

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 643 033**

51 Int. Cl.:

G01N 33/74

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.05.2010 PCT/EP2010/056081**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.11.2010 WO10128071**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.05.2010 E 10717643 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.07.2017 EP 2427764**

54 Título: **Estratificación basada en la hormona vasoactiva de los pacientes que sufren de enfermedades relacionadas con la función/disfunción endotelial**

30 Prioridad:

**05.05.2009 EP 09159472
19.06.2009 EP 09163269
30.12.2009 EP 09016143**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.11.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BERGMANN, ANDREAS;
STRUCK, JOACHIM;
HARTMANN, OLIVER y
NG, LEONG LOKE**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 643 033 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

Estratificación basada en la hormona vasoactiva de los pacientes que sufren de enfermedades relacionadas con la función/disfunción endotelial.

Campo de la invención

La presente invención se refiere al campo del diagnóstico clínico. En particular, la presente invención se refiere a la determinación de la concentración de hormonas vasoactivas y sus precursores y fragmentos de los mismos en una muestra derivada de un líquido corporal de un paciente y la estratificación de pacientes que sufren de una enfermedad relacionada con una función/disfunción endotelial.

Antecedentes de la invención

Las concentraciones de BNP y NT-proBNP incrementadas están asociadas a la gravedad y mortalidad en los pacientes de insuficiencia cardíaca (IC). En varios estudios, se investigó la titulación del tratamiento farmacológico para reducir los niveles de NT-proBNP en pacientes que sufren de IC (Wasywich et al., Changes in tissue-Doppler echocardiographic assessment of left ventricular filling during NT-proBNP guided heart failure treatment titration: a pilot study, *Heart Lung and Circulation* 18:38-44, 2009; Mant et al., Identification and guided treatment of ventricular dysfunction in general practice using blood B-type natriuretic peptide, *British Journal of General Practice* 58:393-9, 2008; Davis et al., Introduction of metoprolol increases plasma B-type cardiac natriuretic peptides in mild, stable heart failure, *Circulation* 113:977-85, 2006; Beck-da-Silva et al., BNP-guided therapy not better than expert's clinical assessment for beta-blocker titration in patients with heart failure, *Congestive Heart Failure* 11:248-53, 2005; *quiz* 254-5).

Se ha investigado si los biomarcadores vasoactivos y sus precursores y fragmentos de los mismos pueden estratificar los pacientes que muestran un efecto positivo debido a una medicación específica. Por ejemplo, la utilización de NT-proBNP para la estratificación de los pacientes de IC para la medicación se presentó en el estudio PRIMA en el ACC Congress Orlando (29 de marzo de 2009). Además, la utilidad de las mediciones de NT-proBNP para identificar los pacientes con un beneficio incrementado por la terapia de clopidogrel ha sido investigada por Tang et al., pero no pudo identificarse ningún subgrupo de NT-proBNP con un beneficio desproporcionado por terapia de clopidogrel (Tang et al., Risk stratification for patients undergoing nonurgent percutaneous coronary intervention using N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: a Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation (CREDO) substudy, *American Heart Journal* 153:36-41, 2007). Kropp et al. han planteado la hipótesis de que NT-proBNP podría utilizarse como marcador de tolerabilidad y seguridad de fármacos antipsicóticos (Kropp, et al., N-terminal fragment of B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), a marcador of cardiac safety during antipsychotic treatment, *Annals of General Psychiatry* 4:10, 2005). Además, se ha contemplado que otros marcadores neuroendocrinos, por ejemplo, AVP, ET-1, Big-ET-1, [NT-pro]ANP y [NT-pro]BNP, resulten valiosos en la elección y titulación del tratamiento médico para un paciente individual en el futuro (Kjaer, *Videnskab og Praksis* 162:5910-3, 2000). Por ejemplo, se ha demostrado que los niveles elevados de ANP antes del tratamiento con el beta-bloqueante carvedilol son predictivos de reducción de mortalidad, y ANP y BNP son predictivos de reducciones de las admisiones hospitalarias en pacientes con insuficiencia cardíaca estable crónica (Richards et al., Neurohumoral prediction of benefit from carvedilol in ischemic left ventricular dysfunction, Australia-New Zealand Heart Failure Group, *Circulation* 99:786-92, 1999). En contraste con los péptidos cardíacos, los niveles plasmáticos más altos de Arg-Vasopresina (AVP) no predicen el beneficio por el carvedilol en dicho estudio. Además, el mismo grupo de estudio reveló que el carvedilol reducía la mortalidad y la insuficiencia cardíaca en pacientes con disfunción ventricular izquierda isquémica crónica que mostraban niveles plasmáticos pretratamiento más elevados de NT-proBNP y adrenomedulina (ADM) (Richards et al., Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin prognostic utility and prediction of benefit from carvedilol in chronic ischemic left ventricular dysfunction, *Journal of the American College of Cardiology* 37:1781-7, 2001). Sin embargo, los pacientes se estratificaron según las concentraciones peptídicas inferiores y superiores a la mediana y no resultó evidente un efecto beneficioso del carvedilol hasta 300 días después del inicio del tratamiento, indicando que los niveles plasmáticos elevados de los péptidos medidos podrían predecir sólo un beneficio a largo plazo del beta-bloqueante carvedilol. Swedberg et al. han demostrado que los niveles marcadamente elevados de ANP antes del tratamiento con inhibidor de la ACE (es decir, enalapril) estaban relacionados con reducciones del nivel de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa en la clase IV del NYHA (Swedberg et al., Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. CONSENSUS Trial study group, *Circulation* 82:1730-6, 1990). Nuevamente, en dicho estudio se estratificaron los pacientes según las concentraciones de péptido inferiores o superiores a la mediana. Se demostró un efecto beneficioso del enalapril sobre la mortalidad tras 6 meses.

En la solicitud de patente nº WO 2009/123730, se describen procedimientos para el diagnóstico y pronóstico de la hipertensión pulmonar. Se ha propuesto una diversidad de marcadores.

Descripción de la invención

La presente invención se basa en el inesperado resultado de los inventores de que los niveles de hormonas vasoactivas y sus precursores y fragmentos de los mismos en muestras de líquidos corporales no sólo se correlacionan con el pronóstico o el diagnóstico de una diversidad de enfermedades sino que también pueden utilizarse para estratificar pacientes en grupos de riesgo con respecto a determinadas medicaciones. En otras palabras, los inventores han encontrado que existen determinadas poblaciones de pacientes para las que no presenta ningún efecto la administración de medicaciones particulares sobre su resultado o incluso presenta un efecto adverso (es decir, desfavorable), por ejemplo, una mortalidad más alta en comparación con pacientes que no han recibido dicha medicación. Dichos grupos de pacientes pueden identificarse con los procedimientos de la presente invención. Lo anterior evita medicaciones innecesarias e incluso dañinas. De esta manera, un objetivo importante de los presentes procedimientos de estratificación es evitar la medicación que resulta perjudicial para el paciente.

En el contexto de la presente invención, las hormonas vasoactivas son moléculas, por ejemplo, péptidos, que causan la constricción o dilatación de vasos sanguíneos.

Las hormonas vasoactivas, en particular los péptidos vasoactivos, son inestables en líquidos corporales tales como sangre, orina o líquido cerebroespinal. Por lo tanto, la medición directa de los péptidos vasoactivos en líquidos corporales constituye un reto. Sin embargo, los precursores o fragmentos de precursores de los péptidos vasoactivos son más estables que las hormonas maduras, y su medición puede utilizarse como medición sustitutiva de los péptidos vasoactivos maduros. Lo anterior ya ha sido demostrado para varios péptidos vasoactivos, por ejemplo, la insulina y su precursor estable el fragmento péptido C (Melani et al., Identification of proinsulin and C-peptide in human serum by a specific immunoassay, PNAS 67:148-55, 1970), la arginina-vasopresina y su fragmento precursor estable copeptina (Struck et al., Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, is elevated in serum of sepsis patients, Peptides 25:2500-4, 2005; Morgenthaler et al., Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin, Clinical Chemistry 52:112-9, 2006), adrenomedulina y su precursor estable fragmento MR-proADM (Struck et al., Identification of an adrenomedullin precursor fragment in plasma of sepsis patients, Peptides 25:1369-72, 2004; Morgenthaler et al., Measurement of midregional proadrenomedullin in plasma with an immunoluminometric assay, Clinical Chemistry 51:1823-9, 2005), el péptido natriurético auricular y su precursor estable fragmento MR-proANP (Morgenthaler et al., Immunoluminometric assay for the midregion of pro-atrial natriuretic peptide in human plasma. Clinical Chemistry 50:234-6, 2004), endotelina-1 y su precursor estable fragmento CT-proET-1 (Struck et al., Proteolytic processing pattern of the endothelin-1 precursor in vivo, Peptides 26:2482-6, 2005; Papassotiropoulos et al., Immunoluminometric assay for the measurement of the C-terminal endothelin-1 precursor fragment in human plasma, Clinical Chemistry 52:1144-51, 2006), las encefalinas y su fragmento precursor estable MR-PENK (Ernst et al., Proenkephalin A 119-159, a stable proenkephalin A precursor fragment identified in human circulation, Peptides 27:1835-40, 2006), las taquininas maduras sustancia P y neuroquinina A y su precursor estable fragmento NT-PTA (Ernst et al., Proneurotensin 1-117, a stable neurotensin precursor fragment identified in human circulation, Peptides 27:1787-93, 2006).

La disfunción endotelial es una disfunción fisiológica de los procesos bioquímicos normales realizada por el endotelio, las células que recubren la superficie interna de los vasos sanguíneos. La disfunción endotelial se caracteriza por alteraciones de la vasodilatación (desequilibrio entre los factores de relajación y contracción), así como cambios en el estado proinflamatorio y las propiedades protrómbicas (Endemann y Schiffrin, Endothelial Dysfunction, Journal American Society of Nephrology 15:1983-92, 2004). Se asocia a enfermedades cardiovasculares, tales como la hipertensión, la enfermedad arterial coronaria, la insuficiencia cardíaca, la enfermedad arterial periférica, la diabetes y la insuficiencia renal crónica. Además, se cree que la disfunción endotelial es un suceso clave en el desarrollo de la aterosclerosis y antecede en muchos años a la patología vascular clínicamente evidente. También se ha demostrado que la disfunción endotelial es de significación pronóstica en la predicción de sucesos vasculares, incluyendo la apoplejía y el infarto de miocardio. Además, se ha demostrado que la disfunción endotelial participa en la inflamación y la infección (Stenvinkel. Endothelial dysfunction and inflammation are there a link? Nephrology Dialysis and Transplantation 16:1968-71, 2001), sepsis (Vallet. Bench-to-bedside review: Endothelial cell dysfunction in severe sepsis: a role in organ dysfunction?, Critical Care 7:130-8, 2003; Peters et al., Molecular basis of endothelial dysfunction in sepsis. Cardiovascular Research 60:49-57, 2003), así como la COPD (Moro, Endothelial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. Angiology 59:357-64, 2008).

De esta manera, la presente invención se refiere a un procedimiento para la estratificación de un sujeto que presenta una enfermedad aguda o crónica en sujetos que muestran un efecto desfavorable y sujetos que no presentan un efecto desfavorable para evitar un efecto desfavorable tras recibir una medicación particular, en la que dicha enfermedad afecta a la función/disfunción endotelial, que comprende las etapas de:

- determinar en una muestra de líquido corporal de dicho sujeto, la concentración de una hormona vasoactiva o fragmentos de la misma o precursores o fragmentos de la misma con una longitud de por lo menos 12 aminoácidos,

- estratificar dichos sujetos en una de las categorías siguientes:

(i) respondedores y no respondedores a una medicación para el tratamiento de dicha enfermedad que no muestran un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación,

(ii) sujetos que muestran un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación.

En una forma de realización, los procedimientos de la presente invención comprenden la provisión de un sistema que comprende las dos categorías, (i) e (ii). En una forma de realización más preferida, los procedimientos de la presente invención comprenden la provisión de por lo menos dos umbrales que se utilizan con el fin de establecer dicho sistema, que comprende y/o consta de las dos categorías (i) e (ii).

En el contexto de la presente invención, el término “respondedor” se refiere a un sujeto que muestra un efecto favorable tras recibir una medicación para el tratamiento de una enfermedad.

La expresión “no respondedor” en el contexto de la presente invención se refiere a un sujeto que no muestra ningún efecto (ni un efecto favorable ni uno desfavorable) tras haber recibido una medicación para el tratamiento de una enfermedad.

En dicha forma de realización, los procedimientos de la presente invención comprenden la provisión de un sistema que comprende y/o consta de dos categorías. En una forma de realización todavía más preferente, lo anterior incluye la provisión de por lo menos un umbral que se utiliza para establecer dicho sistema de dos categorías. El objetivo final del sistema de dos categorías es prevenir el daño por las medicaciones.

La invención se refiere además a un procedimiento para la estratificación de un sujeto que presenta una enfermedad crónica o aguda en sujetos que muestran un efecto desfavorable y sujetos que no muestran un efecto desfavorable, para evitar un efecto desfavorable tras recibir una medicación particular, en el que dicha enfermedad afecta a la función/disfunción endotelial, que comprende las etapas de:

- determinar en una muestra de líquido corporal de dicho sujeto, la concentración de una hormona vasoactiva o fragmentos de la misma o precursores o fragmentos de la misma con una longitud de por lo menos 12 residuos aminoácidos,

- estratificar dichos sujetos en una de las categorías siguientes:

(i) respondedor o no respondedor a una medicación para el tratamiento de dicha enfermedad que no muestra un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación,

(ii) sujetos que no muestran un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación.

La presente invención da a conocer además un procedimiento para la estratificación de un sujeto que presenta una enfermedad aguda o crónica, en el que dicha enfermedad afecta a la función/disfunción endotelial, que comprende las etapas de:

- determinar en una muestra de líquido corporal de dicho sujeto, la concentración de una hormona vasoactiva o fragmentos de la misma o precursores o fragmentos de la misma con una longitud de por lo menos 12 residuos aminoácidos,

- atribuir la concentración de la hormona vasoactiva o fragmentos de la misma o precursores o fragmentos de la misma en la muestra a un riesgo del sujeto de experimentar un efecto desfavorable tras recibir una medicación particular.

La expresión “sujetos que muestran un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación” en el contexto de la presente invención son sujetos que se espera que experimenten un efecto desfavorable tras la administración de dicha medicación.

Las hormonas peptídicas “pequeñas” en el contexto de la presente invención son hormonas peptídicas que comprenden 13 o menos residuos aminoácidos, en particular, bradiquinina, apelina, neurotensina, sustancia P, neuroquinina A (sustancia K), metionina-enkefalina y leucina-enkefalina.

En una forma de realización particularmente preferida, el fragmento de precursor de la hormona vasoactiva ADM es la pro-adenomedulina de región medial (MR-proADM) o un fragmento de la misma con una longitud de por lo menos 12 residuos aminoácidos.

En otra forma de realización particularmente preferente, el fragmento de precursor de la hormona vasoactiva

ANP es péptido natriurético pro-auricular de región medial (MR-proANP) o un fragmento del mismo con una longitud de por lo menos 12 residuos aminoácidos.

