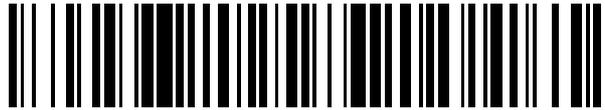


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 620 392**

51 Int. Cl.:

G01N 33/74 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.03.2008 PCT/DE2008/000357**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.09.2008 WO08106938**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.03.2008 E 08734336 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.01.2017 EP 2122363**

54 Título: **Diagnóstico y estratificación del riesgo de insuficiencia cardiaca por medio de péptidos natriuréticos para pacientes NYHA I**

30 Prioridad:

03.03.2007 DE 102007010834

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

28.06.2017

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
ANKER, STEFAN**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 620 392 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Diagnóstico y estratificación del riesgo de insuficiencia cardiaca por medio de péptidos natriuréticos para pacientes NYHA I

5 La invención se refiere a un método para el diagnóstico y/o estratificación del riesgo y/o pronóstico de salida de insuficiencia cardiaca para pacientes NYHA I, en el que se ejecuta una determinación del marcador proANP o fragmentos o péptidos parciales del mismo, en particular NT-proANP o fragmentos o péptidos parciales del mismo, de manera paralela a una determinación de BNP, proBNP y/o NT-proBNP, en pacientes que están bajo examen.

10 En Europa llegan anualmente aproximadamente 1 millón de pacientes con el síntoma de asfixia aguda a las admisiones de urgencia de las clínicas. La asfixia es un síntoma guía de muchas enfermedades y en aproximadamente 35-47% de los casos se debe 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), pp. 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, Westeim 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), pp. 161-167).

25 En el estado inicial, el paciente percibe frecuentemente sólo poco de la insuficiencia cardiaca. No tratada, por regla general la enfermedad se agrava y conduce en estado posterior a completo agotamiento corporal, incluso en reposo. La falla de todos los órganos del cuerpo, incluyendo los músculos del corazón en sí mismos, puede conducir en este estado a la muerte. Si la enfermedad procede por primera vez, la expectativa de vida también bajo terapia óptima se reduce fuertemente (aproximadamente 30% de casos mortales por año). Por ello es importante, reconocer tan temprano como sea posible una debilidad cardiaca y luchar de manera consecuente contra sus causas.

30 Para comenzar con una terapia adecuada, es necesario por ello un diagnóstico y diferenciación tempranos de la enfermedad subyacente ya en el estado temprano y en la medicina de urgencia e intensiva. Debido a los síntomas no específicos (asfixia, tos) frecuentemente se complican tanto la diferenciación como la limitación de la insuficiencia cardiaca, de otras enfermedades.

35 Mediante la determinación de la concentración en plasma del péptido natriurético cerebral (BNP o bien NTproBNP) se pone a disposición una prueba que es usada exitosamente también en la rutina diaria para el diagnóstico de una insuficiencia cardiaca (Maisel et al. (supra)). En el estado de la técnica se usa NT-proBNP para el control del progreso de insuficiencia cardiaca.

40 Así mismo, se ha descrito ya en el estado de la técnica el proANP como marcador. El documento US5498524 describe el uso de proANP para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca en pacientes asintomáticos. El documento EP721105B1 describe un método para la determinación de proANP por medio de anticuerpos adecuados para enfermedades del corazón.

45 El documento WO 2006/087373 describe el uso de pro ANP y pro BNP para el diagnóstico de enfermedades del corazón, en particular falla cardíaca.

Sin embargo, en el estado de la técnica existe una elevada necesidad de mejorar en particular el diagnóstico, estratificación del riesgo y pronóstico de salida, para pacientes con la indicación de insuficiencia cardiaca.

50 Por ello es objetivo de la presente invención preparar un procedimiento mejorado para el diagnóstico y/o estratificación del riesgo y/o pronóstico de salida de insuficiencia cardiaca.

55 Sin embargo, es una desventaja de los marcadores conocidos hasta ahora de los procedimientos de diagnóstico conocidos en uso, que no se alcanza una temprana y total detección de pacientes en riesgo y por ello ocurre una solo insuficiente estratificación del riesgo. Otro objetivo que es fundamento de la invención consiste por ello en desarrollar un procedimiento para la estratificación de riesgo de insuficiencia cardíaca, el cual haga posible una identificación mejorada de pacientes en riesgo, esto sobre todo para subgrupos de pacientes.

