo, etc. En ciertas realizaciones, se detecta cTnI con un sistema de ensayo de detección ERENNA de Singulex Inc. o con el ensayo STAT® ARCHITECT® para hs TnI de Abbott.

15 Ejemplos

Los ejemplos siguientes se proporcionan con fines ilustrativos únicamente y no están destinados a limitar el alcance de las reivindicaciones.

20 EJEMPLO 1

VARIACIÓN DE NIVELES DE TROPONINA I DE ELEVADA SENSIBILIDAD EN EMBARAZO NORMAL Y EN EMBARAZO COMPLICADO POR HIPERTENSIÓN

Este ejemplo describe el examen de la variación en las concentraciones circulantes de troponina I de elevada sensibilidad (hs TnI) en los diversos trimestres de un embarazo normal y en un embarazo complicado por hipertensión. La recopilación de datos prospectivos se llevó a cabo en el Departamento de Obstetricia y Ginecología (Department of Obstetrics and Gynaecology), Hospital Sultanah Aminah, Johor Bahru, Johor, Malasia. A todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión se les extrajo sangre venosa y se analizó la troponina I cardíaca utilizando un ensayo de elevada sensibilidad. Estos pacientes se agruparon en diferentes trimestres y posnatales. Se reclutaron 880 mujeres en total durante el periodo de estudio. Hubo 129 pacientes en el primer trimestre, 207 en el segundo trimestre, 416 en el tercer trimestre, 90 en el periodo posnatal en un embarazo normal sin complicaciones, 28 pacientes con hipertensión gestacional y 10 pacientes con preeclampsia. Utilizando métodos de SPGS muy simples, los percentiles 99 de hs TnI se determinó que fueron 4,0 pg/ml en el primer trimestre, 4,0 pg/ml en el segundo trimestre, 6,0 pg/ml en el tercer trimestre y 28,0 pg/ml en el periodo posnatal. Utilizando estos mismos métodos de SPGS muy simples, para la hipertensión gestacional y preeclampsia, los percentiles 99 de hs TnI fueron 87 pg/ml y 783 pg/ml, respectivamente. Utilizando métodos paramétricos más rigurosos, los percentiles 99 de hs TnI se determinó que fueron 7,5 pg/ml en el primer trimestre, 4,6 pg/ml en el segundo trimestre, 6,0 pg/ml en el tercer trimestre y 19,0 pg/ml en el periodo posnatal. Utilizando estos mismos métodos paramétricos, para la hipertensión gestacional y preeclampsia, los percentiles 99 de hs TnI fueron 58 pg/ml y 107 pg/ml, respectivamente. Los valores observados para el embarazo normal y gestacional normal generales fueron mucho más bajos que el percentil 99 para mujeres normales específicas de género no embarazadas (15,6 pg/ml), si bien los grupos de hipertensión gestacional y preeclampsia estuvieron por encima del valor.

45 Métodos

Población de estudio - Todas las mujeres embarazadas que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión, que se presentaron a la clínica prenatal, al pabellón y a la de admisión al parto en el Hospital Sultanah Aminah Johor Bahru, se incluyeron en el estudio. Los criterios de inclusión incluyeron a mujeres embarazadas de 18 a 35 años de edad, con 1 a 5 embarazos con historial prenatal sin complicaciones que dieron su consentimiento verbal para el estudio. Los criterios de exclusión incluyeron: antecedentes de hipertensión preexistentes, diabetes mellitus, trastorno hematológico, anemia, transfusión de sangre, enfermedad cardíaca subyacente (incluyendo cardiomiopatía o arritmia congénita, adquirida), cardiopatía isquémica documentada, cirugía cardíaca previa y antecedentes familiares de enfermedad cardíaca o rechazo del consentimiento.

Proceso de estudio - se proporcionó al participante una hoja de información del paciente y se tomó un consentimiento verbal para participar en el estudio. A continuación, las muestras de estudio se subdividieron en cada trimestre por consiguiente para su análisis. Las muestras de sangre venosa se recogieron en el momento de la visita a la clínica, la admisión al pabellón o en el periodo posnatal inmediato. A continuación, la sangre se envió a un laboratorio para el análisis de troponina I cardíaca de elevada sensibilidad. Se utilizó el ensayo STAT ARCHITECT para hs TnI de Abbott (Abbott Diagnostics, Abbott Park, Illinois). Se recogieron datos de características demográficas, antecedentes obstétricos actuales y pasados y detalles intraparto. El resultado de interés fue un nivel de troponina I de elevada sensibilidad en pg/ml. A continuación, los datos se analizaron utilizando SPSS 21.0 para Windows (SPSS Inc., 2011). Un valor $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. Se utilizaron pruebas t y análisis de varianza (ANOVA) para ensayar las diferencias en la distribución de las variables continuas. Para las variables categóricas, las diferencias se ensayaron con la prueba de ji cuadrado. Para las variables continuas no

distribuidas normalmente, se utilizó la prueba de la U de MannWhitey para los análisis. Se utilizó un modelo de regresión logística multivariante para determinar la asociación entre las variables identificadas y el nivel de troponina I de elevada sensibilidad para diferentes subgrupos. La colinealidad entre variables se evaluó antes la inclusión en el modelo final.

