(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 370 071**

(51) Int. Cl.:
G01N 33/68 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **07846321 .3**
(96) Fecha de presentación: **11.11.2007**
(97) Número de publicación de la solicitud: **2089718**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **19.08.2009**

(54) Título: **DIAGNÓSTICO Y ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO DE INFECCIONES Y ENFERMEDADES CRÓNICAS DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS Y LOS PULMONES POR MEDIO DE PROVASOPRESINA, EN PARTICULAR COPEPTINA O NEUROFISINA II.**

(30) Prioridad:
12.11.2006 DE 102006053442

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
12.12.2011

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
12.12.2011

(73) Titular/es:
B.R.A.H.M.S. Gmbh
NEUENDORFSTRASSE 25
16761 HENNIGSDORF, DE

(72) Inventor/es:
BERGMANN, Andreas;
MORGENTHALER, Nils;
PAPASSOTIRIOU, Jana;
STRUCK, Joachim y
MÜLLER, Beat

(74) Agente: **Curell Aguilá, Marcelino**

ES 2 370 071 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

Diagnóstico y estratificación del riesgo de infecciones y enfermedades crónicas de las vías respiratorias y los pulmones por medio de provasopresina, en particular copeptina o neurofisina II.

La presente invención se refiere a un procedimiento para el diagnóstico y/o la estratificación del riesgo de infecciones o enfermedades crónicas de las vías respiratorias y los pulmones, en particular, las infecciones de las vías respiratorias inferiores (IVRI) y EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), en el que se realiza una determinación de la provasopresina (proAVP) o de fragmentos y péptidos parciales de la misma, en particular copeptina o neurofisina II. Además, la invención se refiere a combinaciones de biomarcadores adecuadas para este propósito para el diagnóstico *in vitro*.

La aplicación de un tratamiento adecuado requiere un diagnóstico y una diferenciación precoces de las infecciones o las enfermedades crónicas de las vías respiratorias y los pulmones ya en el servicio de urgencias, en relación con la necesidad de tomar decisiones clínicas. Debido a los síntomas inespecíficos (disnea), en las infecciones o enfermedades crónicas de las vías respiratorias y los pulmones es fundamental, tanto la diferenciación y distinción de otras enfermedades, como también la identificación de la infección o la enfermedad crónica concreta de las vías respiratorias y los pulmones.

La copeptina (también denominada proAVP C-terminal) se describe en el documento WO 2006/018315 (BRAHMS AG) como biomarcador para el diagnóstico *in vitro* de enfermedades cardíacas y de las disfunciones pulmonares correspondientes ("trastornos pulmonares"). Un ensayo de copeptina para este propósito se da a conocer en Morgenthaler *et al.* (Nils G. Morgenthaler, Joachim Struck, Christine Alonso y Andreas Bergmann, Assay for the Measurement of Copeptin, a Stable Peptide Derived from the Precursor of Vasopressin, Clinical Chemistry 52: 112-119, 2006).

En el estado de la técnica, se describe la determinación de procalcitonina (PCT) con el fin de investigar la distinción de una septicemia bacteriana (valor umbral > 0,5 ng/ml) de otras causas de enfermedad (EP0656121). La PCT se describe también en la bibliografía en relación con las neumonías, en lo que a las investigaciones con respecto al diagnóstico se refiere sobre todo a la discriminación de los distintos tipos de gérmenes en una neumonía ya diagnosticada (Prat C, Domínguez J, Andreo F, Blanco S, Pallares A, Cuchillo F, Ramil C, Ruiz-Manzano J, Ausina V, Procalcitonin and neopterin correlation with aetiology and severity of pneumonia, J Infect 52(3) (2006): págs. 169-177 y Masiá M, Gutiérrez F, Shum C, Padilla S, Navarro JC, Flores E, Hernández I, Chest 128(4) (2005): págs. 2223-2239; Boussekey N, Leroy O, Georges H, Devos P, d'Escrivan T, Guery B, Diagnostic and prognostic values of admission procalcitonin levels in community-adquired pneumonia in an intensive care unit, Infection 33(4) (2005): págs. 257-63). En un trabajo de Zhou *et al*. (Zhou CD *et al*. Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue, junio de 2006 18(6), 370-2), se presenta PCT como marcador de diagnóstico para el diagnóstico precoz de una neumonía asociada al respirador en una unidad de cuidados intensivos. La PCT se describe asimismo como marcador de pronóstico en neumonías (Prat *et al.* 2006 (cita anterior) y Masiá M *et al*. 2005 (cita anterior), Boussekey N *et al*. 2005 (cita anterior), Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Stolz D, Müller C, Bingisser R, Harbarth S, Tamm M, Struck J, Bergmann A, Müller B, Pro-adrenomedullin to predict severity and outcome in community-adquired pneumonia, Crit Care 10(3) (2006): pág. R96). Además, existen investigaciones en las que se ha demostrado que, en pacientes en los que se sospechan que padecen infecciones de las vías respiratorias inferiores (incluidas neumonías), pueden detectarse infecciones de importancia clínica (entre ellas, asimismo neumonías bacterianas) que requieren tratamiento antibiótico con la ayuda de PCT, para una concentración umbral > 0,1 ng/ml o bien > 0,25 ng/ml (Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Müller C, Miedinger D, Huber PR, Zimmerli W, Harbarth S, Tamm M, Müller B, Procalcitonin Guidance of Antibiotic Therapy in Community-adquired Pneumonia: A Randomized Trial, Am J Respir Crit Care Med 174(1) (2006): págs. 84-93 y Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, Müller B, Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial, Lancet 21; 363 (9409) (2004): págs. 600-607; Stolz D, Christ-Crain M, Gencay MM, Bingisser R, Huber Pr, Müller B, Tamm M, Diagnostic value of signs, symptoms and laboratory values in lower respiratory tract infection, Swiss Med Wkly 8: 136 (27-28) (2006): págs. 434-440).