5 En todavía otra forma de realización particularmente preferente, el fragmento precursor de la hormona vasoactiva ET-1 es pro-endotelina-1 C-terminal (CT-proET-1) o un fragmento de la misma con una longitud de por lo menos 12 residuos aminoácidos.

10 En todavía otra forma de realización particularmente preferente, el fragmento precursor de la hormona vasoactiva AVP es pro-AVP C-terminal (copeptina) o un fragmento de la misma con una longitud de por lo menos 12 residuos aminoácidos.

15 La enfermedad puede seleccionarse de entre, por ejemplo, el grupo que consiste de insuficiencia cardíaca crónica, dificultad respiratoria (DR), síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca aguda (ICA), arritmia, exacerbación del asma, bronquitis, dolor torácico, gripe, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), neumonía y embolismo pulmonar, hipertensión arterial pulmonar (HAP), condición posapoplejía, condición posinfarto de miocardio, diabetes de tipo II, cáncer, aterosclerosis, infecciones, enfermedades inflamatorias y condición post-cirugía.

20 La enfermedad puede seleccionarse de entre, por ejemplo, el grupo que consta de: insuficiencia cardíaca crónica, dificultad respiratoria (DR), síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca aguda (ICA), arritmia, exacerbación del asma, bronquitis, dolor torácico, gripe, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), neumonía y embolismo pulmonar, condición posapoplejía, condición posinfarto de miocardio, diabetes de tipo II, cáncer, aterosclerosis, infecciones, enfermedades inflamatorias y condición post-cirugía.

25 En una forma de realización particularmente preferida, la enfermedad se selecciona de entre el grupo que consiste en dificultad respiratoria (DR), síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca aguda (ICA), arritmia, exacerbación del asma, bronquitis, dolor torácico, gripe, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), neumonía y embolismo pulmonar e hipertensión arterial pulmonar (HAP).

30 En una forma de realización particularmente preferida, la enfermedad se selecciona de entre el grupo que consta de dificultad respiratoria (DR), síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca aguda (ICA), arritmia, exacerbación del asma, bronquitis, dolor torácico, gripe, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), neumonía y embolismo pulmonar.

35 En otra forma de realización particularmente preferida, la enfermedad es una condición posapoplejía, es decir, se relaciona con sujetos que han sufrido de una apoplejía isquémica o hemorrágica o un accidente isquémico transitorio (AIT).

40 La insuficiencia cardíaca (IC), también denominada insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), es una condición cardíaca que se produce cuando un problema con la estructura o la función del corazón merma su capacidad de suministrar suficiente caudal sanguíneo para satisfacer las necesidades del cuerpo. La insuficiencia cardíaca crónica es una situación a largo plazo, habitualmente con sintomatología tratada estable. La insuficiencia cardíaca aguda es una expresión utilizada para describir la insuficiencia cardíaca exacerbada o descompensada, referida a episodios en los que un paciente puede caracterizarse por presentar un cambio en los signos y
45 síntomas de insuficiencia cardíaca que resulta en una necesidad de terapia urgente u hospitalización. La dificultad respiratoria (DR, también conocida como disnea o respiración dificultosa) se refiere a una sensación de respiración difícil o incómoda o a una sensación de no obtener suficiente aire en un sujeto. La DR puede presentar muchas causas diferentes, entre ellas, las enfermedades cardíacas, tales como el ataque al corazón, la insuficiencia cardíaca congestiva y las enfermedades pulmonares (incluida la neumonía).

50 El síndrome coronario agudo es un término genérico utilizado para cubrir cualquier grupo de síntomas clínicos compatible con la isquemia miocárdica aguda. La isquemia miocárdica aguda es dolor torácico debido a un suministro de sangre insuficiente al músculo cardíaco que resulta de la enfermedad arterial coronaria (también denominada enfermedad cardíaca coronaria). Un síndrome coronario agudo (SCA) es un conjunto de signos y
55 síntomas, habitualmente una combinación de dolor torácico y otras características, interpretado como el resultado de un flujo sanguíneo abruptamente reducido al corazón (isquemia cardíaca); la causa más común de lo anterior es la disrupción de placa aterosclerótica en una arteria coronaria epicárdica. Entre los subtipos de síndrome coronario agudo se incluyen la angina inestable (AI, no asociada a daños en el músculo cardíaco) y dos formas de infarto de miocardio (ataque al corazón), en el que el músculo cardíaco resulta dañado. Estos
60 tipos se denominan según la apariencia del electrocardiograma (ECG/EKG) como *infarto de miocardio sin elevación del segmento ST* (IMSEST) y el *infarto de miocardio con elevación del segmento ST* (IMCEST).

65 La arritmia es un término para cualquiera de entre un grupo grande y heterogéneo de condiciones en el que se produce una actividad eléctrica anormal en el corazón. El latido cardíaco puede ser excesivamente rápido o excesivamente lento y puede ser regular o irregular. Algunas arritmias son emergencias médicas potencialmente letales que pueden resultar en paro cardíaco y muerte súbita. Otras causan síntomas, tales como una conciencia

anormal del latido cardiaco (palpitaciones) y pueden ser meramente molestas. Estas palpitaciones también se ha conocido que estén causadas por fibrilación auricular/ventricular, fallos en el sistema eléctrico y otros problemas técnicos o mecánicos en marcapasos/defibriladores cardiacos. Todavía otras pueden estar asociadas a ningún síntoma en absoluto aunque podrían predisponer al paciente a sufrir una apoplejía o embolismo potencialmente letal.

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica común de las vías respiratorias caracterizada por síntomas variables y recurrentes, obstrucción de las vías respiratorias y broncoespasmo. Entre los síntomas se incluyen sibilancias, tos, opresión torácica y dificultad respiratoria. Algunos individuos presentarán asma estable durante semanas o meses y después desarrollarán súbitamente un episodio de asma agudo. Los diferentes individuos asmáticos reaccionan de manera diferente a diversos factores. Sin embargo, la mayoría de individuos puede desarrollar una exacerbación severa del asma por varios agentes desencadenantes.

La bronquitis es la inflamación de las membranas mucosas de los bronquios, las vías respiratorias que llevan el flujo de aire desde la tráquea hasta los pulmones. Las bronquitis pueden clasificarse en dos categorías: aguda y crónica, cada una de las cuales presenta etiologías, patologías y terapias únicas. La bronquitis aguda se caracteriza por el desarrollo de tos, con o sin producción de esputo, moco que se expectora (se expulsa en la tos) del tracto respiratorio. La bronquitis aguda con frecuencia se produce durante el curso de una enfermedad vírica aguda, tal como el resfriado común o la gripe. Los virus pueden causar aproximadamente 90% de los casos de bronquitis aguda, mientras que las bacterias explican menos del 10%. La bronquitis crónica, un tipo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, se caracteriza por la presencia de una tos productiva que dura 3 meses o más al año durante como mínimo 2 años. La bronquitis crónica más frecuentemente se desarrolla debido a una lesión recurrente de las vías respiratorias causada por irritantes inhalados. El tabaquismo de cigarrillos es la causa más común, seguido de la contaminación atmosférica y la exposición ocupacional a irritantes, y el aire frío.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) se refiere a la bronquitis crónica y al enfisema, dos enfermedades comúnmente coexistentes de los pulmones en las que se estrechan las vías respiratorias. Ello conduce a una limitación del flujo de aire hacia y desde los pulmones, provocan dificultad respiratoria. En contraste con el asma, la limitación del flujo de aire es poco reversible y habitualmente empeora con el tiempo. La COPD está causada por partículas o gases tóxicos, más comúnmente del tabaquismo de cigarrillos, que desencadena una respuesta inflamatoria anormal en los pulmones. La respuesta inflamatoria en las vías respiratorias más grandes es conocida como bronquitis crónica, que se diagnostica clínicamente en el caso de expectoración regular de esputo. En los alvéolos, la respuesta inflamatoria provoca la destrucción de los tejidos del pulmón, un proceso conocido como enfisema. El curso natural de la COPD se caracteriza por agravamientos súbitos ocasionales de los síntomas denominados exacerbaciones agudas, la mayor parte de las cuales están causadas por infecciones o por la contaminación atmosférica.

La neumonía es una condición inflamatoria anormal de los pulmones. Se caracteriza con frecuencia porque incluye inflamación del parénquima pulmonar (es decir, los alvéolos) y el llenado alveolar anormal con líquido (consolidación y exudación). Los alvéolos son sacos microscópicos llenos de aire en los pulmones que son responsables del intercambio de gases. La neumonía puede resultar de una diversidad de causas, entre ellas la infección por bacterias, virus o parásitos, y el daño químico o físico en los pulmones. Su causa también puede describirse oficialmente como idiopática (es decir, desconocida) tras excluir las causas infecciosas. Entre los síntomas típicos asociados a la neumonía se incluyen la tos, el dolor torácico, la fiebre y la dificultad respiratoria. Entre las herramientas diagnósticas se incluyen las radiografías y el examen del esputo. El tratamiento depende de la causa de la neumonía; la neumonía bacteria se trata con antibióticos. La neumonía es una enfermedad común que se produce en todos los grupos de edad y es la causa principal de muerte entre personas de edad avanzada y en personas que se encuentran crónica y terminalmente enfermas. Además, es la causa principal de muerte en niños de menos de cinco años en todo el mundo.

El embolismo pulmonar (EP) es un bloqueo de la arteria principal del pulmón o una de sus ramas por una sustancia que ha viajado de otro sitio en el cuerpo por el flujo sanguíneo (embolismo). Habitualmente lo anterior se debe al embolismo de un trombo (coágulo sanguíneo) de las venas profundas en las piernas, un proceso denominado tromboembolismo venoso. Una pequeña proporción se debe a la embolización de aire, grasa o líquido amniótico. La obstrucción del flujo sanguíneo por los pulmones y la presión resultante en el ventrículo derecho del corazón conduce a los síntomas y signos del EP. El riesgo de EP se encuentra incrementado en diversas situaciones, tales como el cáncer y el reposo en cama prolongado. Entre los síntomas del embolismo pulmonar se incluyen la dificultad respiratoria, el dolor torácico al inspirar y las palpitaciones. Entre los signos clínicos se incluyen una saturación de oxígeno en sangre baja y cianosis, la respiración rápida y una tasa cardíaca elevada. Los casos graves de PE pueden conducir al colapso, a una presión sanguínea anormalmente baja y a la muerte súbita.

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es un síndrome caracterizado por un incremento progresivo de la resistencia vascular pulmonar que conduce a una sobrecarga ventricular derecha y finalmente a la insuficiencia ventricular derecha y a muerte prematura. La hipertensión arterial pulmonar (HAP) se define como una elevación

sostenida de la presión arterial pulmonar media a más de 25 mmHg en reposo o a más de 30 mmHg durante el ejercicio físico, con una presión de enclavamiento pulmonar normal (<15 mmHg). En la mayoría de casos, el primer síntoma es la disnea con el esfuerzo físico. Entre otros síntomas se incluyen el síncope, amenaza de síncope, fatiga y edema periférico. Puede producirse opresión torácica y dolor similares a la angina, en particular con el esfuerzo físico.

La apoplejía se define como un déficit neurológico focal agudo que resulta de una enfermedad cerebrovascular. Los dos tipos principales de apoplejía son la isquémica y la hemorrágica, los cuales explican aproximadamente 85% y 15%, de los casos, respectivamente (Hickey, The clinical practice of neurological and neurosurgical nursing (5a ed.), Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2003). En la apoplejía isquémica, el suministro de sangre al cerebro resulta interrumpido y las células cerebrales se ven privadas de glucosa y oxígeno. Aproximadamente el 45% de las apoplejías isquémicas están causados por trombos arteriales pequeños o grandes; el 20% son de origen embólico y el resto no tiene causa conocida (Hickey, The clinical practice of neurological and neurosurgical nursing (5a ed.), Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2003).

El accidente isquémico transitorio (AIT) (también conocido como "miniapoplejía") es un síndrome caracterizado por la aparición súbita de síntomas neurológicos discretos que se resuelven por completo en 24 horas. Se informa de AIT en 0,5% a 8% de la población de edad avanzada (Bots et al., Stroke 28(4):768-73, 1997). Un paciente que se presenta nuevamente con un AIT se encuentra en alto riesgo de posteriores sucesos adversos. El riesgo de apoplejía a 90 días se ha informado que es superior al 10%, con el máximo riesgo dentro de los primeros 2 días (Jonston et al., Neurology 60:1429-34, 2003).

El infarto de miocardio (IM) o infarto de miocardio agudo (IMA), comúnmente conocido como ataque al corazón, es la interrupción del suministro de sangre a parte del corazón, que provoca la muerte de algunas células cardíacas. Ello se debe más comúnmente a la oclusión (bloqueo) de una arteria coronaria tras la ruptura de una placa aterosclerótica vulnerable, que es una agrupación inestable de lípidos (ácidos grasos) y glóbulos blancos (especialmente macrófagos) en la pared de una arteria. La isquemia resultante (restricción del suministro de sangre) y la falta de oxígeno, si se deja sin tratar durante un periodo de tiempo suficiente, puede provocar daños o la muerte (infarto) del tejido muscular cardíaco (*miocardio*). Basándose en el ECG, se establece una distinción entre IM con elevación del ST (IMCEST) y el IM sin elevación del ST (IMSEST).

La diabetes mellitus de tipo 2 o diabetes de tipo 2 (anteriormente denominada diabetes mellitus no insulino-dependiente (DMNID, o diabetes de aparición en la adultez) es un trastorno que se caracteriza por un nivel elevado de glucosa en sangre en el contexto de resistencia a la insulina y deficiencia relativa de insulina.

La aterosclerosis (también conocida como enfermedad vascular arterioesclerótica o EASV) es la condición en la que se engrosa una pared arterial como resultado de la acumulación de materiales lipídicos, tales como el colesterol. Es un síndrome que afecta a los vasos sanguíneos arteriales, una respuesta inflamatoria crónica en las paredes arteriales, en gran parte debida a la acumulación de glóbulos blancos macrófagos y que resulta estimulada por las lipoproteínas de baja densidad (proteínas del plasma que transportan el colesterol y los triglicéridos) sin una eliminación adecuada de los lípidos y colesterol de los macrófagos por lipoproteínas de alta densidad (HDL, por sus siglas en inglés) funcionales. Comúnmente se denomina endurecimiento u obstrucción de las arterias. Está causada por la formación de múltiples placas dentro de las arterias.

En otra forma de realización particularmente preferida, la enfermedad es una condición de infarto post-miocárdico, es decir, sujetos que han sufrido un infarto de miocardio.

De acuerdo con lo anteriormente expuesto, la medicación puede seleccionarse de entre, por ejemplo, el grupo que consiste de anticoagulante, fármacos trombolíticos, inhibidor de la agregación plaquetaria, β -bloqueante, antioxidante, sustancia reductora de los lípidos, diurético, inhibidor del ACE (enzima conversor de la angiotensina), bloqueante de los canales del calcio, antagonistas del receptor de endotelina, inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 5, derivados de prostaciclina, activadores de la guanilato ciclasa soluble, agente terapéutico hormonal, sustituyente de NO, bloqueante de receptor de adenosina, glucósido cardíaco, antagonista de la angiotensina II, fármaco antidiabético, antiarrítmico y antibiótico. Las medicaciones particularmente preferentes son inhibidores del ACE, diuréticos y β -bloqueantes.

