

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 399 931**

51 Int. Cl.:

G01N 33/68 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2007 E 07856155 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.12.2012 EP 2122365**

54 Título: **Diagnóstico y estratificación de riesgo del síndrome coronario agudo mediante CT-proET-1 en combinación con NTproBNP**

30 Prioridad:

22.12.2006 DE 102006060835

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

04.04.2013

73 Titular/es:

**B.R.A.H.M.S. GMBH (100.0%)
NEUENDORFSTRASSE 25
16761 HENNIGSDORF, DE**

72 Inventor/es:

**BERGMANN, ANDREAS;
MORGENTHALER, NILS;
PAPASSOTIRIOU, JANA;
STRUCK, JOACHIM y
NG, LEONG L.**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 399 931 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 de riesgo del síndrome coronario agudo mediante CT-proET-1 en combinación con NT-proBNP

La presente invención se refiere a un procedimiento para el diagnóstico y/o la estratificación de riesgo del síndrome coronario agudo (ACS), en especial del infarto de miocardio agudo (AMI) y de angina de pecho o angina pectoris (AP) y/o de un post-infarto de miocardio (post-AMI), en el que se lleva a cabo la determinación de la pro-endotelina C-terminal (CT-proET-1) en combinación con NT-proBNP.

La estratificación de riesgo tiene una importancia creciente en el ámbito de las enfermedades del corazón, ya sea en pacientes sintomáticos o asintomáticos. Especialmente en el ámbito del síndrome coronario agudo (ACS) así como del infarto de miocardio agudo (AMI) y de la angina de pecho (AP), así como del post-infarto de miocardio (post-AMI) existe una gran necesidad de una estratificación de riesgo adecuada.

Para poder aplicar una terapia adecuada se requiere un diagnóstico precoz y la diferenciación del síndrome coronario agudo nada más entrar en urgencias en combinación con la necesidad de tomar decisiones clínicas. Debido a que los síntomas relacionados con un síndrome coronario agudo no son específicos (dolor de pecho), resulta esencial tanto la diferenciación y el acotamiento con respecto a otras enfermedades, como también la detección del síndrome coronario agudo. Lo mismo se requiere en caso de un post-infarto de miocardio.

Según el estado de la técnica, se han utilizado marcadores bioquímicos – en especial los clásicos tales como troponinas cardíacas, mioglobina y CK-MB-masa – para el pronóstico de un infarto de miocardio (Katus, H.A.; Remppis, A.; Scheffold, T.; Diederich, K.W. y Kuebler, W. (1991): "Intracellular compartmentation of cardiac troponin T and its release kinetics in patients with reperfused and nonreperfused myocardial infarction" ("Compartimentación intracelular de la troponina cardíaca T y su cinética de liberación en pacientes con un infarto de miocardio reperfundido y no reperfundido"), Am J Cardiol 67 (16): 1360-1367). Otro marcador bioquímico eficaz para el diagnóstico de miocardio ha resultado ser el péptido natriurético del tipo B (BNP) junto con pro-BNP, NT-proBNP (EP 1363128B1, EP1666881A2).

Por el documento EP 1564558 B1 se han descrito los fragmentos C-terminales de la pro-endotelina (CT-proET-1) con las secuencias de aminoácidos 93-212 ó 168-212 de la preproendotelina (SEQ ID nº 1) para el diagnóstico de enfermedades cardiovasculares para la determinación indirecta del contenido en endotelina-1 o en endotelina-1 grande.

Asimismo se conoce por el documento EP 1564558 B1 que para el diagnóstico cardíaco se pueden utilizar parámetros cardíacos tales como ANP, BNP y proBNP en un diagnóstico multiparamétrico.

Pero en los procedimientos de diagnóstico conocidos con utilización de los marcadores conocidos hasta el momento sigue siendo un inconveniente que no se consigue de forma suficiente la detección precoz y completa de pacientes de riesgo y, por lo tanto, no se realiza de un modo suficiente una estratificación de riesgo. Uno de los objetivos de la presente invención consiste, por lo tanto, en desarrollar un procedimiento para la estratificación de riesgo del síndrome coronario agudo así como del post-infarto de miocardio que haga posible una detección mejorada de pacientes de riesgo.

Además, resulta un inconveniente que, según el estado de la técnica, no se consigue casi nunca una sensibilidad y/o especificidad suficiente de los marcadores.

Otro objetivo consiste, por lo tanto, en proporcionar un procedimiento para la estratificación de riesgo del síndrome coronario agudo, así como del post-infarto de miocardio, en el que, como mínimo, un marcador o una combinación de marcadores presenta una sensibilidad y especificidad suficientes en un diagnóstico in vitro.

Por lo tanto, el objetivo de la presente invención consiste en dar a conocer un procedimiento para el diagnóstico y/o la estratificación de riesgo del síndrome coronario agudo, así como del post-infarto de miocardio.

El problema se resuelve mediante un procedimiento para el diagnóstico y la estratificación de riesgo del síndrome coronario agudo así como del post-infarto de miocardio, en el que se realiza una determinación de CT-proET-1 con los fragmentos libres (SEQ ID Nº 2 y/o SEQ ID Nº 3) (brevemente: "CT-proET-1") en combinación con NT-proBNP (SEQ ID Nº 4) (en adelante, el procedimiento según la invención).