Sin embargo, no se ha descrito ninguna combinación de marcadores de copeptina y procalcitonina.

Se conocen determinados estudios clínicos sobre la EPOC (Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Roman Sánchez P *et al.,* Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2005; 60: 925-931; Antonelli Incalzi R, Fuso L, De Rosa M *et al*., Comorbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 1997; 10: 2794-2800; Yohannes AM, Baldwin RC, Connolly MJ, Predictors o 1-year mortality in patients discharged from hospital following acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Age Ageing 2005; 34: 491-496; Almagro P, Barreiro B, Ochoa de Echaguen A *et al*., Risk factors for hospital readmission in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Respiration 2006; 73: 311-317).

Sin embargo, en los procedimientos de diagnóstico conocidos que utilizan los marcadores disponibles hasta el momento es desventajoso que no se logre una detección temprana y total de los pacientes de riesgo y, por lo tanto,

la estratificación del riesgo es insuficiente. Por consiguiente, un objetivo básico de la invención consiste en el desarrollo de un procedimiento de estratificación del riesgo para el diagnóstico y/o la estratificación del riesgo de infecciones o enfermedades crónicas de las vías respiratorias y los pulmones, que permita una mejor detección de los pacientes de riesgo. Además, es desventajoso que en el estado de la técnica la mayoría de las veces no se consiga una sensibilidad y/o una especificidad suficientes de los marcadores.
Por lo tanto, otro objetivo consiste en proporcionar un procedimiento para el diagnóstico y/o la estratificación del riesgo de infecciones o enfermedades crónicas de las vías respiratorias y los pulmones, en el que al menos un marcador o una combinación de marcadores presente una sensibilidad y una especificidad suficientes.

Por lo tanto, un objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento para el diagnóstico y/o la estratificación del riesgo de infecciones o enfermedades crónicas de las vías respiratorias y los pulmones.

El objetivo se alcanza mediante un procedimiento para el diagnóstico y/o la estratificación del riesgo de infecciones o enfermedades crónicas de las vías respiratorias y los pulmones, en el que se realiza una determinación de la provasopresina (proAVP) o de fragmentos y péptidos parciales de la misma, en particular la copeptina o la neurofisina II (a continuación, el procedimiento según la invención).

De manera sorprendente, la provasopresina (proAVP) o los fragmentos y los péptidos parciales de la misma, preferentemente la copeptina o la neurofisina II, presentan una sensibilidad y una especificidad altas para el diagnóstico de infecciones o enfermedades crónicas de las vías respiratorias y los pulmones.

En el contexto de la presente invención, por “infecciones de los pulmones y las vías respiratorias” se entienden, en particular, las infecciones causadas por bacterias, virus, hongos o parásitos, por ejemplo, indicaciones tales como infecciones de las vías respiratorias inferiores (IVRI), bronquitis, neumonía, sarcoidosis, bronquiectasias y edema pulmonar no cardíaco.

Además, según la invención se prefieren las infecciones de las vías respiratorias inferiores (IVRI), bronquitis, bronquitis pútrida y neumonía. Se prefieren muy especialmente la neumonía, en particular la neumonía comunitaria (NAC: neumonía adquirida en la comunidad) y las infecciones de las vías respiratorias inferiores (IVRI).

En el contexto de la presente invención, por neumonía se entiende una enfermedad aguda o crónica del tejido pulmonar, cuya infección está causada por bacterias, virus u hongos, parásitos, raramente también tóxicamente por inhalación de sustancias venenosas o inmunológicas. Para el médico, la neumonía es un conjunto de distintos síntomas (fiebre o hipotermia, escalofríos, tos, dolor torácico pleurítico, aumento de la producción de esputo, aumento de la frecuencia respiratoria, hipofonesis, respiración bronquial, crepitaciones, roce pleural) en combinación con al menos una infiltración detectable en la radiografía de tórax (Harrisons Innere Medizin, editado por Manfred Dietel, Norbert Suttorp y Martin Zeitz, ABW Wissenschaftsverlag 2005).

En el contexto de la presente invención, por “enfermedades crónicas de los pulmones y las vías respiratorias” se entienden indicaciones tales como las enfermedades pulmonares y las fibrosis pulmonares intersticiales, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), en particular las exacerbaciones infecciosas de la EPOC, el asma bronquial, en particular las exacerbaciones infecciosas del asma bronquial y el carcinoma bronquial. Se prefiere muy especialmente la EPOC, en particular las exacerbaciones infecciosas de la EPOC.

Según la invención, la EPOC designa un grupo de enfermedades crónicas, caracterizadas por tos, aumento de la expectoración y disnea de esfuerzo. En primer lugar, cabe mencionarse la bronquitis obstructiva crónica y el enfisema pulmonar. Ambos cuadros clínicos se caracterizan por causar dificultades, sobre todo, en la expiración. Además, una denominación popular del principal síntoma de la EPOC es “tos del fumador”. La invención es especialmente ventajosa en caso de exacerbaciones agudas.

