

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 400 022**

51 Int. Cl.:

G01N 33/74 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.08.2008 E 08785311 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2012 EP 2185938**

54 Título: **Procedimiento para la estratificación del riesgo en la arteriopatía coronaria estable**

30 Prioridad:

03.08.2007 EP 07015271

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

05.04.2013

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BERGMANN, ANDREAS;
STRUCK, JOACHIM;
MORGENTHALER, NILS, G.;
PAPASSOTIRIOU, JANA;
BLANKENBERG, STEFAN;
LACKNER, KARL;
RUPPRECHT, HANS y
BICKEL, CHRISTOPH**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 400 022 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

Procedimiento para la estratificación del riesgo en la arteriopatía coronaria estable.

5 La presente invención da a conocer un nuevo procedimiento para la estratificación de pacientes con enfermedad coronaria estable (enfermedad coronaria: CAD) según los riesgos cardíacos individuales de los pacientes. Los
 10 pacientes con el estado de una CAD estable son normalmente pacientes con CAD demostrada mediante angiografía, es decir con arterias coronarias afectadas, con placas sobre las paredes internas de la arteria coronaria (aterosclerosis) y estenosis en una arteria coronaria principal. La CAD se considera un riesgo cardíaco grave. Los
 15 pacientes con CAD se consideran “estables” si la CAD no se manifiesta en sí misma en forma de episodios cardiovasculares agudos.

En vista del riesgo inmanente de episodios cardiovasculares futuros, sería altamente deseable poder distinguir
 20 dentro del grupo de pacientes con CAD estable entre diferentes grupos según su riesgo cardíaco personal de manera que pueda determinarse un “estado de alerta individual” para un paciente particular según el grupo de riesgo al que se haya asignado. Tal agrupación de pacientes se denomina habitualmente “estratificación”.

La distinción entre pacientes de alto riesgo y pacientes que corren un riesgo moderado o bajo permitiría una mejor
 25 selección de la estrategia terapéutica más apropiada para un paciente particular, evitando, por ejemplo, la subestimación del riesgo cardíaco y la medicación insuficiente de pacientes de alto riesgo, por una parte, e intervenciones terapéuticas innecesarias, y los costes asociados, con pacientes de bajo riesgo, por otra parte.

En Ilhan *et al.* (2005), vol. 60, n.º 4, págs. 361-365, se miden los niveles de procalcitonina en pacientes con
 30 aterosclerosis coronaria pero, en este caso, se compararon pacientes que presentaban síndrome coronario agudo con pacientes que presentaban angina de pecho estable.

Por tanto, es un objetivo de la presente invención proporcionar un nuevo procedimiento mediante el que pueden
 35 estratificarse pacientes con CAD estable según sus riesgos cardíacos personales, es decir con respecto a sus riesgos individuales referentes a la incidencia futura de episodios cardiovasculares.

Tal como se explica adicionalmente en detalle a continuación, se ha realizado un estudio para evaluar la posible
 40 utilidad de varios analitos (biomoléculas, biomarcadores) que pueden determinarse en la circulación de pacientes para una estratificación de pacientes con CAD estable.

En el transcurso de dicho estudio, se ha descubierto sorprendentemente que una medición altamente sensible de la
 45 concentración del péptido procalcitonina (PCT) en la circulación de los pacientes con CAD en el intervalo de concentraciones fisiológicas muy bajas, concentraciones que hasta ahora se consideraba que estaban por debajo de la significación de diagnóstico y, por tanto, concentraciones típicas para individuos sanos normales, permite una útil
 50 estratificación de los pacientes con CAD, y que la utilidad de una determinación de PCT altamente sensible de este tipo puede aumentarse incluso si se evalúan los resultados obtenidos para PCT en combinación con los resultados de la medición de la acción de un analito de otro tipo (un analito vasoactivo), ejemplificado mediante el denominado péptido natriurético de tipo B (o cerebral) BNP.

La invención en su sentido más amplio se define mediante la reivindicación independiente 1:

45 Procedimiento *in vitro* para la estratificación del riesgo de pacientes con arteriopatía coronaria estable, en el que se determina la concentración de procalcitonina en la circulación de tales pacientes utilizando un ensayo de procalcitonina altamente sensible, y en el que dentro del intervalo de concentraciones de procalcitonina en el
 50 intervalo normal típico de individuos sanos se definen valores de punto de corte que distinguen los grupos de pacientes individuales con arteriopatía coronaria estable según su riesgo cardíaco personal, y los pacientes se asignan a uno de dichos grupos de riesgo basándose en sus concentraciones individuales de procalcitonina y en el que dichas concentraciones de procalcitonina en el intervalo normal típico de individuos sanos son concentraciones de procalcitonina de 0,1 ng/ml de procalcitonina o menos si se mide con un ensayo de procalcitonina sensible tal como se describe en la presente solicitud.

55 Se definen las formas de realización preferidas en las reivindicaciones 2 a 6:

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que se estratifican pacientes con respecto a sus riesgos referentes
 60 a la incidencia futura de episodios cardiovasculares.

3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 2, en el que se consideran los pacientes para los que se encuentran
 65 concentraciones de procalcitonina de 0,05 ng/ml o más como los pacientes con el mayor riesgo cardíaco.

4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que junto con la determinación de la
 70 procalcitonina se determina al menos un analito adicional útil para el pronóstico cardiovascular, seleccionándose dicho al menos un analito de entre el grupo que consiste en péptidos natriuréticos, adrenomedulina, endotelinas,

vasopresina, CRP, neopterin, mieloperoxidasa, troponina, GDF-15, cistatina-C y sus precursores, sus prohormonas y fragmentos de prohormona asociados.

5 5. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que dicho analito adicional comprende BNP, proBNP y fragmentos de proBNP asociados.

10 6. Utilización de la determinación altamente sensible de procalcitonina en la circulación de pacientes que corren el riesgo de presentar episodios cardiovasculares para fines de pronóstico en un procedimiento según las reivindicaciones 1 a 5.

15 La procalcitonina (PCT), que va a medirse según la presente invención, se ha convertido en un biomarcador bien establecido para el diagnóstico de septicemia: PCT refleja la gravedad de la infección bacteriana y se utiliza en particular para monitorizar la progresión de la infección en septicemia, septicemia grave o choque septicémico. Es posible utilizar PCT para medir la actividad de la respuesta inflamatoria sistémica, para controlar el éxito de la terapia, y para estimar el pronóstico (1) (2) (3) (4) (5). El aumento de los niveles de PCT en pacientes con septicemia se correlaciona con mortalidad (6).

20 Mientras que un número creciente de estudios investiga el posible papel de PCT en otras enfermedades infecciosas como neumonía, meningitis bacteriana y malaria (7) (8) (9), ningún estudio ha informado aún sobre el posible uso de PCT en la estratificación del riesgo de pacientes que presentan arteriopatía coronaria estable (CAD). Estudios *in vitro* mostraron, que PCT desempeña un papel importante durante la migración y adhesión de monocitos y además presenta un efecto sobre la expresión génica de la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) (10) (11) (12). No se ha analizado la asociación entre los niveles de PCT y la inflamación de grado bajo de la pared arterial en aterosclerosis y el posible efecto sobre la disfunción endotelial. Este estudio prospectivo analizó el impacto de pronóstico de PCT en un gran grupo de pacientes con angina estable incluidos consecutivamente sobre el desenlace cardiovascular para evaluar la posible aplicabilidad clínica de las mediciones de PCT en CAD.