Sorprendentemente, CT-proET-1 presenta, en combinación con NT-proBNP, una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico del síndrome coronario agudo así como del post-infarto de miocardio (véase los ejemplos y las figuras).

El término "síndrome coronario agudo" engloba diferentes fases de la enfermedad coronaria que constituyen un

riesgo inminente de muerte. Esto se refiere en especial a la medicina de urgencia y, en concreto, a un infarto de miocardio agudo y/o angina de pecho así como a una muerte cardíaca súbita. Además del infarto de miocardio agudo que está definido según los criterios de la OMS (OMS (1979): Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health-
 5 Organization task force on standardization of clinical nomenclature, Circulation 59 (3); 607-609) (Nomenclatura y criterios para el diagnóstico de enfermedades isquémicas del corazón. Informe del Equipo de la Sociedad Internacional Conjunta y Federación de Cardiología/Organización Mundial de la Salud sobre normalización de nomenclatura clínica, Circular 59 (3); 607-609)) como un episodio de dolor torácico agudo que dura más de 20 minutos con elevaciones del segmento ST y/o una elevación de las enzimas miocárdicas, se ha acuñado el término
 10 de angina pectoris o angina de pecho (AP) inestable que se recogen, según la invención, bajo el “síndrome coronario agudo” (Hamm CW: “Leitlinien: Akutes Koronarsyndrom (ACS) – Teil 1: ACS ohne persistierende ST-Hebung” [Líneas directrices: síndrome coronario agudo (ACS) – parte 1: ACS sin elevación ST persistente]. Z Kardiol (2004) 93:72-90; véase también: Pschyrembel, De Gruyter, Berlin 2004). En el marco de la presente invención, con “episodio desfavorable (negativo) en pacientes con post-infarto de miocardio” se entenderá especialmente otro
 15 infarto de miocardio (consecutivo), un fallo cardíaco o la ocurrencia de la muerte, u otro empeoramiento del pronóstico del paciente.

En el marco de la presente invención, con “infarto de miocardio” (ataque de corazón, AMI (acute myocardial infarction)) se entenderá una enfermedad aguda del corazón que entraña peligro de muerte en la que se produce la
 20 muerte o necrosis (infarto) de partes del músculo del corazón (miocardio), debido a un trastorno de la circulación (isquemia) que persiste generalmente durante más de 20 minutos. El síntoma orientativo del ataque de corazón es un dolor casi siempre fuerte en la zona torácica (“chest pain”) que aparece repentinamente y dura más de 20 minutos, y que puede irradiar a los hombros, los brazos, la mandíbula inferior y la región epigástrica, y que puede ir acompañado de sudoración, malestar y eventualmente vómitos. Como consecuencia de un infarto de miocardio se
 25 puede producir un fallo cardíaco.

El término “post-infarto de miocardio” significa que un paciente ya ha sufrido un infarto de miocardio en el pasado, es decir, por ejemplo hace más de 1 hora, en especial 20 horas, muy especialmente hace 1 a 5 días o hace 3 a 5 días,
 30 y se encuentra ahora en la fase posterior (“después”) sin haber sufrido una muerte inmediata, pero que hay que contar con otro episodio desfavorable de forma mediata e inmediata.

Todas las indicaciones mencionadas son descritas, además, en Pschyrembel, De Gruyter, Berlin 2004.

El término “estratificación de riesgo” comprende, de acuerdo con la invención, la detección de pacientes, en especial
 35 pacientes de urgencias y pacientes de riesgo, con el peor pronóstico a fin de proceder a un diagnóstico y una terapia/tratamiento más intensivos del síndrome coronario agudo, en especial del infarto de miocardio, angina de pecho y/o post-infarto de miocardio con el fin de facilitar el desarrollo más favorable posible de la enfermedad. Una estratificación de riesgo, según la invención, permite en consecuencia un procedimiento terapéutico eficaz que existe para el síndrome coronario agudo mediante las intervenciones coronarias percutáneas y los fármacos más recientes.
 40

Por lo tanto, la invención se refiere asimismo a la identificación de pacientes con un elevado riesgo y/o un pronóstico desfavorable del síndrome coronario agudo, en especial del infarto de miocardio, angina de pecho y/o post-infarto de miocardio, concretamente en pacientes sintomáticos y/o asintomáticos, especialmente en pacientes de urgencias.

De forma muy ventajosa, se puede realizar una estratificación segura mediante el procedimiento de la invención, especialmente en casos de la medicina de urgencia y/o en la medicina intensiva. El procedimiento, según la
 45 invención, facilita por lo tanto decisiones clínicas que conducen a un rápido éxito terapéutico y a evitar muertes. Estas decisiones clínicas comprenden asimismo un tratamiento continuado mediante fármacos para el tratamiento o la terapia del síndrome coronario agudo, en especial del infarto de miocardio (AMI) y de la angina de pecho (AP) y/o del post-infarto de miocardio.
 50

Por lo tanto, la invención se refiere asimismo a un procedimiento para el diagnóstico y/o la estratificación de riesgo de pacientes con un síndrome coronario agudo y/o un post-infarto de miocardio para llevar a cabo decisiones
 55 clínicas tales como el tratamiento y la terapia continuados mediante fármacos, preferentemente en la medicina intensiva y la medicina de urgencia que son críticas en el tiempo, incluyendo la decisión de hospitalizar al paciente.