La expresión “estratificación del riesgo” comprende según la invención la identificación de los pacientes, en particular pacientes de urgencias y pacientes de riesgo, con los peores pronósticos, para un diagnóstico y una terapia o tratamiento más intensivos de las infecciones o enfermedades crónicas de las vías respiratorias y los pulmones, con el fin de permitir una evolución lo más favorable posible. Una estratificación del riesgo según la invención permite a continuación un procedimiento de tratamiento eficaz que, en caso de infecciones o enfermedades crónicas de las vías respiratorias y los pulmones, tiene lugar con medicamentos, en particular antibióticos.

Por lo tanto, la presente invención se refiere asimismo a la identificación de los pacientes con un riesgo elevado y/o un pronóstico desfavorable de infecciones o enfermedades crónicas de las vías respiratorias y los pulmones, concretamente en pacientes sintomáticos y/o asintomáticos, en particular en pacientes de urgencias.

Por medio del procedimiento según la invención puede realizarse una estratificación segura de manera especialmente ventajosa, en particular en casos de urgencia y/o de medicina de cuidados intensivos. Por lo tanto, el procedimiento según la invención permite la toma de decisiones clínicas que conducen a un éxito rápido del tratamiento y a la prevención de muertes. Según la invención, una decisión clínica de este tipo comprende asimismo la hospitalización del paciente.

Por lo tanto, la presente invención se refiere asimismo a un procedimiento para el diagnóstico y/o la estratificación del riesgo de infecciones o enfermedades crónicas de las vías respiratorias y los pulmones para la toma de decisiones clínicas como el tratamiento y la terapia posteriores por medio de medicamentos, en particular antibióticos, preferentemente en la medicina de cuidados intensivos o la medicina de urgencias, en las que el tiempo es crítico.

Por lo tanto, en otra forma de realización preferida, el procedimiento según la invención se refiere al control del tratamiento de las infecciones o enfermedades crónicas de las vías respiratorias y los pulmones.

En otra forma de realización preferida del procedimiento según la invención se realiza el diagnóstico y/o la estratificación del riesgo para el pronóstico, para la detección precoz y la detección por diagnóstico diferencial, para la evaluación de la gravedad y para la evaluación de la evolución paralela al tratamiento.

En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a un procedimiento para el diagnóstico *in vitro* y/o la estratificación del riesgo de infecciones o enfermedades crónicas de las vías respiratorias y los pulmones, en el que se lleva a cabo una determinación del marcador provasopresina (proAVP) o de fragmentos y péptidos parciales del mismo, en particular copeptina o neurofisina II, en un paciente sometido a examen. Sin embargo, se prefiere especialmente copeptina o un fragmento o una secuencia parcial de la misma. En particular, la copeptina muestra una elevada estabilidad en suero y plasma, ventajosa para el diagnóstico *in vitro* (Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C *et al*., Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. Clin Chem 2006; 52: 112-119).

Además, la invención se refiere a un procedimiento para el diagnóstico y/o la estratificación del riesgo de infecciones o enfermedades crónicas de las vías respiratorias y los pulmones o a un procedimiento para el diagnóstico *in vitro* para el diagnóstico precoz o diferencial o el pronóstico de infecciones o enfermedades crónicas de las vías respiratorias o de los pulmones según una de las formas de realización anteriores, en que, después de la aparición de los síntomas, un valor umbral (*cut-off*) en el intervalo comprendido entre 6 y 20 pmol/l del marcador provasopresina (proAVP) o de fragmentos y péptidos parciales del mismo, en particular copeptina o neurofisina II, es significativo (específico) para el diagnóstico y/o la estratificación del riesgo. Se prefiere además un valor umbral (*cut-off*) comprendido entre 6 y 10 pmol/l, en particular de 9 pmol/l, preferentemente hasta dos horas después de la aparición de los síntomas.

Además, la invención se refiere a un procedimiento para el diagnóstico y/o la estratificación del riesgo de infecciones o enfermedades crónicas de las vías respiratorias y los pulmones o a un procedimiento para el diagnóstico precoz o diferencial o el pronóstico de infecciones o enfermedades crónicas de las vías respiratorias y los pulmones según una de las formas de realización anteriores, en que, después de la aparición de los síntomas, un valor umbral (*cut-off*) en el intervalo comprendido entre 10 y 50 pmol/l del marcador provasopresina (proAVP) o de fragmentos y péptidos parciales del mismo, en particular copeptina o neurofisina II, es significativo (específico) para el pronóstico y/o la estratificación del riesgo. Se prefiere además un valor umbral (*cut-off*) comprendido entre 10 y 40 pmol/l.

Sobre esta base, estos procedimientos según la invención son ventajosamente sensibles.

En una forma de realización del procedimiento según la invención, se extrae un fluido corporal del paciente sometido a examen, en particular sangre, opcionalmente sangre completa o suero o plasma obtenible y el diagnóstico se realiza *in vitro*/*ex vivo*, es decir, fuera del cuerpo humano o animal. Debido a la determinación del marcador provasopresina (proAVP). Debido a la determinación del marcador provasopresina (proAVP) o de fragmentos y péptidos parciales del mismo, en particular copeptina o neurofisina II, se consigue una elevada sensibilidad y especificidad para infecciones o enfermedades crónicas de las vías respiratorias y los pulmones y el diagnóstico o la estratificación del riesgo pueden realizarse mediante la cantidad presente en al menos una muestra del paciente. Sin embargo, se prefiere muy especialmente el marcador copeptina (fragmento estable de proAVP o preprovasopresina) o un fragmento o una secuencia parcial del mismo.