Resultados

Se obtuvo un total de 880 muestras, con 842 de ellas de embarazos normales sin complicaciones, 28 de casos de hipertensión gestacional y 10 de casos de preeclampsia. Las 842 muestras se dividieron en categorías prenatales o posnatales inmediatas. La Figura 1A muestra el número total de sujetos hembra reclutados en el estudio en diferentes trimestres y posparto. La Figura 1B muestra el número total de sujetos hembra sanos normales con aquellos con embarazo complicado.

Las cuatro categorías mostraron diferencias no significativas en sus características demográficas, tal como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Características demográficas de los grupos de estudio					
	1er trimestre (n = 129)	2º trimestre (n = 207)	3er trimestre (n = 416)	Posnatal inmediato (n = 90)	valor p
Edad*	28,84 (5,29)	26,96 (5,25)	29,16 (4,98)	29,76 (5,26)	0,58
Estatura (cm)*	156,06 (5,71)	156,10 (5,79)	155,53 (5,97)	156,45 (5,29)	0,44
Peso (kg)*	61,70 (14,37)	63,68 (14,57)	64,48 (15,02)	62,08 (13,02)	0,23
Etnia [#]					0,07
Malaya	94 (72,9)	128 (61,8)	259 (62,3)	54 (60,0)	
China	10 (7,8)	45 (21,7)	86 (20,7)	14 (15,6)	
India	12 (9,3)	15 (7,2)	36 (8,7)	10 (11,1)	
Otras	13 (10,1)	19 (9,2)	35 (8,4)	12 (13,3)	
Concepción [#]					0,55
Espontánea	129 (100,0)	206 (99,0)	414 (99,5)	90 (100,0)	
Asistida	0 (0)	2 (1,0)	2 (0,5)	0 (0)	
* Datos presentados como promedio (DT) # Datos presentados como número (%)					

El grupo de edad promedio de todas las mujeres embarazadas a lo largo del embarazo estuvo por debajo de 30 años de edad. El grupo étnico principal fue el de malayas en todos los grupos, 64,3 %; seguido de chinas, 16,45 %; indias, 9,08 % y otros 10,17 %. Casi todos los embarazos dieron a luz espontáneamente.

Los tres grupos de trimestres gestacionales diferentes mostraron un nivel similar de troponina I de elevada sensibilidad (hsTnI), pg/ml con un valor p de 0,206, tal como se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2. Nivel de troponina I (pg/ml) de acuerdo con las categorías diferentes

	promedio	DT	percentil 99
Prenatal			
1er trimestre	0,59	1,08	4,0
2º trimestre	0,59	0,97	4,0
3er trimestre	0,99	1,16	6,0
Posnatal inmediato	3,22	4,36	28,0

Hubo una tendencia creciente de hsTnI en el período posnatal inmediato que mostró una diferencia significativa en comparación con el período prenatal, con un valor p <0,001.

La figura 2A muestra el valor promedio de Troponina I de un embarazo sin complicaciones en diferentes categorías gestacionales. La figura 2B muestra el valor del percentil 99 de Troponina I del grupo de embarazo sin complicaciones en diferentes categorías gestacionales. El nivel de Troponina I de elevada sensibilidad mostró una tendencia de incremento significativo en el grupo de estudio con hipertensión gestacional y preeclampsia, como se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3. Nivel de troponina I (pg/ml) en embarazo complicado hipertenso

	promedio	DT	percentil 99	valor p*
Hipertensión gestacional	17,32	18,20	87	0,011
Preeclampsia	111,49	24,09	783	<0,001

*comparan con la categoría de embarazo normal sin complicaciones

La Figura 3A muestra el valor promedio de troponina I en comparación con el grupo normal. La Figura 3B muestra el

valor del percentil 99 de troponina I en comparación con el grupo normal.

Este ejemplo demuestra los niveles circulantes de troponina I cardíaca altamente sensible de pacientes con embarazo normotenso e hipertensión que complica el embarazo. Los resultados de este ejemplo muestran que no hubo una diferencia significativa en los niveles de hs TnI en los tres trimestres, y los niveles estuvieron por debajo de los valores de corte del percentil 99 específicos del género.