De acuerdo con lo anteriormente expuesto, la medicación puede seleccionarse de entre, por ejemplo, el grupo que consta de anticoagulante, fármacos trombolíticos, inhibidor de la agregación plaquetaria, β -bloqueante, antioxidante, sustancia reductora de los lípidos, diurético, inhibidor del ACE (enzima conversor de la angiotensina), bloqueante de los canales del calcio, agente terapéutico hormonal, sustituyente de NO, bloqueante de receptor de adenosina, glucósido cardíaco, antagonista de la angiotensina II, fármaco antidiabético, antiarrítmico y antibiótico. Las medicaciones particularmente preferentes son los inhibidores del ACE, los diuréticos y los β -bloqueantes.

La medicación también puede ser una combinación de dos o más fármacos, tales como β -bloqueante/bloqueante de los canales del calcio (por ejemplo, Belnif®, es decir, ingredientes activos: metoprolol + nifedipina),

antagonista de angiotensina II/diurético (por ejemplo, Blopress® aingredientes activos: candesartán + hidroclorotiazida).

5 El bloqueante de los canales del calcio puede seleccionarse de entre, por ejemplo, el grupo que consiste en dihidropiridina (por ejemplo, nifedipina), fenilalquilamina (por ejemplo, verapamilo), benzotiazepina (por ejemplo, diltiazem), mibefradilo y fendilina.

10 La sustancia reductora del nivel de lípidos puede seleccionarse de entre, por ejemplo, el grupo que consiste de estatina (por ejemplo, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, cerivastatina, atorvastatina, mevastatina, pitavastatina y rosuvastatina), fibra (por ejemplo, bezafibrato, fenofibrato, etofibrato y gemfibrozil), secuestrante de ácidos biliares (por ejemplo, colestiramina y colestipol) y derivado del ácido nicotínico (por ejemplo, acipimox, nicotinato de xantanol y nicotinato de inositol).

15 El antioxidante puede seleccionarse de entre, por ejemplo, el grupo que consta de vitamina A, vitamina C, oxipurinol, superóxido dismutasa y probucol.

El inhibidor del ACE puede seleccionarse de entre, por ejemplo, el grupo que consta de captopril, enalapril, guanidapril, peridopril, temocapril, ramipril y lisinopril.

20 El agente terapéutico hormonal puede seleccionarse de entre, por ejemplo, el grupo que consta de β -estradiol y progesterona.

25 El sustituyente de NO puede seleccionarse de entre, por ejemplo, el grupo que consta de nitratos orgánicos (por ejemplo, nitroglicerina), sidnonimina y L-arginina.

El anticoagulante puede seleccionarse de entre, por ejemplo, el grupo que consta de un antagonista de la vitamina K (por ejemplo, fenprocumon y Warfarina), un inhibidor de trombina directo (por ejemplo, lepirudina, desirudina y argatroban) y heparina.

30 El fármaco trombolítico puede seleccionarse de entre, por ejemplo, el grupo que consiste en activador del plasminógeno tisular (APt), reteplasa, tenecteplasa, anistreplasa, estreptoquinasa y uroquinasa.

35 El inhibidor de la agregación plaquetaria puede seleccionarse de entre, por ejemplo, el grupo que consiste en ticlopidina, clopidogrel y ácido acetilsalicílico.

El glucósido cardíaco puede seleccionarse de entre, por ejemplo, el grupo que consiste en digoxina, digitoxina, deslanósido, ouabaína y proscillaridina.

40 El diurético puede seleccionarse de entre, por ejemplo, el grupo que consiste en un diurético del asa (por ejemplo, furosemida), un diurético benzotiadiazida (por ejemplo, metolazona), un diurético controlador del potasio (por ejemplo, espironolactona) y un diurético osmótico (por ejemplo, manitol).

45 El antagonista de la angiotensina II puede seleccionarse de entre, por ejemplo, el grupo que consta de candesartán, eprosartán, irbesartán, telmisartán, losartán, valsartán y olmesartán.

El β -bloqueante puede seleccionarse de entre, por ejemplo, el grupo que consiste en un β -bloqueante no selectivo (por ejemplo, nadolol y penbutolol), un agente β 1-selectivo (por ejemplo, bisoprolol y metoprolol) y un antagonista α 1/ β -adrenérgico (por ejemplo, carvedilol y celiprolol).

50 Los antagonistas de receptor de endotelina pueden seleccionarse de entre, por ejemplo, el grupo que consiste en un antagonista selectivo de receptor tipo A de la endotelina (por ejemplo, sitaxentán, ambrisentán, atrasentán y BQ-123), un antagonista selectivo de receptor tipo B de la endotelina (por ejemplo, sarafotoxina B) y un antagonista de receptor A/B de endotelina (por ejemplo, bosentán y tezosentán).

55 Los inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 5 pueden seleccionarse de entre, por ejemplo, que consiste en sildenafil, citrato de sildenafil, avanafil, lodenafil, mirodenafil, tadalafil, vardenafil y udenafil.

60 Los derivados de prostaciclina pueden seleccionarse de entre, por ejemplo, el grupo que consiste en epoprostenol, treprostnil, iloprost y beraprost.

Los activadores de la guanilato ciclasa soluble pueden seleccionarse de entre, por ejemplo, el grupo que consiste en cinaciguat y riociguat.

65 El antiarrítmico puede seleccionarse de entre, por ejemplo, el grupo que consiste en quinidina, antiarrítmicos de clase I (por ejemplo, disopiramida, lidocaína y propafenona), antiarrítmicos de clase II (por ejemplo, metoprolol), antiarrítmicos de clase III (por ejemplo, amiodarona y sotalol) y antiarrítmicos de clase IV (por ejemplo,

verapamilo y diltiazem).

El antibiótico puede seleccionarse de entre, por ejemplo, el grupo que consiste en penicilina (por ejemplo, flucloxacilina, amoxicilina, ampicilina, mezlocilina), una cefalosporina (por ejemplo, cefazolina, cefuroxim, cefotaxim, cefaclor y cefalexina), un inhibidor de β -lactamasa (por ejemplo, sulbactamo y tazobactamo), una tetraciclina (por ejemplo, doxiciclina, minociclina, tetraciclina y oxitetraciclina), un aminoglucósido (por ejemplo, gentamicina, neomicina y estreptomina), un antibiótico macrólido (por ejemplo, azitromicina, claritromicina, eritromicina, roxitromicina, espiramicina y clindamicina), una lincosamida (por ejemplo, lincomicina), un inhibidor de la girasa (por ejemplo, ciprofloxacino, ofloxacino y norfloxacino), sulfonamidas, trimetoprim, un antibiótico glucopéptido (por ejemplo, vancomicina), un antibiótico polipeptídico (por ejemplo, colistina y polimixina) y un anfenicol (por ejemplo, cloranfenicol).

El fármaco antidiabético puede seleccionarse de entre, por ejemplo, el grupo que consiste en insulinas, inhibidores de la alfa-glucosidasa, derivados biguanida (por ejemplo, metformina), derivados de sulfonilurea (por ejemplo, glibenclamida y tolbutamida), pioglitazona, repaglinid, nateglinid y maleato de rosiglitazona.

En una forma de realización particularmente preferida del procedimiento según la presente invención, la enfermedad es apoplejía isquémica; el fragmento de precursor de hormona que debe determinarse es MR-proADM o un fragmento del mismo con una longitud de por lo menos 12 aminoácidos y en el que la medicación es la estatina. En este caso, los pacientes se estratifican preferentemente en dichas categorías utilizando los umbrales siguientes:

- (i) respondedor a una medicación para el tratamiento de dicha enfermedad: $>0,9$ pmoles/l de MR-proADM,
- (ii) no respondedor a una medicación para el tratamiento de dicha enfermedad que no muestra un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación: $0,5$ a $0,9$ pmoles/l de MR-proADM,
- (iii) sujetos que mostraban un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación: $<0,5$ pmoles/l de MR-proADM.

En otra forma de realización particularmente preferida del procedimiento según la presente invención, la enfermedad es apoplejía isquémica; el fragmento de precursor de hormona que debe determinarse es MR-proADM o un fragmento del mismo con una longitud de por lo menos 12 aminoácidos y en el que la medicación es clopidogrel.

En todavía otra forma de realización particularmente preferida del procedimiento según la presente invención, la enfermedad es apoplejía isquémica; el fragmento de precursor de hormona que debe determinarse es CT-proAVP o un fragmento del mismo con una longitud de por lo menos 12 aminoácidos y en el que la medicación es ácido acetilsalicílico.

En todavía otra forma de realización particularmente preferida del procedimiento según la presente invención, la enfermedad es apoplejía isquémica; el fragmento de precursor de hormona que debe determinarse es CT-proAVP o un fragmento del mismo con una longitud de por lo menos 12 aminoácidos y en el que la medicación es un diurético. En este caso, los pacientes se estratifican preferentemente en dichas categorías utilizando los umbrales siguientes:

- (i) respondedor a una medicación para el tratamiento de dicha enfermedad o no respondedor a una medicación para el tratamiento de dicha enfermedad que no muestra un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación: <4 pmoles/l de CT-proAVP,
- (ii) sujetos que muestran un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación: >4 pmoles/l de CT-proAVP.

En todavía otra forma de realización particularmente preferida del procedimiento según la presente invención, la enfermedad es infarto de miocardio; el fragmento de precursor de hormona que debe determinarse es MR-proADM o un fragmento del mismo con una longitud de por lo menos 12 aminoácidos y en el que la medicación es un diurético. En este caso, los pacientes preferentemente se estratifican en dichas categorías utilizando los umbrales siguientes:

- (i) respondedor a una medicación para el tratamiento de dicha enfermedad o no respondedor a una medicación para el tratamiento de dicha enfermedad que no muestra un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación: $>0,5$ pmoles/l de MR-proADM,
- (ii) sujetos que muestran un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación: $<0,5$ pmoles/l de MR-proADM.

En todavía otra forma de realización particularmente preferida del procedimiento según la presente invención, la enfermedad es una condición de infarto post-miocárdico; el fragmento de precursor de hormona que debe determinarse es CT-proAVP o un fragmento del mismo con una longitud de por lo menos 12 aminoácidos y en el que la medicación es un inhibidor del ACE/bloqueante de receptor de adenosina (BRA). En este caso, los

(i) respondedor a una medicación para el tratamiento de dicha enfermedad: >19 pmoles/l de CT-proAVP,

(ii) no respondedor a una medicación para el tratamiento de dicha enfermedad que no muestra un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación: 3,6 a 19 pmoles/l de CT-proAVP,

(iii) sujetos que muestran un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación: <3,6 pmoles/l de CT-proAVP.

Los valores umbral citados anteriormente en la presente memoria deben entenderse como valores para formas de realización ilustrativas muy particulares.

El efecto desfavorable en la presente memoria puede ser, por ejemplo, la muerte o un suceso cardiaco adverso mayor (MACE). El resultado en términos de un efecto desfavorable puede ser un tiempo dado tras la entrada de los pacientes en el tratamiento, por ejemplo, tras la admisión en el servicio de urgencias. El resultado puede producirse varios días, varias semanas, varios meses o varios años, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 semanas o 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 meses después de la admisión.

El líquido corporal se selecciona preferentemente de entre el grupo de sangre, suero, plasma, líquido cerebroespinal, orina, saliva, esputo y efusiones pleurales. Más preferentemente, la muestra se selecciona de entre sangre completa, plasma o suero, más preferentemente la muestra es de plasma.

La presente invención se refiere además a la utilización de un ensayo para la determinación de la concentración de una hormona vasoactiva o fragmentos de la misma o precursores o fragmentos de la misma con una longitud de por lo menos 12 residuos aminoácidos en una muestra derivada de un líquido corporal de un sujeto, para la estratificación de un sujeto que presenta una enfermedad aguda o crónica, en una de las categorías siguientes:

(i) respondedor a una medicación para el tratamiento de dicha enfermedad,

(ii) no respondedor a una medicación para el tratamiento de dicha enfermedad que no muestra un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación,

(iii) sujetos que muestran un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación,

(iv) en el que dicha enfermedad afecta a la función/disfunción endotelial.

En el contexto de la presente invención, también pueden utilizarse combinaciones de dos o más niveles de hormona vasoactiva o fragmentos de la misma o precursores o fragmentos de la misma con una longitud de por lo menos 12 residuos aminoácidos. Además, algunos sujetos según la presente invención también pueden recibir una combinación de dos o más medicaciones. Además, dichos sujetos pueden estratificarse en el contexto de la presente invención.

Deben determinarse niveles umbral adecuados para la estratificación de los sujetos en diferentes grupos (categorías) para cada combinación particular de hormona vasoactiva o fragmentos de la misma o precursores o fragmentos de la misma, medicación y enfermedad. Lo anterior puede llevarse a cabo mediante, por ejemplo, agrupación de una población de referencia de paciente según su nivel de hormona vasoactiva en determinados cuantiles, por ejemplo, terciles, cuantiles, quintiles o incluso según percentiles adecuados. Para cada uno de los cuantiles o grupos superiores e inferiores a determinados percentiles, pueden calcularse cocientes de riesgo que comparan el riesgo de un resultado adverso, es decir, un "efecto desfavorable", por ejemplo, en términos de tasa de supervivencia, entre aquellos pacientes que han recibido una determinada medicación y aquellos que no. En este escenario, un cociente de riesgos (CR) superior a 1 indica un riesgo más alto de resultado adverso para los pacientes que han recibido un tratamiento que para los pacientes que no. Un CR inferior a 1 indica efectos beneficiosos de un determinado tratamiento en el grupo de pacientes. Un CR de aproximadamente 1 (por ejemplo, de +/- 0,1) indica que el riesgo no es más elevado aunque también indica la falta de beneficio debido a la medicación para el grupo particular de pacientes. En la comparación del CR entre determinados cuantiles de pacientes entre sí y con el CR de la población total de pacientes, resulta posible identificar aquellos cuantiles de pacientes que presentan un riesgo elevado y aquellos los que se benefician de la medicación y de esta manera estratificar los sujetos según la presente invención.

En una forma de realización preferida del procedimiento según la presente invención, deben determinarse por lo menos dos niveles umbral de una hormona vasoactiva o fragmentos de la misma o precursores o fragmentos de

la misma con una longitud de por lo menos 12 aminoácidos, a fin de estratificar dichos sujetos en una de las categorías siguientes:

- (i) respondedor a una medicación para el tratamiento de dicha enfermedad,
- (ii) no respondedor a una medicación para el tratamiento de dicha enfermedad que no muestra un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación,
- (iii) sujetos que muestran un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación.

En algunos casos, los efectos desfavorables afectan a los pacientes con niveles elevados (por ejemplo, en el quinto quintil) de hormonas vasoactivas o fragmentos de las mismas o precursores o fragmentos de las mismas, mientras que en otros casos sólo los pacientes con niveles bajos de hormonas vasoactivas o fragmentos de las mismas o precursores o fragmentos de las mismas resultan afectados (por ejemplo, en el primer quintil). Ello depende de la medicación, hormona y enfermedad particulares. Sin embargo, con las explicaciones anteriormente indicadas, un experto en la materia podrá identificar aquellos grupos de pacientes para los que la medicación presenta un efecto desfavorable, aquellos grupos que ni se benefician ni sufren por la medicación y aquellos grupos que se benefician de la medicación. A título ejemplar, se listan algunas combinaciones de fragmentos de precursor de hormona y medicaciones para varias enfermedades en los ejemplos adjuntos.