60 De modo sorprendente pudo mostrarse ahora que en la determinación de proANP o fragmentos o péptidos parciales de él, en particular NT-proANP o fragmentos o péptidos parciales de él, en determinación paralela de proBNP, NT-proBNP y/o BNP, puede alcanzarse un mejoramiento del diagnóstico, estratificación del riesgo y pronóstico de salida de insuficiencia cardíaca y concretamente en una insuficiencia cardíaca sintomática, sin molestias (estado I de NYHA), en particular insuficiencia de corazón izquierdo sin molestias (estado I de NYHA).

Por ello, el objetivo es logrado mediante un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 (en lo sucesivo procedimiento de acuerdo con la invención).

5 Por ello, el procedimiento de acuerdo con la invención permite de manera particularmente ventajosa mejorar el valor diagnóstico y pronóstico para pacientes de la categoría NYHA I.

En una forma particularmente preferida de realización de la invención, los pacientes exhiben además un índice de masa corporal (BMI) de por lo menos 30 kg/m². Este es un parámetro adicional que mejora adicionalmente de manera significativa el valor diagnóstico y pronóstico.

10 En el marco de esta invención se entiende por "insuficiencia cardíaca" una inhabilidad aguda o crónica del corazón, para suministrar a los tejidos suficiente sangre y en consecuencia suficiente oxígeno, para asegurar el metabolismo de los tejidos en reposo o un bajo carga. Clínicamente, se presenta una insuficiencia cardíaca cuando existen síntomas típicos (disnea, cansancio, retención de líquidos), cuya causa radica en una alteración de la función cardíaca en el sentido de una alteración de la función sistólica o diastólica. Así mismo, de acuerdo con la invención, comprende la insuficiencia cardíaca crónica (CHF) (Kardiologie compact, editado por Christian Mewis, Reimer Riessen y Ioakim Spyridopoulos, 2ª edición no modificada, Thieme 2006). Pueden ser causa de una insuficiencia cardíaca: defecto en la válvula cardíaca (por ejemplo como efecto tardío de la fiebre reumática), miocarditis (inflamación del músculo del corazón), perturbaciones del ritmo cardiaco, infarto cardiaco aparte de elevada presión sanguínea (hipertonia) y/o arterioesclerosis (calcificación) de los vasos del corazón (enfermedad cardíaca coronaria). Además, de acuerdo con la invención se incluye enfermedad hipertensiva del corazón con insuficiencia cardíaca (congestiva), enfermedad hipertensiva de corazón y riñón con insuficiencia cardíaca (congestiva). La presente invención se refiere a aquellos pacientes que exhiben insuficiencia cardíaca sin molestias (estado I de NYHA). (NYHA = clasificación de la New York Heart Association (Hoppe UC et al.: Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. Z Kardiol (2005) 94:488-509)).

25 El concepto "estratificación del riesgo" comprende de acuerdo con la invención el hallazgo de pacientes, en particular pacientes de urgencias y pacientes en riesgo, con el peor pronóstico, para el propósito diagnóstico más intensivo y terapia/tratamiento de insuficiencia cardíaca con el fin de hacer posible un progreso tan conveniente como sea posible. Una estratificación del riesgo de acuerdo con la invención permite en sucesión un procedimiento de tratamiento efectivo, que se da respecto a una insuficiencia cardíaca sin dolencias (estado I de NYHA).

35 De modo particularmente ventajoso, en particular en casos de medicina de urgencia y/o medicina intensiva, por medio del procedimiento de acuerdo con la invención puede ocurrir un diagnóstico o pronóstico de salida más seguro. El procedimiento de acuerdo con la invención hace posibles decisiones clínicas, que conducen a una ocurrencia de terapia rápida. Tales decisiones clínicas comprenden así mismo tratamientos de seguimiento por medio de medicamentos para el tratamiento o terapia de insuficiencia cardíaca, tales como inhibidores de ACE, antagonistas de AT1: bloqueador del receptor II de angiotensina (subtipo 1), betabloqueador Bisoprolol, Carvedilol, Metoprolol y Nebivolol, antagonistas de receptor de vasopresina, antagonistas de aldosterona desde el estado III de NYHA, agentes que dan sensibilidad al calcio (Levosimendan).