También se encontró que la hs TnI se elevó inmediatamente tras el posparto, lo que contrasta con los hallazgos divulgados en Shivvers *et al.*, Am J Obstet Gynecol, 180: 122, (1999) (15), es decir, que los niveles de troponina I permanecen indetectables durante y después del parto. La causa del incremento y su significación clínica para la mujer embarazada se desconocen y no fue posible descartar la posibilidad de aislamiento hacia el corazón durante el proceso de parto. Otros posibles factores influyentes, incluyendo la edad materna, IMC (en inglés, BMI), etnia, número de partos y tipo de parto, no mostraron correlación con los niveles de hs TnI. En conclusión, el nivel de hs TnI cardíaca en suero permanece bajo durante los tres trimestres, pero se elevó durante el período posparto inmediato. Estos hallazgos son importantes a la vista de la contribución principal en el embarazo a la mortalidad y morbilidad, incluyendo los trastornos hipertensivos en el embarazo.

REFERENCIAS:

1. Kim E. B, Susan M. B, Scott B, Heddwen B, 2012, Ganong's Review of Medical Physiology, 24ª edición, McGrawHill Medical.
2. John E. Hall, Guyton and Hall; Textbook of Medical Physiology, 2010, 12ª edición, Saunders
3. Kaur *et al.*, Webmed Central PUBLIC HEALTH 201; 2(12): WMC002599.
4. Duvekot *et al.*, Obstet Gynecol Surv 1994; 49: S1-14.
5. Lang *et al.*, Am Heart J 1991; 121: 1768-1775.
6. Barton *et al.*, Am J Obstet Gynecol 1991; 165: 389-391.
7. Kuzniar *et al.*, Am J Obstet Gynecol 1983; 146: 400-405.
8. Perri SV, Biochem Soc Trans 1979; 7: 593-617.
9. Triquier *et al.* Clin Chem 1995; 41: 1710-1715.
10. Apple *et al.*, Clin Chem 1997; 43: 2047-2051.
11. Missov *et al.*, Coron Artery Dis 1997; 8: 537-541.
12. Redman CW & Sargent IL. Placenta 2009; 30(Suppl A): S38-S42.
13. Redman CW & Sargent IL. Placenta 2000; 21: 597-602.
14. Brown MA. Clin Exp Pharmacol Physiol 1995; 22: 781-791.
15. Shivvers *et al.*, Am J Obstet Gynecol 180: 122, 1999.
16. Joyal *et al.*, Am J Medicine (2007) 120, 819. e13-819. e14.
17. Fleming, *et al.*, (2000). BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology 107(11): 1417-1420.
18. Aboutaleb *et al.*, Life Science Journal 2013;10(11s)
19. Shah, *et al.* (2015). BMJ (Clinical Research Ed.), 350, g7873.
20. Apple *et al.*, Clinical Chemistry November 2012 vol. 58 no. 11 1574-1581

REIVINDICACIONES

1. Un método que comprende:

- 5 (a) determinar la concentración de troponina I cardíaca (cTnI) en una muestra obtenida de una mujer embarazada en el primer, segundo o tercer trimestre de embarazo *in vitro* utilizando un inmunoensayo;
- (b) determinar que la concentración de muestra de cTnI de dicho primer, segundo o tercer trimestre es mayor que una concentración de cTnI del percentil 99 de un grupo correspondiente de control de embarazo sin complicaciones del primer, segundo o tercer trimestre, como se probó mediante el inmunoensayo, en donde la
- 10 concentración de cTnI del percentil 99 para dicho primer trimestre es aproximadamente 4,0 pg/ml, la concentración de cTnI del percentil 99 para dicho segundo trimestre es aproximadamente 4,0 pg/ml y la concentración de cTnI del percentil 99 para dicho tercer trimestre es aproximadamente 6,0 pg/ml y
- (c) diagnosticar a la mujer embarazada como que tiene o está en riesgo de desarrollar, una enfermedad cardiovascular (ECV).
- 15 2. El método de la reivindicación 1, en donde dicha ECV es hipertensión gestacional, preeclampsia, eclampsia, infarto de miocardio no fatal, ictus, angina de pecho, ataques isquémicos transitorios, insuficiencia cardíaca congestiva, aneurisma de la aorta o disección de la aorta.
- 20 3. El método de la reivindicación 2, en donde la enfermedad cardiovascular es preeclampsia o eclampsia.
4. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el inmunoensayo es un ensayo de detección de una sola molécula.
- 25 5. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el inmunoensayo es un inmunoensayo basado en perlas.
6. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde dicha muestra es una muestra de sangre, una muestra de plasma o una muestra de suero.