25 En el contexto de la septicemia y estados relacionados, en los que las concentraciones de PCT alcanzan concentraciones fisiológicas bastante altas, se ha medido tradicionalmente PCT por medio de un ensayo del tipo sándwich utilizando dos anticuerpos monoclonales que se unen a diferentes partes de la molécula de PCT de modo que esencialmente sólo se detecta la molécula de PCT completa (véase, por ejemplo, (1)). La sensibilidad de ensayo funcional (FAS) típica del ensayo de quimioluminiscencia bilateral típico para PCT es de 300 ng/l (0,3 ng/ml o 0,3 µg/l).

30 Más recientemente, se han desarrollado nuevos ensayos altamente sensibles para la determinación de PCT (28). La sensibilidad de ensayo funcional (FAS, CV entre ensayos <20%) de este nuevo ensayo era < 7 ng/l de PCT. Utilizando este ensayo, pudieron determinarse concentraciones de PCT típicas en individuos sanos. En 500 individuos sanos, el intervalo era de <7 a 63 ng/l (de < 0,007 a 0,063 ng/ml), es decir un intervalo de concentraciones muy por debajo de 0,1 ng/ml. La mediana determinada fue de 13,5 ng/l (intervalo de confianza del 95% para la media de 12,6 a 14,7 ng/l).

35 En una forma mejorada adicionalmente, dicho ensayo de PCT sensible está disponible como LIA sensible de PCT (B.R.A.H.M.S AG, Hennigsdorf, Alemania) que presenta una sensibilidad de ensayo analítico de 0,01 ng/ml y una sensibilidad de ensayo funcional (FAS) de al menos 0,05 ng/ml. Un ensayo relacionado para la tecnología de emisión amplificada de criptatos con resolución temporal (TRACE) (Kryptor PCT, B.R.A.H.M.S AG, Hennigsdorf) presenta una sensibilidad de ensayo funcional de 0,06 µg/l (0,06 ng/ml).

40 Los ensayos de PCT sensibles más recientes se han usado predominantemente en relación con la orientación de la terapia con antibióticos en infecciones de las vías respiratorias bajas (neumonía extrahospitalaria, NEH; agravamientos de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, EPOC: véanse (29), (30), (31)). En el caso de NEH, se recomienda el tratamiento con antibióticos basándose en las concentraciones de PCT medidas tal como sigue: se aconseja totalmente, mayor que 0,5 µg/l; se aconseja, mayor que 0,25 µg/l; se desaconseja, menor que 0,25 mg/l; se desaconseja totalmente, menor que 0,1 µg/l (29). En otras palabras, se consideran las concentraciones de 0,1 µg/l (o 0,1 ng/ml) como concentraciones típicas para individuos sanos.

45 El procedimiento de estratificación del riesgo de pacientes con arteriopatía coronaria estable (CAD estable) se basa en una evaluación diferencial de las concentraciones de PCT medidas que son inferiores al valor de 0,1 ng/ml para individuos sanos y que hasta la fecha no se han utilizado para fines de pronóstico.

50 La invención se expone con mayor detalle en las siguientes secciones y las figuras 1 a 3 y las tablas 1 a 7 mencionadas en las mismas. Las tablas mencionadas se encuentran en páginas independientes al final del texto de la descripción.

En las figuras:

55 65 Figura 1: muestra curvas de supervivencia de Kaplan-Meier que muestran episodios cardiovasculares según los cuartiles de procalcitonina;

Figura 2: muestra curvas de supervivencia de Kaplan-Meier que muestran episodios cardiovasculares según el valor de punto de corte de procalcitonina de 0,05 ng/ml;

5 Figura 3: curvas de supervivencia de Kaplan-Meier que muestran episodios cardiovasculares según procalcitonina y péptido natriurético de tipo B en análisis combinado:

Procedimientos

10 Población de estudio

Entre noviembre de 1996 y enero de 2004, 3.326 pacientes con CAD demostrada mediante angiografía y al menos una estenosis $\geq 30\%$ diagnosticada en una arteria coronaria principal en el Departamento de Medicina II de la Universidad Johannes Gutenberg en Maguncia o el Departamento de Medicina del Hospital Central de las Fuerzas Armadas Federales Alemanas en Koblenz, se incluyeron en el registro AtheroGene. Se han descrito anteriormente detalles adicionales sobre el concepto del estudio AtheroGene (13).

En el presente subestudio, los criterios de exclusión fueron signos clínicos de síndrome coronario agudo (clase B o C de la clasificación de Braunwald de angina inestable, infarto de miocardio sin elevación del segmento ST y elevación aguda del segmento ST). También se excluyeron los pacientes con cirugía de derivación coronaria o revascularización coronaria durante las últimas cuatro semanas. Fueron motivos adicionales para la exclusión pruebas de cardiopatía valvular hemodinámicamente significativa, cirugía o traumatismo en el plazo del mes anterior, cardiomiopatía conocida, carcinoma evidente, enfermedad inflamatoria crónica, estados febriles, o la utilización de terapia con anticoagulantes orales en el plazo de las cuatro semanas anteriores.

Se evaluó el historial de factores de riesgo clásicos como se expone a continuación. Se consideró que los pacientes que recibían tratamiento antihipertensivo o que ya se les había confirmado el diagnóstico de hipertensión (tensión arterial superior a 160/90 mmHg) presentaban hipertensión. Se diagnosticó hiperlipoproteinemia en pacientes con medicación hipolipemiente o con un historial de niveles de colesterol ≥ 240 mg por decilitro. Se clasificaron los pacientes como fumadores actualmente, como fumadores en el pasado (si había dejado de fumar más de 4 semanas y menos de 40 años antes), o como pacientes que nunca han fumado (si nunca había fumado o habían dejado de fumar 40 años antes o más). Se consideró que los pacientes que recibían tratamiento dietético o medicación para la diabetes o cuyo nivel de glucemia en ayunas era superior a 125 mg por decilitro padecían diabetes mellitus.

Se sometieron a seguimiento 1124 pacientes durante una mediana del periodo de 3,8 (máximo 6,8) años. Los pacientes o bien se presentaron ellos mismos en la clínica (78,2%) o bien se entrevistaron por teléfono por personal médico cualificado. Se obtuvo información de seguimiento, incluyendo muerte debida a causas cardiovasculares (n=40), muerte debida a causas no relacionadas con arteriopatía coronaria (n=30) e infarto de miocardio no mortal (n=32), de los expedientes del hospital o el médico de cabecera. El criterio de valoración primario fue infarto de miocardio no mortal y muerte cardiovascular.

El estudio AtheroGene fue aprobado por el comité ético local de la Universidad de Maguncia. Los participantes en el estudio presentaban nacionalidad alemana y, particularmente, eran habitantes de la región Rhein-Main. Todos los pacientes eran de raza blanca. La participación era voluntaria, y se incluyeron los pacientes tras obtenerse el consentimiento informado por escrito.