En otra forma preferida de realización, el procedimiento de acuerdo con la invención se refiere por ello al control de la terapia de una insuficiencia cardíaca sin dolencias (estado I de NYHA).

45 Por ello, la invención se refiere así mismo a un procedimiento para la estratificación de riesgo de pacientes, en particular para la estratificación de pacientes para decisiones clínicas, preferiblemente en la medicina intensiva temporalmente crítica o medicina de urgencias y para la hospitalización de pacientes.

50 En otra forma preferida de realización del procedimiento de acuerdo con la invención, el diagnóstico ocurre hasta el pronóstico, preferiblemente hasta el pronóstico de salida, hasta el reconocimiento temprano diagnóstico diferencial y reconocimiento, para la valoración de la gravedad y para la evaluación del progreso de la terapia acompañante para pacientes con una insuficiencia cardíaca sin molestias (estado I de NYHA).

55 En otra forma de realización del procedimiento de acuerdo con la invención, se toman líquidos corporales de los pacientes bajo examen, en particular sangre, opcionalmente sangre completa o suero, y el diagnóstico ocurre in vitro/ex vivo, es decir exteriormente al cuerpo humano o animal. Debido a la determinación del marcador proANP o fragmentos o péptidos parciales de él, en particular NT-proANP o fragmentos o péptidos parciales de él y su cantidad presente en por lo menos una muestra de paciente, puede ocurrir el diagnóstico. De modo paralelo se hace de acuerdo con la invención, una determinación del marcador proBNP, NT-proBNP y/o BNP en su cantidad presente en por lo menos una muestra de paciente.

60 En el marco de esta invención se entiende por "proANP" (también: NT-proANP) un polipéptido/proteína de un péptido natriurético atrial, que contiene 98 aminoácidos libres. El fragmento proANP (AS 1-98) terminal en N surge de la escisión de la hormona circulante alfa-ANP (99-126 con 28AS) de la prohormona "proANP" (AS 1-126, véase SEQ ID No. 1), la cual consiste en 126 aminoácidos y es almacenada en los gránulos de secreción de las células

mioendocrinas y está incluida de acuerdo con la invención. Además, este polipéptido de acuerdo con la invención puede exhibir modificaciones posttranslacionales, como glicosilación, introducción de lip(o)idos o formación de derivados. En particular NT-pro-ANP (AS 1-98) es extremadamente estable en plasma.

5 Se conocen fragmentos y péptidos parciales en particular de la zona de la región media de AS 50-90 de NT-proANP (1-98) o bien proANP (1-126). De acuerdo con la invención se prefiere en particular el fragmento con el AS 53-90 de NT-proANP (1-98) (también: denominado MR-proANP, véase WO2004046181 y SEQ ID No. 1). En el documento WO2004046181A1 (BRAHMS AG) se manifiesta un ensayo adecuado. Además, se prefiere NT-proANP (AS 1-98). Así mismo, se describe el fragmento (alfa)-ANP (AS 99-126).

10 En el marco de esta invención se entiende por BNP (AS 77-108) un péptido tipo B natriurético, el cual es escindido de la prohormona proBNP (AS 1-108, véase SEQ ID No. 2), en el que igualmente surge el NT-proBNP (AS 1-76). De acuerdo con la invención, se prefiere NT-proBNP.

15 "Determinación paralela" significa que ocurren determinaciones en particular simultáneas o coincidentes o por lo menos permiten una suficiente clasificación o valoración combinada.

20 En otra forma de realización puede ocurrir la determinación de proANP, NT-proANP o en cada caso fragmentos o péptidos parciales de ellos, de manera paralela a la determinación de BNP, proBNP y/o NT-proBNP, adicionalmente con otros marcadores y concretamente preferiblemente aquellos que ya advierten una insuficiencia cardíaca y permiten un efecto sinérgico de combinaciones de marcadores, en el procedimiento de acuerdo con la invención.