Según otra realización preferente, el procedimiento de la invención se refiere, por lo tanto, al control de la terapia del síndrome coronario agudo, en especial del infarto de miocardio (AMI) y de la angina de pecho (AP) y/o del post-
 60 infarto de miocardio.

Según otra realización preferente del procedimiento de la invención, el diagnóstico y/o la estratificación de riesgo se realiza para el pronóstico, para la detección precoz y la detección del diagnóstico diferencial, para la evaluación de la
 65 gravedad y para la evaluación del desarrollo concomitante a la terapia.

Según otra realización preferente, la invención se refiere a un procedimiento para el diagnóstico in vitro para el

diagnóstico precoz o diferencial o el pronóstico del síndrome coronario agudo o infarto de miocardio, o de angina de pecho y/o post-infarto de miocardio, en el que se lleva a cabo una determinación del marcador CT-proET-1 en combinación con NT-proBNP en un paciente a examinar.

5 Además, la invención se refiere a un procedimiento para el diagnóstico y la estratificación de riesgo del síndrome coronario agudo o un procedimiento para el diagnóstico precoz o diferencial o el pronóstico del síndrome coronario agudo, en especial el infarto de miocardio o la angina de pecho y/o el post-infarto de miocardio, según una de las realizaciones anteriores, en el que tras la aparición de los síntomas para la combinación de CT-proET-1 con NT-proBNP los valores "cut-off" o de corte (valores de umbral) son de 80-150 pmol/L, en especial 90 – 130 pmol/L, muy especialmente 109,5 pmol/L para CT-proET-1, y 750 – 1100 pmol/L, en especial 800 – 950 pmol/L, muy especialmente 827,2 pmol/L para NT-proBNP con la máxima sensibilidad y especificidad (véase las figuras 3 y 4) para el diagnóstico y/o la estratificación de riesgo en las realizaciones mencionadas.

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

Según una realización del procedimiento, según la invención, se extrae líquido corporal al paciente a examinar, preferentemente sangre, ya sea sangre total o suero o el plasma que se obtiene, y el diagnóstico se realiza *in vitro/ex vivo*, es decir al exterior del cuerpo humano o animal. Debido a la determinación del marcador CT-proET-1 en combinación con NT-proBNP, se consigue una alta sensibilidad y especificidad para el síndrome coronario agudo, el infarto de miocardio y la angina de pecho y/o el post-infarto de miocardio y, por medio de las cantidades disponibles en, como mínimo, una muestra del paciente, se puede llevar a cabo el diagnóstico o la estratificación de riesgo.

25 En el marco de esta invención, con "CT-proET-1" se entenderá una proteína humana o un polipéptido humano que se puede obtener a partir de la preproendotelina, y la preproendotelina (SEQ ID nº1) comprende los fragmentos libres con los aminoácidos 93-212 (129 AS, SEQ ID Nº 2: ALENLLPT KATDRENRCQ CASQKDKKCW NFCQAGKELR AEDIMEKDOWN NHKKGKDCSK LGKKCIYQQL VRGRKIRRSS EEHLRQTRSE TMRNSVKSSF HDPKLGKGPS RERYVTHNRA HW) o con los aminoácidos 168-212 (44AS, SEQ ID Nº 3: RSS EEHLRQTRSE TMRNSVKSSF HDPKLGKGPS RERYVTHNRA HW, véase también la figura 1). Además, estos polipéptidos de la invención pueden presentar modificaciones postranslacionales tales como la glicosilación, la lip(o)idización o derivatizaciones.

35 En el marco de la presente invención con "NT-proBNP" se entenderá la prohormona N-terminal del péptido natriurético del tipo B, una proteína humana o un polipéptido humano con la secuencia de aminoácidos según SEQ ID Nº 4 (76 AS: HPLG SPGSASDLET SGLQEQRNHL QGKLSLQVE QTSLEPLQES PRPTGVWKS R EVATEGIRGH RKMVLYTLRA PR).

40 Según otra realización, la determinación de CT-proET-1 en combinación con NT-proBNP puede realizarse adicionalmente con otros marcadores y, en concreto, preferentemente con aquellos que ya señalan un síndrome coronario agudo, en especial un infarto de miocardio o angina de pecho, así como un post-infarto de miocardio.

45 Por lo tanto, la presente invención se refiere a una de estas realizaciones del procedimiento, según la invención, en la que la determinación se lleva a cabo adicionalmente con, como mínimo, un marcador adicional elegido entre el grupo de los marcadores inflamatorios, los marcadores cardiovasculares, los marcadores neurohormonales o los marcadores isquémicos, en un paciente a examinar.