En los ejemplos adjuntos, dicho análisis de grupos de pacientes se demuestra para pacientes de diversos estudios clínicos que han sido tratados con una diversidad de diferentes fármacos y para los que se han medido los niveles de diversos fragmentos de precursor de hormona vasoactiva. Sin embargo, la presente invención no se encuentra limitada a aquellas combinaciones de medicaciones, enfermedades y hormonas vasoactivas o fragmentos de las mismas, o precursores o fragmentos de las mismas, demostradas en los ejemplos, sino que proporciona un procedimiento más general.

La determinación (o medición o detección) del nivel de una hormona de péptido vasoactivo o fragmento de la misma, o precursor o fragmento de la misma (también denominado "péptido marcador") en la presente memoria puede llevarse a cabo utilizando un procedimiento de detección y/o un ensayo diagnóstico tal como se explica posteriormente.

Tal como se menciona en la presente memoria, un "ensayo" o "ensayo diagnóstico" puede ser de cualquier tipo aplicado en el campo del diagnóstico. Dicho ensayo puede basarse en la unión de un analito que debe detectarse a una o más sonda de captura con una determinada afinidad. Respecto a la interacción entre las moléculas de captura y las moléculas diana o las moléculas de interés, la constante de afinidad preferentemente es superior a 10^8 M^{-1} .

En el contexto de la presente invención, las "moléculas de captura" son moléculas que pueden utilizarse para unir moléculas diana o moléculas de interés, es decir, analitos (es decir, en el contexto de la presente invención, el péptido o péptidos cardiovasculares y/o vasoactivos), de una muestra. De esta manera, las moléculas de captura deben conformarse adecuadamente, tanto espacialmente como en términos de características superficiales, tal como la carga superficial, la hidrofobicidad, la hidrofiliidad, la presencia o ausencia de donantes y/o aceptores de Lewis, para unirse específicamente a moléculas diana o moléculas de interés. De esta manera, la unión puede estar mediada, por ejemplo, por interacciones iónicas, de van-der-Waals, pi-pi, sigma-pi, hidrofóbicas o de enlace de hidrógeno, o una combinación de dos o más de las interacciones anteriormente indicadas entre las moléculas de captura y las moléculas diana o las moléculas de interés. En el contexto de la presente invención, las moléculas de captura pueden seleccionarse de entre, por ejemplo, el grupo que comprende una molécula de ácidos nucleicos, una molécula de carbohidrato, una molécula de ARN, una proteína, un anticuerpo, un péptido o una glucoproteína. Preferentemente, las moléculas de captura son anticuerpos, incluyendo fragmentos de las mismas con suficiente afinidad para una diana o molécula de interés, e incluyen anticuerpos recombinantes o fragmentos de anticuerpo recombinante, así como derivados química y/o bioquímicamente modificados de dichos anticuerpos o fragmentos derivados de la cadena variante con una longitud de por lo menos 12 aminoácidos de los mismos.

Los procedimientos de detección preferentes comprenden inmunoensayos en diversos formatos, tales como, por ejemplo, radioinmunoensayo (RIA), inmunoensayos de quimioluminiscencia y de fluorescencia, inmunoensayos ligados a enzima (ELISA), matrices de perlas basadas en Luminex, ensayos de micromatrices de proteínas y formatos de ensayo rápido, tales como, por ejemplo, ensayos de tira inmunocromatográfica.

Los ensayos pueden ser ensayos homogéneos o heterogéneos, competitivos y no competitivos. En una forma de realización particularmente preferida, el ensayo presenta la forma de un ensayo de tipo sándwich, que es un inmunoensayo no competitivo, en el que la molécula que debe detectarse y/o cuantificarse se une a un primer anticuerpo y a un segundo anticuerpo. El primer anticuerpo puede unirse a una fase sólida, por ejemplo, una perla, una superficie de un pocillo u otro recipiente, un chip o una tira, y el segundo anticuerpo es un anticuerpo que se marca con, por ejemplo, un pigmento, con un isótopo radioactivo o con una fracción reactiva o

catalíticamente activa. A continuación, se mide la cantidad de anticuerpo marcado unida al analito mediante un procedimiento apropiado. La composición general y procedimientos implicados en los "ensayos de tipo sándwich" se encuentran bien establecidos y son conocidos por el experto en la materia (The Immunoassay Handbook, Ed. David Wild, Elsevier LTD, Oxford; 3A ed. (mayo de 2005), ISBN-13: 978-0080445267; Hultschig C. *et al.*, Curr Opin Chem Biol. 10(1):4-10, febrero de 2006. PMID: 16376134).

En una forma de realización particularmente preferente, el ensayo comprende dos moléculas de captura, preferentemente anticuerpos que se encuentran presentes tanto como dispersiones en una mezcla de reacción líquida, en la que se une un primer componente de marcaje a la primera molécula de captura, en la que dicho primer componente de marcaje es parte de un sistema de marcaje basado en la desactivación o amplificación de la fluorescencia o la quimioluminiscencia, y un segundo componente de marcaje de dicho sistema de marcaje se une a la segunda molécula de captura, de manera que tras la unión de ambas moléculas de captura al analito, se genera una señal medible que permite la detección de los complejos de tipo sándwich formados en la solución que comprende la muestra.

Todavía más preferentemente, dicho sistema de marcaje comprende criptatos de tierra rara o quelatos de tierra rara en combinación con un pigmento fluorescente o pigmento quimioluminiscente, en particular un pigmento del tipo cianina.

En el contexto de la presente invención, los ensayos basados en la fluorescencia comprenden la utilización de pigmentos, que pueden seleccionarse de entre, por ejemplo, el grupo que comprende FAM (5- o 6-carboxifluoresceína), VIC, NED, fluoresceína, isotiocianato de fluoresceína (FITC), IRD-700/800, pigmentos cianina, tales como CY3, CY5, CY3.5, CY5.5, Cy7, xanteno, 6-carboxi-2',4',7',4,7-hexaclorofluoresceína (HEX), TET, 6-carboxi-4',5',7'-dicloro-2',7'-dimetoxifluoresceína (JOE), N,N,N',N'-tetrametil-6-carboxirodamina (TAMRA), 6-carboxi-X-rodamina (ROX), 5-carboxirodamina-6G (R6G5), 6-carboxirodamina-6G (R6G), rodamina, verde rodamina, rojo rodamina, rodamina 110, pigmentos BODIPY, tales como BODIPY TMR, verde Oregón, coumarinas tales como umbeliferona, bencimidaz, tales como Hoechst 33258; fenantridinas, tales como rojo Texas, amarillo Yakima, Alexa Fluor, PET, bromuro de etidio, pigmentos de acridinio, pigmentos de carbazol, pigmentos de fenoxazina, pigmentos de porfirina, pigmentos polimetina y similares.

En el contexto de la presente invención, los ensayos basados en la quimioluminiscencia comprenden la utilización de pigmentos, basándose en los principios físicos descritos para los materiales quimioluminiscentes en Kirk-Othmer, Encyclopedia of Chemical Technology, 4a ed., editor ejecutivo, J. I. Kroschwitz; editor, M. Howe-Grant, John Wiley & Sons, 1993, vol. 15, páginas 518 a 562, incorporado en la presente memoria como referencia, incluyendo las citas en las páginas 551 a 562. Los pigmentos quimioluminiscentes preferentes son ésteres de acridinio.

Los niveles, es decir, las concentraciones, de la hormona u hormonas vasoactivas (o fragmentos de las mismas, o precursores o fragmentos de las mismas) en la muestra del sujeto se utilizan para la estratificación del sujeto en diferentes grupos de riesgo para medicaciones particulares. Por ejemplo, las concentraciones de la hormona vasoactiva (o fragmentos de la misma, o precursores o fragmentos de la misma) anteriormente indicadas o en otros casos inferiores a determinado valor umbral son indicativas del riesgo de un efecto desfavorable en el sujeto tras haber recibido dicha medicación.

Puede utilizarse el análisis de supervivencia (regresión de Cox y cocientes de riesgo) y los estimadores de Kaplan-Meier para la evaluación o predicción del riesgo (por ejemplo, la morbilidad) de una determinada medicación para un paciente con un nivel de hormona vasoactiva (o fragmentos de la misma, o precursores o fragmentos de la misma), por ejemplo, superior o inferior a un valor de corte.

Secuencias

La secuencia de aminoácidos del péptido precursor de adrenomedulina (pre-pro-adrenomedulina) se proporciona en la SEC ID nº 1. La pro-adrenomedulina se refiere a los residuos aminoácidos 22 a 185 de la secuencia de pre-pro-adrenomedulina. La secuencia de aminoácidos de pro-adrenomedulina (pro-ADM) se proporciona en la SEC ID nº 2. El péptido 20 N-terminal de pro-ADM (PAMP) se refiere a los residuos aminoácidos 22 a 41 de pre-pro-ADM. La secuencia de aminoácidos de PAMP se proporciona en la SEC ID nº 3. La MR-pro-adrenomedulina (MR-pro-ADM) se refiere a los residuos aminoácidos 45 a 92 de pre-pro-ADM. La secuencia de aminoácidos de MR-pro-ADM se proporciona en la SEC ID nº 4. La secuencia de aminoácidos de la adrenomedulina madura (ADM) se proporciona en la SEC ID nº 5.

SEC ID nº 1 (secuencia de aminoácidos de pre-pro-ADM):

```
1      MKLVSVALMY LGSLAFLGAD TARLDVASEF RKKWNKWALS RGKRELRMSS
51     SYPTGLADV K AGPAQTLIRP QDMKGASRSP EDSSPDAARI RVKRYRQSMN
101    NFQGLRSFGC RFGTCTVQKL AHQIYQFTDK DKDNVAPRSK ISPQGYGRRR
151    RRSLEPAGPG RTLVS SKPQA HGAPAPPSGS APHFL
```

SEC ID nº 2 (secuencia de aminoácidos de pro-ADM):

```
1      ARLDVASEFR KKWNKWALSR GKRELRMSSS YPTGLADVKA GPAQTLIRPQ
51     DMKGASRSPE DSSPDAAIR VKRYRQSMNN FQGLRSFGCR FGTCTVQKLA
101    HQIYQFTDKD KDNVAPRSKI SPQGYGRRRR RSLPEAGPGR TLVSSKPQAH
151    GAPAPPSGSA PHFL
```

SEC ID nº 3 (secuencia de aminoácidos de pro-ADM N20):

```
1      ARLDVASEFR KKWNKWALSR
```

SEC ID nº 4 (secuencia de aminoácidos de MR-pro-ADM):

```
1      ELRMSSSYPT GLADV KAGPA QTLIRPQDMK GASRSPEDSS
```

SEC ID nº 5 (secuencia de aminoácidos de ADM):

```
1      YRQSMNNFQG LRSFGCRFGT CTVQKLAHQI YQFTDKDKDN VAPRSKISPO
51     GY
```

La secuencia de aminoácidos del péptido natriurético auricular (ANP) se proporciona en la SEC ID nº 8. La secuencia de pre-pro-ANP de 153 aminoácidos se muestra en la SEC ID nº 6. Tras el corte de un péptido de señal N-terminal (25 aminoácidos) y los dos aminoácidos C-terminales (127/128), se libera proANP (SEC ID nº 7). El ANP comprende los residuos 99 a 126 a partir del extremo C-terminal del precursor prohormona pro-ANP. Esta prohormona se corta formando el péptido ANP de 28 aminoácidos maduro, también conocido como ANP (1-28) o α -ANP, y el fragmento amino-terminal ANP (1-98) (NT-proANP, SEC ID nº 9). El proANP de región medial (MR-proANP) se define como NT-proANP o cualesquiera fragmentos del mismo que comprenden por lo menos los residuos aminoácidos 53-90 (SEC ID nº 10) de proANP. Los dos residuos de arginina C-terminales (posiciones 152 y 153 en pre-pro-ANP, SEC ID nº 6, no se encuentran presentes en otro alelo del gen codificante de pre-pro-ANP, de esta manera pre-pro-ANP puede comprender únicamente los residuos 1 a 151. Evidentemente lo anterior también es cierto para los fragmentos respectivos de pre-pro-ANP, en particular pro-ANP.

SEC ID nº 6 (secuencia de aminoácidos de pre-pro-ANP):

```
1      MSSFSTTTVS FLLLAFQLL GQTRANPMYN AVSNADLMDF KNLLDHLEEK
51     MPLEDEVVPP QVLSEPNEEA GAALSPLPEV PPWTGEVSPA QRDGGALGRG
101    PWDSSDRSAL LKSKLRALLT APRSLRRSSC FGGRMDRIGA QSGLG CNSFR
151    YRR
```

SEC ID nº 7 (secuencia de aminoácidos de pro-ANP):

```
1      NPMYNAVSNA DLMDFKNLLD HLEEKMPLED EVVPPQVLSE PNEEAGAALS
51     PLPEVPPWTG EVSPAQRDGG ALGRGPWDSS DRSALLKSKL RALLTAPRSL
101    RRSSCFGGRM DRIGAQSGLG CNSFRY
```

SEC ID nº 8 (secuencia de aminoácidos de ANP):

```
1      SLRRSSCFGG RMDRIGA QSG LG CNSFRY
```

SEC ID nº 9 (secuencia de aminoácidos de NT-proANP):

```
1      NPMYNAVSNA DLMDFKNLLD HLEEKMPLED EVVPPQVLSE PNEEAGAALS
51     PLPEVPPWTG EVSPAQRDGG ALGRGPWDSS DRSALLKSKL RALLTAPR
```

SEC ID nº 10 (secuencia de aminoácidos 53 a 90 de proANP):

```
1      PEVPPWTGEV SPAQRDGGAL GRGPWDSSDR SALLKSKL
```

La secuencia del péptido precursor de 164 aminoácidos de la vasopresina (pre-pro-vasopresina) se proporciona en la SEC ID nº 11. La pro-vasopresina se refiere a los residuos aminoácidos 29 a 164 de la secuencia de la pre-pro-vasopresina. La secuencia de aminoácidos de la pro-vasopresina se proporciona en la SEC ID nº 12. La pro-vasopresina se corta en vasopresina madura, neurofisiina II y pro-vasopresina C-terminal (CT-proAVP o copeptina). La vasopresina se refiere a los residuos aminoácidos 20 a 28 de la pre-pro-vasopresina. La

secuencia de aminoácidos de la vasopresina se muestra en la SEC ID nº 13. La coceptina se refiere a los residuos aminoácidos 126 a 164 de la pre-pro-vasopresina. La secuencia de aminoácidos de la coceptina se proporciona en la SEC ID nº 14. La neurofisiina II comprende los residuos aminoácidos 32 a 124 de la pre-pro-vasopresina y su secuencia se muestra en la SEC ID nº 15.