25 Por ello, la invención se refiere a una forma tal de realización del procedimiento de acuerdo con la invención, en la que la determinación es ejecutada adicionalmente con por lo menos otro marcador elegido de entre el grupo de marcadores inflamatorios, marcadores cardiovasculares o marcadores isquémicos en un paciente que está bajo examen.

30 De acuerdo con la invención, el marcador inflamatorio puede ser elegido de por lo menos un marcador del grupo de proteína reactiva a C (CRP), citoquinas, como tal vez TNF-alfa, interleuquinas, como tal vez IL-6, procalcitonina (1-116, 3-116) y moléculas de adhesión, como VCAM o ICAM, así como el marcador cardiovascular puede ser elegido de por lo menos un marcador del grupo de creatininas, mieloperoxidasa, copeptina, mioglobina, troponina cardíaca, CRP. Además, se entienden bajo él asimismo las (pro)hormonas que regulan la circulación, en particular como péptido que libera pro-gastrina (proGRP), pro-endotelina (proEnd), pro-leptina, pro-neuropéptido-Y, pro-somatostatina, pro-neuropéptido-YY, pro-opiomelanocortina, pro-adrenomedulina (proADM), copeptina o en cada caso una secuencia parcial de ellos.

35 El marcador isquémico puede ser elegido de por lo menos un marcador del grupo de troponina I y T, CK-MB.

40 En otra forma de realización de la invención puede ejecutarse el procedimiento de acuerdo con la invención por medio de determinaciones paralelas o simultáneas del marcador (por ejemplo placas de multitítulo con 96 y más cavidades), en las que se ejecutan las determinaciones en por lo menos un paciente muestra.

45 Además, puede ejecutarse el procedimiento de acuerdo con la invención y sus determinaciones en un aparato automático de análisis, en particular por medio de un Kryptor (<http://www.kryptor.net/>).

50 En otra forma de realización, pueden realizarse los procedimientos de acuerdo con la invención y sus determinaciones por medio de una prueba rápida (por ejemplo prueba de flujo lateral), preferiblemente en determinación de varios parámetros.

55 Otro objetivo de la invención se refiere al uso de marcadores proANP o NT-proANP de modo paralelo a una determinación del marcador proBNP, NT-proBNP y/o BNP en un paciente que está bajo ensayo, para el diagnóstico y/o estratificación de riesgo in-vitro y/o para el pronóstico de salida de insuficiencia cardíaca sin molestias (estado I de NYHA). MR-proANP es un fragmento preferido o péptido parcial de él. Así mismo, el procedimiento de acuerdo con la invención se refiere a otras formas de realización mencionadas anteriormente.

60 Los siguientes ejemplos y figuras sirven para la aclaración en más detalle la invención, sin embargo no limitan la invención a estos ejemplos y figuras.

Ejemplos y Figuras:

Ejemplo 1: pacientes en categoría NHYA 1: Receiver Operator Characteristic (ROC, StatView 5.0 software para Windows análisis por (Abacus, Concepts, Berkley, Canada y MedCalc, Broekstraat, Mariakerke, Bélgica) para supervivencia/muerte, se aisló MR-proANP del plasma de los pacientes y se congeló a -80 grados Celsius. Para la detección de MR-proANP se usó una prueba de sándwich (LIA) según el documento WO2004046181 de BRAHMS

AG (Morgentaler et al. Immunoluminometric assay for the midregion of pro-atrial natriuretic peptide in human plasma, Clin. Chem, 2004; 50: 234-236).

Se determinó NT-proBNP con ELICIA (Roche Diagnostics, Penzberg, Alemania).

Número de sujetos n=66 / 7 pacientes de ellos murieron.

De la Figura 1 surge un área bajo la curva (AUC) para MR-proANP = 0,665 y para NT-proBNP = 0,533.

MR-proANP: 0,665 - 0,5 (no significativo): 0,165

NT-proBNP: 0,533 - 0,5 (no significativo): 0,033

0,165/0,033 = 5

En consecuencia aparece un valor diagnóstico con un aumento de 5 veces (observación de supervivencia/muerte) para MR-proANP en comparación con NT-proBNP en el subgrupo de pacientes de la categoría NYHA 1.