50 De acuerdo con la invención, el marcador inflamatorio puede elegirse entre, como mínimo, un marcador del grupo de la proteína C reactiva (PCR), las citosinas tales como, por ejemplo, TNF-alfa, las interleucinas tales como, por ejemplo IL-6, la procalcitonina (1-116, 3-116) y moléculas de adhesión tales como VCAM o ICAM, así como el marcador cardiovascular, en especial un marcador que indica la necrosis de tejido cardíaco y un marcador que influye en la presión sanguínea entre, como mínimo, un marcador del grupo de la creatinquinasa, la mioglobina, la mieloperoxidasa, otra proteína natriurética, en especial ANP (o ANF), proANP, NT-proANP, BNP, proBNP, o una secuencia parcial de las mismas respectivamente, troponina cardíaca, CRP. Además, con ello se entenderán también (pro)hormonas reguladoras de la circulación, en especial como el propéptido liberador de gastrina (proGRP), pro-leptina, proneuropéptido-Y, prosomatostatina, proneuropéptido-YY, pro-opiomelanocortina o proadrenomedulina (proADM), o una secuencia parcial de las mismas, respectivamente.

60 El marcador isquémico puede elegirse entre, como mínimo, un marcador del grupo troponina I y T, CK-MB. Además, el marcador neurohormonal puede ser, como mínimo, otra proteína natriurética, en especial ANP (o ANF), proANP, NT-proANT, BNP, proBNP o una secuencia parcial de las mismas, respectivamente.

65 Según otra realización de la invención, el procedimiento, según la invención, puede llevarse a cabo en el marco de un diagnóstico *in vitro* mediante determinaciones paralelas o simultáneas de los marcadores (por ejemplo, placas de microtitulación con 96 o más cavidades), realizándose las determinaciones en, como mínimo, una muestra de paciente.

Además, el procedimiento, según la invención, y sus determinaciones pueden llevarse a cabo en un dispositivo diagnóstico por medio de un autómata de análisis, en especial mediante un encriptador.

5 Según otra realización, el procedimiento de la invención y sus determinaciones pueden realizarse mediante una prueba rápida (por ejemplo, prueba de flujo lateral (lateral flow), o punto de cuidado (point of care)), ya sea en determinaciones de parámetros individuales o múltiples. Según una realización muy preferente se trata de una autopruueba o de un dispositivo adecuado para el diagnóstico de urgencia.

10 Además, la invención se refiere a la utilización de CT-proET-1 en combinación con NT-proBNP para la estratificación de riesgo del síndrome coronario agudo, infarto de miocardio o angina pectoris y/o post-infarto de miocardio y/o para el diagnóstico in vitro para el diagnóstico precoz o diferencial o para el pronóstico del síndrome coronario agudo, infarto de miocardio o angina de pecho y/o post-infarto de miocardio.

15 La invención se refiere además a un kit para el diagnóstico y/o la estratificación de riesgo del síndrome coronario agudo, infarto de miocardio y/o angina de pecho y/o post-infarto de miocardio que contiene agentes reactivos de detección para determinar CT-proET-1 en combinación con NT-proBNP, en su caso, otros marcadores mencionados anteriormente. Estos reactivos de detección comprenden, por ejemplo, anticuerpos, etc. Los siguientes ejemplos y figuras sirven para explicar más detalladamente la invención, pero sin limitar la invención a estos ejemplos y figuras.

20 Ejemplos y figuras:

Ejemplo 1

25 Se tomó una muestra de sangre a 983 pacientes que se habían presentado en urgencias de un hospital con el síntoma orientativo del dolor torácico debido a un ataque de corazón.

Los pacientes fueron observados en mediana durante 342 días, tiempo en el que el 10,3 % de los pacientes murieron y el 5,0 % fue rehospitalizado debido a una insuficiencia cardíaca.

30 Las concentraciones de plasma de CT-proET-1 en pacientes con un ataque al corazón estaban elevadas con respecto al rango normal (valor medio: 44,3 pmol/L., rango 10.5-77, 4 pmol/L) con 71 pmol/L en la mediana, rango 4,6-671 pmol/L). En comparación con pacientes sin episodios posteriores, CT-proET-1 fue más elevado en pacientes que murieron más tarde o fueron rehospitalizados con una insuficiencia cardíaca (mediana [rango] pmol/L, 123,5; [14-671] vs. 74; [4,6-530]; $p < 0,0001$). También fueron más elevados los NT-proBNP en pacientes con episodios con respecto a pacientes sin episodios posteriores ($p < 0,0001$). Otros detalles se muestran en las tablas 1 y 2.

35 Según el modelo de riesgos proporcionales de Cox para el pronóstico de muerte/insuficiencia cardíaca, se ha identificado CT-proET-1 y NT-proBNP como predicadores independientes (log CT-proET-1 (HR 6,82), log NT-BNP (HR 2,66)). De la curva de funcionamiento del receptor para CT-proET-1 resultó un área bajo la curva (AUC) de 0,77 (95% CI: 0,71-0,83, $p < 0,001$); para NT-proBNP el AUC era asimismo de 0,77 (95% CI: 0,71-0,83, $p < 0,001$); de la combinación de ambos marcadores en el modelo logístico resultó un AUC de 0,82 (95% CI: 0,77-0,87, $p < 0,001$), es decir un AUC más grande que la de los dos marcadores individuales (figura 2).