En el contexto de la presente invención, por “provasopresina” se entiende una proteína o polipéptido humano que puede obtenerse a partir de preprovasopresina y que comprende los aminoácidos 29-164 de la preprovasopresina (véase, asimismo el documento WO2006/018315 y la figura 1) y los fragmentos o péptidos parciales que pueden obtenerse de la misma, en particular copeptina (fragmento: AA 126-164 (39 AA: SEQ: ASDRSNATQL DGPAGALLLR LVQLAGAPEP FEPAQPDAY)) o neurofisina II (fragmento: AA 32-124 de la preprovasopresina (93 AA: SEQ: AMSDLELRQC LPCGPGGKGR CFGPSICCAD ELGCFVGTAE ALRCQEENYL PSPCQSGQKA CGSGGRCAAF GVCCNDESCV TEPECREGFH RRA)). Además, estos polipéptidos según la invención pueden presentar modificaciones postraduccionales, tales como glicosilación, lipidación o derivatizaciones.

En otra forma de realización, la determinación de la provasopresina (proAVP) o de fragmentos y péptidos parciales de la misma, en particular copeptina y neurofisina II, puede tener lugar junto con la de otros marcadores, en concreto preferentemente con los que de por sí indican infecciones o enfermedades crónicas de las vías respiratorias y los pulmones.

Por lo tanto, la presente invención se refiere a una forma de realización del procedimiento según la invención, en la que la determinación en un paciente sometido a examen se realiza junto con la de al menos otro marcador, seleccionado de entre el grupo constituido por los marcadores de inflamación.

Según la presente invención, el marcador de inflamación puede seleccionarse de entre al menos un marcador del grupo de la proteína C reactiva (CRP), citocinas, tales como por ejemplo, TNF α, interleucinas, tales como por ejemplo, IL-6, procalcitonina (1-116, 3-116) y moléculas de adhesión, tales como VACM o ICAM.

En una forma de realización especialmente preferida, la invención se refiere a una combinación ventajosa de biomarcadores, en concreto de provasopresina (proAVP) o de fragmentos y péptidos parciales de la misma, en particular copeptina o neurofisina II, con procalcitonina (1-116, 3-116) y/o el grupo de la proteína C reactiva (CRP).

Por lo tanto, la presente invención se refiere a un procedimiento para el diagnóstico *in vitro* y/o la estratificación del riesgo de infecciones o enfermedades crónicas de las vías respiratorias y los pulmones, en el que se realiza una determinación del marcador provasopresina (proAVP) o de fragmentos y péptidos parciales del mismo, en particular copeptina o neurofisina II, en combinación con procalcitonina (1-116, 3-116) o, respectivamente, una secuencia parcial de estas, en el paciente sometido a examen. De nuevo, se prefiere especialmente una combinación de neurofisina II, copeptina y procalcitonina, en particular de copeptina y procalcitonina. De manera especialmente ventajosa, estas combinaciones de biomarcadores mencionadas presentan sinergías que conducen a una especificidad y una sensibilidad mejoradas para el diagnóstico.

En el contexto de la presente invención, por “procalcitonina” se entiende una proteína o polipéptido humano con una secuencia de aminoácidos de 1-116 AA o 2-116 AA (PCT 2-116) o 3-116 AA (PCT 3-116), como se describen en los documentos EP0656121 y EP1121600 del solicitante, así como en el documento DE10027954A1. Además, la procalcitonina según la invención puede presentar modificaciones postraduccionales tales como glicosilación, lipidación o derivatizaciones. Además, están comprendidas asimismo secuencias parciales o fragmentos de la procalcitonina.

En otra forma de realización de la invención, el procedimiento según la invención puede realizarse en el contexto de un diagnóstico *in vitro* por medio de determinaciones paralelas o simultáneas de los marcadores (p. ej., placas de microvaloración con 96 y más pocillos), realizándose las determinaciones al menos en una muestra del paciente.

Además, el procedimiento según la invención y sus determinaciones pueden realizarse en un dispositivo de diagnóstico mediante un sistema automático de análisis, en particular por medio de un sistema Kryptor (http://www.kryptor.net/).

En otra forma de realización, el procedimiento según la invención y sus determinaciones pueden realizarse por medio de una prueba rápida (p. ej. prueba de flujo lateral (*lateral-flow Test*)), ya sea como determinación de parámetros únicos o múltiples. En una forma de realización especialmente preferida, se trata de una prueba automática o de un dispositivo adecuado para el diagnóstico de urgencia.

Además, la invención se refiere a la utilización de prevasopresina (proAVP) o de fragmentos y péptidos parciales de la misma, en particular copeptina o neurofisina II, en un procedimiento destinado al diagnóstico *in vitro* y/o la estratificación del riesgo de infecciones o enfermedades crónicas de las vías respiratorias y los pulmones y/o para el diagnóstico *in vitro* para el diagnóstico precoz o diferencial o el pronóstico de infecciones o enfermedades crónicas de las vías respiratorias y los pulmones.