Ejemplo 2:

Confirmación del aumento del valor pronóstico de MR-proANP en comparación con NT-proBNP por medio de análisis univariado de regresión Cox:

Procedimiento: en el subgrupo de los pacientes NYHA-1 se calculó la mediana para ambos marcadores (MR-proANP y NT-proBNP); para NT-proBNP apareció al respecto una mediana 3,7 veces más alta que para MR-proANP. Al respecto, en el análisis de Cox se calculó la relación de riesgo para NT-proBNP en comparación con MR-proANP para un aumento de concentración mayor en 3,7 veces.

Resultado del análisis de peligros proporcional univariado Cox:

| Marcador | Chi cuadrado | Relación de riesgo (95% CI) | p |
|---------------------------------------|--------------|-----------------------------|-------|
| MR-proANP (Aumento por 100 pmol/L) | 6.758 | 2.517 (1.255-5.047) | 0.009 |
| NT-proBNP (Aumento por 370 pg/mL) | 0.383 | 1.107 (0.803-1.525) | 0.536 |

Independientemente de que para NT-proBNP no surgió ningún resultado significativo (p=0,536), la relación de riesgo de 2.517 para MR-proANP en comparación con NT-proBNP (1.107) aclara un mejoramiento en el subgrupo de pacientes NYHA-1. Una relación de riesgo de 1.000 indica que no aumenta el riesgo de muerte por unidad de concentración. Para MR-proANP una relación de riesgo de 2.517, significa que el riesgo de muerte por unidad (aquí 100 pmol/L) aumenta en 151,7%. En comparación con NT-proBNP el aumento del riesgo es 14,2 veces mayor.

Modelo multivariado:

| Marcador | Chi cuadrado | Relación de riesgo (95% CI) | p |
|--------------|--------------|-----------------------------|-------|
| LN MR-proANP | 5,861 | 25,554 (1,854-352,272) | 0,015 |
| LN NT-proBNP | 2,093 | 0,429 (0,136-1,350) | 0,148 |
| Edad | 1,673 | 0,943 (0,863-1,031) | 0,196 |

El resultado ilustra nuevamente el mejoramiento en el uso de MR-proANP, porque en un modelo con NT-proBNP y edad, permanece en el subgrupo NYHA-1 (p=0,015) como único para predictor independiente para la muerte.

Ejemplo 3: pacientes con un BMI >=30 kg/m²

Explicación del aumento de valor pronóstico de MR-proANP en comparación con NT-proBNP, por medio de regresión de Cox (número de sujetos: n=114; 36 pacientes de ellos murieron)

Análisis univariado:

Procedimiento: en el subgrupo de pacientes con un BMI >= 30 kg/m² se calculó la mediana para ambos marcadores (MR-proANP y NT-proBNP); para NT-proBNP resultó al respecto una mediana 5 veces más alta que para MR-proANP. Por ello, en el análisis de Cox se calculó la relación de riesgo para NT-proBNP en comparación con MR-proANP, para un aumento de concentración de 5 veces.

Resultado del análisis de peligros proporcional univariado de Cox:

| Marcador | Chi cuadrado | Relación de riesgo (95% CI) | p |
|---------------------------------------|--------------|-----------------------------|---------|
| MR-proANP (aumento por 100 pmol/L) | 14.414 | 1.503 (1.217-1.855) | <0.0001 |
| NT-proBNP (aumento por 500 pg/mL) | 0.662 | 1.024 (0.963-1.094) | 0.416 |

Independientemente de si para NT-proBNP no apareció resultado significativo (p=0,416), la relación de riesgo de 1.503 para MR-proANP en comparación con NT-proBNP (1.024) ilustra superioridad en el subgrupo de los pacientes con un BMI >=30. Una relación de riesgo de 1.000 indica que el riesgo de muerte por unidad de concentración, no aumenta. Para MR-proANP una relación de riesgo de 1.503 indica por consiguiente que el riesgo de muerte por unidad (aquí 100 pmol/L) aumenta en 50,3%. En comparación con NT-proBNP, el aumento de riesgo es 21 veces mayor.

