

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 455 168**

51 Int. Cl.:

G01N 33/74 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.10.2007 E 07817601 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.02.2014 EP 2084545**

54 Título: **Diagnóstico de infecciones o enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias y los pulmones con insuficiencia cardíaca asociada**

30 Prioridad:

01.10.2006 DE 102006046996

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

14.04.2014

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 y
STRUCK, JOACHIM**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 455 168 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 de infecciones o enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias y los pulmones con insuficiencia cardiaca asociada.

La presente invención se refiere a un procedimiento para el diagnóstico *in vitro* de la neumonía bacteriana con insuficiencia cardiaca asociada, en el que se lleva a cabo una determinación del marcador procalcitonina o una secuencia parcial de la misma en un paciente que va a ser examinado, en particular para la clasificación del riesgo de pacientes.

En Europa al año llegan aproximadamente un millón de pacientes con el síntoma de disnea aguda a los servicios de urgencias de las clínicas. La disnea es un síntoma característico de muchas enfermedades y puede atribuirse en aproximadamente el 35-47% de los casos a una insuficiencia cardiaca (Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG, Tung R, Cameron R, Nagurney JT, Chae CU, Lloyd-Jones DM, Brown DF, Foran-Melanson S, Sluss PM, Lee-Lewandrowski E, Lewandrowski KB, The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study, *Am J Cardiol.* 95(8) (2005), págs. 948-954 y Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AH, Clopton P, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kazanegra R, Herrmann HC, McCullough PA; Breathing Not Properly Multinational Study Investigators, Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure, *N Engl J Med.* 347(3) (2002), págs. 161-167) y en aproximadamente el 11% de los casos a una neumonía (Januzzi JL *et al.*, 2005 (citado anteriormente)). Dado que la insuficiencia cardiaca es un factor de riesgo decisivo para el origen de neumonías (Huntemann I, Lorenz J, *Ambulant erworbene Pneumonie (AEP)*, artículo de resumen en el sitio web de CAPNETZ: www.capnetz.de), ambas enfermedades pueden estar asociadas entre sí, y una parte de los pacientes que se presentan en el servicio de urgencias padece tanto una neumonía como una insuficiencia cardiaca (Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Muller C, Miedinger D, Huber PR, Zimmerli W, Harbarth S, Tamm M, Muller B, Procalcitonin Guidance of Antibiotic Therapy in Community-acquired Pneumonia: A Randomized Trial, *Am J Respir Crit Care Med* 174(1) (2006), págs. 84-93).

Para empezar con una terapia adecuada, se requiere un diagnóstico y una diferenciación precoces de la enfermedad/enfermedades subyacentes ya en el servicio de urgencias. Debido a síntomas inespecíficos (insuficiencia respiratoria, tos) en ambas enfermedades (insuficiencia cardiaca y neumonía) a menudo se dificulta tanto la diferenciación y delimitación de ambas enfermedades como la detección de la aparición simultánea (Huntemann I *et al.* (citado anteriormente) y Maisel AS *et al.*, 2002 (citado anteriormente)). Para facilitar el diagnóstico se llevan a cabo como estudios de laboratorio la determinación del péptido natriurético tipo B (BNP) o sus fragmentos de prohormona tal como NT-proBNP (Januzzi JL *et al.*, 2005 (citado anteriormente) y Maisel AS *et al.*, 2002 (citado anteriormente)) y de la proteína C-reactiva. Un valor de BNP bajo de <100 pg/ml puede conducir a descartar el diagnóstico de insuficiencia cardiaca (Maisel AS *et al.*, 2002 (citado anteriormente) y Ray P, Lefort Y, Usefulness of B-type natriuretic peptide in emergency medicine, *Rev Med Interne* 27 (2006), publicación electrónica previa a la impresión), un valor muy alto >500 pg/ml hace probable la existencia de una insuficiencia cardiaca (Ray P *et al.* 2006 (citado anteriormente)). Más difícil se perfila la valoración de la CRP para confirmar o descartar una neumonía. Por un lado puede estar aumentada de manera inespecífica en una serie de enfermedades no condicionadas por agentes patógenos (enfermedades autoinmunitarias, necrosis tisulares, infarto de miocardio) (Wicher J, C-reaktives Protein (CRP) in Labor und Diagnose, Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, editado por Lothar Thomas 1998, 5ª edición, TH-Books Verlagsgesellschaft 1998). Por otro lado, la propia insuficiencia cardiaca puede provocar un aumento de la CRP (Kardys I, Knetsch AM, Bleumink GS, Deckers JW, Hofman A, Stricker BH, Witteman JC, C-reactive protein and risk of heart failure. The Rotterdam Study, *Am Heart J.* 152(3) (2006): págs. 514-520). Por estos motivos, también con la ayuda de los estudios de laboratorio habituales, en pacientes con insuficiencia cardiaca es difícil establecer la existencia adicional de neumonía. Sin embargo esto es de gran importancia, dado que tal como ya se mencionó anteriormente, la existencia de una insuficiencia cardiaca favorece una neumonía y el diagnóstico precoz y el tratamiento terapéutico precoz que esto conlleva de una neumonía con antibióticos mejora considerablemente el pronóstico de los pacientes (Welte T, Community-acquired and nosocomial pneumonia, *Internist (Berl)* 44 (2003), págs. 44-58) y conduce a una reducción de los costes de tratamiento.