Procedimientos de laboratorio

Se extrajeron muestras de sangre en condiciones normalizadas antes de la realización de la angiografía coronaria. Se tomaron las muestras cuando los pacientes entraron en el laboratorio de cateterización tras un mínimo de 12 h en ayunas. Se midieron los niveles de lípidos séricos inmediatamente. Se midieron los niveles de lípidos utilizando procedimientos de rutina (colesterol total y triglicéridos, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemania; colesterol de lipoproteínas de alta densidad, Rolf Greiner Biochemica, Mannheim, Flacht bei Limburg, Alemania; y colesterol de lipoproteínas de baja densidad calculado según la fórmula de Friedewald). Se calculó la razón LDL-/HDL dividiendo los niveles de LDL entre los de HDL.

Se centrifugaron muestras de plasma y suero a 4.000 g durante 10 minutos, divididas en alícuotas, y se almacenaron a -80°C hasta el análisis. Se determinó PCT mediante un ensayo inmunoluminométrico altamente sensible (sensible de PCT de B.R.A.H.M.S.; B.R.A.H.M.S AG, Hennigsdorf, Alemania; sensibilidad de ensayo analítico: 0,01 ng/ml; sensibilidad de ensayo funcional (coeficiente de variación entre ensayos del 20%): 0,05 ng/ml). Se generaron datos utilizando un lote de productos químicos. Se analizó la proteína C reactiva (CRP) mediante un inmunoensayo potenciado por partículas de látex (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania; intervalo de detección: de 0,1 a 20 mg/l; coeficiente de variación entre ensayos, el 1,0 por ciento para valores de 15 mg por litro y el 6,5 por ciento para valores inferiores a 4 mg por litro). Se determinó el péptido natriurético de tipo B (BNP) en plasma utilizando un inmunoensayo de fluorescencia (Biosite, San Diego, California, EE.UU; intervalo de detección: de 5 a

5.000 pg/ml; coeficiente de variación entre ensayos próximo al 10%; reactividad cruzada insignificante con otros péptidos natriuréticos). Todas las mediciones de laboratorio se realizaron de manera ciega sin conocimiento del estado clínico del paciente.

5 Consideraciones estadísticas

Se calcularon los valores medios (\pm la desviación estándar) y las proporciones de los factores de riesgo cardiovascular iniciales, las variables clínicas y los biomarcadores para los participantes en el estudio según los cuartiles de procalcitonina. Debido al pequeño intervalo de los niveles de procalcitonina, los cuartiles no comprenden el mismo número de pacientes. Se presentaron las variables con una distribución asimétrica ($|\text{asimetría}| > 1$) como medianas con los cuartiles. Se realizó el análisis de correlación mediante la correlación de rangos de Spearman. En otro análisis, se dicotomizaron las razones de riesgo para el cuartil más alto frente a los otros cuartiles de PCT según los factores de riesgo clásicos o las medianas de las variables clínicas y los biomarcadores.

Se analizó la asociación de los biomarcadores PCT y BNP con el criterio de valoración primario según los cuartiles en diferentes modelos mediante análisis de regresión de Cox, ajustando el primer modelo la edad y el sexo y ajustando el segundo posibles factores de confusión y los factores de riesgo clásicos (edad, sexo, índice de masa corporal, hipertensión, diabetes mellitus, estado como fumador, razón LDL-/HDL, número de vasos afectados, terapia con beta-bloqueantes y estatinas). Se estimaron las representaciones gráficas de acontecimientos acumulados según los cuartiles de concentración de PCT mediante el procedimiento de Kaplan-Meier y se compararon mediante la utilización de la prueba de rangos logarítmicos. Se llevaron a cabo todos los análisis de supervivencia para el criterio de valoración primario de infarto de miocardio no mortal o muerte cardiovascular. Se censuraron los datos de pacientes que murieron debido a causas no relacionadas con enfermedad cardiovascular en el momento de su muerte.

Se transformaron logarítmicamente PCT y BNP para potenciar el ajuste del modelo. Para comparar el poder de predicción de estos biomarcadores, se calcularon las razones de riesgo por incremento de una desviación estándar en análisis univariante y multivariante (ajustados para los factores de riesgo clásicos y las variables clínicas). Se adoptó un enfoque de regresión de Cox por pasos retrógrada para los análisis multivariantes con $P=0,10$ como el valor crítico para entrar y excluyendo diez variables (edad, sexo, índice de masa corporal, hipertensión, diabetes, hábito de fumar, razón LDL-/HDL, número de vasos afectados, terapia con estatinas y beta-bloqueantes) en el modelo.

Se notifican las razones de riesgo (RR) y el intervalo de confianza del 95% (CI) con valores de probabilidad bilateral. Se comprobó la suposición de riesgos proporcionales utilizando procedimientos convencionales basados en pruebas para determinar la pendiente significativa de la curva suave a través de la dispersión de los errores residuales de Schoenfeld reescalados frente al tiempo.

Para evaluar adicionalmente la capacidad de predicción de los modelos, se consideró el criterio de valoración cardiovascular a los dos años como una variable binaria y se realizó regresión logística. Se trazaron curvas de características operativas del receptor (ROC) asociadas para las probabilidades predichas, para un modelo básico que contiene factores de riesgo clásicos y modelos que contienen adicionalmente PCT, CRP y BNP. Se calcularon las áreas bajo la curva correspondientes junto con el IC del 95%.

Se evaluó además el papel combinado de PCT y BNP sobre el riesgo cardiovascular y, por tanto, sometieron a prueba la interacción seguido por un análisis dicotomizado de ambas variables utilizando el cuartil más alto como punto de corte. Se notificaron las razones de riesgo y el IC del 95%, junto con los valores de P. Se estimó otra representación gráfica de acontecimientos acumulados mediante el procedimiento de Kaplan-Meier para estos cuatro subgrupos y se comparó utilizando la prueba de rangos logarítmicos.

Como los valores de P no se ajustan para múltiples pruebas, deben considerarse descriptivos. Se llevaron a cabo todos los cálculos utilizando SPSS 15.0 para Windows, versión 15.0.1 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EE.UU.).

Resultados

La edad media de la población del estudio era de $61,3 \pm 9,5$ años, y el 80,5% de los pacientes eran hombres. Los pacientes en el presente subestudio se dividieron en cuatro grupos según los cuartiles de los niveles de PCT (tabla 1). No se hallaron diferencias significativas para la distribución de los factores de riesgo clásicos. Los niveles de CRP fueron mayores en el cuarto cuartil que en los demás (3,66 mg/l frente a 1,81-2,10 mg/l). Se halló una correlación moderada entre PCT y CRP ($r=0,27$).

Se evaluó además el valor de predicción de PCT en el análisis de subgrupos (tabla 2). Se usó la mediana de los niveles para dicotomizar variables continuas. En particular, los niveles de PCT fueron fuertemente predictivos en pacientes con una concentración sérica de BNP superior a la mediana de 37,48 pg/ml con un aumento del riesgo de 2,41 veces (IC del 95% 1,32-4,42; $P=0,004$) para el cuartil más alto de PCT.