40 El beneficio adicional que resulta de la combinación de ambos marcadores CT-proET-1 y NT-proBNP con respecto a los dos marcadores individuales se puede visualizar asimismo en las figuras 3 y 4, habiéndose tomado como base la tasa de episodios tras 60 días. Los pacientes fueron estratificados según valores de corte y se representó la tasa de episodios en los subgrupos obtenidos de esta manera. En la figura 3 se detectaron como valores de corte aquellas concentraciones del análisis de ROC en las que el producto de sensibilidad y especificidad era el máximo para el pronóstico de los episodios. En la figura 4 son las medianas que sirven como valor de corte para toda la población de pacientes.

Tabla 1: Características de los pacientes, separadas en cuartiles CT-proET-1. Los valores son indicados como valores medios (SD) o números (%)

	1º cuartil	2º cuartil	3º cuartil	4º cuartil	Valor p
Edad (en años)	58,9 ± 11,7	63,5 ± 11,7	65,9 ± 11,3	71,7 ± 10,7	<0,0001
Hombres	202 (84,2)	184 (75,7)	168 (70,0)	158 (64,8)	<0,0001
Historial médico					
Infarto de miocardio agudo	26 (10,8)	40 (16,5)	38 (15,8)	60 (24,6)	0,001
Angina de pecho	56 (23,3)	62 (25,5)	52 (21,7)	79 (32,4)	0,038
Hipertensión	82 (24,4)	106 (43,6)	101 (42,1)	131 (53,7)	<0,0001
Diabetes mellitus	34 (14,2)	47 (19,3)	51 (21,3)	79 (32,4)	<0,0001
Colesterol alto	47 (19,6)	52 (21,4)	66 (27,5)	60 (24,6)	0,176

Fumador (o ex-fumador)	149 (62,1)	159 (65,4)	162 (67,5)	135 (55,3)	0,030
Infarto de miocardio agudo con elevación ST	196 (81,7)	179 (72,8)	209 (83,8)	208 (80,3)	0,284
Trombolíticos	143 (59,6)	126 (51,9)	143 (59,6)	119 (48,8)	0,034
Región del infarto					
Anterior	105 (43,8)	102 (42,0)	102 (42,5)	102 (41,8)	
Inferior	103 (42,9)	89 (36,6)	98 (40,8)	83 (34,0)	
Otros	32 (13,3)	52 (21,4)	40 (16,7)	58 (23,8)	
Clase Killip en el mom. del ingreso					<0,0001
I	162 (67,5)	132 (54,3)	114 (46,3)	84 (34,4)	
II	68 (28,3)	93 (38,3)	104 (43,3)	109 (44,7)	
III	9 (3,8)	14 (5,8)	24 (10,0)	41 (16,8)	
IV	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	9 (3,7)	
Máximo CK (IU/L)	838,5 ± 794,9	895,4 ± 1091,8	1261,5 ± 1243,1	1273,0 ± 1590,7	<0,0001
eGFR (ml/min/ 1,73m ²)	76,9 ± 16,0	74,5 ± 16,1	67,7 ± 17,5	52,7 ± 18,5	<0,0001
NTproBNP (pmol/L)	1031,6 ± 2267,7	1224,9 ± 1783,0	1241,5 ± 2400,5	4350,6 ± 3547,1	<0,0001

Tabla 2: comparación de concentraciones de CT-proET-1 y NT-proBNP en diferentes subgrupos de pacientes con un infarto de miocardio agudo

	Mediana CT-proET-1 (pmol/L)	Valor p	Mediana NTproBNP (pmol/L)	Valor p
Muerte vs. Supervivencia	126,0 vs. 74,0	p<0,0001	5929,3 vs. 802,4	p<0,0001
Insuficiencia cardíaca vs. sin episodio	112 vs. 74,9	p<0,0001	3932,9 vs. 839,0	p<0,0001
Macho vs. hembra	89,0 vs. 73,0	p<0,0001	788,7 vs. 1632,6	p<0,0001
AMI anterior vs. sin AMI anterior	85,0 vs. 75,0	p<0,0001	1332,3 vs. 844,4	p<0,001
Hipertensión vs. Normotenso	84,0 vs. 73,2	p<0,0001	1105,6 vs. 802,4	p<0,0001
Insuficiencia cardíaca anterior vs. sin insuficiencia cardíaca anterior	108,0 vs. 75,9	p<0,0001	4160,1 vs. 856,6	p<0,0001
STEMI vs. NSTEMI	78,1 vs. 72,9	p=NS	1017,9 vs. 624,6	P<0,002
Clase Killip > 1 vs. Clase Killip 1	88,9 vs. 70,0	p<0,0001	1595,1 vs. 631,5	p<0,0001

5 Figura 1: Esquema para la disposición diagnóstica de CT-proET SEQ ID N° 3 junto con la detección del mismo mediante una sonda (anticuerpos).