30

FIGURA 1A

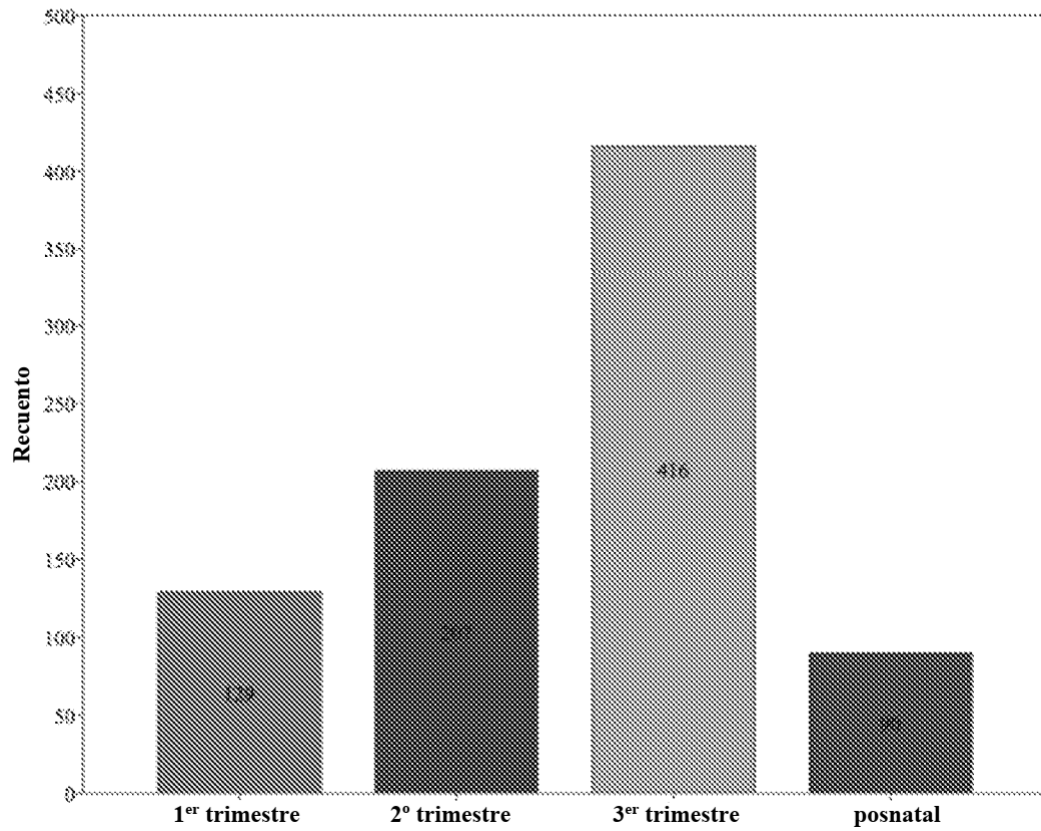


FIGURA 1B

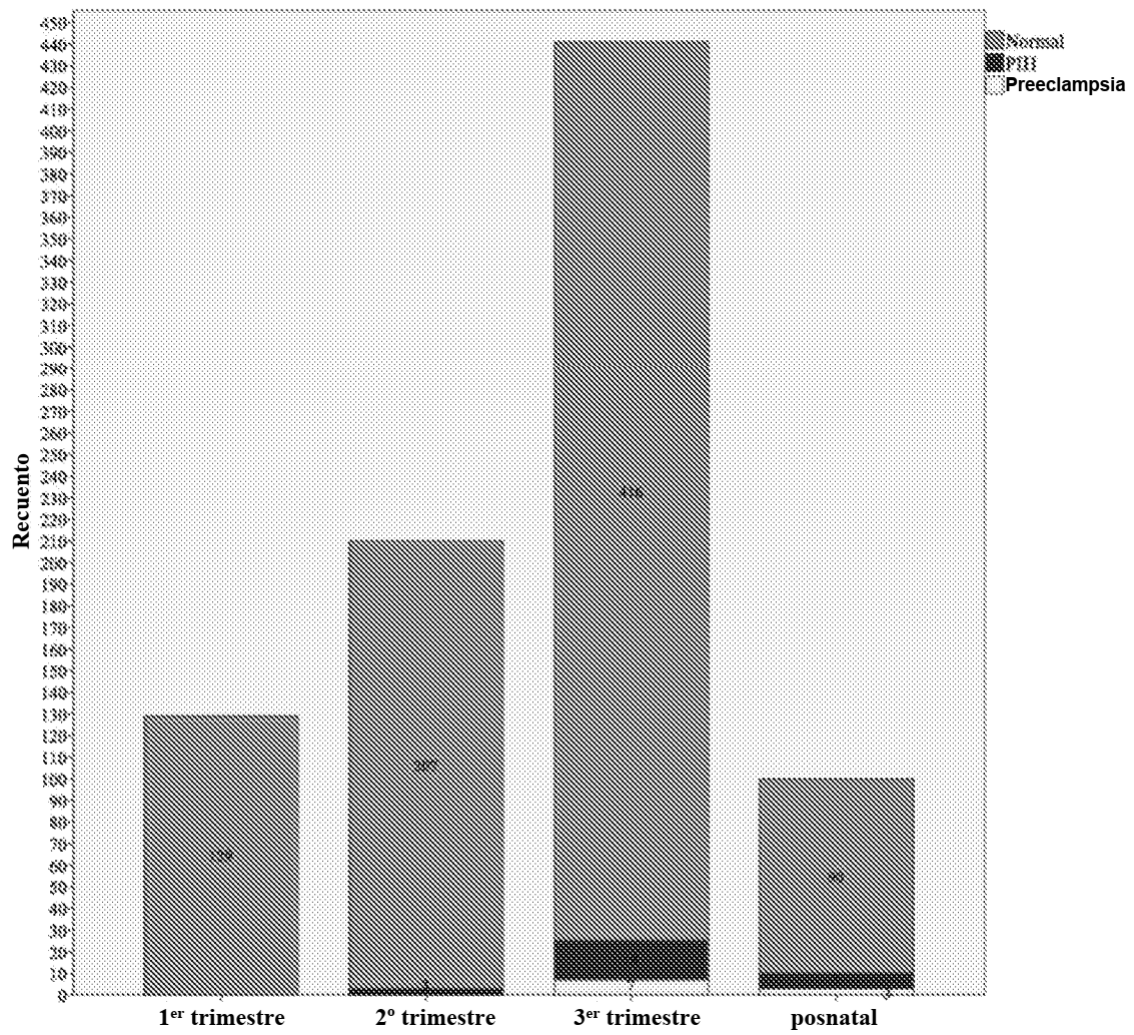


FIGURA 2A

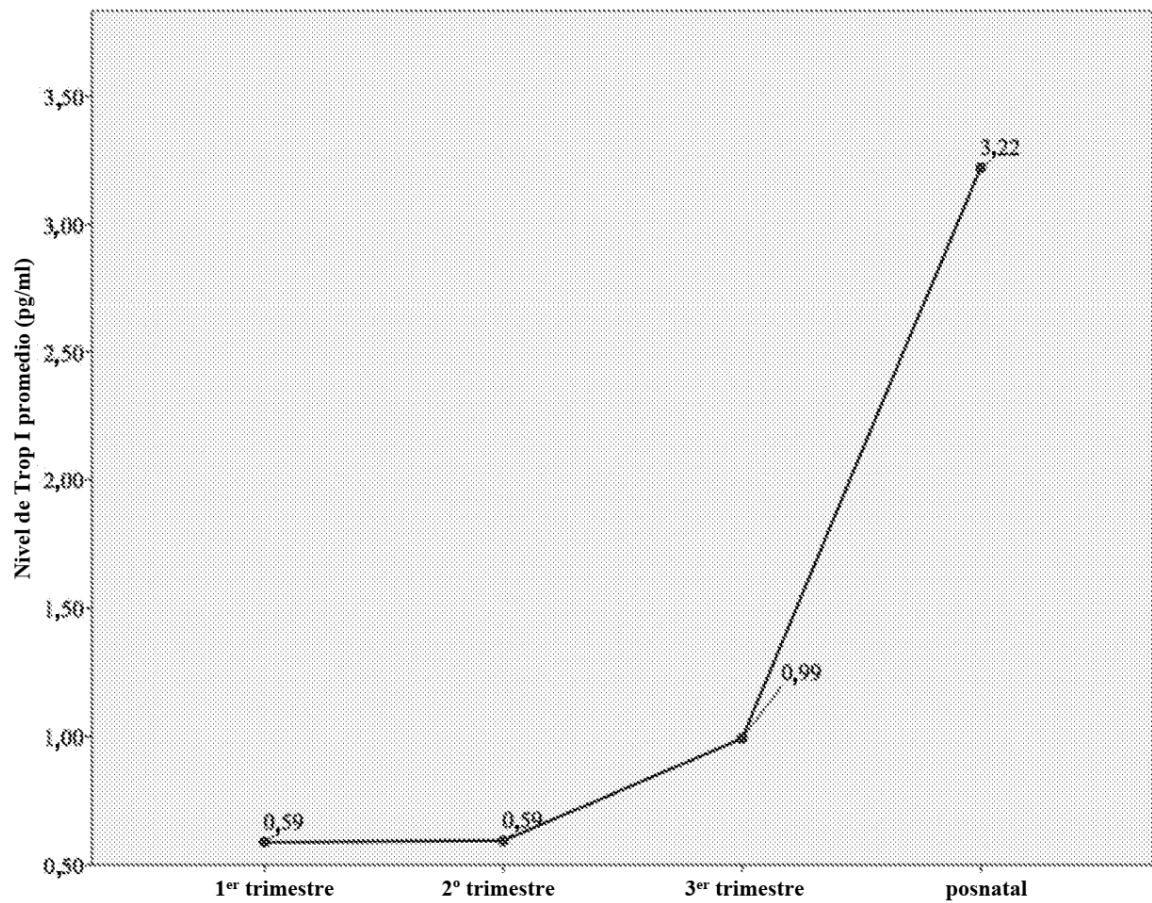


FIGURA 2B

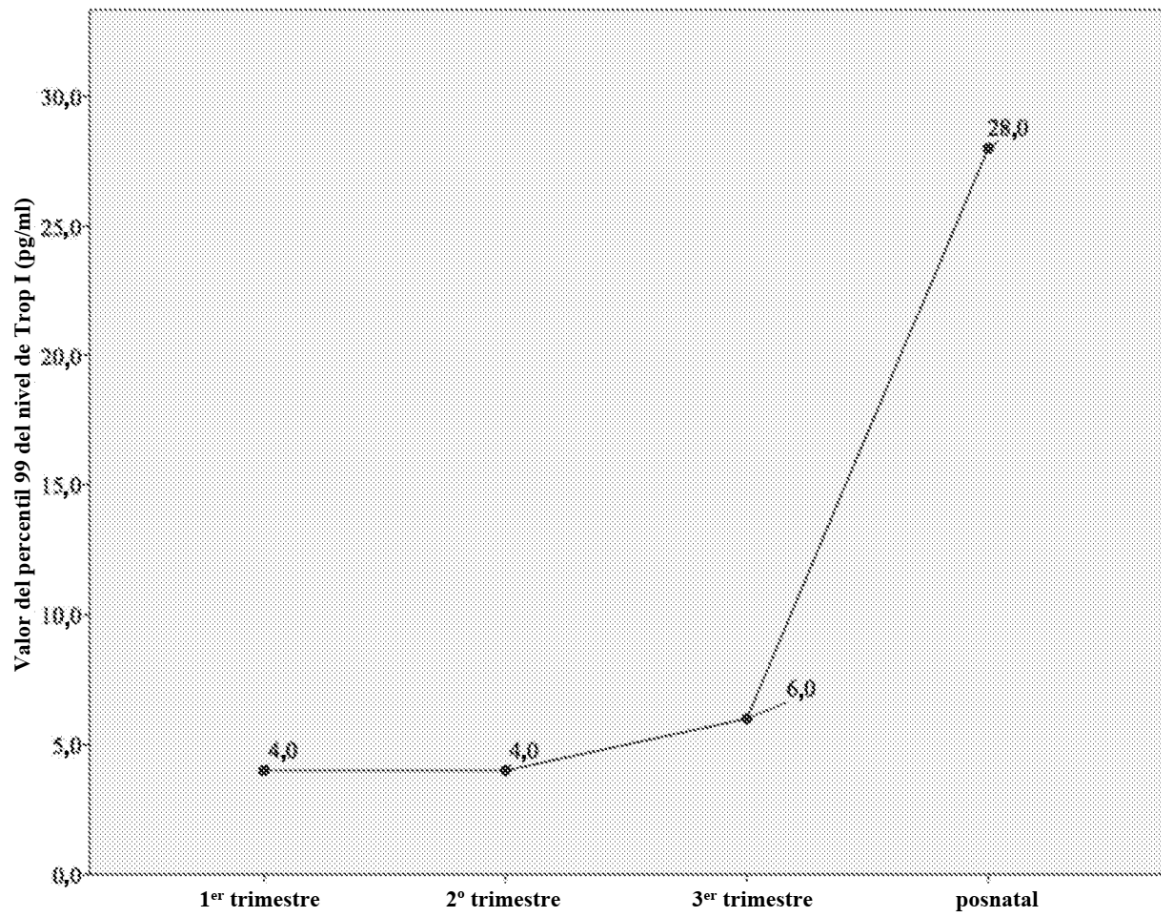


FIGURA 3A

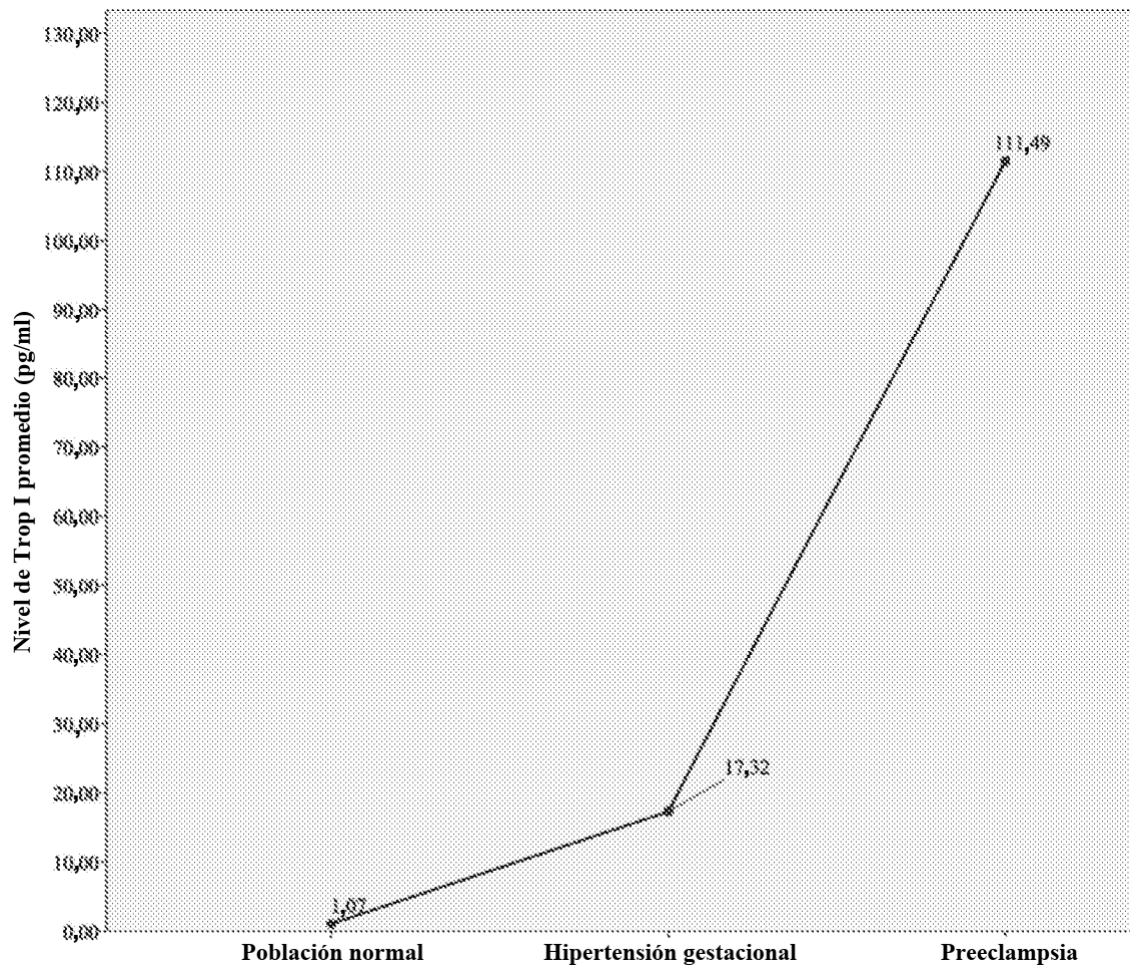


FIGURA 3B

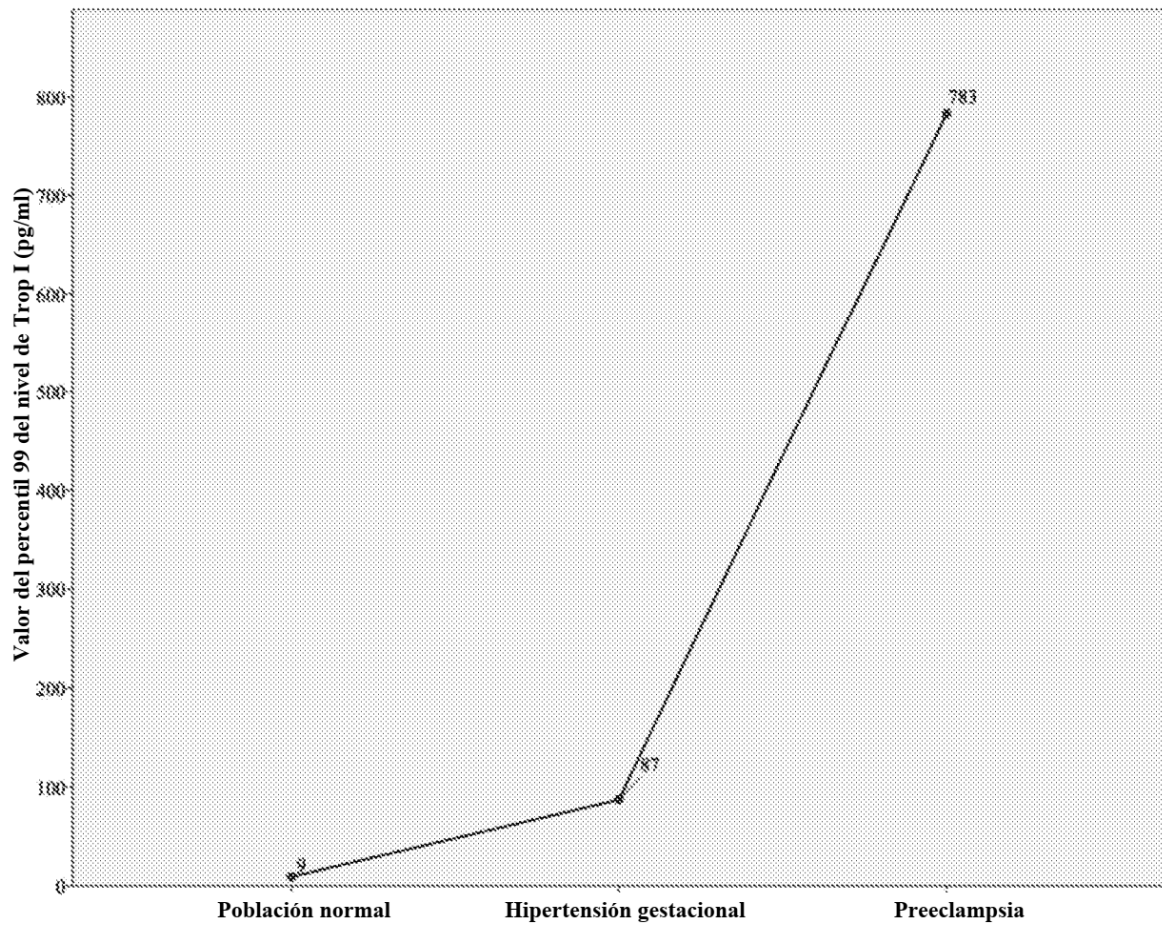


FIGURA 4**EMPRESA DE PRUEBAS, LLC****RESULTADOS DEL LABORATORIO