La tabla 3 expone la asociación entre PCT, CRP y BNP con episodios cardiovasculares futuros. El porcentaje de acontecimientos aumentó a lo largo de los cuartiles (figura 1) de manera que los pacientes en el mayor cuartil de PCT se asociaron con un aumento de 2,27 veces (IC del 95%: 1,14-4,51; P=0,02) en el riesgo de episodios cardiovasculares futuros en un modelo ajustado para la edad y el sexo. Esta asociación siguió siendo significativa en modelos que se ajustan para la mayor parte de posibles factores de confusión. Si se analiza como variable continua, un incremento de una desviación estándar (D.E.) de PCT reveló un riesgo 1,33 veces mayor (IC del 95%: 1,02-1,74; P=0,04) de episodios cardiovasculares futuros. Los niveles de BNP se han relacionado independientemente con el criterio de valoración primario, mientras que no pudo observarse ninguna asociación significativa entre CRP y el desenlace cardiovascular en el modelo totalmente ajustado.

Se introdujeron todos los factores de riesgo clásicos y las variables clínicas en un análisis de regresión por pasos múltiple retrógrada tal como se expone en la tabla 4. Se transformaron logarítmicamente las variables continuas y se han tratado por incremento de una D.E. Se seleccionó PCT (RR de 1,30, IC del 95%: 1,00-1,70; P=0,05) como factor pronóstico independiente del riesgo cardiovascular. El modelo final también relevó la razón LDL-/HDL, el sexo femenino y la diabetes mellitus insulín-dependiente (DMID) como factores pronóstico para el criterio de valoración primario.

En otro subanálisis, se eligió un nivel de PCT de 0,05 ng/ml (según la sensibilidad de ensayo funcional) como valor de punto de corte para la predicción de riesgo cardiovascular. El 25% de los 39 pacientes con niveles de PCT superiores a 0,05 ng/ml experimentaron episodios cardiovasculares y tuvieron un pronóstico significativamente peor (figura 2). Cuando se introdujo en un análisis de regresión por pasos múltiple retrógrada, un nivel de PCT superior a 0,05 ng/ml se asocia con un riesgo cardiovascular 4,22 veces mayor (IC del 95%: 2,07-8,59; P< 0,001) (tabla 5).

Para explorar adicionalmente si PCT y BNP añadían información más allá de la obtenida a partir de los factores de riesgo clásicos, se calculó el área bajo la curva ROC (AUC) asociada con la predicción de diferentes modelos de regresión logísticos, considerando el criterio de valoración cardiovascular a los 2 años como una variable binaria (tabla 6). Como había pacientes con un seguimiento de menos de 2 años, sólo se dispuso de 1057 pacientes para este análisis; 46 de ellos experimentaron un episodio cardiovascular. El modelo básico que incluye factores de riesgo clásicos tales como edad, sexo, IMC, hipertensión, diabetes mellitus, estado como fumador, razón LDL-/HDL, número de vasos afectados, terapia con beta-bloqueantes y estatinas reveló una AUC de 0,74 (IC del 95%: 0,67-0,81). La tabla 6 presenta análisis que comparan el modelo básico con modelos que incluyen adicionalmente o bien PCT, o bien BNP, o bien los dos, o bien todos ellos. La inclusión de un aumento de una D.E. de PCT mejoró el valor de predicción del modelo básico, notificando un aumento desde 0,74 hasta 0,77. Un aumento de una D.E. de BNP reveló la mayor parte de información adicional más allá de la aplicación del modelo básico. La combinación de BNP y PCT con el modelo básico dio como resultado la mayor precisión de pronóstico de este modelo. Los resultados fueron similares durante el seguimiento de 1 año y 3 años (datos no representados).

Debido al fuerte valor de predicción de PCT en pacientes con niveles de BNP superiores a la mediana (tabla 2) y la alta precisión de pronóstico de episodios cardiovasculares cuando se combinaron BNP y PCT en un modelo con los factores de riesgo clásicos (tabla 6), se evaluó finalmente en qué medida PCT podría sumarse al valor de pronóstico de BNP (tabla 7). Al ser negativa la prueba de la interacción (P=0,78), se supuso un efecto aditivo para ambos biomarcadores. Los pacientes con niveles elevados de ambos biomarcadores en el cuartil superior corrían el mayor riesgo de episodios cardiovasculares futuros (RR de 7,04; IC del 95%: 3,40-14,57; P< 0,001). La figura 3 proporciona las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según los niveles de PCT y BNP en análisis combinado.

Discusión

En esta cohorte prospectiva de pacientes con CAD documentada mediante angiografía, se ha demostrado una asociación independiente de PCT con episodios cardiovasculares futuros. Esta asociación no cambió apreciablemente tras el ajuste de la mayor parte de posibles factores de confusión, indicando que PCT proporciona información importante sobre el pronóstico cardiovascular además de los factores de riesgo clásicos y otras variables clínicas. El análisis combinado de PCT y BNP mejoró la precisión de diagnóstico de episodios cardiovasculares futuros en el presente estudio.

Sin embargo, sólo dos estudios evaluaron la posible utilización de PCT en el marco de CAD. Erren *et al.* (14) encontraron niveles ligeramente aumentados de PCT sólo en los pacientes con CAD con arteriopatía periférica (PAD) adicional y analizaron PCT como marcador para la carga aterosclerótica en un enfoque con múltiples marcadores.

Ilhan *et al.* (15) encontraron mayores niveles de PCT ($0,40 \pm 0,04$ ng/ml en oposición a $0,19 \pm 0,02$ ng/ml en el grupo de control) entre los pacientes con CAD que experimentaron un episodio cardiovascular. En la presente memoria, los inventores demostraron que PCT es un factor pronóstico independiente de episodios cardiovasculares futuros, en particular añadiendo información sobre pacientes con altos niveles de BNP, indicando un potencial de PCT para estratificar mejor individuos de alto riesgo.

La inflamación local o sistémica que afecta a determinados tipos de tejido, también una respuesta del huésped relacionada con traumatismo (16) (17) (18) (19) (20), y la activación monocítica consecutiva son, por tanto, un requisito previo para la producción de PCT (4). La expresión de ARN mensajero de PCT por las células mononucleares de sangre periférica (21) se estimula *in vitro* no sólo por lipopolisacáridos, sino también por las citocinas proinflamatorias interleucina-1 β (IL-1 β), interleucina-2 (IL-2), interleucina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), que parece desempeñar un papel fundamental en el proceso aterosclerótico (22) (23) (24) (25). Por tanto, los niveles ligeramente aumentados de PCT podrían ser un epifenómeno de la actividad inflamatoria dentro de la pared vascular provocada por aterosclerosis. Sin embargo, PCT parece desempeñar un papel causal en la activación monocítica: como quimioatrayente producido inicialmente sólo en monocitos adherentes, que reclutan más tarde células parenquimatosas del tejido inflamado para la producción adicional PCT. Por tanto, PCT también podría presentar un efecto sobre la migración de leucocitos (4) (10) (11) (14). Otros estudios han de investigar, si el efecto de estimulación demostrado *in vitro* de PCT sobre la expresión génica de la síntesis de óxido nítrico (12) también presente una influencia sobre la disfunción endotelial provocada por la aterosclerosis.