10 Figura 2: Curvas ROC para el pronóstico de muerte/insuficiencia cardíaca mediante NT-proBNP o CT-proET-1 o la combinación de ambos parámetros deducida a partir del modelo de regresión logística.

15 Figura 3: Tasa de episodios (muerte, insuficiencia cardíaca) según subgrupos de los pacientes con ataque al corazón de acuerdo con las concentraciones de corte indicadas para CT-proET-1 y NT-proBNP (ambos en pmol/L). Las concentraciones de corte se han obtenido del análisis ROC como aquellas concentraciones en las que el producto de sensibilidad y especificidad era máximo para el pronóstico de episodios.

20 Figura 4: Tasa de episodios (muerte, insuficiencia cardíaca) según subgrupos de los pacientes con ataque al corazón en función de la situación de los valores medidos para CT-proET-1 y NT-proBNP con respecto a la correspondiente mediana de los valores medidos de todos los pacientes con ataque al corazón. La mediana se situó en 77 pmol/L para CT-proET-1, y en 914 pmol/L para NT-proBNP.

LISTADO DE SECUENCIAS

25 <110> BRAHMS Aktiengesellschaft

<120> Diagnóstico y estratificación de riesgo del síndrome coronario agudo mediante CT-proET-1 en combinación con NT-proBNP

30 <130> BRAHMS33WO

<140> PCT/DE2007/

<141> 2007-12-22

<150> DE 10 2006 060 835.6

<151> 2006-12-22

5

<160> 4

<170> Patente versión 3.3

10

<210> 1

<211> 212

<212> PRT

<213> Humano

15

<400> 1

Met Asp Tyr Leu Leu Met Ile Phe Ser Leu Leu Phe Val Ala Cys Gln
1 5 10 15

Gly Ala Pro Glu Thr Ala Val Leu Gly Ala Glu Leu Ser Ala Val Gly
20 25 30

Glu Asn Gly Gly Glu Lys Pro Thr Pro Ser Pro Pro Trp Arg Leu Arg
35 40 45

Arg Ser Lys Arg Cys Ser Cys Ser Ser Leu Met Asp Lys Glu Cys Val
50 55 60

Tyr Phe Cys His Leu Asp Ile Ile Trp Val Asn Thr Pro Glu His Val
65 70 75 80

Val Pro Tyr Gly Leu Gly Ser Pro Arg Ser Lys Arg Ala Leu Glu Asn
85 90 95

Leu Leu Pro Thr Lys Ala Thr Asp Arg Glu Asn Arg Cys Gln Cys Ala
100 105 110

Ser Gln Lys Asp Lys Lys Cys Trp Asn Phe Cys Gln Ala Gly Lys Glu
115 120 125

Leu Arg Ala Glu Asp Ile Met Glu Lys Asp Trp Asn Asn His Lys Lys
130 135 140

Gly Lys Asp Cys Ser Lys Leu Gly Lys Lys Cys Ile Tyr Gln Gln Leu
145 150 155 160

Val Arg Gly Arg Lys Ile Arg Arg Ser Ser Glu Glu His Leu Arg Gln
165 170 175

Thr Arg Ser Glu Thr Met Arg Asn Ser Val Lys Ser Ser Phe His Asp
 180 185 190
 Pro Lys Leu Lys Gly Lys Pro Ser Arg Glu Arg Tyr Val Thr His Asn
 195 200 205
 Arg Ala His Trp
 210

5 <210> 2
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Humano
 <400> 2

Ala Leu Glu Asn Leu Leu Pro Thr Lys Ala Thr Asp Arg Glu Asn Arg
 1 5 10 15
 Cys Gln Cys Ala Ser Gln Lys Asp Lys Lys Cys Trp Asn phe Cys Gln
 20 25 30
 Ala Gly Lys Glu Leu Arg Ala Glu Asp Ile Met Glu Lys Asp Trp Asn
 35 40 45
 Asn His Lys Lys Gly Lys Asp Cys Ser Lys Leu Gly Lys Lys Cys Ile
 50 55 60
 Tyr Gln Gln Leu Val Arg Gly Arg Lys Ile Arg Arg Ser Ser Glu Glu
 65 70 75 80
 His Leu Arg Gln Thr Arg Ser Glu Thr Met Arg Asn Ser Val Lys Ser
 85 90 95
 Ser Phe His Asp Pro Lys Leu Lys Gly Lys Pro Ser Arg Glu Arg Tyr
 100 105 110
 Val Thr His Asn Arg Ala His Trp
 115 120