En el estado de la técnica se describe la determinación de procalcitonina (PCT) con el objetivo de estudiar la delimitación de una septicemia bacteriana (valor umbral >0,5 ng/ml) con respecto a otras etiologías (documento EP 0 656 121). En la bibliografía también se describe la PCT en relación con neumonías, refiriéndose los estudios con respecto al diagnóstico sobre todo a la discriminación de diferentes tipos de agentes patógenos en neumonía ya diagnosticada (Prat C, Dominguez 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 Masia M, Gutierrez F, Shum C, Padilla S, Navarro JC, Flores E, Hernandez I, Masia M, Gutierrez F, Shum C, Padilla S, Navarro JC, Flores E, Hernandez 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-acquired 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 la PCT como marcador de diagnóstico para el diagnóstico precoz de una neumonía asociada a respirador en una unidad de

cuidados intensivos. La PCT también se describe como marcador de pronóstico en neumonías (Prat *et al.* 2006 (citado anteriormente) y Masia M *et al.* 2005 (citado anteriormente), Boussekey N *et al.* 2005 (citado anteriormente), Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Stolz D, Muller C, Bingisser R, Harbarth S, Tamm M, Struck J, Bergmann A, Muller B, Pro-adrenomedullin to predict severity and outcome in community-acquired pneumonia, *Crit Care* 10(3) (2006): pág. R96). Existen además estudios en los que se mostró que con ayuda de la PCT, en pacientes que se sospecha que presentan infecciones de las vías respiratorias inferiores (incluyendo neumonías), con una concentración de valor umbral >0,1 ng/ml o >0,25 ng/ml pueden detectarse infecciones clínicamente relevantes (entre ellas también neumonías bacterianas), que requieren una terapia con antibióticos (Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Muller C, Miedinger D, Huber PR, Zimmerli W, Harbarth S, Tamm M, Muller B, Procalcitonin Guidance of Antibiotic Therapy in Community-acquired 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, Muller 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, Muller 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 conoce un procedimiento para el diagnóstico de infecciones o enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias y los pulmones con insuficiencia cardiaca asociada.

Por tanto, el objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento para el diagnóstico de infecciones o enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias y el pulmón con insuficiencia cardiaca asociada.

El objetivo se soluciona mediante un procedimiento para el diagnóstico *in vitro* de neumonía bacteriana con insuficiencia cardiaca asociada, llevándose a cabo una determinación del marcador procalcitonina (PCT) o una secuencia parcial de la misma en un paciente que va a ser examinado (a continuación en la presente memoria procedimiento según la invención).

En una forma de realización preferida del procedimiento según la invención, el intervalo significativo es de 0,01 ng/ml a 1 ng/ml de procalcitonina (PCT) determinada con un valor umbral comprendido entre 0,03 ng/ml y 0,25 ng/ml de PCT (curvas ROC, véanse ejemplos y figuras).

El término "neumonía bacteriana" comprende en particular la comorbilidad de estas indicaciones, es decir, además de una enfermedad primaria existente (trastorno primario), concretamente insuficiencia cardiaca, se establece un cuadro clínico existente, que puede delimitarse de manera diagnóstica, concretamente neumonía bacteriana, o se encuentra un cuadro clínico asociado que, en particular debido a una sintomatología similar (disnea, dolor de pecho), puede conducir a un diagnóstico erróneo o una interpretación errónea, dado que un cuadro clínico oculta el otro cuadro clínico.

De manera especialmente ventajosa, por medio del procedimiento según la invención puede tener lugar un diagnóstico seguro, en particular en casos de medicina de urgencia y/o de cuidados intensivos. El procedimiento según la invención posibilita decisiones clínicas, que conducen a un rápido éxito terapéutico. Tales decisiones clínicas comprenden también la continuación del tratamiento por medio de fármacos para el tratamiento o la terapia de insuficiencia cardiaca y para el tratamiento o la terapia de la neumonía bacteriana.

En una forma de realización preferida adicional, el procedimiento según la invención se refiere por tanto al control de la terapia para el tratamiento con antibióticos de una neumonía bacteriana.

Por tanto, la invención se refiere también a un procedimiento para la clasificación del riesgo de pacientes, en particular para la clasificación de pacientes para decisiones clínicas, preferiblemente en la medicina de cuidados intensivos o medicina de urgencia crítica desde el punto de vista temporal.

En una forma de realización preferida adicional del procedimiento según la invención, el diagnóstico tiene lugar para la profilaxis, para la detección precoz y detección mediante diagnóstico diferencial, para la evaluación del grado de gravedad y para la evaluación de la evolución concomitante a la terapia de una neumonía bacteriana con insuficiencia cardiaca asociada.