En el presente estudio, pacientes con elevación combinada de los niveles de PCT y BNP en el cuartil superior presentan un riesgo aumentado 7,0 veces para el criterio de valoración primario en comparación a un riesgo aumentado 3,2 veces cuando estaba elevado BNP solo. Por tanto, PCT mejoró significativamente la AUC del modelo básico (factores de riesgo clásicos) para la predicción del riesgo e incluso obtuvo información adicional además del biomarcador BNP.

El BNP es un marcador establecido para la disfunción ventricular izquierda. El marcador de septicemia PCT también podría ser un marcador para la inflamación de grado bajo, en particular para la activación de monocitos o la disfunción endotelial, tal como se muestra en varios estudios *in vitro*. La representación de dos mecanismos patológicos diferentes por BNP y PCT explicaría la mejora de la precisión de pronóstico de episodios cardiovasculares futuros. Son necesarios estudios adicionales para evaluar el papel de PCT para la predicción del riesgo en enfermedades distintas de infecciones bacterianas graves y dilucidar más su papel fisiopatológico en la cascada inflamatoria.

Como la elección de los puntos de corte para los análisis en la tabla 7 y la figura 3 está dirigida por los datos, los resultados sólo pueden proporcionar pistas, pero han de validarse en estudios independientes.

En conclusión, PCT está relacionado independientemente con episodios cardiovasculares futuros en una población de pacientes con CAD y podría añadir información para la estratificación del riesgo, en particular, en individuos de alto riesgo.

Sumario:

Antecedentes: La procalcitonina (PCT) es un biomarcador bien establecido para el diagnóstico y la monitorización terapéutica de septicemia. Los estudios *in vitro* mostraron que PCT presenta un efecto sobre la activación de monocitos e incluso sobre la síntesis de óxido nítrico. El presente estudio prospectivo examinó el impacto de pronóstico de PCT en pacientes con arteriopatía coronaria (CAD) establecida sobre el desenlace cardiovascular.

Procedimientos: En un subestudio del estudio prospectivo AtheroGene, en 1.124 pacientes con CAD estable, se han evaluado el riesgo de muerte cardiovascular y el infarto de miocardio no mortal (N=72) a lo largo de una mediana de seguimiento de 3,8 (máximo 6,8) años según la concentración inicial de PCT.

Resultados: La razón de riesgo ajustada para la edad y el sexo para pacientes dentro del cuartil más alto de PCT relacionó un aumento de 2,27 veces (intervalo de confianza del 95% (CI): 1,14-4,51; P=0,02) del riesgo relativo para muerte cardiovascular e infarto de miocardio no mortal, en comparación con el primer cuartil. El ajuste para los factores de riesgo clásicos y las variables clínicas no atenuó esta relación. La inclusión de un aumento de una desviación estándar de PCT mejoró el valor de predicción de un modelo básico (factores de riesgo clásicos) para la predicción del riesgo cardiovascular monitorizado mediante el área bajo la curva (AUC) de un mayor riesgo cardiovascular (IC del %: 3,40-14,57; P< 0,001).

Conclusiones: La concentración inicial de PCT está relacionada independientemente con episodios cardiovasculares futuros en pacientes con CAD estable

Bibliografía

- 5 1. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993;341:515-8.
2. Clec'h C, Ferriere F, Karoubi P, *et al.* Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:1166-9.
- 10 3. Lee YJ, Park CH, Yun JW, Lee YS. Predictive comparisons of procalcitonin (PCT) level, arterial ketone body ratio (AKBR), APACHE III score and multiple organ dysfunction score (MODS) in systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *Yonsei Med J* 2004;45:29-37.
4. Meisner M. Biomarkers of sepsis: clinically useful? *Curr Opin Crit Care* 2005;11:473-80.
- 15 5. Wunder C, Eichelbronner O, Roewer N. Are IL-6, IL-10 and PCT plasma concentrations reliable for outcome prediction in severe sepsis? A comparison with APACHE III and SAPS II. *Inflamm Res* 2004;53:158-63.
6. Oberhoffer M, Vogelsang H, Russwurm S, Hartung T, Reinhart K. Outcome prediction by traditional and new markers of inflammation in patients with sepsis. *Clin Chem Lab Med* 1999;37:363-8.
- 20 7. Bugden SA, Coles C, Mills GD. The potential role of procalcitonin in the emergency department management of febrile young adults during a sustained meningococcal epidemic. *Emerg Med Australas* 2004;16:114-9.
8. Chiwakata CB, Manegold C, Bonicke L, Waase I, Julch C, Dietrich M. Procalcitonin as a parameter of disease severity and risk of mortality in patients with *Plasmodium falciparum* malaria. *J Infect Dis* 2001;183:1161-4.
- 25 9. Schwarz S, Bertram M, Schwab S, Andrassy K, Hacke W. Serum procalcitonin levels in bacterial and abacterial meningitis. *Crit Care Med* 2000;28:1828-32.
- 30 10. Linscheid P, Seboek D, Schaer DJ, Zulewski H, Keller U, Muller B. Expression and secretion of procalcitonin and calcitonin gene-related peptide by adherent monocytes and by macrophage-activated adipocytes. *Crit Care Med* 2004;32:1715-21.
- 35 11. Wiedermann FJ, Kaneider N, Egger P, *et al.* Migration of human monocytes in response to procalcitonin. *Crit Care Med* 2002;30:1112-7.
- 40 12. Hoffmann G, Czechowski M, Schloesser M, Schobersberger W. Procalcitonin amplifies inducible nitric oxide synthase gene expression and nitric oxide production in vascular smooth muscle cells. *Crit Care Med* 2002;30:2091-5.
13. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Bickel C, *et al.* Glutathione peroxidase 1 activity and cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2003;349:1605-13.
- 45 14. Erren M, Reinecke H, Junker R, *et al.* Systemic inflammatory parameters in patients with atherosclerosis of the coronary and peripheral arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2355-63.
15. Ilhan F, Akbulut H, Karaca I, Godekmerdan A, Ilkay E, Bulut V. Procalcitonin, c-reactive protein and neopterin levels in patients with coronary atherosclerosis. *Acta Cardiol* 2005;60:361-5.
- 50 16. Meisner M, Tschaikowsky K, Hutzler A, Schick C, Schuttler J. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med* 1998;24:680-4.
17. Meisner M, Rauschmayer C, Schmidt J, *et al.* Early increase of procalcitonin after cardiovascular surgery in patients with postoperative complications. *Intensive Care Med* 2002;28:1094-102.
- 55 18. Meisner M, Adina H, Schmidt J. Correlation of procalcitonin and C-reactive protein to inflammation, complications, and outcome during the intensive care unit course of multiple-trauma patients. *Crit Care* 2006;10:R1.
- 60 19. Wanner GA, Keel M, Steckholzer U, Beier W, Stocker R, Ertel W. Relationship between procalcitonin plasma levels and severity of injury, sepsis, organ failure, and mortality in injured patients. *Crit Care Med* 2000;28:950-7.
20. de Werra I, Jaccard C, Corradin SB, *et al.* Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia. *Crit Care Med* 1997;25:607-13.