Modelo multivariado:

| Marcador | Chi cuadrado | Relación de riesgo (95% CI) | p |
|--------------|--------------|-----------------------------|-------|
| LN MR-proANP | 7.198 | 2.776 (1.317-5.854) | 0.007 |
| LN NT-proBNP | 0.005 | 0.985 (0.644-1.506) | 0.943 |

El resultado ilustra nuevamente el aumento pronóstico de MR-proANP, porque en un modelo con NT-proBNP permanece como predictor independiente para la muerte en el subgrupo de pacientes con un BMI >=30 (p=0,007). Por el contrario, NT-proBNP no es predictor independiente.

Tabla 1

Resumen AUC para MR-proANP y NT-proBNP en diferentes momentos

| | | 6 meses | 12 meses | 18 meses | 24 meses | 36 meses | 48 meses |
|------------------------|------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Pacientes en riesgo | | 470 | 406 | 244 | 187 | 144 | 43 |
| Pacientes muertos | | 55 | 89 | 117 | 129 | 150 | 160 |
| MR-pro ANP | AUC (95% CI) | 0.75 (0.72-0.79) | 0.74 (0.70-0.78) | 0.78 (0.73-0.82) | 0.79 (0.74-0.84) | 0.79 (0.74-0.84) | 0.79 (0.74-0.84) |
| | Corte óptimo (pmol/L) | 296 | 296 | 295 | 295 | 267 | 295 |
| | Sensibilidad (95% CI) | 80.0 (67.0-89.6) | 74.2 (63.6-80.5) | 72.6 (63.6-80.5) | 71.3 (62.7-78.9) | 74.1 (66.0-81.2) | 68.0 (59.9-75.4) |
| | Especificidad (95% CI) | 63.8 (59.3-68.2) | 66.3 (61.4-70.8) | 71.5 (65.5-77.1) | 74.9 (68.0-80.9) | 71.0 (63.1-78.0) | 77.8 (70.1-84.3) |
| NT-pro BNP | AUC (95% CI) | 0.74 (0.70-0.78) | 0.75 (0.71-0.79) | 0.76 (0.71-0.80) | 0.76 (0.71-0.82) | 0.75 (0.70-0.80) | 0.75 (0.69-0.80) |
| | Corte óptimo (pmol/L) | 4083 | 4046 | 4046 | 1770 | 2498 | 2015 |
| | Sensibilidad (95% CI) | 61.8 (47.7-74.6) | 58.4 (47.5-68.8) | 54.7 (45.2-63.9) | 76.0 (67.7-83.0) | 64.7 (56.2-72.7) | 68.0 (59.9-75.4) |
| | Especificidad (95% CI) | 80.0 (76.1-83.5) | 82.3 (78.2-85.9) | 85.8 (80.8-89.9) | 64.2 (56.8-71.0) | 74.2 (66.6-80.9) | 69.4 (61.2-76.8) |
| valor de p (entre ROC) | | 0.63 | 0.71 | 0.46 | 0.12 | 0.08 | 0.03 |

Especificidad = especificidad

Sensibilidad = sensibilidad

ES 2 620 392 T3

Asn Pro Met Tyr Asn Ala Val Ser Asn Ala Asp Leu Met Asp Phe Lys
 1 5 10 15
 Asn Leu Leu Asp His Leu Glu Glu Lys Met Pro Leu Glu Asp Glu Val
 20 25 30
 Val Pro Pro Gln Val Leu Ser Glu Pro Asn Glu Glu Ala Gly Ala Ala
 35 40 45
 Leu Ser Pro Leu Pro Glu Val Pro Pro Trp Thr Gly Glu Val Ser Pro
 50 55 60
 Ala Gln Arg Asp Gly Gly Ala Leu Gly Arg Gly Pro Trp Asp Ser Ser
 65 70 75 80
 Asp Arg Ser Ala Leu Leu Lys Ser Lys Leu Arg Ala Leu Leu Thr Ala
 85 90 95
 Pro Arg Ser Leu Arg Arg Ser Ser Cys Phe Gly Gly Arg Met Asp Arg
 100 105 110
 Ile Gly Ala Gln Ser Gly Leu Gly Cys Asn Ser Phe Arg Tyr
 115 120 125