5

SEC ID nº 11 (secuencia de aminoácidos de pre-pro-AVP):

```
1      MPDTMLPACF LGLLAFSSAC YFQNCPRGGK RAMSDLELRQ CLPCGPGGKG
51     RCFGPSICCA DELGCFVGTA EALRCQEENY LPSPCQSGQK ACGSGGRCAA
101    FGVCCNDESC VTEPECREGF HRRARASDRS NATQLDGPAG ALLLRLVQLA
151    GAPEPFEPAQ PDAY
```

10 SEC ID nº 12 (secuencia de aminoácidos de pro-AVP):

```
1      CYFQNCPRGG KRAMSDLELR QCLPCGPGGK GRCFGPSICC ADELGCFVGT
51     AEALRCQEEN YLPSPCQSGQ KACGSGGRCA AFGVCCNDES CVTEPECREG
101    FHRRARASDR SNATQLDGPA GALLLRLVQL AGAPEPFEPQ QPDAY
```

SEC ID nº 13 (secuencia de aminoácidos de AVP):

15

1 CYFQNCPRG

SEC ID nº 14 (secuencia de aminoácidos de CT-pre-proAVP o coceptina):

20 1 ASDRSNATQL DGPAGALLLR LVQLAGAPEP FEPAQPDAY

SEC ID nº 15 (secuencia de aminoácidos de la neurofisiina II):

```
1      AMSDLELRQC LPCGPGGKGR CFGPSICCAD ELGCFVGTAE ALRCQEENYL
51     PSPCQSGQKA CGSGGRCAAF GVCCNDESCV TEPECREGFH RRA
```

25

La secuencia del péptido precursor de 212 aminoácidos de la endotelina-1 (pre-pro-endotelina-1) se proporciona en la SEC ID nº 16. Pro-ET-1 se refiere a los residuos aminoácidos 18 a 212 de la secuencia de pre-pro-ET-1. La secuencia de aminoácidos de pro-ET-1 se proporciona en la SEC ID nº 17. Pro-ET-1 es cortada en ET-1 madura, big-ET-1 y proET-1 C-terminal (CT-proET-1). ET-1 se refiere a los residuos aminoácidos 53 a 73 de pre-pro-ET-1. La secuencia de aminoácidos de ET-1 se muestra en la SEC ID nº 18. CT-proET-1 se refiere a los residuos aminoácidos 168 a 212 de pre-pro-ET-1. La secuencia de aminoácidos de CT-proET-1 se proporciona en la SEC ID nº 19. Big-ET-1 comprende los residuos aminoácidos 53 a 90 de pre-pro-ET-1 y su secuencia se muestra en la SEC ID nº 20.

30

35 SEC ID nº 16 (secuencia de aminoácidos de pre-pro-ET-1):

```
1      MDYLLMIFSL LFVACQGAPE TAVLGAELSA VGENGGEKPT PSPPWRLRRS
51     KRCSCSSLMD KECVYFCHLD IIWVNTPEHV VPYGLGSPRS KRALENLLPT
101    KATDRENRQK CASQDKKCKW NFCQAGKELR AEDIMEKDNW NHKKGKDCSK
151    LGKKCIYQQL VRGRKIRRSS EEHLRQTRSE TMRNSVKSSF HDPKLGKGPS
201    RERYVTHNRA HW
```

SEC ID nº 17 (secuencia de aminoácidos de pro-ET-1):

40

```
1      APETAVLGAE LSAVGENGGE KPTSPPWRL RRSKRCSCSS LMDKECVYFC
51     HLDIIWVNTPEHV VPYGLGSPRS PRSKRALENL LPTKATDREN RCQCASQDKK
101    KCWNFCQAGK ELRAEDIMEK DWNHKKGKGD CSKLGKKCIY QQLVRGRKIR
151    RSSEEHRLRQT RSETMRNSVK SSFHDPKLGK KPSRERYVTH NRAHW
```

SEC ID nº 18 (secuencia de aminoácidos de ET-1):

45

1 CSCSSLMDKE CVYFCHLDII W

SEC ID nº 19 (secuencia de aminoácidos de CT-pro-ET-1):

50 1 RSSEEHRLRQT RSETMRNSVK SSFHDPKLGK KPSRERYVTH NRAHW

SEC ID nº 20 (secuencia de aminoácidos de Big-ET-1):

1 CSCSSLMDKE CVYFCHLDII WVNTPEHWP YGLGSPRS

La secuencia del péptido precursor de 134 aminoácidos del péptido natriurético cerebral (pre-pro-BNP) se proporciona en la SEC ID nº 21. Pro-BNP se refiere a los residuos aminoácidos 27 a 134 de pre-pro-BNP. La secuencia de pro-BNP se muestra en la SEC ID nº 22. Pro-BNP se corta en pro-BNP N-terminal (NT-pro-BNP) y BNP maduro. NT-pro-BNP comprende los residuos aminoácidos 27 a 102 y su secuencia se muestra en la SEC ID nº 23. La SEC ID nº 24 muestra la secuencia de BNP que comprende los residuos aminoácidos 103 a 134 del péptido pre-pro-BNP.

SEC ID nº 21 (secuencia de aminoácidos de pre-pro-BNP):

```
1      MDPQTAPSRA LLLLLFLHLA FLGGRSHPLG SPGSASDLET SGLQEQRNHL
51     QGKLSLEQVE QTSLEPLQES PRPTGVWKS R EVATEGIRGH RKMVLYTLRA
101    PRSPKMVQGS GCFGRKMDRI SSSSGLGCKV LRRH
```

SEC ID nº 22 (secuencia de aminoácidos de pro-BNP):

```
1      HPLGSPGSAS DLETSGLQEQ RNHLQGLSE LQVEQTSLEP LQESPRPTGV
51     WKSREVATEG IRGHRKMVLY TLRAPRSPKM VQSGGCFGRK MDRISSSSGL
101    GCKVLRRH
```

SEC ID nº 23 (secuencia de aminoácidos de NT-pro-BNP):

```
1      HPLGSPGSAS DLETSGLQEQ RNHLQGLSE LQVEQTSLEP LQESPRPTGV
51     WKSREVATEG IRGHRKMVLY TLRAPR
```

SEC ID nº 24 (secuencia de aminoácidos de BNP):

```
1      SPKMVQSGGC FGRKMDRISS SSGLGCKVLR RH
```

Descripción de los dibujos

Las figuras 1 a 8 ilustran la tasa de supervivencia de los pacientes que sufren de dificultad respiratoria (DR), síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca aguda (ICA), arritmia, exacerbación del asma, bronquitis, dolor torácico, gripe, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), neumonía y embolismo pulmonar de la obra "Biomarcadores in the Assessment of Congestive Heart failure study" ("BACH").

Figura 1: marcador MR-proADM y medicamento inhibidor del ACE; la línea continua se refiere a ninguna medicación, la línea discontinua significa medicación; A: población total (n=974), n=506 sin medicación (muertes=64), n=441 sin medicación (muertes=42); B=1º quintil de MR-proADM (0,03 a 0,657 nmoles/l, n=188), n=135 sin medicación (muertes=2), n=53 sin medicación (muertes=2); C=2º a 4º quintiles de MR-proADM (0,658 a 1,89 nmoles/l, n=570), n=271 sin medicación (muertes=31), n=299 sin medicación (muertes=23); D: 5º quintil de MR-proADM (1,90 a 14,6 nmoles/l, n=189), n=100 sin medicación (muertes=31), n=89 sin medicación (muertes=17).

Figura 2: marcador MR-proANP y medicamento estatina; la línea continua se refiere a ninguna medicación, la línea discontinua significa medicación; A: población total (n=1330), n=887 sin medicación (muertes=57), n=443 sin medicación (muertes=22); B: 1º quintil de MR-proANP (3,9 a 54,6 pmoles/l, n=259), n=234 sin medicación (muertes=1), n=25 sin medicación (muertes=1); C=2º a 4º quintiles de MR-proANP (54,7 a 431 pmoles/l, n=805), n=501 sin medicación (muertes=28), n=304 sin medicación (muertes=8); D=5º quintil de MR-proADM (431,1 a 2510 pmoles/l, n=266), n=152 sin medicación (muertes=28), n=144 sin medicación (muertes=13).

Figura 3: marcador CT-proAVP y medicamento diurético; la línea continua se refiere a ninguna medicación, la línea discontinua significa medicación; A: población total (n=943), n=588 sin medicación (muertes=59), n=355 sin medicación (muertes=47); B=1º quintil de CT-proAVP (0,71 a 5,44 pmoles/l, n=188), n=159 sin medicación (muertes=8), n=29 sin medicación (muertes=2); C: 2º a 4º quintiles de CT-proAVP (5,45 a 43,2 pmoles/l, n=566), n=354 sin medicación (muertes=26), n=212 sin medicación (muertes=19); D: 5º quintil de CT-proAVP (43,3 a 1050 pmoles/l, n=189), n=75 sin medicación (muertes=25), n=114 sin medicación (muertes=26).

Figura 4: marcador BNP y medicamento bloqueante de los canales del calcio; la línea continua se refiere a ninguna medicación, la línea discontinua significa medicación; A: población total (n=892), n=666 sin medicación (muertes=59), n=226 sin medicación (muertes=11); B: 1º quintil de BNP (3 a 65

pg/ml, n=183), n=152 sin medicación (muertes=11); B: 1º quintil de BNP (3 a 65 pg/ml, n=183), n=152 sin medicación (muertes=4), n=31 sin medicación (muertes=2); C: 2º a 4º quintiles de BNP (65 a 904 pg/ml, n=537), n=378 sin medicación (muertes=27), n=159 sin medicación (muertes=7); D: 5º quintil de BNP (904 a 7850 pg/ml, n=172), n=136 sin medicación (muertes=28), n=36 sin medicación (muertes=2).

Figura 5: marcador CT-proET-1 y medicamento beta-bloqueante; la línea continua se refiere a ninguna medicación, la línea discontinua significa medicación; A: población total (n=895), n=432 sin medicación (muertes=39), n=463 sin medicación (muertes=31); B: 1º quintil de CT-proET-1 (6,92 a 67 pmoles/l, n=184), n=121 sin medicación (muertes=0), n=63 sin medicación (muertes=1); C: 2º a 4º quintil de CT-proET-1 (67 a 182 pmoles/l, n=542), n=249 sin medicación (muertes=21), n=293 sin medicación (muertes=18); D: 5º quintil de CT-proET-1 (182 a 709 pmoles/l, n=169), n=62 sin medicación (muertes=18), n=107 sin medicación (muertes=12).

Figura 6: marcador NT-proBNP y medicamento warfarina; la línea continua se refiere a ninguna medicación, la línea discontinua significa medicación; A: población total (n=875), n=651 sin medicación (muertes=53), n=224 sin medicación (muertes=15); B: 1º quintil de NT-proBNP (3 a 280 pg/ml, n=174), n=159 sin medicación (muertes=4), n=15 sin medicación (muertes=1); C: 2º a 4º quintiles de NT-proBNP (280 a 7080 pg/ml, n=535), n=374 sin medicación (muertes=26), n=161 sin medicación (muertes=7); D: 5º quintil de NT-proBNP (7080 a 112000 pg/ml, n=166), n=118 sin medicación (muertes=23), n=48 sin medicación (muertes=7).

Figura 7: combinación de marcadores MR-proADM y CT-proET-1 y medicamento inhibidor del ACE; la línea continua se refiere a ninguna medicación, la línea discontinua significa medicación; A: población total (n=1330), n=739 sin medicación (muertes=51), n=591 sin medicación (muertes=28); B: 1º quintil con ambos biomarcadores bajo la mediana (n=560; mediana de concentración de MR-proADM: 0,875 nmoles/l, mediana de concentración de CT-proET-1: 88,2 pmoles/l), n=396 sin medicación (muertes=6), n=164 sin medicación (muertes=3); C: 2º a 4º quintiles de MR-proADM o CT-proET-1 superiores a la mediana respectiva (n=167), n=89 sin medicación (muertes=6), n=78 sin medicación (muertes=5); D: 5º quintil con ambos biomarcadores superiores a la mediana respectiva (n=603), n=254 sin medicación (muertes=39), n=349 sin medicación (muertes=20).

Figura 8: marcador CT-proET-1 y combinación de medicamentos de inhibidor del ACE y beta-bloqueante; la línea continua se refiere a ninguna medicación, la línea discontinua significa medicación; A: población total (n=607), n=344 sin medicación (muertes=43), n=263 sin medicación (muertes=27); B: 1º quintil de CT-proET-1 (6,9 a 67 pmoles/l, n=137), n=101 sin medicación (muertes=1), n=36 sin medicación (muertes=2); C: 2º a 4º quintiles de CT-proET-1 (67 a 182 pmoles/l, n=353), n=194 sin medicación (muertes=26), n=159 sin medicación (muertes=11); D: 5º quintil de CT-proET-1 (182 a 709 pmoles/l, n=117), n=49 sin medicación (muertes=16), n=68 sin medicación (muertes=14).

Las figuras 9 a 13 ilustran las tasas de supervivencia de los pacientes que sufren de apoplejía isquémica, apoplejía hemorrágica o accidente isquémico transitorio obtenidas de la obra "Copeptin to guide disease severity and Management, Osmostatus and Stress" ("COSMOS").

Figura 9: marcador CT-proAVP y medicamento diurético; la línea continua se refiere a ninguna medicación, la línea discontinua significa medicación; A: población total (n=418), n=279 sin medicación (muertes=13), n=139 sin medicación (muertes=24); B: 1º quintil de CT-proAVP (0,9 a 3,93 pmoles/l, n=87), n=67 sin medicación (muertes=1), n=20 sin medicación (muertes=0); C: 2º a 4º quintiles de CT-proAVP (3,93 a 32,9 pmoles/l, n=247), n=170 sin medicación (muertes=6), n=77 sin medicación (muertes=8); D: 5º quintil de CT-proAVP (32,9 a 778 pmoles/l, n=84), n=42 sin medicación (muertes=6), n=42 sin medicación (muertes=16).

Figura 10: marcador CT-proET-1 y medicamento estatina; la línea continua se refiere a ninguna medicación, la línea discontinua significa medicación; A: población total (n=415), n=310 sin medicación (muertes=26), n=105 sin medicación (muertes=9); B: 1º quintil de CT-proET-1 (1 a 51,4 pmoles/l, n=85), n=75 sin medicación (muertes=3), n=10 sin medicación (muertes=2); C: 2º a 4º quintiles de CT-proET-1 (51,4 a 93,1 pmoles/l, n=252), n=178 sin medicación (muertes=10), n=74 sin medicación (muertes=4); D: 5º quintil de CT-proET-1 (93,1 a 571 pmoles/l, n=78), n=57 sin medicación (muertes=13), n=21 sin medicación (muertes=3).

Figura 11: marcador MR-proADM y medicamento estatina; la línea continua se refiere a ninguna medicación, la línea discontinua significa medicación; A: población total (n=417), n=312 sin medicación (muertes=26), n=105 sin medicación (muertes=9); B: 1º quintil de MR-proADM (0,05 a 0,47 nmoles/l, n=93), n=80 sin medicación (muertes=3), n=13 sin medicación (muertes=2); C:

2º a 4º quintiles de MR-proADM (0,47 a 0,91 nmoles/l, n=245), n=176 sin medicación (muertes=8), n=69 sin medicación (muertes=5); D: 5º quintil de MR-proADM (0,91 a 5,49 nmoles/l, n=79), n=56 sin medicación (muertes=15), n=23 sin medicación (muertes=2).