En una forma de realización adicional del procedimiento según la invención, a los pacientes que van a ser examinados se les extrae sangre, opcionalmente sangre completa o suero, y el diagnóstico tiene lugar *in vitro/ex vivo*, es decir fuera del cuerpo humano o animal. Debido a la determinación del marcador procalcitonina y su cantidad existente en al menos una muestra de paciente puede tener lugar el diagnóstico.

En el marco de esta invención, por "insuficiencia cardiaca" se entiende una incapacidad aguda o crónica del corazón para suministrar a los tejidos suficiente sangre y como consecuencia de esto suficiente oxígeno, para garantizar el metabolismo tisular en reposo o bajo carga. Desde el punto de vista clínico, existe una insuficiencia cardiaca cuando hay síntomas típicos (disnea, fatiga, retención de líquidos), cuya causa de fondo es una disfunción cardiaca en el sentido de una disfunción sistólica o diastólica. Según la invención, también está comprendida la insuficiencia

cardiaca crónica (CHF) (Kardiologie compact, editado por Christian Mewis, Reimer Riessen y Ioakim Spyridopoulos, 2ª edición original, Thieme 2006).

En el marco de esta invención, por neumonía (pulmonía) se entiende una inflamación aguda o crónica del tejido pulmonar y su infección provocada por bacterias. Para el médico interno, la neumonía es una constelación de diferentes síntomas (fiebre o hipotermia, escalofríos, tos, dolor torácico pleurítico, producción aumentada de esputo, frecuencia respiratoria aumentada, amortiguación del sonido percutáneo, respiración bronquial, estertores crepitantes periféricos, frémido pleural) en combinación con al menos un infiltrado detectable en la radiografía del tórax (Harrisons Innere Medizin, editado por Manfred Dietel, Norbert Suttrop y Martin Zeitz, ABW Wissenschaftsverlag 2005).

Todas las indicaciones mencionadas se describen además por ejemplo en Pschyrembel, De Gruyter, Berlín 2004.

En el marco de esta 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), tal como se describe en los documentos EP 0 656 121, EP 1 121 600 del solicitante así como en el documento DE 10027954 A1. Además, la procalcitonina según la invención puede presentar modificaciones postraduccionales, tales como glicosilación, lipidación o derivatizaciones. Además, también están comprendidas secuencias parciales o fragmentos de procalcitonina.

En una forma de realización adicional, la determinación de procalcitonina puede tener lugar adicionalmente con marcadores adicionales y concretamente de manera preferible aquéllos que indican por sí mismas una insuficiencia cardiaca o neumonía bacteriana.

Por tanto, la invención se refiere a una forma de realización del procedimiento según la invención, en la que la determinación se lleva a cabo adicionalmente con al menos un marcador adicional seleccionado de entre el grupo constituido por marcadores inflamatorios, marcadores cardiovasculares, marcadores neurohormonales o marcadores isquémicos en un paciente que va a ser examinado.

Según la invención, el marcador inflamatorio puede seleccionarse de entre al menos un marcador del grupo constituido por proteína C-reactiva (CRP), citocinas, tal como por ejemplo TNF-alfa, interleucinas, tal como por ejemplo IL-6, y moléculas de adhesión, tales como VCAM o ICAM, GDF-15 o ST2, así como el marcador cardiovascular puede seleccionarse de al menos un marcador del grupo constituido por creatina cinasa, mioglobina, proteína natriurética, en particular ANP (o ANF), proANP, NT-proANP, BNP, proBNP, NT-proBNP o en cada caso una secuencia parcial de la misma, troponina cardiaca, CRP. Además, por éstas se entienden también (pro)hormonas que regulan la circulación, en particular tales como pro-péptido liberador de gastrina (proGRP), pro-endotelina-1, pro-leptina, pro-neuropéptido-Y, pro-somatostatina, pro-neuropéptido-YY, pro-opiomelanocortina o pro-adrenomedulina (proADM) o en cada caso una secuencia parcial de la misma. El marcador isquémico puede seleccionarse de al menos un marcador del grupo de troponina I y T, CK-MB. Además, el marcador neurohormonal puede ser al menos una proteína natriurética, en particular ANP (o ANF), proANP, NT-proANP, BNP, proBNP, NT-proBNP o en cada caso una secuencia parcial de la misma.

En una forma de realización adicional de la invención, el procedimiento según la invención puede llevarse a cabo por medio de determinaciones paralelas o simultáneas de los marcadores (por ejemplo placas de multititulación con 96 y más pocillos), llevándose a cabo las determinaciones en al menos una muestra de paciente.

Además, el procedimiento según la invención y sus determinaciones pueden llevarse a cabo en una máquina automática de análisis, en particular por medio de un Kryptor ([http:// www.kryptor.net/](http://www.kryptor.net/)).

En una forma de realización adicional, el procedimiento según la invención y sus determinaciones pueden llevarse a cabo por medio de una prueba rápida (por ejemplo prueba de flujo lateral), ya sea en una determinación de un solo parámetro o de múltiples parámetros.

Además, la invención se refiere a la utilización de procalcitonina o una secuencia parcial de la misma y dado el caso marcadores adicionales, tal como se expuso anteriormente, para el diagnóstico de infecciones o enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias y el pulmón con insuficiencia cardiaca asociada.

