

REIVINDICACIONES:

1. Un método para tratar la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a una secuencia de aminoácidos que comienza en cualquiera de los aminoácidos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 de SEQ ID NO: 1 y termina en cualquiera de los aminoácidos 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 o 135 de SEQ ID NO: 1, en donde el método reduce la presión sistólica del ventrículo derecho (PSVD) en al menos 10 %.
2. Un método para tratar, prevenir o reducir la tasa de progresión y/o la gravedad de una o más complicaciones de la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos el 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a una secuencia de aminoácidos que comienza en cualquiera de los aminoácidos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 de SEQ ID NO: 1 y termina en cualquiera de los aminoácidos 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 o 135 de SEQ ID NO: 1.
3. El método de la reivindicación 2, en donde la o las complicaciones de la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar se selecciona del grupo que consiste en tos persistente, tos productiva, sibilancias, intolerancia al ejercicio, infecciones respiratorias, bronquiectasias, infecciones crónicas, pólipos nasales, hemoptisis, neumotórax, insuficiencia respiratoria, disnea, dolor torácico, hemoptisis, neumotórax, remodelado vascular pulmonar, fibrosis pulmonar, disfunción endotelial vascular pulmonar, hipoxia debida a lesión pulmonar crónica, vasoconstricción pulmonar hipóxica, inflamación, hipertrofia del músculo liso e hipertrofia del ventrículo derecho.
4. Un método para tratar la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar obstructiva, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99

% o 100 % idéntica a una secuencia de aminoácidos que comienza en cualquiera de los aminoácidos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 de SEQ ID NO: 1 y termina en cualquiera de los aminoácidos 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 o 135 de SEQ ID NO: 1.

5 5. Un método para tratar, prevenir o reducir la tasa de progresión y/o la gravedad de una o más complicaciones de la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar obstructiva, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99
10 % o 100 % idéntica a una secuencia de aminoácidos que comienza en cualquiera de los aminoácidos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 de SEQ ID NO: 1 y termina en cualquiera de los aminoácidos 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 o 135 de SEQ ID NO: 1.

6. El método de la reivindicación 4 o 5, en donde la enfermedad pulmonar obstructiva se
15 selecciona del grupo que consiste en enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis quística, asma, enfisema, linfangioleiomiomatosis y bronquitis crónica.

7. El método de la reivindicación 6, en donde la o las complicaciones de la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar obstructiva se selecciona del grupo que
20 consiste en una mayor necesidad de oxígeno suplementario, una movilidad reducida y una supervivencia reducida.

8. Un método para tratar la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar restrictiva, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99
25 % o 100 % idéntica a una secuencia de aminoácidos que comienza en cualquiera de los aminoácidos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 de SEQ ID NO: 1 y termina en cualquiera de los aminoácidos 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 o 135 de SEQ ID NO: 1.

9. Un método para tratar, prevenir o reducir la tasa de progresión y/o la gravedad de una
30 o más complicaciones de la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar restrictiva, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un

polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a una secuencia de aminoácidos que comienza en cualquiera de los aminoácidos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 de SEQ ID NO: 1 y termina en cualquiera de los aminoácidos 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 o 135 de SEQ ID NO: 1.

10. El método de la reivindicación 8 o 9, en donde la enfermedad pulmonar restrictiva se selecciona del grupo que consiste en fibrosis pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial, sarcoidosis, fibrosis pulmonar idiopática, neumoconiosis, obesidad, escoliosis, miastenia gravis y derrame pleural.

11. El método de la reivindicación 9, en donde la o las complicaciones de la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar restrictiva se selecciona del grupo que consiste en dificultad para respirar con el esfuerzo, dificultad para respirar durante el reposo, dificultad para respirar con una actividad mínima, tos, tos seca, tos productiva, tos crónica, fatiga, pérdida de peso, ansiedad, depresión y fibrosis.

12. Un método para tratar la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar obstructiva y restrictiva combinada, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a una secuencia de aminoácidos que comienza en cualquiera de los aminoácidos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 de SEQ ID NO: 1 y termina en cualquiera de los aminoácidos 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 o 135 de SEQ ID NO: 1.

13. El método de la reivindicación 12, en donde la enfermedad pulmonar obstructiva y restrictiva combinada es un trastorno del parénquima pulmonar.

14. El método de la reivindicación 13, en donde el trastorno del parénquima pulmonar se selecciona del grupo que consiste en:

a. sarcoidosis

- b. enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y enfermedad pulmonar intersticial (EPI)
 - c. EPOC y fibrosis pulmonar idiopática
 - d. neumoconiosis
 - 5 e. EPI
 - f. histiocitosis de células de Langerhans
 - g. fibrosis pulmonar idiopática (FPI)
 - h. proteinosis alveolar pulmonar
 - i. linfangioleiomiomatosis
 - 10 j. síndrome de bronquiolitis obliterante.
15. El método de la reivindicación 14, en donde la neumoconiosis se selecciona del grupo que consiste en silicosis, pulmón de trabajador del carbón y beriliosis.
16. El método de la reivindicación 14, en donde la EPI está asociada con lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, enfermedad del tejido conectivo, neumonitis intersticial,
- 15 bronquiolitis constrictiva o neumonía organizada criptogénica.
17. El método de la reivindicación 12, en donde la enfermedad pulmonar obstructiva y restrictiva combinada es una combinación de trastorno del parénquima pulmonar y una enfermedad no pulmonar.
18. El método de la reivindicación 17, en donde la combinación de trastorno del
- 20 parénquima pulmonar y enfermedad no pulmonar se selecciona del grupo que consiste en:
- a. enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y otras enfermedades no parenquimatosas;
 - b. insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y otras enfermedades no pulmonares;
 - c. asma y otros trastornos;
 - 25 d. enfermedad pulmonar intersticial (EPI) y obesidad;
 - e. EPI e ICC; y

f. hipoplasia pulmonar y escoliosis.