Figura 12: marcador MR-proANP y medicamento ácido acetilsalicílico; la línea continua se refiere a ninguna medicación, la línea discontinua significa medicación; A: población total (n=449), n=240 sin medicación (muertes=22), n=209 sin medicación (muertes=20); B: 1º quintil de MR-proANP (22,3 a 69,5 pmoles/l, n=91), n=40 sin medicación (muertes=0), n=51 sin medicación (muertes=0); C: 2º a 4º quintiles de MR-proANP (69,5 a 250 pmoles/l, n=272), n=148 sin medicación (muertes=12), n=124 sin medicación (muertes=6); D: 5º quintil de MR-proANP (250 a 1540 pmoles/l, n=86), n=52 sin medicación (muertes=10), n=34 sin medicación (muertes=14).

Figura 13: combinación de marcadores MR-proADM y CT-proET-1 y medicación antihipertensiva; la línea continua se refiere a ninguna medicación, la línea discontinua significa medicación; A: población total (n=432), n=164 sin medicación (muertes=8), n=268 sin medicación (muertes=30); B: 1º quintil con ambos biomarcadores bajo la mediana (n=176; mediana de concentración de MR-proADM: 0,67 nmoles/l, mediana de concentración de CT-proET-1: 69,1 pmoles/l), n=101 sin medicación (muertes=1), n=75 sin medicación (muertes=4); C: 2º a 4º quintiles con MR-proADM o CT-proET-1 superiores a la mediana respectiva (n=89), n=32 sin medicación (muertes=1), n=61 sin medicación (muertes=8); D: 5º quintil con ambos biomarcadores superiores a la mediana respectiva (n=163), n=31 sin medicación (muertes=6), n=132 sin medicación (muertes=18).

Las figuras 14 a 21 ilustran las tasas de supervivencia de los pacientes que sufrían de infarto de miocardio procedentes de la obra "Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide Study" ("LAMP"). Figures 22 to 34 illustrate the rate of major cardiac events for patients suffering from acute myocardial infarction from "LAMP-Study".

Figura 14: marcador MR-proADM y medicamento diurético; la línea continua se refiere a ninguna medicación, la línea discontinua significa medicación; A: población total (n=1160), n=869 sin medicación (muertes=56), n=291 sin medicación (muertes=24); B: 1º quintil de MR-proADM (0,04 a 0,47 nmoles/l, n=229), n=209 sin medicación (muertes=5), n=20 sin medicación (muertes=3); C: 2º a 4º quintiles de MR-proADM (0,47 a 1,18 nmoles/l, n=700), n=542 sin medicación (muertes=15), n=158 sin medicación (muertes=7); D: 5º quintil de MR-proADM (1,18 a 6,75 nmoles/l, n=231), n=118 sin medicación (muertes=36), n=113 sin medicación (muertes=14).

Figura 15: marcador MR-proANP y medicamento diurético; la línea continua se refiere a ninguna medicación, la línea discontinua significa medicación; A: población total (n=1464), n=990 sin medicación (muertes=55), n=474 sin medicación (muertes=37); B: 1º quintil de MR-proANP (4,9 a 65 pmoles/l, n=300), n=250 sin medicación (muertes=1), n=50 sin medicación (muertes=2); C: 2º a 4º quintiles de MR-proANP (65 a 264 pmoles/l, n=871), n=612 sin medicación (muertes=21), n=259 sin medicación (muertes=14); D: 5º quintil de MR-proANP (264 a 1630 pmoles/l, n=293), n=128 sin medicación (muertes=33), n=165 sin medicación (muertes=21).

Figura 16: marcador CT-proAVP y medicamento nitrato; la línea continua se refiere a ninguna medicación, la línea discontinua significa medicación; A: población total (n=1161), n=667 sin medicación (muertes=58), n=494 sin medicación (muertes=23); B: 1º quintil de CT-proAVP (0,31 a 4,6 pmoles/l, n=231), n=162 sin medicación (muertes=1), n=69 sin medicación (muertes=2); C: 2º a 4º quintiles de CT-proAVP (4,6 a 42,1 pmoles/l, n=698), n=380 sin medicación (muertes=19), n=318 sin medicación (muertes=11); D: 5º quintil de CT-proAVP (42,1 a 1040 pmoles/l, n=232), n=125 sin medicación (muertes=38), n=107 sin medicación (muertes=10).

Figura 17: marcador CT-proET-1 y medicamento bloqueante de los canales del calcio; la línea continua se refiere a ninguna medicación, la línea discontinua significa medicación; A: población total (n=1459), n=1207 sin medicación (muertes=77), n=252 sin medicación (muertes=16); B: 1º quintil de CT-proET-1 (4,6 a 56,6 pmoles/l, n=295), n=252 sin medicación (muertes=6), n=43 sin medicación (muertes=2); C: 2º a 4º quintiles de CT-proET-1 (56,6 a 118 pmoles/l, n=877), n=723 sin medicación (muertes=23), n=154 sin medicación (muertes=7); D: 5º quintil de CT-proET-1 (118 a 671 pmoles/l, n=287), n=232 sin medicación (muertes=48), n=55 sin medicación (muertes=7).

Figura 18: marcador NT-proBNP y medicamento bloqueante de los canales del calcio; la línea continua se refiere a ninguna medicación, la línea discontinua significa medicación; A: población total (n=1174), n=1026 sin medicación (muertes=78), n=148 sin medicación (muertes=7); B: 1º quintil de NT-proBNP (0,3 a 204 pg/ml, n=223), n=200 sin medicación (muertes=3), n=23 sin medicación (muertes=1); C: 2º a 4º quintiles de NT-proBNP (204 a 3160 pg/ml, n=713), n=618 sin medicación (muertes=34), n=95 sin medicación (muertes=4); D: 5º quintil de NT-proBNP (3160 a 11800 pg/ml, n=238), n=208 sin medicación (muertes=41), n=30 sin medicación (muertes=2).

- Figura 19: marcador CT-proAVP y combinación de medicamentos nitrato y diurético; la línea continua se refiere a ninguna medicación, la línea discontinua significa medicación; A: población total (n=647), n=511 sin medicación (muertes=43), n=136 sin medicación (muertes=10); B: 1º quintil de CT-proAVP (0,31 a 4,6 pmoles/l, n=159), n=141 sin medicación (muertes=1), n=18 sin medicación (muertes=2); C: 2º a 4º quintiles de CT-proAVP (4,6 a 42,1 pmoles/l, n=364), n=285 sin medicación (muertes=13), n=79 sin medicación (muertes=3); D: 5º quintil de CT-proAVP (42,1 a 1040 pmoles/l, n=124), n=85 sin medicación (muertes=29), n=39 sin medicación (muertes=5).
- Figura 20: combinación de marcadores CT-proAVP y MR-proADM y medicamento diurético; la línea continua se refiere a ninguna medicación, la línea discontinua significa medicación; A: población total (n=1161), n=870 sin medicación (muertes=56), n=291 sin medicación (muertes=24); B: 1º quintil con ambos biomarcadores inferiores a la mediana (n=362, mediana de concentración de CT-proAVP: 10,75 pmoles/l, mediana de concentración de MR-proADM: 0,72 nmoles/l), n=326 sin medicación (muertes=2), n=36 sin medicación (muertes=1); C: 2º a 4º quintiles con CT-proAVP o MR-proADM superior a la mediana respectiva (n=437), n=343 sin medicación (muertes=15), n=94 sin medicación (muertes=7); D: 5º quintil con ambos biomarcadores superiores a la mediana respectiva (n=362), n=201 sin medicación (muertes=39), n=161 sin medicación (muertes=16).
- Figura 21: combinación de marcadores CT-proAVP y MR-proANP y combinación de medicamentos nitrato y diurético; la línea continua se refiere a ninguna medicación, la línea discontinua significa medicación; A: población total (n=646), n=511 sin medicación (muertes=43), n=135 sin medicación (muertes=10); B: 1º quintil con ambos biomarcadores inferiores a la mediana (n=239, mediana de concentración de CT-proAVP: 10,75 pmoles/l, mediana de concentración de MR-proANP: 117 pmoles/l), n=223 sin medicación (muertes=3), n=16 sin medicación (muertes=1); C: 2º a 4º quintiles con CT-proAVP o MR-proANP superior a la mediana respectiva (n=210), n=161 sin medicación (muertes=6), n=49 sin medicación (muertes=2); D: 5º quintil con ambos biomarcadores superiores a la mediana respectiva (n=197), n=127 sin medicación (muertes=34), n=70 sin medicación (muertes=7).
- Figura 22: marcador MR-proADM y medicamento diurético; la línea continua se refiere a ninguna medicación, la línea discontinua significa medicación; A: población total (n=1160), n=869 sin medicación (MACE=116), n=291 sin medicación (MACE=67); B: 1º quintil de MR-proADM (0,04 a 0,47 nmoles/l, n=229), n=209 sin medicación (MACE=16), n=20 sin medicación (MACE=6); C: 2º a 4º quintiles de MR-proADM (0,47 a 1,18 nmoles/l, n=700), n=542 sin medicación (MACE=51), n=158 sin medicación (MACE=28); D: 5º quintil de MR-proADM (1,18 a 6,75 nmoles/l, n=231), n=118 sin medicación (MACE=49), n=113 sin medicación (MACE=33).
- Figura 23: marcador MR-proANP y medicamento bloqueante de los canales del calcio; la línea continua se refiere a ninguna medicación, la línea discontinua significa medicación; A: población total (n=1160), n=1015 sin medicación (MACE=162), n=145 sin medicación (MACE=21); B: 1º quintil de MR-proANP (14,5 a 59,6 pmoles/l, n=230), n=215 sin medicación (MACE=5), n=15 sin medicación (MACE=1); C: 2º a 4º quintiles de MR-proANP (59,6 a 283 pmoles/l, n=698), n=600 sin medicación (MACE=72), n=98 sin medicación (MACE=14); D: 5º quintil de MR-proANP (283 a 1650 pmoles/l, n=232), n=200 sin medicación (MACE=85), n=32 sin medicación (MACE=6).
- Figura 24: marcador CT-proAVP y medicamento inhibidor del ACE; la línea continua se refiere a ninguna medicación, la línea discontinua significa medicación; A: población total (n=1463), n=399 sin medicación (MACE=74), n=1064 sin medicación (MACE=128); B: 1º quintil de CT-proAVP (0,3 a 3,6 pmoles/l, n=293), n=75 sin medicación (MACE=3), n=218 sin medicación (MACE=20); C: 2º a 4º quintiles de CT-proAVP (3,6 a 18,7 pmoles/l, n=880), n=226 sin medicación (MACE=25), n=654 sin medicación (MACE=66); D: 5º quintil de CT-proAVP (18,7 a 441 pmoles/l, n=290), n=98 sin medicación (MACE=46), n=192 sin medicación (MACE=42).
- Figura 25: marcador CT-proET-1 y medicamento bloqueante de los canales del calcio; la línea continua se refiere a ninguna medicación, la línea discontinua significa medicación; A: población total (n=1459), n=1207 sin medicación (MACE=164), n=252 sin medicación (MACE=38); B: 1º quintil de CT-proET-1 (4,6 a 56,6 pmoles/l, n=295), n=252 sin medicación (MACE=9), n=43 sin medicación (MACE=8); C: 2º a 4º quintiles de CT-proET-1 (56,6 a 118 pmoles/l, n=877), n=723 sin medicación (MACE=75), n=154 sin medicación (MACE=16); D: 5º quintil de CT-proET-1 (118 a 671 pmoles/l, n=287), n=232 sin medicación (MACE=80), n=55 sin medicación (MACE=14).
- Figura 26: marcador NT-proBNP y medicamento beta-bloqueante; la línea continua se refiere a ninguna medicación, la línea discontinua significa medicación; A: población total (n=1174), n=234 sin medicación (MACE=64), n=940 sin medicación (MACE=128); B: 1º quintil de NT-proBNP (0,3 a

204 pg/ml, n=224), n=31 sin medicación (MACE=1), n=193 sin medicación (MACE=14); C: 2º a 4º quintiles de NT-proBNP (204 a 3160 pg/ml, n=712), n=123 sin medicación (MACE=25), n=589 sin medicación (MACE=71); D: 5º quintil de NT-proBNP (3160 a 11800 pg/ml, n=238), n=80 sin medicación (MACE=38), n=158 sin medicación (MACE=43).

Figura 27: marcador MR-proADM y combinación de medicamentos nitrato y diurético; la línea continua se refiere a ninguna medicación, la línea discontinua significa medicación; A: población total (n=647), n=511 sin medicación (MACE=80), n=136 sin medicación (MACE=37); B: 1º quintil de MR-proADM (0,035 a 0,47 nmoles/l, n=113), n=104 sin medicación (MACE=8), n=9 sin medicación (MACE=3); C: 2º a 4º quintiles de MR-proADM (0,47 a 1,18 nmoles/l, n=406), n=333 sin medicación (MACE=37), n=73 sin medicación (MACE=14); D: 5º quintil de MR-proADM (1,18 a 6,75 nmoles/l, n=128), n=74 sin medicación (MACE=35), n=54 sin medicación (MACE=20).

Figura 28: marcador MR-proANP y combinación de medicamentos nitrato y diurético; la línea continua se refiere a ninguna medicación, la línea discontinua significa medicación; A: población total (n=788), n=592 sin medicación (MACE=76), n=196 sin medicación (MACE=47); B: 1º quintil de MR-proANP (4,9 a 65 pmoles/l, n=172), n=154 sin medicación (MACE=3), n=18 sin medicación (MACE=2); C: 2º a 4º quintiles de MR-proANP (65 a 264 pmoles/l, n=455), n=357 sin medicación (MACE=41), n=98 sin medicación (MACE=20); D: 5º quintil de MR-proANP (264 a 1630 pmoles/l, n=161), n=81 sin medicación (MACE=32), n=80 sin medicación (MACE=25).

Figura 29: marcador CT-proAVP y combinación de medicamentos nitrato y fármaco trombolítico; la línea continua se refiere a ninguna medicación, la línea discontinua significa medicación; A: población total (n=788), n=559 sin medicación (MACE=72), n=229 sin medicación (MACE=30); B: 1º quintil de CT-proAVP (0,3 a 3,6 pmoles/l, n=178), n=127 sin medicación (MACE=4), n=51 sin medicación (MACE=6); C: 2º a 4º quintiles de CT-proAVP (3,6 a 18,7 pmoles/l, n=475), n=328 sin medicación (MACE=33), n=147 sin medicación (MACE=17); D: 5º quintil de CT-proAVP (18,7 a 441 pmoles/l, n=135), n=104 sin medicación (MACE=35), n=31 sin medicación (MACE=7).

Figura 30: marcador CT-proET-1 y combinación de medicamentos nitrato y diurético; la línea continua se refiere a ninguna medicación, la línea discontinua significa medicación; A: población total (n=339), n=238 sin medicación (MACE=35), n=56 sin medicación (MACE=12); B: 1º quintil de CT-proET-1 (3,7 a 65,4 pmoles/l; n=80), n=75 sin medicación (MACE=3), n=5 sin medicación (MACE=1); C: 2º a 4º quintiles de CT-proET-1 (65,4 a 136 pmoles/l, n=200), n=170 sin medicación (MACE=14), n=30 sin medicación (MACE=4); D: 5º quintil de CT-proET-1 (136 a 468 pmoles/l, n=59), n=38 sin medicación (MACE=18), n=21 sin medicación (MACE=7).