Los siguientes ejemplos y figuras sirven para explicar más detalladamente la invención, pero sin limitar la invención a estos ejemplos y figuras.

Ejemplos y figuras:

Ejemplo 1

Durante el examen inicial, se extrajo una muestra de sangre a pacientes que se habían presentado con el síntoma característico de disnea en el servicio de urgencias de un hospital. Se tomaron alícuotas del plasma con EDTA

obtenido mediante centrifugación y se almacenaron hasta la medición de la PCT a -80°C . Se midió la PCT con el ensayo B·R·A·H·M·S PCT sensitive LIA (BRAHMS AG, Hennigsdorf, Alemania, (Morgenthaler NG, Struck J, Fischer-Schulz C, Bergmann A, Sensitive Immunoluminometric Assay for the Detection of Procalcitonin, Clin Chem 48 (2002), págs. 788-790). El ensayo dispone de una sensibilidad analítica de ensayo de 0,01 ng/ml.

El diagnóstico de la insuficiencia cardiaca en los pacientes estudiados se basaba en la puntuación de Framingham (McKee PA, Castelli WP, McNamara P y Kannel WB, The natural history of congestive heart failure: the Framingham study, N Engl J Med 285 (1971), págs. 1441-1446) para insuficiencia cardiaca más una evidencia ecográfica para una disfunción sistólica o diastólica. Se diagnosticó neumonía, cuando se observó un infiltrado no detectado previamente en la radiografía y habían aparecido al menos 2 síntomas respiratorios (tos, disnea o expectoración maloliente).

Por lo demás, se extrajo sangre de individuos sanos sin enfermedad conocida y se obtuvo plasma con EDTA mediante centrifugación. Se almacenaron las muestras hasta la medición de la PCT (B·R·A·H·M·S PCT sensitive LIA (Brahrs AG, Hennigsdorf, Alemania)) a -20°C .

Figuras y leyendas de las tablas:

Figura 1:

Izquierda: Curva ROC para el diagnóstico de neumonía mediante PCT en pacientes con disnea en el servicio de urgencias. Pacientes sin neumonía: $n=208$; pacientes con diagnóstico único de neumonía: $n=21$; pacientes con diagnóstico de neumonía e insuficiencia cardiaca: $n=20$. El área bajo la curva asciende a 0,792 (IC del 95% 0,736-0,840; $p=0,0001$).

Derecha: Sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de neumonía mediante PCT a diferentes concentraciones de valor umbral (límite [ng/ml]). Máxima precisión de diagnóstico en el valor umbral resaltado.

Figura 2:

Distribución de los valores de medición de PCT en pacientes con disnea con insuficiencia cardiaca (CHF). Comparación de pacientes con y sin comorbilidad de neumonía. Se muestran valores individuales con la mediana y el rango intercuartílico. Prueba de la U de Mann-Whitney: diferencia significativa ($P<0,0001$) entre ambos grupos.

Figura 3:

Izquierda: Curva ROC para el diagnóstico de neumonía mediante PCT en pacientes con insuficiencia cardiaca en el servicio de urgencias. Pacientes con insuficiencia cardiaca sin neumonía: $n=117$; pacientes con diagnóstico de neumonía e insuficiencia cardiaca: $n=20$. El área bajo la curva asciende a 0,898 (IC del 95% 0,835-0,943; $p=0,0001$).

Derecha: Sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de neumonía mediante PCT a diferentes concentraciones de valor umbral (límite [ng/ml]). Máxima precisión de diagnóstico en el valor umbral resaltado.

Figura 4:

Izquierda: Curva ROC para el diagnóstico de neumonía mediante PCT en pacientes con insuficiencia cardiaca en el servicio de urgencias. En comparación con la figura 3, el estudio se refiere sólo a pacientes con insuficiencia cardiaca sin comorbilidad y a aquéllos con neumonía; pacientes con insuficiencia cardiaca sin comorbilidad: $n=85$; pacientes con diagnóstico de neumonía e insuficiencia cardiaca: $n=20$. El área bajo la curva asciende a 0,939 (IC del 95% 0,874-0,976; $p=0,0001$).

Derecha: Sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de neumonía mediante PCT a diferentes concentraciones de valor umbral (límite [ng/ml]). Máxima precisión de diagnóstico en el valor umbral resaltado.

Figura 5:

Izquierda: Curva ROC para el diagnóstico de bronquitis pútrida mediante PCT en pacientes con insuficiencia cardiaca en el servicio de urgencias. Pacientes con insuficiencia cardiaca sin comorbilidad: $n=85$; pacientes con diagnóstico de bronquitis pútrida: $n=6$. El área bajo la curva asciende a 0,853 (IC del 95% 0,763-0,918; $p=0,0004$).

Derecha: Sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de bronquitis pútrida mediante PCT a diferentes concentraciones de valor umbral (límite [ng/ml]). Máxima precisión de diagnóstico en el valor umbral resaltado.