19. El método de la reivindicación 18, en donde la EPOC y otras enfermedades no parenquimatosas se seleccionan del grupo que consiste en:

- a. EPOC e insuficiencia cardíaca congestiva (ICC);
- b. EPOC y obesidad;
- c. EPOC y cirugía torácica;
- d. EPOC y parálisis del diafragma;
- e. EPOC y escoliosis; y
- f. EPOC y pleurodesis.

20. El método de la reivindicación 18, en donde la ICC y otras enfermedades no pulmonares se seleccionan del grupo que consiste en:

- a. ICC y escoliosis;
- b. ICC y resección pulmonar; y
- c. ICC y obesidad.

21. El método de la reivindicación 18, en donde el asma y otros trastornos se seleccionan del grupo que consiste en:

- a. asma y obesidad;
- b. asma y resección pulmonar;
- c. asma y fibrosis por radiación;
- d. asma y pulmón atrapado; y
- e. asma e ICC.

22. Un método para tratar la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar intersticial (EPI), que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a una secuencia de aminoácidos que comienza en cualquiera de los

aminoácidos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 de SEQ ID NO: 1 y termina en cualquiera de los aminoácidos 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 o 135 de SEQ ID NO: 1, en donde el método reduce la presión sistólica del ventrículo derecho (PSVD) en al menos 10 %.

5 23. Un método para tratar, prevenir o reducir la tasa de progresión y/o la gravedad de una o más complicaciones de la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar intersticial (EPI), que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98
10 %, 99 % o 100 % idéntica a una secuencia de aminoácidos que comienza en cualquiera de los aminoácidos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 de SEQ ID NO: 1 y termina en cualquiera de los aminoácidos 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 o 135 de SEQ ID NO: 1.

24. El método de la reivindicación 16 o 23, en donde la EPI está asociada con una afección
15 seleccionada del grupo que consiste en una enfermedad del tejido conectivo, sarcoidosis, destrucción vascular debido a fibrosis parenquimatosa progresiva, inflamación vascular, fibrosis perivascular, angiopatía trombótica y disfunción endotelial.

25. El método de la reivindicación 24, en donde la enfermedad del tejido conectivo se
20 selecciona del grupo que consiste en esclerosis sistémica, artritis reumatoide, polimiositis, dermatomiositis y síndrome de Sjogren.

26. Un método para tratar la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95
25 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a una secuencia de aminoácidos que comienza en cualquiera de los aminoácidos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 de SEQ ID NO: 1 y termina en cualquiera de los aminoácidos 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 o 135 de SEQ ID NO: 1.

30 27. Un método para tratar, prevenir o reducir la tasa de progresión y/o la gravedad de una o más complicaciones de la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar

obstructiva crónica (EPOC), que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a una secuencia de aminoácidos que comienza en cualquiera de los aminoácidos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 de SEQ ID NO: 1 y termina en cualquiera de los aminoácidos 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 o 135 de SEQ ID NO: 1.

28. El método de la reivindicación 27, en donde la o las complicaciones de la hipertensión pulmonar asociada con la EPOC se selecciona del grupo que consiste en sibilancias, tos productiva, tos frecuente, opresión en el pecho, dificultad para respirar sin actividad física, dificultad para respirar con actividad física, infección respiratoria, pérdida de peso, debilidad en los músculos de las extremidades inferiores, hinchazón en las extremidades inferiores y enfermedades cardíacas.

29. El método de cualquiera de las reivindicaciones 26 a 28, en donde el paciente tiene EPOC con grado Gold 1, grado Gold 2, grado Gold 3 o grado Gold 4 tal como lo reconoce la Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

30. El método de cualquiera de las reivindicaciones 26 a 28, en donde el paciente tiene EPOC del Grupo A, EPOC del Grupo B, EPOC del Grupo C o EPOC del Grupo D.

31. El método de cualquiera de las reivindicaciones 26 a 30, en donde el paciente tiene EPOC seleccionada del grupo que consiste en: Etapa 1, Etapa 2, Etapa 3 y Etapa 4.

32. El método de cualquiera de las reivindicaciones 26 a 31, en donde el paciente tiene deficiencia de alfa-1-antitripsina.

33. Un método para tratar la hipertensión pulmonar asociada con la combinación de fibrosis pulmonar y enfisema (CFPE), que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a una secuencia de aminoácidos que comienza en cualquiera de los aminoácidos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 de SEQ ID NO: 1 y termina en cualquiera de los aminoácidos 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 o 135 de SEQ ID NO: 1.

34. Un método para tratar, prevenir o reducir la tasa de progresión y/o la gravedad de una o más complicaciones de la hipertensión pulmonar asociada con la combinación de fibrosis pulmonar y enfisema (CFPE), que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a una secuencia de aminoácidos que comienza en cualquiera de los aminoácidos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 de SEQ ID NO: 1 y termina en cualquiera de los aminoácidos 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128., 129, 130, 131, 132, 133, 134 o 135 de SEQ ID NO: 1.

35. Un método para tratar la hipertensión pulmonar asociada con la neumonía intersticial idiopática fibrótica (NII), que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a una secuencia de aminoácidos que comienza en cualquiera de los aminoácidos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 de SEQ ID NO: 1 y termina en cualquiera de los aminoácidos 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 o 135 de SEQ ID NO: 1.