En una forma de realización especial, la invención se refiere a la utilización de provasopresina (proAVP) o de fragmentos y péptidos parciales de la misma, en particular copeptina o neurofisina II, en combinación con procalcitonina (1-116, 3-116) o, respectivamente, una secuencia parcial de las mismas, para el diagnóstico y/o la estratificación del riesgo de infecciones o enfermedades crónicas de las vías respiratorias y los pulmones.

Dado el caso, la utilización según la invención puede tener lugar con al menos otro marcador adecuado (los denominados “panel” o “clusters”).

Otro objetivo adicional es la utilización de un dispositivo de diagnóstico adecuado para la realización del procedimiento según la invención.

En el contexto de la presente invención, por un dispositivo de diagnóstico de este tipo se entiende, en particular, una matriz o un ensayo (p. ej., inmunoensayo, ELISA, etc.), en el sentido más amplio, un dispositivo para poner en práctica el procedimiento según la invención.

La presente invención se refiere además a la utilización de un kit para el diagnóstico y/o la estratificación del riesgo de infecciones o enfermedades crónicas de las vías respiratorias y los pulmones que contiene reactivos de detección para la determinación de la provasopresina (proAVP) o de fragmentos y péptidos parciales de la misma, en particular

copeptina o neurofisina II, dado el caso los otros marcadores mencionados anteriormente. Estos reactivos de detección comprenden, por ejemplo, anticuerpos, etc.

Los siguientes ejemplos y figuras sirven como explicación más detallada de la invención, pero sin limitar la invención a estos ejemplos y figuras.

Ejemplos y figuras:

Ejemplo 1

Se tomó una muestra de sangre durante el examen inicial de pacientes que se presentaron en el servicio de urgencias de un hospital con disnea como síntoma principal. Número de voluntarios: 167

Obtención de muestras, análisis de biomarcadores:

Las extracciones de sangre se llevaron a cabo mediante tubos estándar para suero Monovette. Después de un tiempo de coagulación de 20-40 min, se realizó una centrifugación durante 15 min a 2.000 g y la separación del suero a continuación tuvo lugar por decantación. Las muestras de suero se almacenaron a -20°C hasta su utilización posterior.

El ensayo de copeptina se realizó según Morgenthaler *et al*. (Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C *et al*., Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. Clin Chem 2006; 52: 112-119). Límite de detección: 1,7 pmol/l

EPOC con empeoramiento agudo (suceso):

Pudo demostrarse que los valores de copeptina, CRP y procalcitonina aumentan significativamente después de 14 días o de seis meses.

Se investigaron los valores de copeptina de 167 pacientes (edad (media) 70 años). Los pacientes llegaron al servicio de urgencias con una exacerbación aguda de una EPOC padecida. Los pacientes se examinaron clínicamente en cuanto a su actividad pulmonar en el momento del ingreso, a los 14 días y después de seis meses. La tabla 1 ofrece un resumen de los parámetros clínicos de los pacientes en el momento del ingreso en el servicio de urgencias.

Tabla 1: parámetros clínicos en el momento del ingreso de 167 pacientes con exacerbación aguda de una EPOC

Parámetro	n = 167
Sexo (M/F) (%)	75/92 (44,9/55,1)
Edad en años (de hasta)	70 (42-91)
Paquetes de tabaco consumidos/año	45 (30-60)
Duración media de la EPOC en meses (SD)	127 (86)
Duración de la exacerbación en días	4 (3-7)
Tos (%)	142 (85)
Aumento de la producción de esputo (%)	113 (67,7)
Esputo coloreado (%)	95 (56,9)
Disnea (%)	155 (92,8)
Fiebre (%)	68 (40,7)
Comorbilidad (%) cardiopatía tumor diabetes sacarina	 76 (45,5) 24 (14,4) 19 (11,4)
Gravedad de la EPOC – estadio GOLD (%)	
I II III IV	10 (6,0) 35 (21,0) 74 (44,3) 48 (28,7)
VEF1 en litros (SD)	0,892 (0,397)
VEF1 % esperado (%)	39,9 (16,9)
PaO_2 mm Hg	62,9 (15,7)
$PaCO_2$ mm Hg	43,8 (11,0)
Leucocitos x 10^9/l (SD)	11,27 (4,7)

En un análisis multivariante (p = 0,006, análisis de regresión de Cox), el valor medido de copeptina fue un factor de pronóstico de una evolución clínica desfavorable, independientemente de la edad, la comorbilidad existente, una hipoxemia o una actividad pulmonar reducida. Una terapia satisfactoria a largo plazo solamente pudo lograrse en el 44 por ciento del los pacientes con valores de copeptina ≥ 40 pmol/l en el momento del ingreso. Por el contrario, este fue posible en el 82 por ciento de los pacientes con valores de copeptina < 40 pmol/l (p < 0,0001).

De aquí, se deduce que la copeptina constituye un marcador de pronóstico para una evolución clínica desfavorable en pacientes con EPOC (y otras enfermedades pulmonares). La copeptina podría identificar precozmente a los pacientes con necesidad de un tratamiento especialmente intensivo de la enfermedad pulmonar que padezcan. La tabla 2, así como las figuras 2 y 3 explican la cuestión en detalle.