Figura 6:

5 Izquierda: Curva ROC para el diagnóstico de neumonía mediante PCT. El análisis ROC se refiere a la comparación de individuos control sanos y pacientes, que se han presentado con el síntoma de disnea en el servicio de urgencias y para los que se ha diagnosticado neumonía. Pacientes con diagnóstico de neumonía: n=41, individuos control sanos: n=206. El área bajo la curva asciende a 0,967 (IC del 95% 0,940-0,984; p=0,0001).

10 Derecha: Sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de neumonía mediante PCT a diferentes concentraciones de valor umbral (límite [ng/ml]). Máxima precisión de diagnóstico en el valor umbral resaltado.

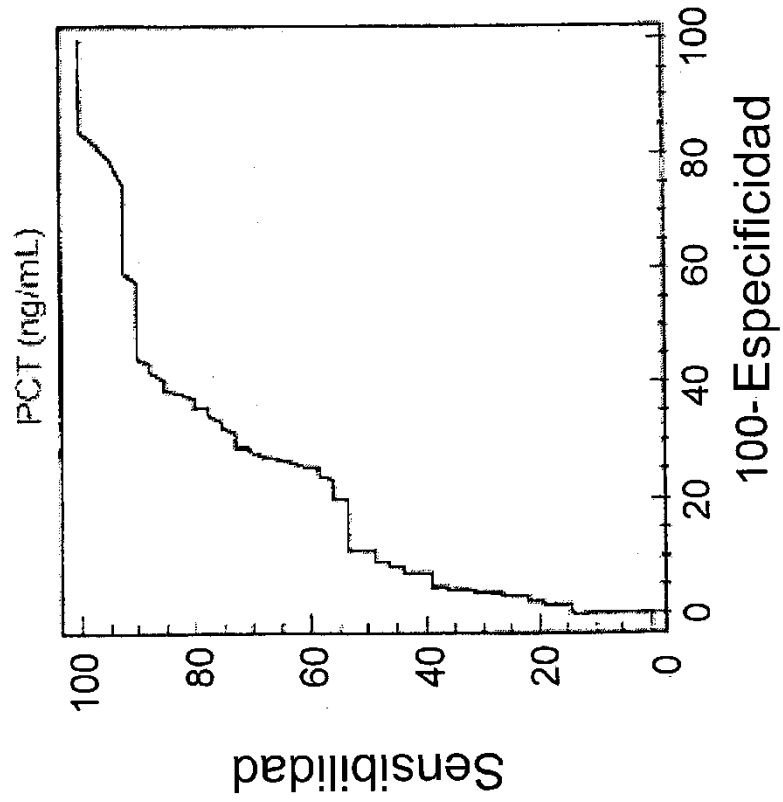
REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento para el diagnóstico *in vitro* de la neumonía bacteriana con insuficiencia cardiaca asociada, caracterizado porque se lleva a cabo una determinación del marcador procalcitonina o una secuencia parcial de la misma en muestras de un paciente que va a ser examinado y la determinación de la procalcitonina se lleva a cabo en un intervalo comprendido entre 0,01 ng/ml y 1 ng/ml con un valor umbral comprendido entre 0,03 ng/ml y 0,25 ng/ml.
- 10 2. Procedimiento para el diagnóstico *in vitro* de la neumonía bacteriana con insuficiencia cardiaca asociada según la reivindicación 1, caracterizado porque se lleva a cabo una determinación del marcador procalcitonina o una secuencia parcial de la misma en muestras de un paciente que va a ser examinado y la determinación de la procalcitonina se lleva a cabo en un intervalo comprendido entre 0,01 ng/ml y 1 ng/ml con un valor umbral comprendido entre 0,03 ng/ml y 0,1 ng/ml.
- 15 3. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la determinación de la procalcitonina se lleva a cabo en un intervalo comprendido entre 0,01 ng/ml y 1 ng/ml con un valor umbral comprendido entre 0,03 ng/ml y 0,06 ng/ml.
- 20 4. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, en el que el marcador procalcitonina se compone de los aa 1-116 y/o aa 3-116.
- 25 5. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque adicionalmente se lleva a cabo una determinación de al menos un marcador adicional seleccionado de entre el grupo constituido por marcadores inflamatorios, marcadores cardiovasculares, marcadores neurohormonales o marcadores isquémicos en un paciente que va a ser examinado.
- 30 6. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el marcador inflamatorio se selecciona de entre al menos un marcador del grupo constituido por proteína C-reactiva (CRP), citocinas, tal como, por ejemplo, TNF-alfa, interleucinas, tal como, por ejemplo, IL-6, y moléculas de adhesión, tales como VCAM o ICAM, GDF-15 o ST2.
- 35 7. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el marcador cardiovascular se selecciona de entre al menos un marcador del grupo constituido por creatina cinasa, mioglobina, proteína natriurética, en particular, ANP (o ANF), proANP, NT-proANP, BNP, proBNP, NT-proBNP o respectivamente, una secuencia parcial de la misma, troponina cardiaca, CRP, así como (pro)hormonas que regulan la circulación, tales como pro-péptido liberador de gastrina (proGRP), pro-endotelina-1, pro-leptina, pro-neuropéptido-Y, pro-somatostatina, pro-neuropéptido-YY, pro-opiomelanocortina o pro-adrenomedulina (proADM) o, respectivamente, una secuencia parcial de la misma.
- 40 8. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el marcador isquémico se selecciona de entre al menos un marcador del grupo constituido por troponina I y T, CK-MB.
- 45 9. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el marcador neurohormonal es al menos una proteína natriurética, en particular ANP (o ANF), proANP, NT-proANP, BNP, proBNP, NT-proBNP o una secuencia parcial de las mismas.
- 50 10. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se llevan a cabo determinaciones paralelas o simultáneas de los marcadores.
- 55 11. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque las determinaciones se llevan a cabo en al menos una muestra de paciente.
12. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque las determinaciones se llevan a cabo en una máquina automática de análisis, en particular por medio de un Kryptor.
- 60 13. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque las determinaciones se llevan a cabo por medio de una prueba rápida, en particular en determinaciones de un solo parámetro o de múltiples parámetros.
- 65 14. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque las determinaciones tienen lugar para la clasificación del riesgo de pacientes.
15. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el diagnóstico tiene lugar para la clasificación de pacientes para decisiones clínicas, en particular la continuación del tratamiento por medio de fármacos para el tratamiento o la terapia de la insuficiencia cardiaca y para el tratamiento o la terapia de las infecciones de neumonía bacteriana, así como para el control de la terapia de un tratamiento con antibióticos de