36. Un método para tratar, prevenir o reducir la tasa de progresión y/o la gravedad de una o más complicaciones de la hipertensión pulmonar asociada con la neumonía intersticial idiopática (NII) fibrótica, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a una secuencia de aminoácidos que comienza en cualquiera de los aminoácidos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 de SEQ ID NO: 1 y termina en cualquiera de los aminoácidos 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 o 135 de SEQ ID NO: 1.

37. El método de la reivindicación 35 o 36, en donde el paciente tiene uno o más parámetros de diagnóstico seleccionados del grupo que consiste en una puntuación fibrótica alta y una baja capacidad de difusión de monóxido de carbono (DL_{CO}) antes del tratamiento.

38. Un método para tratar la hipertensión pulmonar asociada con la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz

de un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a una secuencia de aminoácidos que comienza en cualquiera de los aminoácidos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 de SEQ ID NO: 1 y termina en cualquiera de los aminoácidos 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 o 135 de SEQ ID NO: 1.

39. Un método para tratar, prevenir o reducir la tasa de progresión y/o la gravedad de una o más complicaciones de la hipertensión pulmonar asociada con la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a una secuencia de aminoácidos que comienza en cualquiera de los aminoácidos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 de SEQ ID NO: 1 y termina en cualquiera de los aminoácidos 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 o 135 de SEQ ID NO: 1.

40. El método de la reivindicación 39, en donde la o las complicaciones de la hipertensión pulmonar asociada con la FPI se selecciona del grupo que consiste en una mayor necesidad de oxígeno suplementario, una movilidad reducida y una supervivencia reducida.

41. Un método para tratar la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar intersticial por fibrosis pulmonar no idiopática (EPI no FPI), que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a una secuencia de aminoácidos que comienza en cualquiera de los aminoácidos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 de SEQ ID NO: 1 y termina en cualquiera de los aminoácidos 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 o 135 de SEQ ID NO: 1.

42. Un método para tratar, prevenir o reducir la tasa de progresión y/o la gravedad de una o más complicaciones de la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar intersticial por fibrosis pulmonar no idiopática (EPI no FPI), que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a una secuencia de aminoácidos que comienza en cualquiera de los aminoácidos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 de SEQ ID NO: 1 y termina en cualquiera de los aminoácidos 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 o 135 de SEQ ID NO: 1.

92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a una secuencia de aminoácidos que comienza en cualquiera de los aminoácidos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 de SEQ ID NO: 1 y termina en cualquiera de los aminoácidos 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 o 135 de SEQ ID NO: 1.

43. El método de la reivindicación 41 o 42, en donde la EPI no FPI se selecciona del grupo que consiste en EPI relacionada con el tabaquismo, EPI relacionada con neumonitis por hipersensibilidad, EPI relacionada con el tejido conectivo, EPI relacionada con la ocupación e EPI inducida por medicamentos.

44. El método de la reivindicación 42, en donde la o las complicaciones de la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar intersticial por fibrosis pulmonar no idiopática (EPI no FPI) se selecciona del grupo que consiste en una mayor necesidad de oxígeno suplementario, una movilidad reducida y una supervivencia reducida.

45. Un método para tratar la hipertensión pulmonar asociada con neumonía intersticial no específica (NINE), que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a una secuencia de aminoácidos que comienza en cualquiera de los aminoácidos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 de SEQ ID NO: 1 y termina en cualquiera de los aminoácidos 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 o 135 de SEQ ID NO: 1.

46. Un método para tratar, prevenir o reducir la tasa de progresión y/o la gravedad de una o más complicaciones de la hipertensión pulmonar asociada con neumonía intersticial no específica (NINE), que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a una secuencia de aminoácidos que comienza en cualquiera de los aminoácidos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 de SEQ ID NO: 1 y termina en cualquiera de los aminoácidos 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 o 135 de SEQ ID NO: 1.

47. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 46, en donde el paciente tiene una presión sistólica del ventrículo derecho (PSVD) superior a 35 mmHg antes del tratamiento.
48. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 47, en donde el método disminuye la PSVD en el paciente.
- 5 49. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 48, en donde el método reduce la PSVD en el paciente en al menos 10 %, al menos 15 %, al menos 20 %, al menos 25 %, al menos 30 %, al menos 35 %, al menos el 40 %, al menos el 45 % o al menos el 50 %.
- 10 50. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 49, en donde el método reduce la PSVD en el paciente a menos de 25 mmHg.
51. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 46, en donde el paciente tiene una presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) superior a 25 mmHg antes del tratamiento.
- 15 52. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 46, en donde el paciente tiene una PSAP de al menos 35 mmHg, 40 mmHg, 45 mmHg, 50 mmHg, 55 mmHg o 60 mmHg antes del tratamiento.
53. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 47, en donde el método disminuye la PSAP en el paciente.
- 20 54. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 48, en donde el método reduce la PSAP en el paciente en al menos 10 %, al menos 15 %, al menos 20 %, al menos 25 %, al menos 30 %, al menos 35 %, al menos el 40 %, al menos el 45 % o al menos el 50 %.
- 25 55. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39, en donde el método reduce la PSAP en el paciente en al menos 5 mmHg, al menos 10 mmHg, al menos 15 mmHg, al menos 20 mmHg o al menos 25 mmHg.
56. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 48, en donde el método reduce la PSAP en el paciente a menos de 25 mmHg.

57. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 48, en donde el método reduce la PSAP en el paciente a menos de 20 mmHg.
58. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 57, en donde el paciente tiene una
5 resistencia vascular pulmonar (RVP) mayor o igual a 3 Unidades de Wood antes del tratamiento.
59. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 58, en donde el método disminuye la RVP en el paciente.
60. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 59, en donde el método reduce la
10 RVP en el paciente en al menos 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 % o 50 %.
61. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 59, en donde el método reduce el RVP a menos de 3 Unidades de Wood.
62. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 61, en donde el paciente tiene una
15 presión media de la arteria pulmonar (PAPm) antes del tratamiento seleccionada del grupo que consiste en:
- a. una PAPm de al menos 17 mmHg;
 - b. una PAPm de al menos 20 mmHg;
 - c. una PAPm de al menos 25 mmHg;
 - d. una PAPm de al menos 30 mmHg;
 - 20 e. una PAPm de al menos 35 mmHg;
 - f. una PAPm de al menos 40 mmHg;
 - g. una PAPm de al menos 45 mmHg; y
 - h. una PAPm de al menos 50 mmHg.
63. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 62, en donde el paciente tiene una
25 PAPm entre 21 y 24 mmHg y una RVP de al menos 3 unidades de Wood antes del tratamiento.

64. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 62, en donde el paciente tiene una PAPm superior a 25 mmHg con un índice cardíaco (IC) inferior a 2,0 l/min/m² antes del tratamiento.
- 5 65. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 62, en donde el paciente tiene una PAPm superior a 25 mmHg con un IC inferior a 2,5 l/min/m² antes del tratamiento.
66. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 65, en donde el método reduce la PAPm en el paciente en al menos 10 %, al menos 15 %, al menos 20 %, al menos 25 %, al menos 30 %, al menos 35 %, al menos el 40 %, al menos el 45 % o al menos el 50 %.
- 10 67. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 65, en donde el método reduce la PAPm en al menos 3 mmHg, 5, 7, 10, 12, 15, 20 o 25 mmHg en el paciente.
68. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 65, en donde el método reduce la PAPm a un valor seleccionado del grupo que consiste en:
- a. menos de 17 mmHg;
 - b. menos de 20 mmHg;
 - 15 c. menos de 25 mmHg; y
 - d. menos de 30 mmHg.
69. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 53, en donde el paciente tiene una presión auricular derecha media (PADm) antes del tratamiento seleccionada del grupo que consiste en:
- 20 a. una PADm de al menos 5 mmHg;
 - b. una PADm de al menos 6 mmHg;
 - c. una PADm de al menos 8 mmHg;
 - d. una PADm de al menos 10 mmHg;
 - e. una PADm de al menos 12 mmHg;
 - 25 f. una PADm de al menos 14 mmHg; y

g. una PADm de al menos 16 mmHg.

70. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 56, en donde el método mejora la presión auricular derecha media (PADm) en el paciente.
- 5 71. El método de la reivindicación 70, en donde la mejora en la PADm es una reducción en la PADm.
72. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 58, en donde el método reduce la PADm en el paciente en al menos 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 % o 50 %.
73. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 58, en donde el método reduce la PADm en al menos 1 mm Hg, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 mm Hg en el paciente.
- 10 74. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 73, en donde el paciente tiene un gasto cardíaco inferior a 4 l/min antes del tratamiento.
75. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 74, en donde el método aumenta el gasto cardíaco en el paciente en al menos 10 %, al menos 15 %, al menos 20 %, al menos 25 %, al menos 30 %, al menos 35 %, al menos el 40 %, al menos el 45 % o al menos el 50 %.
- 15 76. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 74, en donde el método aumenta el gasto cardíaco en el paciente en al menos 0,5 l/min, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5 o 4 l/min en el paciente.
77. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 76, en donde el método aumenta el gasto cardíaco en el paciente hasta al menos 4 l/min.
78. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 77, en donde el paciente tiene un
20 índice cardíaco (IC) inferior a 2,5 l/min/m², 2,0, 1,5 o 1 l/min/m² antes del tratamiento.
79. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 58, en donde el método aumenta el IC en el paciente en al menos 10 %, al menos 15 %, al menos 20 %, al menos 25 %, al menos 30 %, al menos 35 %, al menos el 40 %, al menos el 45 % o al menos el 50 %.
80. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 58, en donde el método aumenta el
25 IC en el paciente en al menos 0,2 l/min/m², 0,4, 0,6, 0,8, 1, 1,2, 1,4, 1,6, 1,8 o 2 l/min/m².
81. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 59, en donde el método aumenta el IC en el paciente hasta al menos 2,5 l/min/m².

82. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 81, en donde el método aumenta la capacidad de ejercicio del paciente.
83. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 81, en donde el paciente tiene un índice de disnea de Borg (BDI) de al menos 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5 o 10 puntos de índice antes del tratamiento.
84. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 83, en donde el método reduce el índice de disnea de Borg (BDI) del paciente.
85. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 84, en donde el método reduce el BDI del paciente en al menos 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5 o 10 puntos de índice.
86. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 85, en donde el paciente tiene una distancia de caminata de 6 minutos (6MWD) inferior a 550 metros, 500, 450, 440, 400, 380, 350, 300, 250, 200 o 150 metros antes del tratamiento.
87. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 85, en donde el método aumenta la 6MWD del paciente en al menos 10 metros, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 300 o 400 metros.
88. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 87, en donde el método previene o reduce la progresión de la Clase Funcional de la hipertensión pulmonar tal como lo reconoce la Organización Mundial de la Salud (OMS).
89. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 88, en donde el método previene o reduce la progresión de la Clase Funcional de la hipertensión pulmonar de la Clase Funcional I a la hipertensión pulmonar de la Clase II, tal como lo reconoce la OMS.
90. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 88, en donde el método previene o reduce la progresión de la Clase Funcional de la hipertensión pulmonar de la Clase Funcional II a la hipertensión pulmonar de la Clase III tal como lo reconoce la OMS.
91. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 88, en donde el método previene o reduce la progresión de la Clase Funcional de la hipertensión pulmonar de la Clase Funcional III a la hipertensión pulmonar de la Clase IV tal como lo reconoce la OMS.

92. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 91, en donde el método promueve o aumenta la regresión de la clase funcional de la hipertensión pulmonar tal como lo reconoce la OMS.
93. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 91, en donde el método promueve o aumenta la regresión de la Clase Funcional de la hipertensión pulmonar de la Clase IV a la hipertensión pulmonar de la Clase III, tal como lo reconoce la OMS.
94. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 91, en donde el método promueve o aumenta la regresión de la Clase Funcional de la hipertensión pulmonar de la Clase III a la hipertensión pulmonar de la Clase II, tal como lo reconoce la OMS.
95. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 91, en donde el método promueve o aumenta la regresión de la Clase Funcional de la hipertensión pulmonar desde la Clase II a la hipertensión pulmonar de la Clase I, tal como lo reconoce la OMS.
96. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 95, en donde el paciente tiene niveles elevados de NT-proBNP en comparación con un paciente sano antes del tratamiento.
97. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 95, en donde el paciente tiene niveles normales de NT-proBNP antes del tratamiento.
98. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 95, en donde el paciente tiene un nivel de NT-proBNP de al menos 100 pg/ml, 150, 200, 300, 400, 500, 1.000, 3.000, 5.000, 10.000, 15.000 o 20.000. pg/ml antes del tratamiento.
99. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 98, en donde el método disminuye los niveles de NT-proBNP en el paciente.
100. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 99, en donde el método disminuye los niveles de NT-proBNP en el paciente en al menos 10 %, al menos 15 %, al menos 20 %, al menos 25 %, al menos 30 %, al menos 35 %, al menos 40 %, al menos 45 %, al menos 50 %, al menos 55 %, al menos 60 %, al menos 65 %, al menos 70 %, al menos 75 % o al menos 80 %.
101. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 100, en donde el método disminuye los niveles de NT-proBNP en el paciente en al menos 30 %.

102. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 101, en donde el método disminuye los niveles de NT-proBNP a niveles normales.
103. El método de la reivindicación 102, en donde el nivel normal de NT-proBNP es <100 pg/ml.
- 5 104. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 103, en donde el paciente tiene niveles elevados de péptido natriurético cerebral (PNC) en comparación con un paciente sano antes del tratamiento.
105. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 103, en donde el paciente tiene niveles normales de PNC antes del tratamiento.
- 10 106. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 105, en donde el paciente tiene un nivel de PNC de al menos 100 pg/ml, 150, 200, 300, 400, 500, 1.000, 3.000, 5.000, 10.000, 15.000 o 20.000 pg/ml antes del tratamiento.
107. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 106, en donde el método disminuye los niveles de PNC en el paciente en al menos 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45
15 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 % u 80 %.
108. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 107, en donde el método disminuye los niveles de PNC a niveles normales (<100 pg/ml).
109. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 108, en donde el paciente tiene un gradiente de presión diastólica (GPD) superior a 7 mmHg antes del tratamiento.
- 20 110. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 108, en donde el paciente tiene un GPD de al menos 710, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 o 50 mmHg antes del tratamiento.
111. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 108 y 110, en donde el método disminuye el GPD en el paciente.
112. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 108, 110 y 111, en donde el método
25 reduce el GPD en el paciente en al menos 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 % o 50 %.
113. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 108, 110 y 111, en donde el método reduce el GPD en el paciente a menos de 7 mmHg.

114. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 113, en donde el método aumenta la calidad de vida del paciente en al menos 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 100 % medido utilizando Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR).
- 5 115. El método de la reivindicación 114, en donde el método disminuye la puntuación de calidad de vida (QoL) del paciente en al menos 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 100 %.
- 10 116. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 115, en donde el paciente tiene fibrosis pulmonar.
117. El método de la reivindicación 116, en donde el método disminuye la fibrosis pulmonar en el paciente.
- 15 118. El método de la reivindicación 116 o 117, en donde el método reduce la fibrosis pulmonar en el paciente en al menos 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 % o 50 %.
119. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 118, en donde el paciente tiene una capacidad de difusión de monóxido de carbono (DL_{CO}) menos del 60 %, 55 %, 50 %, 45 %, 40 %, 35 %, 30 %, 25 % o 20 % antes del tratamiento.
- 20 120. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 119, en donde el método aumenta la DL_{CO} en el paciente.
121. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 120, en donde el método aumenta la DL_{CO} en el paciente en al menos 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 % o 50 %.
- 25 122. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 121, en donde el método aumenta la DL_{CO} a al menos el 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 % o 65 %.
123. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 122, en donde el paciente tiene un coeficiente de transferencia de monóxido de carbono (K_{CO}) menos del 60 % de los valores previstos, menos del 55 % de los valores previstos, menos del 50 % de los valores previstos, menos del 45 % de los valores previstos, menos del 40 % de los valores previstos, menos del

35 % de los valores previstos, menos del 30 % de los valores previstos, menos del 25 % de los valores previstos o menos del 20 % de los valores previstos.

124. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 123, en donde el método aumenta la K_{CO} en el paciente.

5 125. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 124, en donde el método aumenta la K_{CO} en el paciente en al menos 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 % o 50 %.

126. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 125, en donde el método aumenta la K_{CO} a al menos el 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 % o 65 %.