21. Oberhoffer M, Stonans I, Russwurm S, *et al.* Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis-related cytokines in vitro. *J Lab Clin Med* 1999;134:49-55.
- 5 22. Mackay F, Loetscher H, Stueber D, Gehr G, Lesslauer W. Tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha)-induced cell adhesion to human endothelial cells is under dominant control of one TNF receptor type, TNF-R55. *J Exp Med* 1993;177:1277-86.
23. Reilly MP, Rohatgi A, McMahon K, *et al.* Plasma cytokines, metabolic syndrome, and atherosclerosis in humans. *J Investig Med* 2007;55:26-35.
- 10 24. Schlitt A, Heine GH, Blankenberg S, *et al.* CD14+CD16+ monocytes in coronary artery disease and their relationship to serum TNF-alpha levels. *Thromb Haemost* 2004;92:419-24.
25. Tipping PG, Hancock WW. Production of tumor necrosis factor and interleukin-1 by macrophages from human atheromatous plaques. *Am J Pathol* 1993;142:1721-8.
- 15 26. Pischon T, Girman CJ, Sacks FM, Rifai N, Stampfer MJ, Rimm EB. Non-high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in the prediction of coronary heart disease in men. *Circulation* 2005; 112:3375-83.
- 20 27. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, *et al.* Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52.
28. Nils G. Morgenthaler *et al.*, Sensitive Immunoluminometric Assay for the Detection of Procalcitonin. *Clinical Chemistry* 48, No.5, 2002; 788-790.
- 25 29. Mirjam Christ-Crain *et al.*, Procalcitonin Guidance of Antibiotic Therapy in Community-acquired Pneumonia. *American Journal of Respiration and Critical Care Medicine*, Vol. 174; 2006; 84-93.
- 30 30. Diana Stolz *et al.*, Antibiotic treatment of Exacerbations of COPD. *Chest* 131, 1, January 2007: 9-19.
31. Mirjam Christ-Crain *et al.*, Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections; cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004, 363: 600-607

Tabla 1

Características iniciales de la población de estudio según los cuartiles

Característica	Q1 (N=254)	Q2 (N=259)	Q3 (N=301)	Q4 (N=310)
Procalcitonina (ng/ml)	< 0,010	0,010-0,013	0,014-0,020	> 0,020
Edad (años)	60,6 ± 10,0	60,5 ± 10,0	61,3 ± 9,5	62,5 ± 8,6
Sexo masculino (%)	72,0	80,3	86,0	82,3
Factores de riesgo tradicionales				
Índice de masa corporal (kg/m ²)	27,0 ± 4,0	27,4 ± 3,8	27,9 ± 3,7	28,4 ± 4,1
Hipertensión (%)	80,3	75,7	79,1	83,2
Diabetes mellitus				
- Tratamiento dietético (%)	4,3	2,7	3,7	6,1
- Tratamiento farmacológico (%)	7,5	8,1	10,3	11,3
- Insulinodependiente (%)	8,7	5,8	6,6	12,9
Estado como fumador				
- Nunca ha fumado (%)	37,8	37,8	38,2	32,3
- Exfumador (%)	42,9	44,4	46,2	51,3
- Fumador actual (%)	19,3	17,8	15,6	16,5
Estado lipídico				
- LDL-colesterol (mg/dl)	128,0 (98,0-157,8)	123,0 (94,0-144,0)	118,0 (92,5-143,0)	119,0 (95,8-150,0)
- HDL-colesterol (mg/dl)	53,0 (43,0-64,0)	49,0 (43,0-58,0)	47,0 (40,5-56,0)	45,0 (39,0-55,0)
- Triglicéridos (mg/dl)	122,0 (93,8-168,0)	117,0 (88,0-156,0)	129,0 (97,0-188,0)	148,0 (103,0-201,5)
Variables clínicas				
Enfermedad de múltiples vasos (%)	74,4	67,2	72,4	72,9
Historial de infarto de miocardio (%)	42,5	44,4	47,5	38,1
Fracción de eyección ventricular izquierda (%)	65,0 (53,5-73,0)	69,5 (60,0-77,0)	66,0 (55,0-74,0)	70,0 (58,0-78,0)
Medicación				
Beta-bloqueante (%)	58,7	62,2	70,8	62,3
Estatina (%)	53,1	51,8	61,4	56,8
Inhibidor de la ACE (%)	62,2	55,6	58,8	59,0
Biomarcadores				
Proteína C reactiva (mg/l)	1,85 (0,97-3,79)	1,81 (0,98-4,18)	2,10 (1,17-4,02)	3,66 (1,76-8,15)
Péptido natriurético de tipo B (pg/ml)	38,97 (13,79-98,87)	40,94 (11,86-92,80)	37,64 (12,02-102,15)	33,97 (9,88-101,11)

Los datos presentados son el porcentaje de pacientes, media ± desviación estándar, o mediana y el intervalo intercuartílico 25^o/75^o para variables asimétricas (|asimetría| > 1). Se disponía de la fracción de eyección ventricular izquierda para 818 pacientes y el péptido natriurético de tipo B para 1032 pacientes. LDL indica lipoproteína de baja densidad, HDL lipoproteína de alta densidad. Para convertir los valores para el colesterol en milimoles por litro, se multiplica por 0,02586; para convertir los valores para los triglicéridos en milimoles por litro, se multiplica por 0,01129.

Tabla 2

Razones de riesgo (intervalo de confianza del 95%) para el cuartil más alto frente a los demás cuartiles de procalcitonina según factores de riesgo tradicionales (ajustados para la edad y el sexo)

Variable		RR (IC del 95%)	Valor de P
Edad*	≤ 63 años	1,92 (0,98-3,78)	0,06
	> 63 años	1,56 (0,77-3,13)	0,21
Sexo**	Mujer	1,81 (0,73-4,51)	0,20
	Hombre	1,72 (0,97-3,06)	0,07
Índice de masa corporal	≤ 26,4 kg/m ²	2,22 (0,98-5,01)	0,06
	> 26,4 kg/m ²	1,54 (0,83-2,83)	0,17
Hipertensión	No	1,16 (0,38-3,53)	0,80
	Sí	1,98 (1,14-3,43)	0,02
Diabetes mellitus	No	1,64 (0,88-3,09)	0,12
	Sí	1,93 (0,86-4,31)	0,11
Hábito de fumar	No	1,71 (0,74-3,97)	0,21
	Activo	1,78 (0,98-3,25)	0,06
Razón LDL-/HDL	≤ 3	1,51 (0,79-2,89)	0,21
	> 3	2,18 (1,01-4,72)	0,05
Enfermedad de múltiples vasos	No	2,73 (0,99-7,57)	0,05
	Sí	1,58 (0,90-2,77)	0,11
Proteína C reactiva	≤ 2,34 mg/l	1,48 (0,55-3,97)	0,44
	> 2,34 mg/l	1,58 (0,88-2,83)	0,13
Péptido natriurético de tipo B	≤ 37,48 pg/ml	1,19 (0,50-2,86)	0,70
	> 37,48 pg/ml	2,41 (1,32-4,42)	0,004

Se usó la mediana de los niveles para dicotomizar variables continuas.