Figura 31: marcador NT-proBNP y combinación de medicamentos beta-bloqueante y diurético; la línea continua se refiere a ninguna medicación, la línea discontinua significa medicación; A: población total (n=371), n=154 sin medicación (MACE=41), n=217 sin medicación (MACE=49); B: 1º quintil de NT-proBNP (0,3 a 204 pg/mL; n=50), n=28 sin medicación (MACE=1), n=22 sin medicación (MACE=2); C: 2º a 4º quintiles de NT-proBNP (204 a 3160 pg/ml, n=202), n=81 sin medicación (MACE=15), n=121 sin medicación (MACE=26); D: 5º quintil de NT-proBNP (3160 a 11800 pg/ml, n=119), n=45 sin medicación (MACE=25), n=74 sin medicación (MACE=21).

Figura 32: combinación de marcadores MR-proADM y MR-proANP y medicamento bloqueante de los canales del calcio; la línea continua se refiere a ninguna medicación, la línea discontinua significa medicación; A: población total (n=1161), n=1015 sin medicación (MACE=162), n=146 sin medicación (MACE=22); B: 1º quintil con ambos biomarcadores inferiores a la mediana (n=429, mediana de concentración de MR-proADM: 0,72 nmoles/l, mediana de concentración de MR-proANP: 117 pmoles/l), n=383 sin medicación (MACE=19), n=46 sin medicación (MACE=5); C: 2º a 4º quintiles con MR-proADM o MR-proANP superior a la mediana respectiva (n=303), n=271 sin medicación (MACE=36), n=32 sin medicación (MACE=4); D: 5º quintil con ambos biomarcadores superiores a la mediana respectiva (n=429), n=361 sin medicación (MACE=107), n=68 sin medicación (MACE=13).

Figura 33: combinación de marcadores MR-proADM y CT-proAVP y medicamento inhibidor del ACE; la línea continua se refiere a ninguna medicación, la línea discontinua significa medicación; A: población total (n=1163), n=209 sin medicación (MACE=60), n=954 sin medicación (MACE=124); B: 1º quintil con ambos biomarcadores inferiores a la mediana (n=362, mediana de concentración de MR-proADM: 0,72 nmoles/l, mediana de concentración de CT-proAVP: 10,75 pmoles/l), n=57 sin medicación (MACE=2), n=305 sin medicación (MACE=18); C: 2º a 4º quintiles con MR-proADM o CT-proAVP superior a la mediana respectiva (n=439), n=66 sin medicación (MACE=16), n=373 sin medicación (MACE=46); D: 5º quintil con ambos biomarcadores superiores a la mediana respectiva (n=362), n=86 sin medicación (MACE=42), n=276 sin medicación (MACE=60).

Figura 34: combinación de marcadores MR-proADM y MR-proANP y combinación de medicamentos beta-bloqueante y diurético; la línea continua se refiere a ninguna medicación, la línea discontinua significa medicación; A: población total (n=365), n=151 sin medicación (MACE=40), n=214 sin medicación (MACE=48); B: 1º quintil con ambos biomarcadores inferiores a la mediana (n=75, mediana de concentración de MR-proADM: 0,72 nmoles/l, mediana de concentración de MR-proANP: 117 pmoles/l), n=45 sin medicación (MACE=1), n=30 sin medicación (MACE=4); C: 2º a 4º quintiles con MR-proADM o MR-proANP superior a la mediana respectiva (n=89), n=36 sin medicación (MACE=9), n=53 sin medicación (MACE=13); D: 5º quintil con ambos biomarcadores superiores a la mediana respectiva (n=201), n=70 sin medicación (MACE=30), n=131 sin medicación (MACE=31).

Ejemplo

Ejemplo 1: medición de los biomarcadores

Se detectaron MR-proANP y MR-proADM utilizando nuevos sistemas de inmunoensayo de tipo sándwich totalmente automatizados en el KRYPTOR de B.R.A.H.M.S. (B.R.A.H.M.S. AG, Hennigsdorf/Berlin, Alemania) (Caruhel et al., Clin. Biochem. 42:725-8, 2009). Este analizador de acceso aleatorio utiliza tecnología sensible de emisión de criptatos amplificada con resolución temporal (TRACE, por sus siglas en inglés), basada en una transferencia no radioactiva entre 2 fluoróforos: criptato de europio y XL665. Ambos ensayos automatizados se basan esencialmente en los ensayos de quimioluminiscencia de tipo sándwich que se describen en detalle en otros documentos (Morgenthaler et al., Clin. Chem. 50:234-6, 2004; Morgenthaler et al., Clin. Chem. 51:1823-9, 2005) y que han sido utilizados en otros estudios (Khan et al., J. Am. Coll. Cardiol. 51:1857-64, 2008; Khan et al., J. Am. Coll. Cardiol. 49:1525-32, 2007; van Haehling et al., J. Am. Coll. Cardiol., en prensa, 2009; Gegenhuber et al., Clin. Chem. 52:827-31, 2006).

Para la detección de MR-proANP, se incubaron 14 µl de suero de los pacientes durante 14 min. El intervalo de las mediciones era de 0 a 10000 pmoles/l; el límite de detección: 2,1 pmoles/l y el límite de cuantificación: 4,5 pmoles/l. El CV intra-ensayo era de 1,2% y el CV inter-laboratorio, de 5,4%. Este ensayo utilizaba la misma pareja de anticuerpos que el ensayo de referencia (Morgenthaler et al., Clin. Chem. 50:234-6, 2004) y la correlación entre los dos sistemas de ensayo era de r=0,99.

Para la detección de MR-proADM, se incubaron 26 µl de suero durante 29 min. El intervalo de las mediciones era de 0 a 100 nmoles/l; el límite de detección y el límite de cuantificación eran 0,05 y 0,23 nmoles/ml, respectivamente. El CV intra-ensayo era de 1,9% y el CV inter-laboratorio era de 9,8%. El presente ensayo utilizaba la misma pareja de anticuerpos que se describe en detalle en otro documento (Morgenthaler et al., Clin. Chem. 51:1823-9, 2005) y la correlación entre los dos sistemas de ensayo era de r=0,99.

Se midieron los niveles de CT-proAVP (copeptina) con un inmunoensayo de tipo sándwich de quimioluminiscencia con un límite inferior de detección de 1,7 pmoles/l (Morgenthaler et al., Clin. Chem. 52:112-9, 2006). En 359 individuos sanos (153 hombres y 206 mujeres), los niveles de la mediana de CT-proAVP eran de 4,2 pmoles/l, con un intervalo de 1,0 a 13,8 pmoles/l. El CV inter-laboratorio era <20% y el CV intra-ensayo era <10% para muestras >2,25 pmoles/l.

Se midieron los niveles de CT-proET-1 con un inmunoensayo de tipo sándwich de quimioluminiscencia con un límite inferior de detección de 0,4 pmoles/l (Papassotiriou et al., Clin. Chem. 52:1144-51, 2006). En 326 individuos sanos (150 hombres y 176 mujeres), los valores de CT-proET-1 seguían una distribución gaussiana, con una media (DE) de 44,3 (10,6) pmoles/l y un rango de 10,5 a 77,5 pmoles/l. La imprecisión intra-ensayo (CV) era <5% y el CV inter-laboratorio era <10%.

Se midió BNP con reactivos de inmunoensayo de dos sitios Triage (Biosite, San Diego, CA) formateados para instrumentación Beckman Coulter (Brea, CA). El rendimiento en el laboratorio incluía un límite de cuantificación de 5,0 ng/ml, con una imprecisión de las tandas (CV) de 1,5% y una imprecisión total (CV) de 3,0%.

Se midió NTproBNP mediante electroquimioluminiscencia en el analizador ElecSys 2010 (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN). El rendimiento en el laboratorio incluía un límite de cuantificación de 10,0 ng/ml, dentro de la imprecisión de las tandas (CV), de 1,5%, y una imprecisión total (CV) de 3,0%.

Ejemplo 2: estudios clínicos

La presente invención se basa en pacientes y muestras de los estudios clínicos siguientes:

5 1) pacientes posapoplejía (COSMOS)

Lugar del estudio, criterios de inclusión/exclusión

10 El estudio se realizó en el servicio de urgencias y clínica neurológica y neuroquirúrgica del Hospital universitario de Basel. Todos los pacientes consecutivos ingresados en el servicio de urgencias con una apoplejía isquémica o hemorrágica o un accidente isquémico transitorio (AIT) según los criterios de la Organización Mundial de la Salud con aparición de síntomas dentro de los últimos 3 días fueron incluidos en el estudio. Se excluyeron los pacientes que no habían proporcionado un consentimiento informado.

15 Recolección de datos de línea base

El acceso a los datos de todos los pacientes elegibles que no se incluyeron en el presente estudio es importante para evitar un sesgo de selección. De esta manera, los presentes inventores recolectaron datos de línea base e información sobre los criterios de inclusión y exclusión de todos los pacientes elegibles con independencia de si habían sido incluidos o no en el estudio. Ello permitió la comparación de los datos de línea base de los pacientes elegibles que habían consentido en participar con aquellos que no habían consentido. La recolección de los datos de línea base de los pacientes fue llevada a cabo por los investigadores y contenían:

- 25 a) edad
b) sexo
c) IMC
- 30 d) elementos del historial médico: historial real que precedía a la hospitalización; puntuación ABCD (Rothwell et al., A simple score (ABCD) to identify individuals at high early risk of stroke after transient ischaemic attack, Lancet 366:29-36, 2005) en pacientes con accidente isquémico transitorio; historia familiar; comorbilidades relevantes también evaluadas mediante el índice de Charlson (Goldstein et al., Charlson Index comorbidity adjustment for ischemic stroke outcome studies, Stroke 35:1941-5, 2004) (es decir, hipertensión, apoplejías previas, AIT anteriores, enfermedad cardíaca isquémica, fibrilación auricular, diabetes mellitus, disfunción renal y hepática, insuficiencia cardíaca congestiva, dislipemia;
- 35 comorbilidades con riesgo de hiponatremia (hipotiroidismo grave, insuficiencia de glucocorticoides, neoplasma e infección por VIH), historia de tabaquismo (paquetes/año) y estado (paquetes al día); medicación actual; consumo de alcohol (vasos y gramos al día) y tiempo desde la aparición de los síntomas hasta el ingreso.
- 40 e) Lugar de residencia: es decir, de vida independiente, definida como vida en el hogar o en una residencia geriátrica con o sin el apoyo del círculo familiar y/o cuidados profesionales (el círculo familiar consta de la esposa y/o otras personas importantes que viven junto con el paciente); vida dependiente, definida como larga estancia en residencia geriátrica, otro hospital.
- 45 f) Elementos clínicos: examen físico, incluyendo el estado neurológico, NIHSS (para evaluar la gravedad de la isquemia) y la escala de coma Glasgow (GCS; Adams et al., Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172, en: Acute Stroke Treatment (TOAST), Neurology 53:126-31, 1999), presión arterial, pulso cardíaco, peso, estado volumétrico (incluyendo turgencia cutánea, distensión venosa yugular, auscultación, en caso de estar disponible, hoja de registro de ingesta y pérdida de líquidos), temperatura corporal; en pacientes neuroquirúrgicos, presión intracraneal en caso de medirse dentro del control clínico rutinario.
- 50 g) Síntomas clínicos de la hiponatremia, evaluados en el momento del ingreso y en el caso de desequilibrio del sodio en pacientes neurológicos. En pacientes sometidos a cirugía intracraneal, los presentes inventores evaluaron los síntomas clínicos diariamente. Específicamente se monitorizaba la incidencia de cefaleas, anorexia, náusea, vómitos, calambres y dolores musculares, convulsiones, confusión, y desarrollo de apatía o letargia.
- 55 h) Ensayos de laboratorio rutinarios/estándares: el muestreo rutinario de la sangre incluía: hematocrito, nitrógeno de urea sanguínea, bicarbonato, proteínas totales, albúmina, ácido úrico en suero y electrolitos en la orina, osmolalidad de orina y suero, creatinina, lípidos, TSH, fT4, T3 y cortisol basal. Todo el muestreo de la sangre se llevó a cabo antes de cualquier ingesta de alimento, o tabaco, en caso posible. Alternativamente, se realizó un seguimiento de los factores influyentes.
- 60 i) Imágenes: tomografía computerizada o IRM del neurocráneo (T1, T2, secuencia de imágenes ponderadas por difusión, con o sin contraste); en caso indicado, angiografía de resonancia magnética o angiografía
- 65

cerebral convencional. Los presentes inventores registraron los puntos temporales de aplicación de agentes de contraste.

Los pacientes de apoplejía también se clasificaron según el territorio vascular de la lesión isquémica, de la manera siguiente: síndrome de circulación anterior total (SCAT), síndrome de circulación anterior parcial (SCAP), síndrome de circulación lacunar (SCLA) y síndrome de circulación posterior (SCPO).

- j) Investigaciones adicionales: los pacientes de apoplejía se sometieron a neurosonografía, ecocardiografía, electrocardiografía de 12 derivaciones y electrocardiografía de 24 horas y después se clasificaron según la etiología de las apoplejías según la clasificación de subtipos de apoplejía Trial of Org 10172 en tratamiento agudo (TOAST, por sus siglas en inglés), que diferencia entre la aterosclerosis de arterias grandes, el cardioembolismo, la oclusión de arterias pequeñas, otras etiologías y una etiología indeterminada.

Declaración de consentimiento informado

El estudio será autorizado por el comité ético de Basel (Ethikkommission beider Basel). Es importante indicar que es un estudio exploratorio y observacional; la única intervención relacionada con el estudio fue la extracción de 7,5 ml de plasma obtenidos durante el muestreo de sangre realizado rutinariamente. Por lo tanto, se requirió a los pacientes que proporcionasen su consentimiento informado por escrito, respecto a la utilización de sus datos con fines científicos. En los pacientes, en los que el "consentimiento informado" no resulta posible debido a secuencias de la lesión aguda del SNC (ésta última un prerrequisito para la inclusión), los familiares del paciente pueden firmar un consentimiento informado para la voluntad presuntiva del paciente. En el caso de que no se encuentre fácilmente disponible ningún familiar, un médico responsable del tratamiento (quien no debe participar en el estudio) debe certificar que no hay objeciones para la inclusión en el estudio desde su punto de vista. Sólo tras realizar dichos procedimientos de consentimiento informado puede incluirse el paciente en el estudio.

Gestión de los participantes durante el ensayo

Etapas 1. Todos los pacientes elegibles en el servicio de urgencias o en la sala neurológica serán incluidos en el estudio.

Etapas 2. Se recogen todos los datos de línea base.

Etapas 3. Durante la hospitalización, los ítems clínicos, incluyendo el peso, la presión arterial, la tasa cardíaca, el estado volumétrico y la temperatura corporal son evaluados mediante revisión de las tablas hasta el alta hospitalaria.

- Tratamiento con líquidos y fármacos.

- Síntomas potenciales de hiponatremia, por ejemplo, cefalea, náusea, vómitos, calambres y dolores musculares, anorexia, alteración de la conciencia y convulsiones.

- Los ensayos de laboratorio llevados a cabo rutinariamente (quimiograma, glucosa en plasma, osmolalidad sérica, osmolalidad de la orina, sodio en la orina y hematocrito) se muestrean en los puntos temporales en los que se lleva a cabo rutinariamente el muestreo de sangre en el hospital.