10 127. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 126, en donde el paciente tiene un índice fisiológico compuesto (IFC) superior a 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75 o 80.

128. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 127, en donde el método disminuye el IFC en el paciente.

15 129. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 128, en donde el método disminuye el IFC en el paciente en al menos 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 % o 50 %.

130. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 129, en donde el método reduce el IFC a menos de 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10 o 5.

20 131. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 130, en donde el paciente tiene una saturación de oxígeno arterial inferior al 95 %, 90 %, 85 %, 80 %, 75 %, 70 %, 65 %, 60 %, 55 %, 50 %, 45 %, 40 %, 35 % o 30 % antes del tratamiento.

132. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 131, en donde el método aumenta la saturación de oxígeno arterial en el paciente.

25 133. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 132, en donde el método aumenta la saturación de oxígeno arterial en el paciente en al menos 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 % o 50 %.

134. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 133, en donde el método aumenta la saturación de oxígeno arterial hasta al menos el 85 %, el 90 % o el 95 %.

135. El método de cualquiera de las reivindicaciones 131 a 134, en donde la saturación de oxígeno arterial se mide en reposo.

136. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 130, en donde el paciente tiene una excursión sistólica en el plano anular tricúspide (TAPSE) inferior a 20 mm, 18, 16, 14 o 12 mm antes del tratamiento.

137. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 133, en donde el método aumenta el TAPSE a al menos 20 mm, 22, 24, 26, 28 o 30 mm.

138. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 53, en donde el paciente tiene un volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF₁) antes del tratamiento seleccionado del grupo que consiste en:

- a. mayor al 70 %;
- b. entre 60 % y 69 %;
- c. entre 50 % y 59 %;
- d. entre 35 % y 49 %; y
- e. menos del 35 %.

139. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 138, en donde el método aumenta el VEF₁ en el paciente.

140. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 139, en donde el método aumenta el VEF₁ en el paciente en al menos 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 % o 50 %.

141. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 140, en donde el método aumenta el VEF₁ a al menos el 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % o 95 %.

142. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 141, en donde el paciente tiene una capacidad vital forzada (CVF) antes del tratamiento seleccionada del grupo que consiste en:

- a. mayor al 80 %;
- b. mayor al 70 %;
- c. entre 60 % y 69 %;
- d. entre 50 % y 59 %;

- e. entre 35 % y 49 %; y
- f. menos del 35 %.

143. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 142, en donde el método aumenta la CVF en el paciente.

5 144. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 143, en donde el método aumenta la CVF en el paciente en al menos 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 % o 50 %.

145. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 144, en donde el método aumenta la CVF hasta al menos 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % o 95 %.

10 146. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 145, en donde el método mejora la función ventricular derecha en el paciente.

147. El método de la reivindicación 146, en donde la mejora en la función ventricular derecha se debe a un aumento en el cambio del área fraccional del ventrículo derecho.

15 148. El método de la reivindicación 146, en donde la mejora de la función ventricular derecha se debe a una disminución de la hipertrofia ventricular derecha.

149. El método de la reivindicación 146, en donde la mejora en la función ventricular derecha se debe a un aumento en la fracción de eyección.

20 150. El método de la reivindicación 146, en donde la mejora en la función ventricular derecha se debe a un aumento en el cambio del área fraccional del ventrículo derecho y en la fracción de eyección.

151. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 150, en donde el método disminuye la hipertrofia ventricular derecha en el paciente.

25 152. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 151, en donde el método disminuye la hipertrofia ventricular derecha en el paciente en al menos 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 % o 50 %.

153. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 152, en donde el método disminuye la hipertrofia del músculo liso en el paciente.

154. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 153, en donde el método disminuye la hipertrofia del músculo liso en el paciente en al menos 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 % o 50 %.
- 5 155. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 154, en donde el método reduce el riesgo de muerte.
156. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 155, en donde el método reduce el riesgo de muerte asociado con la hipertensión arterial pulmonar en al menos 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 % o 50 %.
- 10 157. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 156, en donde el método aumenta la supervivencia libre de trasplante en el paciente.
158. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 157, en donde el método aumenta la supervivencia libre de trasplante en el paciente en al menos 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 % o 50 %.
- 15 159. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 158, en donde el método trata una o más comorbilidades de hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar.
160. El método de la reivindicación 159, en donde la o las comorbilidades de hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar se seleccionan del grupo que consiste en hipertensión sistémica, función renal disminuida, diabetes mellitus, hiperlipidemia, obesidad, enfermedad de las arterias coronarias (EAC), apnea obstructiva del sueño, embolia pulmonar, 20 insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular y anemia.
161. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 160, en donde el polipéptido de ActRII comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a la secuencia de aminoácidos correspondiente a los residuos 30 a 110 de SEQ ID 25 NO: 1.
162. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 160, en donde el polipéptido de ActRII comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 2.

163. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 160, en donde el polipéptido de ActRII comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3.
- 5 163. El método de cualquiera de las reivindicaciones 161 a 163, en donde el polipéptido de ActRII es una proteína de fusión que comprende además un dominio Fc de una inmunoglobulina.
164. El método de la reivindicación 163, en donde el dominio Fc de la inmunoglobulina es un dominio Fc de una inmunoglobulina IgG1.
- 10 165. El método de la reivindicación 163 o 164, en donde la proteína de fusión Fc comprende además un dominio enlazador colocado entre el dominio polipeptídico de ActRII y el dominio Fc de la inmunoglobulina.
166. El método de la reivindicación 165, en donde el dominio enlazador se selecciona del grupo que consiste en: TGGG (SEQ ID NO: 20), TGGGG (SEQ ID NO: 18), SGGGG (SEQ ID NO: 19), GGGGS (SEQ ID NO: 22), GGG (SEQ ID NO: 16), GGGG (SEQ ID NO: 17) y SGGG (SEQ ID NO: 21).
- 15 167. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 166, en donde el polipéptido de ActRII comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 23.
- 20 168. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 167, en donde el polipéptido de ActRII comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 41.
- 25 169. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 161, en donde el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a una secuencia de aminoácidos correspondiente a los residuos 30 a 110 de SEQ ID NO: 1, en donde el polipéptido se une a activina y/o GDF11.

170. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 161, en donde el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a una secuencia de aminoácidos correspondiente a los residuos 21 a 135 de SEQ ID NO: 1, en donde el polipéptido se une a activina y/o GDF11.
- 5 171. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 163, en donde el polipéptido está liofilizado.
172. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 171, en donde el polipéptido es soluble.
- 10 173. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 172, en donde el polipéptido se administra mediante inyección subcutánea.
174. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 173, en donde el polipéptido se administra aproximadamente cada 3 semanas.
175. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 173, en donde el polipéptido se administra aproximadamente cada 4 semanas.
- 15 176. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 175, en donde el polipéptido es parte de un complejo proteico homodímero.
177. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 176, en donde el polipéptido está glicosilado.
- 20 178. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 177, en donde el polipéptido tiene un patrón de glicosilación que se puede obtener mediante expresión en una célula de ovario de hámster chino.
179. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 178, en donde el polipéptido de ActRII se une a uno o más ligandos seleccionados del grupo que consiste en: activina A, activina B y GDF11.
- 25 180. El método de la reivindicación 179, en donde el polipéptido de ActRII se une además a uno o más ligandos seleccionados del grupo que consiste en: BMP10, GDF8 y BMP6.

181. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 180, en donde el polipéptido de ActRII se administra a una dosis de 0,1 mg/kg a 2,0 mg/kg.
182. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 181, en donde el polipéptido de ActRII se administra a una dosis de 0,3 mg/kg.
- 5 183. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 182, en donde el polipéptido de ActRII se administra a una dosis de 0,7 mg/kg.
184. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 183, que comprende además administrar al paciente un agente activo adicional y/o una terapia de apoyo.
185. El método de la reivindicación 184, en donde el agente activo adicional y/o la terapia
10 de apoyo se selecciona del grupo que consiste en: betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (inhibidores de ACE), bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARB), agentes diuréticos, inhibidores de lípidos, medicamentos reductores, bloqueadores de endotelina, inhibidores de PDE5 y prostaciclina.
186. El método de la reivindicación 185, en donde el agente activo adicional y/o la terapia
15 de apoyo se selecciona del grupo que consiste en: prostaciclina y derivados de la misma (p. ej., epoprostenol, treprostinil e iloprost); agonistas del receptor de prostaciclina (p. ej., selexipag); antagonistas del receptor de endotelina (p. ej., telina, ambrisentan, macitentan y bosentan); bloqueadores de los canales de calcio (p. ej., amlodipino, diltiazem y nifedipino); anticoagulantes (p. ej., warfarina); digoxina, diuréticos; terapia de oxígeno; septostomía
20 auricular; tromboendarterectomía pulmonar; inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (p. ej., sildenafil y tadalafil); activadores de la guanilato ciclasa soluble (p. ej., cinaciguat y riociguat); inhibidores de ASK-1 (p. ej., CIIA; SCH79797; GS-4997; MSC2032964A; 3H-nafto[1,2,3-de]quinilina-2,7-dionas, NQDI-1; 2-tioxotiazolidinas, 5-bromo-3-(4-oxo-2-tioxotiazolidina-5-iliden)-1,3-dihidro-indol-2-ona); antagonistas de NF-κB (p. ej., dh404, epóxido de CDDO; 2,2-
25 difluoropropionamida; imidazol C28 (CDDO-Im); ácido 2-ciano-3,12-dioxoolean-1,9-dien-28-oico (CDDO); ácido 3-acetiloleanólico; ácido 3-trifluoroacetiloleanólico; 28-metil-3-acetiloleanano; 28-metil-3-trifluoroacetiloleanano; ácido 28-metiloioleanólico; SZC014; SCZ015; SZC017; derivados PEGilados de ácido oleanólico; ácido 3-O-(beta-D-glucopiranosil)oleanólico; ácido 3-O-[beta-D-glucopiranosil-(1-->3)-beta-D-
30 glucopiranosil]oleanólico; ácido 3-O-[beta-D-glucopiranosil-(1-->2)-beta-D-

glucopiranosil]oleanólico; éster de 28-O-beta-D-glucopiranosilo de ácido 3-O-[beta-D-glucopiranosil-(1-->3)-beta-D-glucopiranosil]oleanólico; éster de 28-O-beta-D-glucopiranosilo de ácido 3-O-[beta-D-glucopiranosil-(1-->2)-beta-D-glucopiranosil]oleanólico; ácido 3-O-[a-L-ramnopiranosil-(1-->3)-beta-D-glucuronopiranosil]oleanólico; 28-O-beta-D-glucopiranosilo de ácido 3-O-[alfa-L-ramnopiranosil-(1-->3)-beta-D-glucuronopiranosil]oleanólico; ácido 28-O-β-D-glucopiranosil-oleanólico; ácido 3-O-β-D-glucopiranosil (1→3)-β-D-glucopiranosidurónico (CS1); ácido oleanólico; ácido 3-O-β-D-glucopiranosil (1→3)-β-D-glucopiranosidurónico (CS2); 3,11-dioxolean-12-en-28-olato de metilo (DIOXOL); ZCVI₄-2; 3-dehidroxi-1,2,5-oxadiazolo[3',4':2,3]oleanolato de bencilo); un dispositivo de asistencia ventricular izquierda (DAVI), oxigenoterapia y trasplante de pulmón y/o corazón.

187. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 183, en donde el paciente ha sido tratado con uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en: inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5, estimuladores de la guanilato ciclasa soluble, agonistas del receptor de prostaciclina y antagonistas del receptor de endotelina.

188. El método de la reivindicación 187, en donde uno o más agentes se seleccionan del grupo que consiste en: bosentan, sildenafil, beraprost, macitentan, selexipag, epoprostenol, treprostinil, iloprost, ambrisentan y tadalafil.

189. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 188, en donde el método comprende además la administración de uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en: inhibidores de fosfodiesterasa tipo 5, estimuladores de guanilato ciclasa soluble, agonistas del receptor de prostaciclina y antagonistas del receptor de endotelina.

190. El método de la reivindicación 189, en donde el o los agentes se seleccionan del grupo que consiste en: bosentan, sildenafil, beraprost, macitentan, selexipag, epoprostenol, treprostinil, iloprost, ambrisentan y tadalafil.

191. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 190, en donde el paciente ha sido tratado con uno o más vasodilatadores antes de la administración del polipéptido.

192. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 191, en donde el método comprende además la administración de uno o más vasodilatadores.

193. El método de la reivindicación 191 o 192, en donde el o los vasodilatadores se seleccionan del grupo que consiste en prostaciclina, epoprostenol y sildenafil.

194. El método de la reivindicación 193, en donde el vasodilatador es prostaciclina.

195. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 194, en donde el paciente ha estado
5 recibiendo una o más terapias para la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar.

196. El método de la reivindicación 195, en donde la o las terapias para la hipertensión pulmonar asociada con la enfermedad pulmonar se selecciona del grupo que consiste en: treprostinil, pirfenidona, nintedanib, prostaciclina y derivados de los mismos (p. ej.,
10 epoprostenol, treprostinil e iloprost); agonistas del receptor de prostaciclina (p. ej., selexipag); antagonistas del receptor de endotelina (p. ej., telina, ambrisentan, macitentan y bosentan); bloqueadores de los canales de calcio (p. ej., amlodipino, diltiazem y nifedipino; anticoagulantes (p. ej., warfarina); digoxina, diuréticos; terapia de oxígeno; septostomía auricular; tromboendarterectomía pulmonar; inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (p. ej.,
15 sildenafil y tadalafil); activadores de la guanilato ciclasa soluble (p. ej., cinaciguat y riociguat); inhibidores de ASK-1 (p. ej., CIIA; SCH79797; GS-4997; MSC2032964A; 3H-nafto[1,2,3-de]quinilina-2,7-dionas, NQDI-1; 2-tioxotiazolidinas, 5-bromo-3-(4-oxo-2-tioxo-tiazolidina-5-iliden)-1,3-dihidro-indol-2-ona); antagonistas de NF-κB (p. ej., dh404, epóxido de CDDO; 2,2-difluoropropionamida; imidazol C28 (CDDO-Im); ácido 2-ciano-3,12-dioxoolean-1,9-
20 dien-28-oico (CDDO); ácido 3-acetiloleanólico; ácido 3-trifluoroacetiloleanólico; 28-metil-3-acetiloleanano; 28-metil-3-trifluoroacetiloleanano; ácido 28-metiloxioleanólico; SZC014; SCZ015; SZC017; derivados PEGilados de ácido oleanólico; ácido 3-O-(beta-D-glucopiranosil)oleanólico; ácido 3-O-[beta-D-glucopiranosil-(1-->3)-beta-D-glucopiranosil]oleanólico; ácido 3-O-[beta-D-glucopiranosil-(1-->2)-beta-D-glucopiranosil]oleanólico; éster de 28-O-beta-D-glucopiranosilo de ácido 3-O-[beta-D-glucopiranosil-(1-->3)-beta-D-glucopiranosil]oleanólico; éster de 28-O-beta-D-glucopiranosilo de ácido 3-O-[beta-D-glucopiranosil-(1-->2)-beta-D-glucopiranosil]oleanólico; ácido 3-O-[a-L-ramnopiranosil-(1-->3)-beta-D-glucuronopiranosil]oleanólico; éster 28-O-beta-D-glucopiranosilo del ácido 3-O-[alfa-L-ramnopiranosil-(1-->3)-beta-D-glucuronopiranosil]oleanólico; ácido 28-O-β-D-glucopiranosil-oleanólico; ácido 3-O-β-D-glucopiranosil (1→3)-β-D-glucopiranosidurónico (CS1); ácido oleanólico; ácido 3-O-β-D-glucopiranosil (1→3)-β-D-glucopiranosidurónico

(CS2); 3,11-dioxoolean-12-en-28-olato de metilo (DIOXOL); ZC_{VI}4-2; 3-dehidroxi-1,2,5-oxadiazolo[3',4':2,3]oleanolato de bencilo); un dispositivo de asistencia ventricular izquierda (DAVI), oxigenoterapia y trasplante de pulmón y/o corazón.

5 197. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 196, en donde el polipéptido de ActRII se administra al paciente aproximadamente cada semana, aproximadamente cada dos semanas, aproximadamente cada tres semanas o aproximadamente cada cuatro semanas.

198. El método de la reivindicación 197, en donde el polipéptido de ActRII se administra al paciente aproximadamente cada tres semanas.