* ajustado sólo para el sexo ** ajustado sólo para la edad

Tabla 3

Razones de riesgo para episodios cardiovasculares futuros según los cuartiles de procalcitonina, proteína C reactiva y péptido natriurético de tipo B iniciales

	N	Acontecimientos (%)	RR (IC del 95%) ajustado para edad/sexo	Valor de P	RR (IC del 95%) totalmente ajustado*	Valor de P
Procalcitonina (ng/ml)						
Q1	< 0,010	254	12 (5%)	1	1	
Q2	0,010-0,013	259	16 (6%)	1,51 (0,71-3,19)	0,29	1,58 (0,74-3,35)
Q3	0,014-0,020	301	17 (6%)	1,47 (0,70-3,10)	0,31	1,54 (0,73-3,26)
Q4	> 0,020	310	27 (9%)	2,27 (1,14-4,51)	0,02	2,08 (1,04-4,18)
Por incremento de D.E.				1,41 (1,07-1,86)	0,01	1,33 (1,02-1,74)
Proteína C reactiva (mg/l)						
Q1	< 1,22	282	11 (4%)	1	1	
Q2	1,22-2,34	282	14 (5%)	1,27 (0,57-2,80)	0,56	1,08 (0,48-2,42)
Q3	2,35-4,95	279	19 (7%)	1,65 (0,78-3,47)	0,19	1,33 (0,62-2,87)
Q4	> 4,95	281	28 (10%)	2,48 (1,23-5,02)	0,01	1,87 (0,89-3,92)
Por incremento de D.E.				1,42 (1,14-1,76)	0,002	1,33 (1,05-1,67)
Péptido natriurético de tipo B (pg/ml)						
Q1	< 11,97	258	9 (4%)	1	1	
Q2	11,97-37,48	258	8 (3%)	1,04 (0,40-2,71)	0,94	1,08 (0,41-2,83)
Q3	37,49-99,40	258	15 (6%)	2,03 (0,87-4,71)	0,10	2,11 (0,89-4,99)
Q4	> 99,40	258	32 (12%)	5,16 (2,34-11,39)	< 0,001	5,74 (2,51-13,11)
Por incremento de D.E.				1,84 (1,42-2,38)	< 0,001	1,93 (1,47-2,54)

* El ajuste del factor de riesgo multivariante incluyó la edad, el sexo, el índice de masa corporal, la hipertensión, la diabetes, el estado como fumador, la razón LDL-/HDL, el número de vasos afectados, la terapia con estatinas y beta-bloqueantes.

Tabla 4

Modelo final de un análisis de regresión de Cox por pasos múltiple retrógrada para factores pronóstico de riesgo cardiovascular

Variable	Razón de riesgo (IC del 95%)	Valor de P
Procalcitonina (aumento de 1 D.E.)	1,30 (1,00-1,70)	0,05
Razón LDL-/HDL (aumento de 1 D.E.)	1,32 (1,03-1,70)	0,03
Sexo	0,57 (0,34-0,96)	0,03
Diabetes mellitus (DMID)	2,75 (1,53-4,92)	0,001

Tabla 5

Modelo final de un análisis de regresión de Cox por pasos múltiple retrógrada para factores pronóstico de riesgo cardiovascular

Variable	Razón de riesgo (IC del 95%)	Valor de P
Procalcitonina \geq 0,05 ng/ml	4,22 (2,07-8,59)	< 0,001
Razón LDL-/HDL (aumento de 1 D.E.)	1,34 (1,04-1,73)	0,03
Sexo	0,60 (0,36-1,00)	0,05
Diabetes mellitus (DMID)	2,74 (1,54-4,87)	0,001

Tabla 6

Efectos incrementales de procalcitonina, proteína C reactiva y péptido natriurético de tipo B (todos transformados logarítmicamente) sobre el área bajo la curva ROC además de los factores de riesgo clásicos (modelo básico) para la predicción del criterio de valoración primario tras 2 años

Modelo	AUC	IC del 95%
Modelo básico	0,74	0,67-0,81
Modelo básico + PCT	0,77	0,70-0,84
Modelo básico + CRP	0,75	0,67-0,82
Modelo básico + BNP	0,79	0,72-0,87
Modelo básico + PCT + CRP	0,77	0,70-0,84
Modelo básico + PCT + BNP	0,81	0,74-0,88
Modelo básico + CRP + BNP	0,80	0,73-0,87
Modelo básico + PCT + CRP + BNP	0,81	0,74-0,88

Tabla 7

Razones de riesgo e intervalo de confianza del 95% para episodios cardiovasculares futuros según los niveles iniciales de procalcitonina y péptido natriurético de tipo B en análisis combinado (totalmente ajustado*)

N	Procalcitonina (cuartil más alto > 0,021 ng/ml)	Péptido natriurético de tipo B (cuartil más alto > 99,40 pg/ml)	Razón de riesgo Intervalo de confianza del 95%	Valor de P
654	-	-	1	
212	+	-	1,13 (0,56-2,29)	0,74
190	-	+	2,44 (1,30-4,56)	0,005
68	+	+	7,04 (3,40-14,57)	< 0,001

* El ajuste del factor de riesgo multivariante incluyó la edad, el sexo, el índice de masa corporal, la hipertensión, la diabetes, el estado como fumador, la razón LDL-/HDL, el número de vasos afectados, la terapia con estatinas y beta-bloqueantes.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento *in vitro* para la estratificación del riesgo de pacientes con arteriopatía coronaria estable, en el que se determina la concentración de procalcitonina en la circulación de tales pacientes utilizando un ensayo de procalcitonina altamente sensible, y en el que dentro del intervalo de concentraciones de procalcitonina en el intervalo normal típico de individuos sanos, se definen valores de punto de corte que distinguen los grupos de pacientes individuales con arteriopatía coronaria estable según su riesgo cardiaco personal, y los pacientes se asignan a uno de dichos grupos de riesgo basándose en sus concentraciones individuales de procalcitonina y en el que dichas concentraciones de procalcitonina en el intervalo normal típico de individuos sanos son concentraciones de procalcitonina de 0,1 ng/ml de procalcitonina o menos si se mide con un ensayo de procalcitonina sensible tal como se describe en la presente solicitud.
5
2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que se estratifican pacientes con respecto a sus riesgos referentes a la incidencia futura de episodios cardiovasculares.
10
3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 2, en el que se consideran los pacientes para los que se encuentran concentraciones de procalcitonina de 0,05 ng/ml o más como los pacientes con el mayor riesgo cardiaco.
15
4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que junto con la determinación de la procalcitonina se determina al menos un analito adicional útil para el pronóstico cardiovascular, seleccionándose dicho al menos un analito de entre el grupo que consiste en péptidos natriuréticos, adrenomedulina, endotelinas, vasopresina, CRP, neopterinina, mieloperoxidasa, troponina, GDF-15, cistatina-C y sus precursores, sus prohormonas y fragmentos de prohormona asociados.
20
5. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que dicho analito adicional comprende BNP, proBNP y fragmentos de proBNP asociados.
25
6. Utilización de la determinación altamente sensible de procalcitonina en la circulación de pacientes que corren el riesgo de presentar episodios cardiovasculares para fines de pronóstico en un procedimiento según las reivindicaciones 1 a 5.
30