<210> 2
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 2

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 Ser Pro Lys Met
 65 70 75 80
 Val Gln Gly Ser Gly Cys Phe Gly Arg Lys Met Asp Arg Ile Ser Ser
 85 90 95
 Ser Ser Gly Leu Gly Cys Lys Val Leu Arg Arg His
 100 105

REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento para el diagnóstico y/o estratificación del riesgo in vitro y/o para el pronóstico de salida de insuficiencia cardíaca sin molestias en el estado I de NYHA, caracterizado porque se realiza una determinación del marcador proANP o NT-proANP o MR-proANP (AS 53-90 de NT-proANP) de manera paralela a una determinación del marcador proBNP, NT-proBNP y/o BNP de un paciente que está bajo examen.
- 10 2. Procedimiento para el diagnóstico y/o estratificación del riesgo in vitro y/o para el pronóstico de salida de insuficiencia cardíaca sin molestias en el estado I de NYHA de acuerdo con la 1, caracterizado porque el marcador es MRproANP (AS 53-90 de NT-proANP).
- 15 3. Procedimiento para el diagnóstico y/o estratificación del riesgo in vitro y/o para el pronóstico de salida de insuficiencia cardíaca sin molestias en el estado I de NYHA de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque el paciente exhibe un índice de masa corporal de por lo menos 30 kg/m².
- 20 4. Procedimiento para el diagnóstico y/o estratificación del riesgo in vitro y/o para el pronóstico de salida de insuficiencia cardíaca sin molestias en el estado I de NYHA de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3 para hacer posibles decisiones clínicas, en particular el tratamiento y terapia de continuación por medio de medicamentos, en particular en la medicina intensiva o medicina de emergencia y para la hospitalización de pacientes.
- 25 5. Procedimiento para el diagnóstico y/o estratificación del riesgo in vitro y/o para el pronóstico de salida de insuficiencia cardíaca sin molestias en el estado I de NYHA de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, para la detección temprana y detección con diagnóstico diferencial, para la evaluación del nivel de gravedad y para la evaluación del progreso que acompaña la terapia.
- 30 6. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque adicionalmente se realiza una determinación de por lo menos otro marcador elegido de entre el grupo de marcadores inflamatorios, marcadores cardiovasculares o marcadores isquémicos en un paciente que está bajo examen.
- 35 7. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el marcador inflamatorio es elegido de por lo menos un marcador del grupo de proteína reactiva a C (CRP), citoquinas, como por ejemplo TNF-alfa, interleuquinas, como por ejemplo IL-6, procalcitonina (1-116, 3-116) y moléculas de adhesión como VCAM o ICAM.
- 40 8. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el marcador cardiovascular es elegido de por lo menos un marcador del grupo de la creatininas, mieloperoxidasa, copeptina, mioglobina, troponina cardíaca, CRP así como (pro)hormonas que regulan la circulación, como péptido que libera pro-gastrina (proGRP), pro-endotelina-1, pro-leptina, pro-neuropéptido-Y, pro-somatostatina, pro-neuropéptido-YY, pro-opiomelanocortina, pro-adrenomedulina (proADM), copeptina o en cada caso una secuencia parcial de ellos.
- 45 9. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el marcador isquémico es elegido de por lo menos un marcador del grupo de troponina I y T, CK-MB.
- 50 10. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque se realizan determinaciones paralelas o simultáneas del marcador.
- 55 11. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque se realizan las determinaciones en por lo menos un paciente muestra.
- 60 12. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque se realizan determinaciones en un aparato automático para análisis, en particular promedio de un Kryptor.
13. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque se realizan las determinaciones por medio de una prueba rápida, en particular en determinaciones de parámetro individual o de varios parámetros.

14. Uso de los marcadores proANP o NT-proANP o MR-proANP (AS 53-90 de NT-proANP) de manera paralela a una determinación del marcador proBNP, NT-proBNP y/o BNP de un paciente bajo ensayo para el diagnóstico y/o estratificación del riesgo in-vitro y/o para el pronóstico de salida de insuficiencia cardíaca sin molestias en el estado I de NYHA.

5

Figura 1 :