Tabla 2: Comparación del resultado clínico de pacientes con niveles de copeptina < 40 pmol/l y ≥ 40 pmol/l en el momento del ingreso

	Copeptina < 40 pmol/l n = 140	Copeptina ≥ 40 pmol/l n = 27	valor p
Duración de la hospitalización < 24 horas % (n)	26,4% (37)	3,7% (1)	0,010
Duración de la hospitalización en días (IIC)	8,5 (1-15)	14 (8-18)	0,002
Necesidad de cuidados intensivos % (n)	6,4% (9)	25,9% (7)	0,002
Duración de los cuidados intensivos en días (IIC)	2 (1,5-4,5)	5 (3-5)	0,097
Índice de hospitalización en seis meses	0,17 ± 0,4	0,55 ± 0,74	0,005
Tiempo medio hasta el fracaso clínico	163 ± 45	111 ± 73	<< 0,001
Fracaso clínico a largo plazo % (n)	17,9% (25)	55,6% (15)	<< 0,001
Muerte durante la hospitalización % (n)	1,4% (2)	11,1% (3)	0,007
Muerte en un plazo de seis meses % (n)	5% (7)	25,9% (7)	<< 0,001

Figuras:

La figura 1 muestra la secuencia de aminoácidos de preprovasopresina.

La figura 2 muestra la relación entre los tiempos de estancia en el hospital de pacientes con neumonía/NAC y el valor de la copeptina en plasma medido en el momento del ingreso. Esto se muestra como la probabilidad de recibir el alta en función del tiempo. Los pacientes con valores de copeptina < 40 pmol/l en el momento del ingreso tuvieron una estancia hospitalaria de duración significativamente inferior en comparación con los pacientes con valores de copeptina > 40 pmol/l.

Número de pacientes en los días indicados (d):

Copeptina < 40 pmol/l:

n = 140 (0 d) 88 (5 d) 54 (10 d) 28 (15 d) 12 (20 d) 1 (25 d) 1 (30 d) 0 (35 d)

Copeptina ≥ 40 pmol/l:

n = 27 (0 d) 23 (5 d) 18 (10 d) 12 (15 d) 5 (20 d)4 (25 d) 1 (30 d) 0 (35 d)

La figura 3 muestra la relación entre la frecuencia de complicaciones (muerte, nueva estancia hospitalaria después del alta) y el valor de copeptina en el plasma en el momento del ingreso. Esto se muestra como el periodo sin sucesos. Un suceso se define como la muerte o una nueva estancia hospitalaria después del alta inicial. Los pacientes con valores de copeptina < 40 pmol/l en el momento del ingreso presentaron este suceso de manera significativamente menos frecuente que los pacientes con valores de copeptina > 40 pmol/l.
Número de pacientes en los días indicados (d):

Copeptina < 40 pmol/l:

n = 140 (0 d) 133 (30 d) 129 (60 d) 126 (90 d) 123 (120 d) 120 (150 d) 115 (180 d)

Copeptina > 40 pmol/l:

n = 27 (0 d) 21 (30 d) 16 (60 d) 16 (90 d) 15 (120 d) 13 (150 d) 12 (180 d)

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento *in vitro* para el diagnóstico y/o la estratificación del riesgo de infecciones o enfermedades crónicas de las vías respiratorias y los pulmones seleccionadas de entre el grupo constituido por: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), exacerbaciones infecciosas de la EPOC, asma bronquial, exacerbaciones infecciosas del asma bronquial, bronquitis, bronquitis pútrida, bronquiectasias, realizándose una determinación de la provasopresina (proAVP) o de la copeptina o la neurofisina II en una muestra de fluido corporal.

2. Procedimiento para el diagnóstico y/o la estratificación del riesgo de infecciones o enfermedades crónicas de las vías respiratorias y los pulmones según la reivindicación 1, para la identificación de pacientes con un riesgo elevado y/o un pronóstico desfavorable de infecciones o enfermedades crónicas de las vías respiratorias y los pulmones.

3. Procedimiento para el diagnóstico y/o la estratificación del riesgo de infecciones o enfermedades crónicas de las vías respiratorias y los pulmones según la reivindicación 1 ó 2, en el que el paciente es un paciente sintomático y/o asintomático, en particular un paciente de urgencias.

4. Procedimiento para el diagnóstico y/o la estratificación del riesgo de infecciones o enfermedades crónicas de las vías respiratorias y los pulmones según una de las reivindicaciones 1 a 3 para la toma de decisiones clínicas, en particular el tratamiento y terapia posteriores por medio de medicamentos, en particular antibióticos, en particular en la medicina de cuidados intensivos o en la medicina de urgencias y para la hospitalización del paciente.

5. Procedimiento para el diagnóstico y/o la estratificación del riesgo de infecciones o enfermedades crónicas de las vías respiratorias y los pulmones según una de las reivindicaciones 1 a 4, en el que se realiza una determinación del marcador provasopresina (proAVP) o de copeptina o neurofisina II, en combinación con procalcitonina y/o el grupo de la proteína C reactiva (CRP) o, respectivamente, una secuencia parcial de las mismas en un paciente sometido a examen.

6. Procedimiento para el diagnóstico y/o la estratificación del riesgo de infecciones o enfermedades crónicas de las vías respiratorias y los pulmones según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque el diagnóstico tiene lugar para la profilaxis, para el pronóstico, para la detección precoz y la detección por diagnóstico diferencial, para la evaluación de la gravedad y para la evaluación de la evolución paralela al tratamiento.

7. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el valor umbral (*cut-off*) para el diagnóstico, de 6 a 20 pmol/l, en particular de 6 a 10 pmol/l, o el valor umbral (*cut-off*) para el pronóstico de 10 a 50 pmol/l, en particular de 10 a 40 pmol/l, del marcador provasopresina (proAVP) o copeptina o neurofisina II es significativo (específico).

8. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se realiza asimismo una determinación de al menos otro marcador seleccionado de entre los marcadores de inflamación.

9. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el marcador de inflamación se selecciona de entre al menos un marcador de las citocinas, como por ejemplo, TNF α, las interleucinas, como por ejemplo, IL-6 y las moléculas de adhesión, tales como VCAM o ICAM.

10. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se realizan determinaciones paralelas o simultáneas de los marcadores.

11. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque las determinaciones se realizan al menos en una muestra del paciente.

12. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque las determinaciones se realizan en un sistema de análisis automático, en particular por medio de un sistema Kryptor.

13. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque las determinaciones se realizan por medio de una prueba rápida, en particular con determinaciones de parámetros únicos o múltiples.

14. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la estratificación del riesgo tiene lugar para el pronóstico, para la detección precoz y la detección por diagnóstico diferencial, para la evaluación de la gravedad y para la evaluación de la evolución paralela al tratamiento del síndrome coronario agudo.

15. Utilización *in vitro* de provasopresina (proAVP) o de copeptina o neurofisina II y, dado el caso, de al menos otro marcador adicional para el diagnóstico y/o la estratificación del riesgo de infecciones o enfermedades crónicas de las vías respiratorias y los pulmones seleccionadas de entre el grupo constituido por: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), exacerbaciones infecciosas de la EPOC, asma bronquial, exacerbaciones infecciosas del asma bronquial, bronquitis, bronquitis pútrida, bronquiectasias.

16. Utilización de provasopresina (proAVP) o de copeptina o neurofisina II en combinación con procalcitonina (1-116, 3-116) y/o el grupo de la proteína C reactiva (CRP) y, dado el caso, otro marcador adicional para el diagnóstico y/o la estratificación del riesgo *in vitro* de infecciones o enfermedades crónicas de las vías respiratorias y los pulmones seleccionadas de entre el grupo constituido por: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), exacerbaciones infecciosas de la EPOC, asma bronquial, exacerbaciones infecciosas del asma bronquial, bronquitis, bronquitis pútrida, bronquiectasias.

17. Utilización de un kit para el diagnóstico y/o la estratificación del riesgo *in vitro* de infecciones o enfermedades crónicas de las vías respiratorias y los pulmones seleccionadas de entre el grupo constituido por: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), exacerbaciones infecciosas de la EPOC, asma bronquial, exacerbaciones infecciosas del asma bronquial, bronquitis, bronquitis pútrida, bronquiectasias, conteniendo anticuerpos para determinar la provasopresina (proAVP) o la copeptina o la neurofisina II y, dado el caso, otros marcadores adicionales según una de las reivindicaciones 8 a 9 y adyuvantes.

Figura 1/3

Secuencia de aminoácidos de preprovasopresina:

```
MPDTMLPACF LGLLAFSSAC YFQNCPRGGK PAMSDLELRQ CLPCGPGGKG RCFGPSICCA    60
DELGCFVGTA EALRCQEENY LPSPCQSGQK ACGSGGRCAA FGVCCNDESC VTEPECREGF   120
HRRARASDRS NATQLDGPAG ALLLRLVQLA GAPEPFEPAQ PDAY                    164
```

1-19	Secuencia señal
20-28	ARG-VASOPRESINA
32-124	NEUROFISINA II
126-164	COPEPTINA

Figura 2/3:

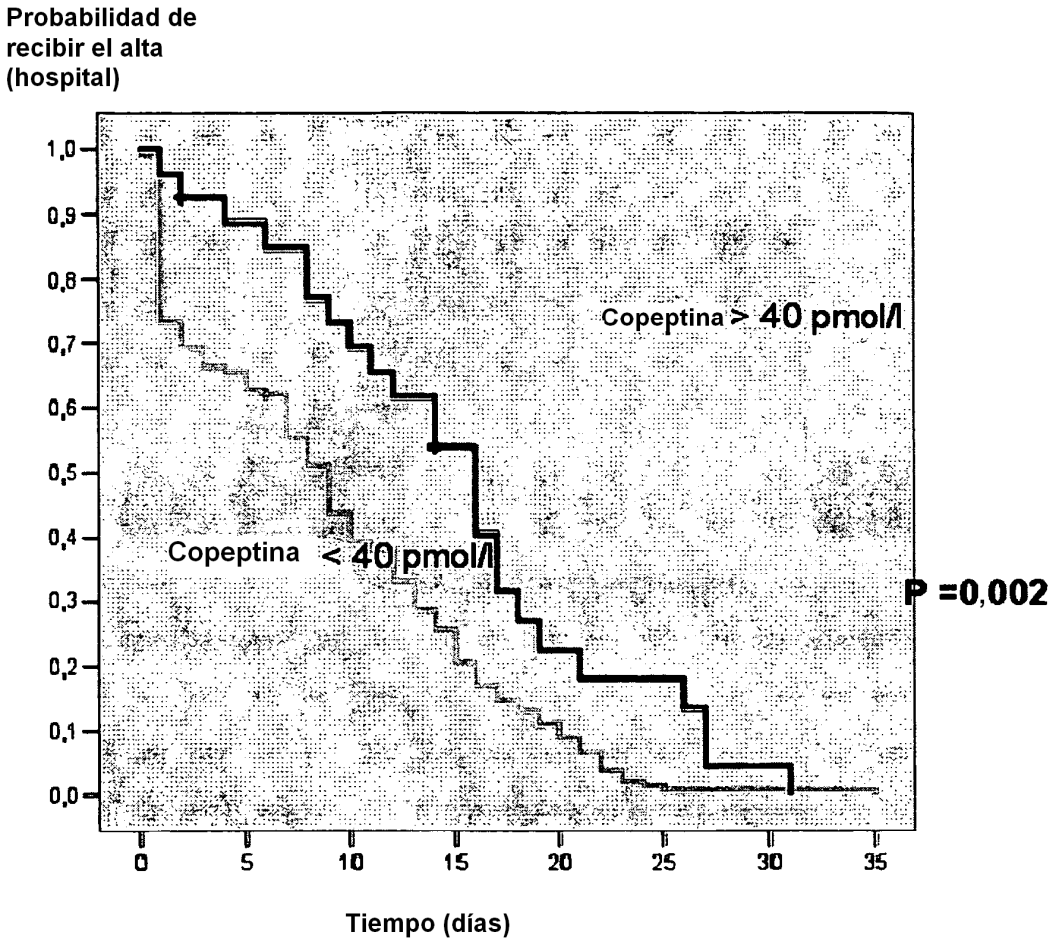
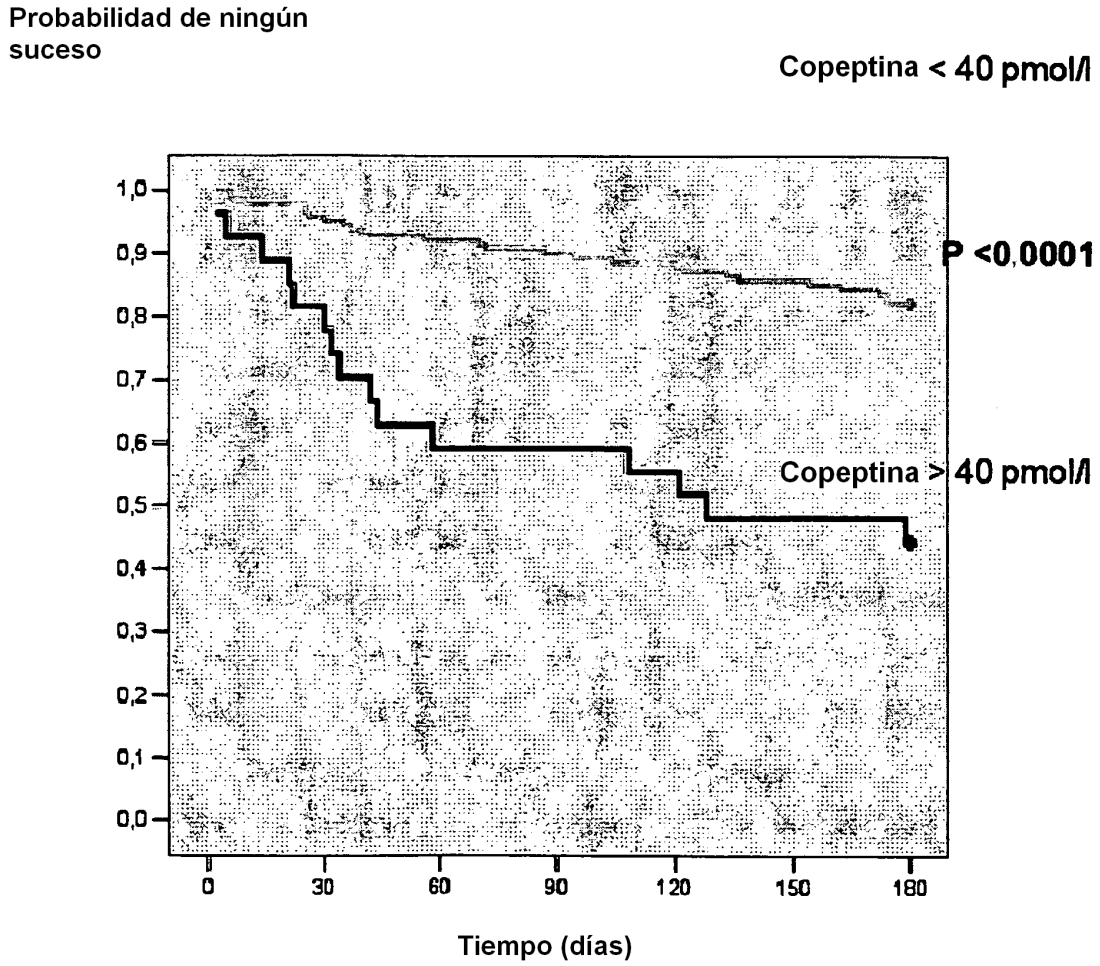

Probabilidad de recibir el alta (hospital)
1,0
0,9
0,8
0,7
0,6
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0,0
Copeptina > 40 pmol/l
Copeptina < 40 pmol/l
P =0,002
0
5
10
15
20
25
30
35
Tiempo (días)

Figura 3/3:


Probabilidad de ningún suceso
Copeptina < 40 pmol/l
P <0,0001
Copeptina > 40 pmol/l
1,0
0,9
0,8
0,7
0,6
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0,0
0
30
60
90
120
150
180
Tiempo (días)