Figura 1

Curvas de Kaplan-Meier que muestran episodios cardiovasculares según los cuartiles de procalcitonina

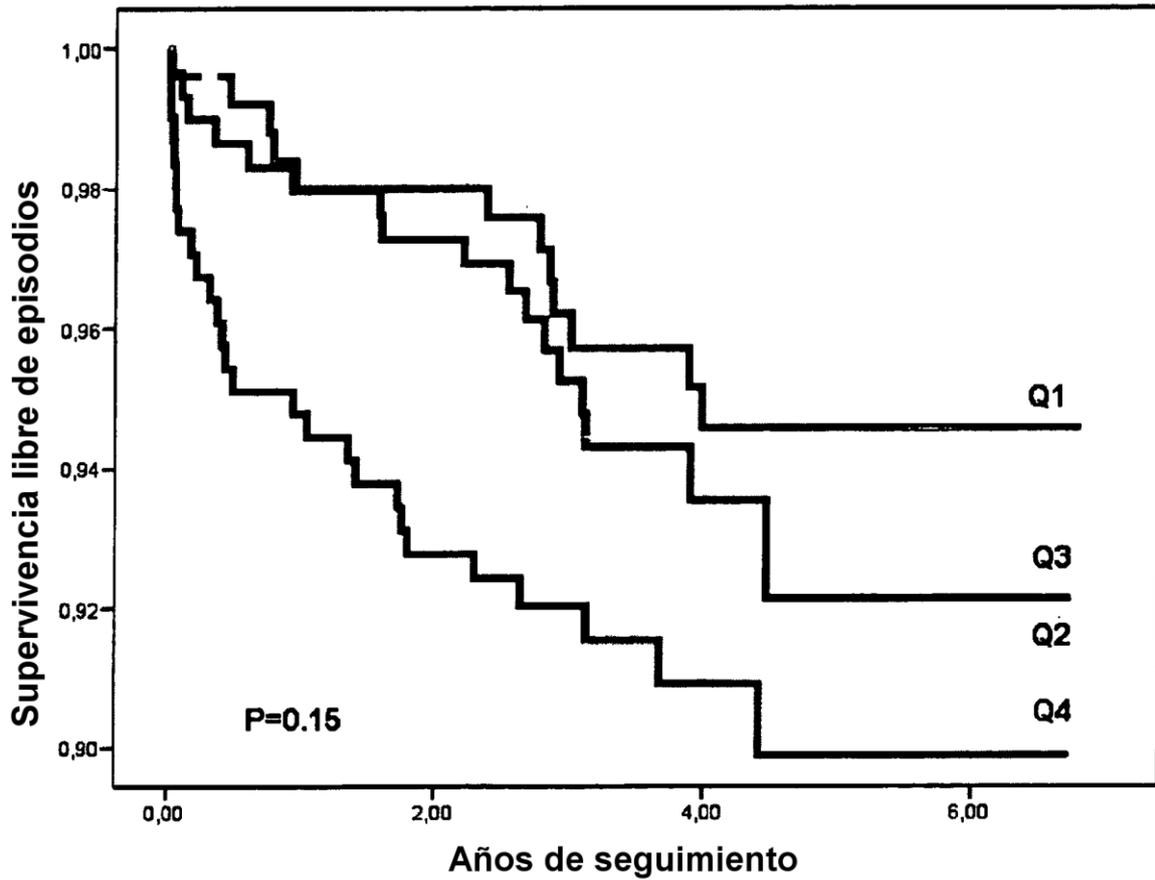


Figura 2

Curvas de Kaplan-Meier que muestran episodios cardiovasculares según el valor de punto de corte de procalcitonina de 0,05 ng/ml

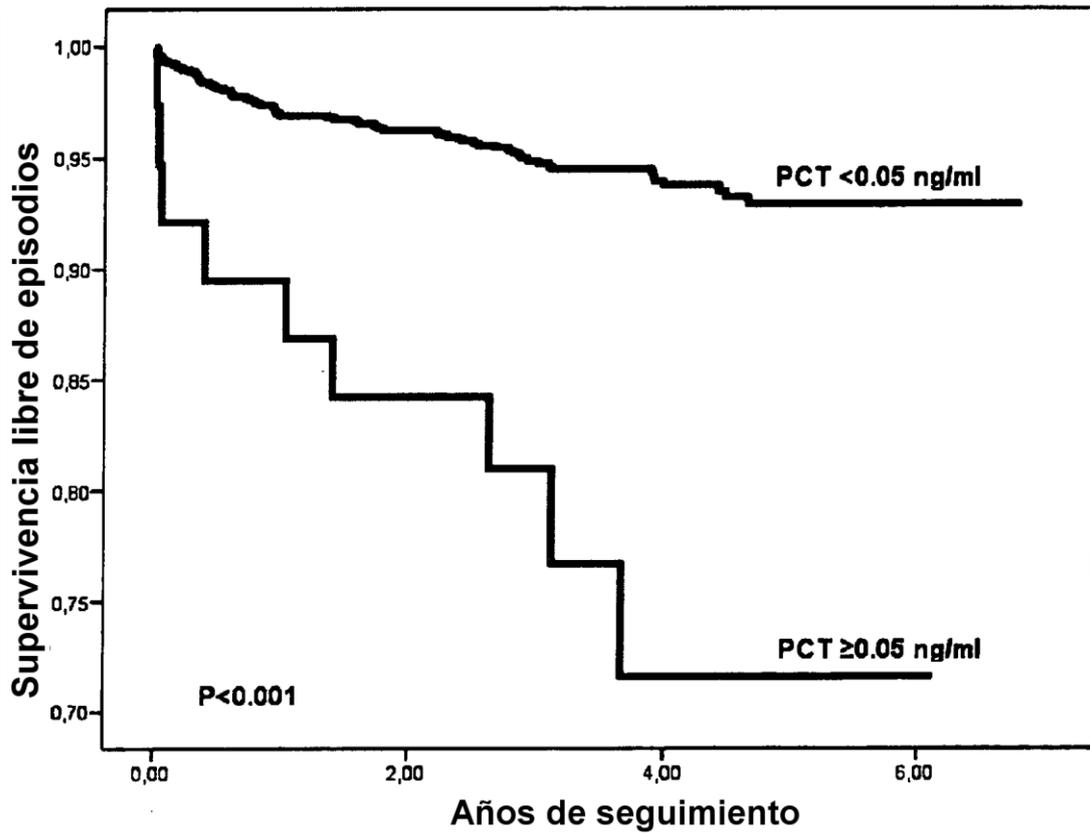


Figura 3

Curvas de Kaplan-Meier que muestran episodios cardiovasculares según procalcitonina y péptido natriurético de tipo B en análisis combinado