neumonía bacteriana, y/o en particular en la medicina de cuidados intensivos o medicina de urgencia en el caso de neumonía bacteriana.

- 5 16. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el diagnóstico tiene lugar para la profilaxis, para la detección precoz y detección mediante diagnóstico diferencial, para la evaluación del grado de gravedad y para la evaluación de la evolución concomitante a la terapia de una neumonía bacteriana con insuficiencia cardíaca asociada.

AUC: 0,792



Límite	Sensibilidad	Especificidad
>0,03	90,2	53,8
>0,037	85,4	61,5
>0,06	68,3	72,6
>0,1	53,7	82,2
>0,25	43,9	92,3
>0,5	26,8	14,4

Figura 1

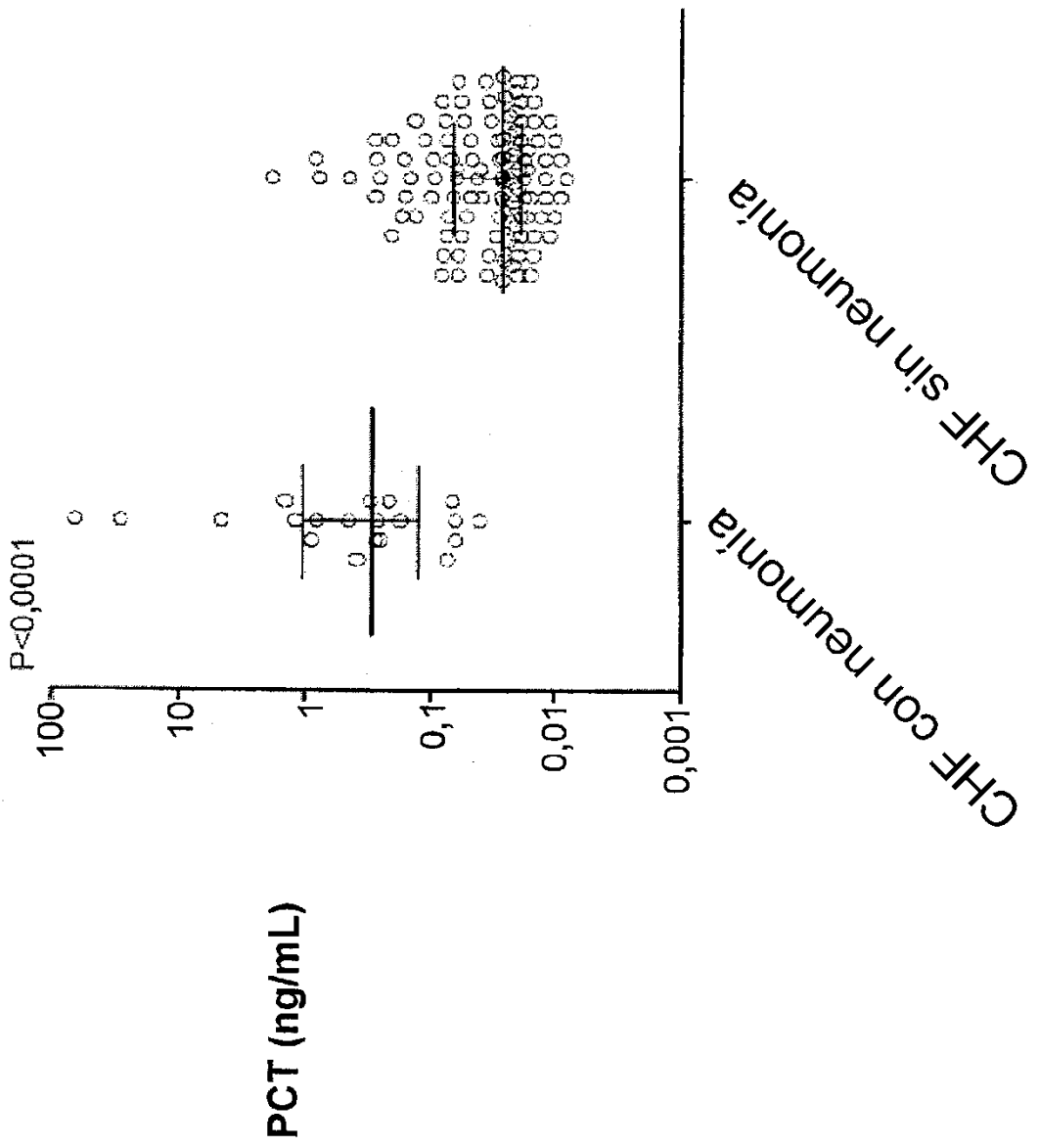
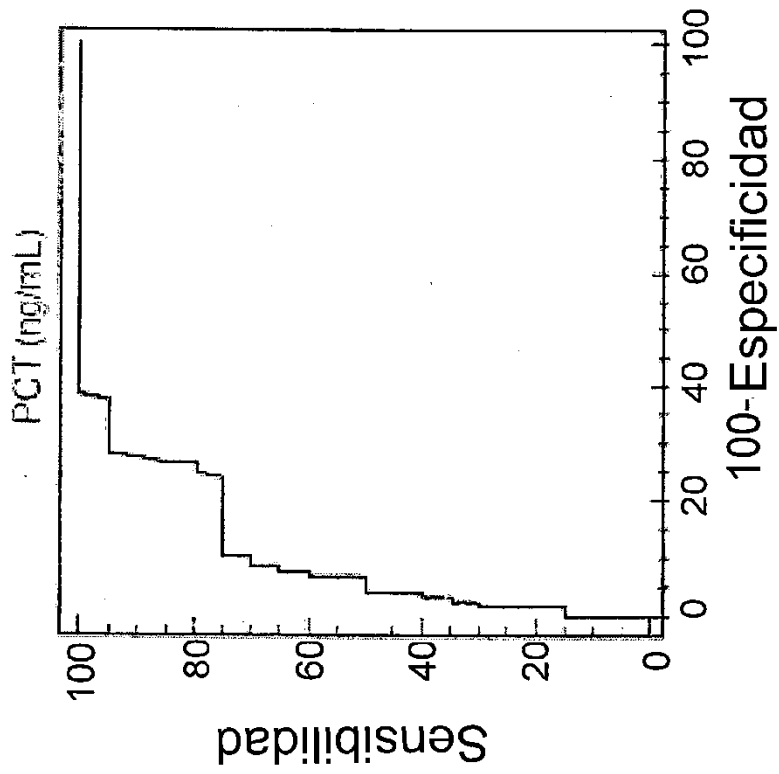