10 <210> 3
 <211> 45
 <212> PRT
 15 <213> Humano
 <400> 3

Arg Ser Ser Glu Glu His Leu Arg Gln Thr Arg Ser Glu Thr Met Arg
 1 5 10 15

Asn Ser Val Lys Ser Ser Phe His Asp Pro Lys Leu Lys Gly Lys Pro
 20 25 30

Ser Arg Glu Arg Tyr Val Thr His Asn Arg Ala His Trp
 35 40 45

<210> 4
 <211> 76
 <212> PRT
 <213> Humano

<400> 4

His Pro Leu Gly Ser Pro Gly Ser Ala Ser Asp Leu Glu Thr Ser Gly
 1 5 10 15

Leu Gln Glu Gln Arg Asn His Leu Gln Gly Lys Leu Ser Glu Leu Gln
 20 25 30

Val Glu Gln Thr Ser Leu Glu Pro Leu Gln Glu Ser Pro Arg Pro Thr
 35 40 45

Gly Val Trp Lys Ser Arg Glu Val Ala Thr Glu Gly Ile Arg Gly His
 50 55 60

Arg Lys Met Val Leu Tyr Thr Leu Arg Ala Pro Arg
 65 70 75

REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento para el diagnóstico in vitro y/o la estratificación de riesgo del síndrome coronario agudo y/o del post-infarto de miocardio, caracterizado porque se lleva a cabo una determinación del CT-proET-1 con los fragmentos libres SEQ ID N° 2 y/o SEQ ID N° 3 en combinación con TN-proBNP (SEQ ID N° 4) en, como mínimo, una muestra de un paciente a examinar.
- 10 2. Procedimiento para el diagnóstico y/o la estratificación de riesgo del síndrome coronario agudo y/o del post-infarto de miocardio, según la reivindicación 1, para identificar a pacientes con un riesgo elevado o/y un pronóstico desfavorable de un síndrome coronario agudo, especialmente un infarto de miocardio, angina de pecho y/o un post-infarto de miocardio.
- 15 3. Procedimiento para el diagnóstico y/o la estratificación de riesgo del síndrome coronario agudo y/o del post-infarto de miocardio, según la reivindicación 1 ó 2, en el que el paciente es un paciente sintomático y/o asintomático, en especial, un paciente de urgencias.
- 20 4. Procedimiento para el diagnóstico y/o la estratificación de riesgo del síndrome coronario agudo y/o del post-infarto de miocardio, según una de las reivindicaciones 1 a 3, para el control de la terapia del síndrome coronario agudo, en especial del infarto de miocardio (AMI) y de la angina de pecho o angina pectoris (AP) y/o del post-infarto de miocardio, en especial en la medicina intensiva o de urgencia.
- 25 5. Procedimiento para el diagnóstico y/o la estratificación de riesgo del síndrome coronario agudo y/o del post-infarto de miocardio, según una de las reivindicaciones 1 a 4 para la toma de decisiones clínicas, en especial el tratamiento y la terapia continuados mediante fármacos, especialmente en la medicina intensiva y la medicina de urgencia incluyendo la decisión de hospitalizar al paciente.
- 30 6. Procedimiento para el diagnóstico y/o la estratificación de riesgo del síndrome coronario agudo y/o del post-infarto de miocardio, según una de las reivindicaciones 1 a 4, para el pronóstico, la detección precoz y la detección del diagnóstico diferencial, para la evaluación de la gravedad y para la evaluación del desarrollo concomitante a la terapia.
- 35 7. Procedimiento, según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque los valores de corte son de 80-150 pmol/L, en especial 90 – 130 pmol/L, muy especialmente 109,5 pmol/L para CT-proET-1 y 750 – 1100 pmol/L, en especial 800 – 950 pmol/L, muy especialmente 827,2 pmol/L para NT-proBNP.
- 40 8. Procedimiento, según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque adicionalmente se lleva a cabo una determinación de, como mínimo, un marcador adicional elegido entre el grupo de los marcadores inflamatorios, los marcadores cardiovasculares, los marcadores neurohormonales o los marcadores isquémicos.
- 45 9. Procedimiento, según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el marcador inflamatorio está elegido entre, como mínimo, un marcador del grupo de la proteína C reactiva (PCR), las citosinas tales como, por ejemplo, TNF-alfa, las interleucinas tales como, por ejemplo IL-6, la procalcitonina (1-116, 3-116) y moléculas de adhesión tales como VCAM o ICAM.
- 50 10. Procedimiento, según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el marcador cardiovascular está elegido entre, como mínimo, un marcador del grupo de la creatinquinasa, la mioglobina, la mieloperoxidasa, proteína natriurética, en especial ANP (o ANF), proANP, NT-proANP, BNP, proBNP o una secuencia parcial de las mismas respectivamente, troponina cardíaca, CRP así como (pro)hormonas reguladoras de la circulación tales como el propéptido liberador de gastrina (proGRP), proendotelina-1, proleptina, proneuropéptido-Y, prosomatostatina, proneuropéptido-YY, pro-opiomelanocortina o proadrenomedulina (proADM), o una secuencia parcial de las mismas, respectivamente.
- 55 11. Procedimiento, según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el marcador isquémico está elegido entre, como mínimo, un marcador del grupo troponina I y T, CK-MB.
- 60 12. Procedimiento, según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el marcador neurohormonal es, como mínimo, una proteína natriurética, en especial ANP (o ANF), pro ANP, NT-proANP, BNP, proBNP o una secuencia parcial de las mismas, respectivamente.
- 65 13. Procedimiento, según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se llevan a cabo determinaciones paralelas o simultáneas de los marcadores.
14. Procedimiento, según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque las determinaciones se llevan a cabo en un autómata de análisis, en especial mediante un encriptador.