DEL PACIENTE**

Nombre del paciente: Jane Doe	Nº id. paciente: 1256443	Médico solicitante: Dr. Smith
DOB: 10/12/79	Género: hembra	Edad: 36
Estatura: 5 ft 7 in	Peso: 162	Muestra: muestra de plasma
¿Embarazada?: S	Trimestre: 2º	Fecha de recogida: 11/01/15

Prueba de laboratorio	Riesgo elevado	Riesgo intermedio	Óptimo	Intervalo de riesgo elevado	Intervalo de riesgo intermedio	Intervalo óptimo
Mieloperoxidasa (pmol/l)			184	≥ 550	400-549	<400
hs-CRP (mg/l)		1,7		$\geq 2,5$	2,4-1,0	<1,0
NT-proBNP (pg/ml)			96	≥ 450	125-449	<125

Prueba de laboratorio	En riesgo	Óptimo	Intervalo de riesgo	Intervalo óptimo
Troponina I cardiaca del 1º trimestre (pg/ml)			> 4,0	$\leq 4,0$
Troponina I cardiaca del 2º trimestre (pg/ml)	9,2		> 4,0	$\leq 4,0$
Troponina I cardiaca del 3º trimestre (pg/ml)			> 6,0	$\leq 6,0$

Notas de los resultados:

- Se considera que la paciente embarazada tiene y/o está en riesgo de una enfermedad cardiovascular basándose en los 9,2 pg/ml de troponina I cardiaca en el segundo trimestre, a pesar de que los niveles no elevados de MPO y NT-proBNP.

- Se recomienda que se considere un diagnóstico de hipertensión gestacional y que esa continuación de las pruebas se emplee para determinar si hay progresión hacia preeclampsia.

- El tratamiento para la hipertensión gestacional puede incluir agentes antihipertensivos, reposo en cama y/o hospitalización, así como la monitorización del feto (por ejemplo, recuento de movimientos fetales, prueba no estresante, perfil biofísico y estudios de flujo Doppler).

FIGURA 5