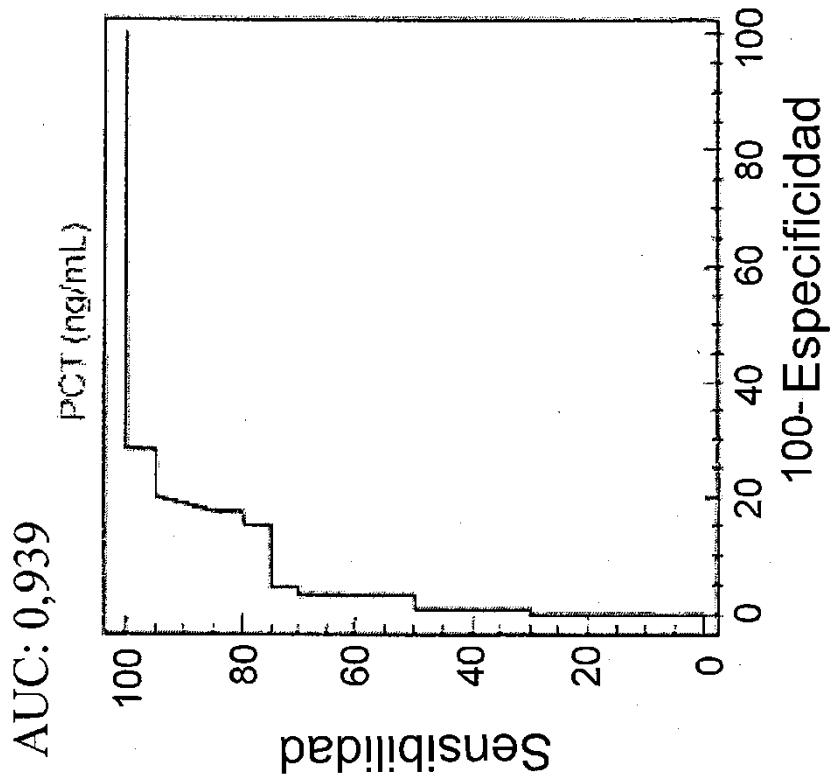
Figura 2

AUC: 0,898



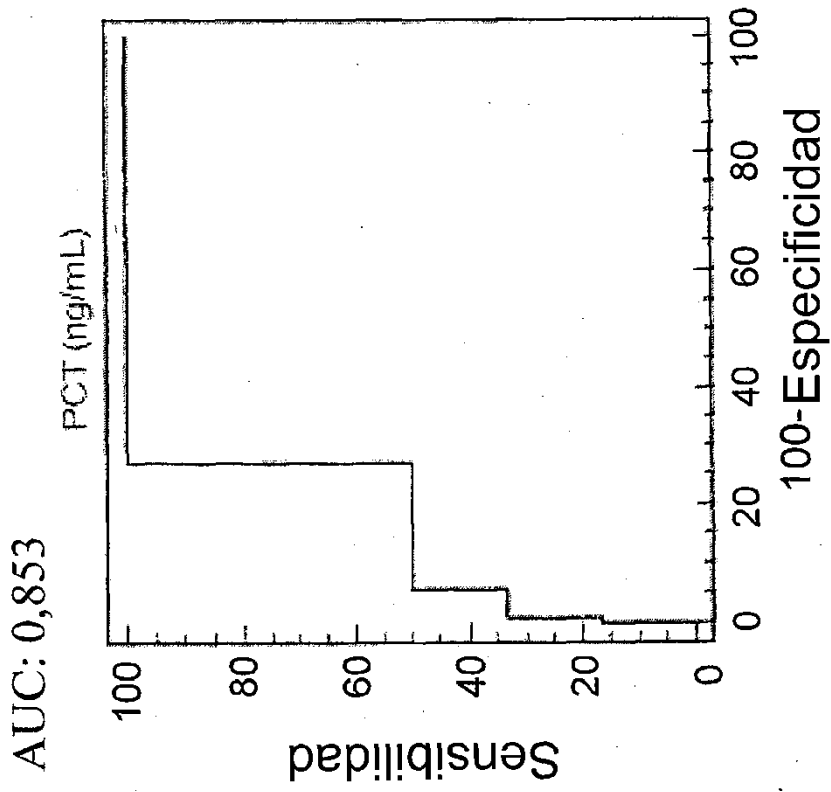
Límite	Sensibilidad	Especificidad
>0,03	100	56,4
>0,06	95,0	71,8
>0,1	75,0	82,9
>0,25	60,0	92,3
>0,5	35,0	96,6

Figura 3



Límite	Sensibilidad	Especificidad
>0,03	100,0	67,1
>0,06	95,0	80,0
>0,1	75,0	91,8
>0,25	60,6	96,5