15. Procedimiento, según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque las determinaciones se llevan a cabo mediante una prueba rápida, en especial mediante determinaciones de parámetros individuales o múltiples.
- 5 16. Utilización del CT-proET-1 con los fragmentos libres SEQ ID N° 2 y/o SEQ ID N° 3 en combinación con TN-proBNP (SEQ ID N° 4) para el diagnóstico y/o la estratificación de riesgo del síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, angina de pecho y/o post-infarto de miocardio y, en su caso, otros marcadores, según una de las reivindicaciones 8 a 12.
- 10 17. Kit para el diagnóstico y/o la estratificación de riesgo del síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, angina de pecho y/o post-infarto de miocardio que contiene reactivos de detección para determinar CT-proET-1 con los fragmentos libres SEQ ID n° 2 y/o SEQ ID n° 3 en combinación con TN-proBNP (SEQ ID N° 4) y, en su caso, otros marcadores según una des las reivindicaciones 8 a 12 y coadyuvantes.

Figura 1

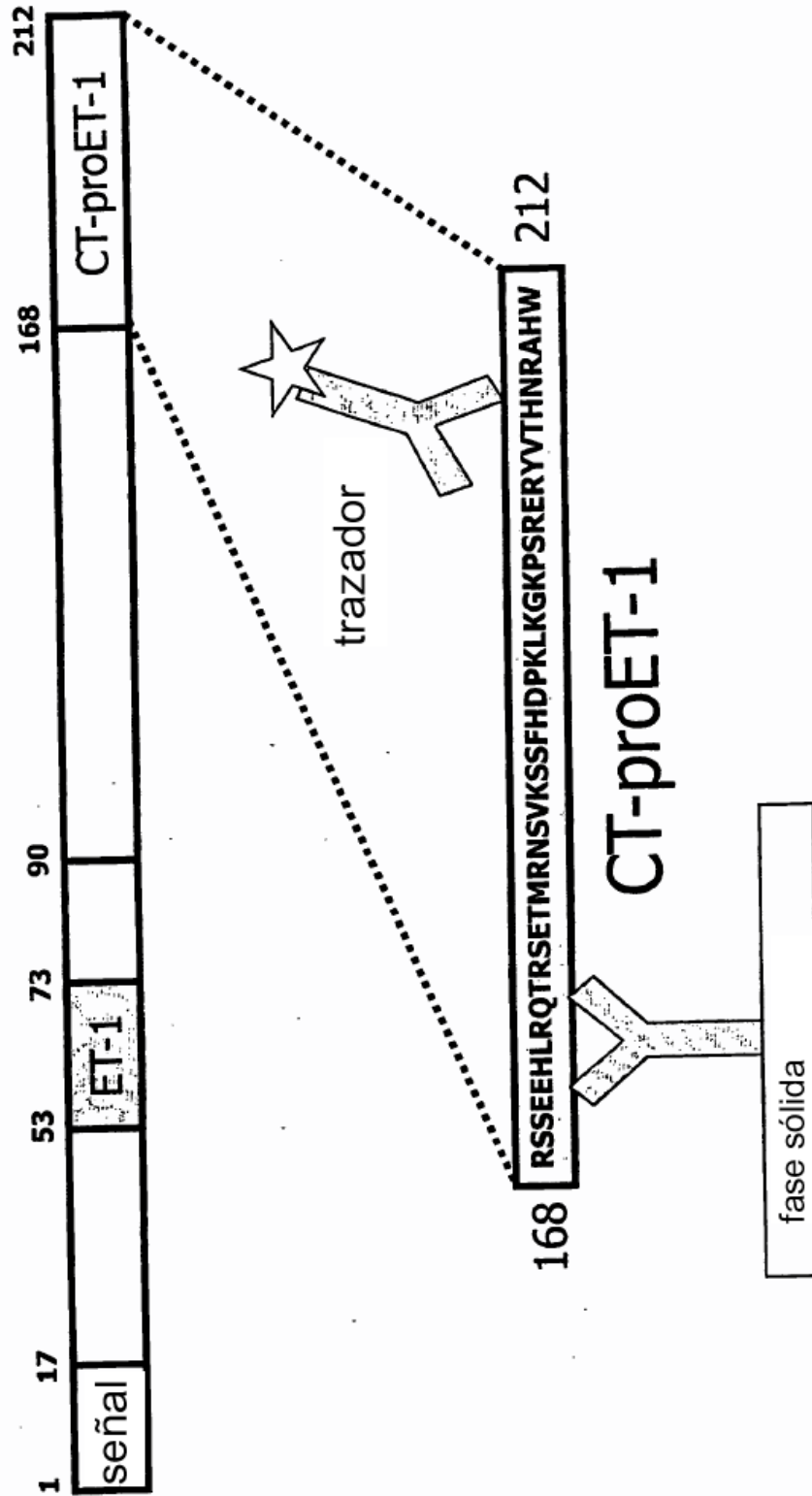


Figura 2