>0,5	35,0	98,8

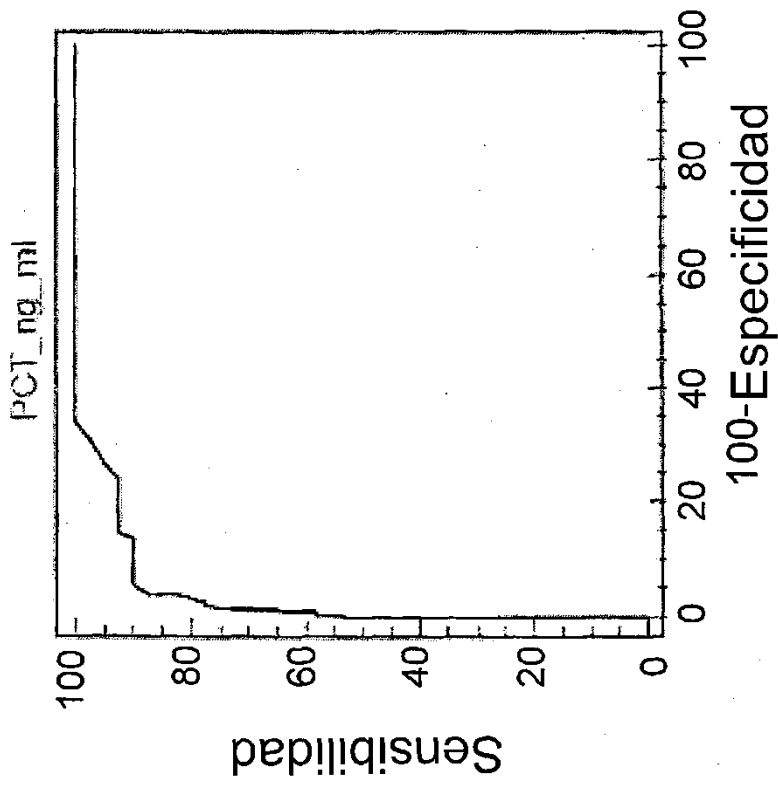
Figura 4



Límite	Sensibilidad	Especificidad
>0,03	100	67,1
>0,043	100	72,9
>0,06	50	80
>0,1	50	91,8
>0,25	33,3	96,5
>0,5	33,3	98,8

Figura 5

AUC: 0,967



Límite	Sensibilidad	Especificidad
>0,03	90,2	92,7
>0,06	68,3	98,5
>0,1	53,7	99,6
>0,25	43,9	100,0
>0,5	26,8	100,0

Figura 6