Etapas 4. En todos los pacientes, el día 5 de la hospitalización, se lleva a cabo un examen clínico con las escalas NIHSS, índice de Barthel y escala de clasificación (Collin et al., The Barthel ADL Index: a reliability study. International Disability Study 10:61-3, 1988; Bonita y Beaglehole, Modification of Ranking Scale: Recovery of motor function after stroke. Stroke 19:1497-1500, 1988).

Se evaluó el futuro lugar de residencia (es decir, vida dependiente vs. vida independiente).

Etapas 5. En pacientes con apoplejía isquémica, se llevó a cabo un seguimiento telefónico sobre la morbilidad y mortalidad (evaluadas mediante el índice de Barthel y la escala de clasificación) tras 3 meses. Se define un resultado desfavorable como un índice de Barthel <85 o una escala de clasificación modificada de entre 3 y 6.

II) Pacientes post-infarto de miocardio (IM) (estudio de péptidos de infarto miocardio agudo de Leicester ("LAMP", por sus siglas en inglés))

Población de estudio:

El estudio incluyó 983 pacientes consecutivos con infarto de miocardio agudo (IMA) ingresados en la Unidad de cuidados coronarios del Leicester Royal Infirmary. Se diagnosticó el infarto de miocardio agudo en el caso de que el paciente presentase una elevación de la creatinina quinasa plasmática-MB superior a dos veces el nivel

normal o un nivel de troponina I cardíaca >0,1 ng/ml junto con por lo menos uno de los elementos siguientes: dolor torácico durante >20 min. O cambios electrocardiográficos en serie diagnósticos, consistentes en nuevas ondas Q patológicas o cambios en el segmento ST y en la onda T. Se subclasificó el infarto de miocardio agudo en infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IMCEST) o infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (IMSEST).

El estudio cumplía con la Declaración de Helsinki y fue autorizado por el comité ético local. Se obtuvo consentimiento informado por escrito de todos los pacientes.

Los criterios de exclusión eran tumor maligno conocido o cirugía en el mes anterior. Se calculó la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) a partir de una fórmula simplificada obtenida del estudio MDRD (por sus siglas en inglés, Modificación de la dieta en la enfermedad renal), validado recientemente en pacientes con IC (Smilde et al., Drawbacks and prognostic value of formulas estimating renal function in patients with chronic heart failure and systolic dysfunction. *Circulation* 114:1572-80, 2006).

Muestras de plasma:

Se extrajeron muestras de sangre en una sola ocasión 3 a 5 días después de la aparición del dolor torácico. Tras 15 min. de reposo en cama, se recogieron 20 ml de sangre en tubos que contenían ácido etilendiamina tetraacético (EDTA) y aprotinina. Todas las muestras de plasma se almacenaron a -70°C hasta someterlas a ensayo en ciego en un solo lote. En un subgrupo de 132 pacientes de la cohorte original de 983 pacientes, se llevó a cabo diariamente muestreo de sangre durante 5 días, entre el ingreso y el alta.

Ecocardiografía:

Se llevó a cabo ecocardiografía trans-torácica en los pacientes utilizando un instrumento Sonos 5500 (Philips Medical Systems, Reigate, Reino Unido). Se calculó la fracción de eyección ventricular izquierda utilizando el procedimiento de biplano de la fórmula de discos (Schiller et al., Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography, American Society of Echocardiography committee on standards, subcommittee on quantitation of two-dimensional echocardiograms, *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2:358-67, 1989).

III) Pacientes que sufrían de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y pacientes que sufrían de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) (estudio BACH, por sus siglas en inglés, estudio Biomarcadores en la evaluación de la insuficiencia cardíaca congestiva)

Población de estudio

El presente estudio fue autorizado por los comités institucionales de revisión (CIR) de las instituciones de inscripción respectivas. Se inscribió un total de 1641 pacientes de quince centros entre marzo de 2007 y febrero de 2008. Entre estos centros se incluían 8 de los Estados Unidos, 6 de Europa y 1 de Nueva Zelanda. Para ser elegibles para el ensayo, los pacientes debían presentar dificultad respiratoria como dolencia principal en la presentación en el servicio de urgencias. Los pacientes de menos de 18 años o que no eran capaces de proporcionar consentimiento fueron excluidos del ensayo. También fueron excluidos los pacientes que se había determinado que habían experimentado un infarto de miocardio agudo.

Para cada paciente inscrito en el estudio, los médicos asignados al servicio de urgencias que eran ciegos respecto a los resultados de ANP, ADM y otros marcadores de investigación, evaluaron la probabilidad de que el paciente presentase insuficiencia cardíaca aguda o neumonía mediante dos cuestionarios separados Escala Likert. El médico asignó un valor de 0 a 100 por ciento de certidumbre clínica.

Confirmación del diagnóstico

Para determinar el diagnóstico real, dos cardiólogos revisaron todos los registros médicos referidos al paciente y clasificaron independientemente el diagnóstico como disnea debido a insuficiencia cardíaca congestiva, neumonía o debido a otra enfermedad subyacente. Ambos cardiólogos no conocían el diagnóstico del otro, ni los marcadores de investigación ni tampoco el diagnóstico preliminar del médico de urgencias. No disponían de acceso a los informes de caso del servicio de urgencias, que incluían datos radiográficos de tórax, angiografía de radionucleidos, ecocardiografía, historial médico, datos de cateterización y el curso hospitalario de los pacientes ingresados en el hospital. En caso de desacuerdo entre el diagnóstico de los revisores cardiólogos, se les pidió que convinieran para llegar a una conclusión común. En el caso de que no pudiesen llegar a una conclusión común, el comité de valoración final seleccionó un tercer cardiólogo y se le pidió que realizase una revisión de los datos y determinase qué diagnóstico era el más exacto.

Con el fin de llevar a una conclusión de neumonía, debía satisfacerse un criterio de neumonía modificado de Fine et al., 1990, y Leroy et al., 1995. Además, todo diagnóstico de neumonía debía ser verificado por un neumólogo del comité de valoración final asignado al caso.

Medición de marcadores utilizados para dos valoraciones finales

Se midieron los marcadores en el laboratorio central asignado de la University of Maryland Medical Center. Se detectó MR-proANP y MR-proADM utilizando nuevos sistemas de inmunoensayo de tipo sándwich totalmente automatizados en el KRYPTOR de B.R.A.H.M.S. (B.R.A.H.M.S. AG, Hennigsdorf/Berlin, Alemania) (Caruhel et al., Clin. Biochem. 42:725-8, 2009). Este analizador de acceso aleatorio utiliza la tecnología sensible de emisión amplificada de criptatos con resolución temporal (TRACE, por sus siglas en inglés), basada en una transferencia no radioactiva entre 2 fluoróforos, criptato de europio y XL665. Ambos ensayos automatizados se basan esencialmente en los ensayos de quimioluminiscencia de tipo sándwich que se describen en detalle en otros sitios (Morgenthaler et al., Clin. Chem. 50:234-6, 2004; Morgenthaler et al., Clin. Chem. 51:1823-9, 2005) y que han sido utilizados en otros estudios (Khan et al., J. Am. Coll. Cardiol. 51:1857-64, 2008; Khan et al., J. Am. Coll. Cardiol. 49:1525-32, 2007; van Haehling et al., J. Am. Coll. Cardiol., en prensa, 2009; Gegenhuber et al., Clin. Chem. 52:827-31, 2006).

Para la detección de MR-proANP, se incubaron 14 µl de suero de pacientes durante 14 min. El intervalo de las mediciones era 0 a 10000 pmoles/l; el límite de detección era 2,1 pmoles/l y el límite de cuantificación era de 4,5 pmoles/l. El CV intra-ensayo era de 1,2% y el CV inter-laboratorio era de 5,4%. Este ensayo utiliza la misma pareja de anticuerpos que el ensayo de referencia (Morgenthaler et al., Clin. Chem. 50:234-6, 2004) y la correlación entre los dos sistemas de ensayo era de $r=0,99$.

Para la detección de MR-proADM, se incubaron 26 µl de suero durante 29 min. El intervalo de las mediciones era de 0 a 100 nmoles/l; el límite de detección y el límite de cuantificación eran de 0,05 y 0,23 nmoles/l, respectivamente. El CV intra-ensayo era de 1,9% y el CV inter-laboratorio era de 9,8%. Este ensayo utiliza la misma pareja de anticuerpos descrita en detalle en otra referencia (Morgenthaler et al., Clin. Chem. 51:1823-9, 2005) y la correlación entre los dos sistemas de ensayo era de $r=0,99$.

Análisis de los datos para todos los estudios:

Las tasas de supervivencia, es decir, la proporción de pacientes supervivientes en un tiempo dado tras la inclusión en los estudios, se representaron gráficamente en las figuras adjuntas durante el tiempo para diferentes combinaciones de una hormona vasoactiva particular con una medicación particular. Los pacientes se estratificaron en quintiles según los niveles de hormona respectivos. Los datos para los pacientes que habían recibido la medicación particular se representaron gráficamente de manera separada de los pacientes que no habían recibido medicación. Para algunos casos, se agruparon dos o más quintiles según resultase apropiado.

Se calcularon los cocientes de riesgos (CR) para diversas combinaciones de hormonas vasoactivas particulares con medicaciones particulares. También se calcularon los CR para quintiles particulares y/o quintiles agrupados y se compararon con el CR global para cada combinación.

La Tabla 1 presenta los resultados para los pacientes del estudio BACH (pacientes que sufrían de dificultad respiratoria (DR), síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca aguda (ICA), arritmia, exacerbación del asma, bronquitis, dolor torácico, gripe, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), neumonía y/o embolismo pulmonar). A niveles bajos de las hormonas vasoactivas, la administración de, por ejemplo, bloqueantes de los canales del calcio, diuréticos y estatinas presentaba un efecto desfavorable, mientras que, a niveles más altos, la administración de dichos fármacos presentó un efecto positivo. En contraste, a niveles elevados de las hormonas vasoactivas, la administración de, por ejemplo, los antibióticos, presentó un efecto desfavorable, mientras que, a niveles más bajos, la administración de dichos fármacos presentó un efecto positivo.

La Tabla 2 presenta los resultados para los pacientes de COSMOS (pacientes que habían sufrido de apoplejía isquémica o hemorrágica o AIT). A niveles bajos de hormonas vasoactivas, la administración de estatinas, anticoagulantes y Plavix presentó un efecto desfavorable, mientras que, a niveles más altos, la administración de dichos fármacos presentó un efecto positivo. En contraste, a niveles elevados de las hormonas vasoactivas, la administración de ácido acetilsalicílico, fármacos trombolíticos, diuréticos y esteroides presentó un efecto desfavorable, mientras que, a niveles más bajos, la administración de dichos fármacos presentó un efecto positivo.

La Tabla 3 presenta los resultados para los pacientes del estudio LAMP (pacientes que habían sufrido un infarto de miocardio) con respecto a la muerte como el efecto (resultado) desfavorable. A niveles bajos de las hormonas vasoactivas, la administración de la medicación (excepto por fármacos trombolíticos en el caso de que la hormona fuese proANP) presentó un efecto desfavorable, mientras que, a niveles más altos, la administración de los fármacos presentó un efecto positivo.

La Tabla 4 presenta los resultados para los pacientes del estudio LAMP (pacientes que habían sufrido un infarto de miocardio) con respecto a MACE como el efecto (resultado) desfavorable. A niveles bajos de las hormonas vasoactivas, la administración de la medicación (excepto por fármacos trombolíticos en el caso de que la

hormona fuese proANP) presentó un efecto desfavorable, mientras que, a niveles más altos, la administración de los fármacos presentó un efecto positivo.

Tabla 1: resultados de los pacientes del estudio BACH

Medicación	Biomarcador	CR medicamento (global grupo de pacientes)	CR medicamento en quintil 1 del marcador	Rango biomarcador quintil 1	CR medicamento en quintiles 2 a 4 de marcador	Rango biomarcador quintiles 2 a 4	CR medicamento en quintil 5 de marcador	Rango biomarcador quintil 5
Inhibidor del ACE	MR-proADM	0,7	2,6	0,03-0,66	0,7	0,66-1,89	0,6	1,89-14,6
Antibióticos	MR-proADM	2,4	<0,1	0,03-0,52	2,3	0,52-1,63	1,7	1,63-12,6
Anti-Coagulante	MR-proADM	2	<0,1	0,03-0,52	1,2	0,52-1,63	1,4	1,63-12,6
Inhibidor de agregación plaquetaria	MR-proADM	0,7	1	0,25-0,64	0,6	0,64-1,64	0,6	1,64-11,2
Beta-bloqueante	MR-proADM	1,2	<0,1	0,25-0,64	1	0,64-1,64	0,9	1,64-11,2
Bloqueante de los canales del calcio	MR-proADM	0,9	1,9	0,03-0,66	0,9	0,66-1,89	0,6	1,89-14,6
Diurético	MR-proADM	1,1	2,2	0,03-0,66	0,5	0,66-1,89	0,8	1,89-14,6
Estatina	MR-proADM	0,7	3,1	0,03-0,52	0,4	0,52-1,63	0,7	1,63-12,6
Esteroides	MR-proADM	1	<0,1	0,03-0,52	1,1	0,52-1,63	1,1	1,63-12,6
Warfarina	MR-proADM	1,6	<0,1	0,03-0,52	0,8	0,52-1,63	1,5	1,63-12,6
Antibióticos	MR-proANP	1,2	<0,1	3,9-54,6	0,9	54,6-431	2,7	431-2510
Anticoagulante	MR-proANP	1,2	0,7	15,0-89,7	1	89,7-512	1,3	512-2670
Inhibidor de agregación plaquetaria	MR-proANP	1	<0,1	19,9-99,7	0,8	99,7-478	1,5	478-2840
Beta-bloqueante	MR-proANP	0,4	11,7	3,9-54,6	0,2	54,6-431	0,3	431-2510
Bloqueante de los canales del calcio	MR-proANP	0,6	1	19,9-99,7	1,1	99,7-478	0,2	478-2840
Diurético	MR-proANP	1,1	0,9	15,0-89,7	0,7	89,7-512	0,6	512-2670
Estatina	MR-proANP	0,8	9,6	3,9-54,6	0,5	54,6-431	0,6	431-2510
Esteroides	MR-proANP	1	<0,1	3,9-54,6	1,4	54,6-431	1,9	431-2510
Warfarina	MR-proANP	1	1,5	19,9-99,7	0,9	99,7-478	0,9	478-2840
Antibióticos	CT-proAVP	1,5	0,5	0,71-5,44	1,5	5,44-43,2	1,6	43,2-1050
Anti-Coagulante	CT-proAVP	2	<0,1	0,45-4,78	1,4	4,78-41,6	1,8	41,6-1110
Inhibidor de agregación plaquetaria	CT-proAVP	1,1	<0,1	0,45-4,78	1	4,78-41,6	1,1	41,6-1110
Beta-bloqueante	CT-proAVP	0,7	1,3	1,15-4,87	0,9	4,87-32,6	0,2	32,6-484
Bloqueante de los canales del calcio	CT-proAVP	0,9	1,9	0,71-5,44	0,9	5,44-43,2	0,6	43,2-1050
Diurético	CT-proAVP	1,7	2,2	0,71-5,44	1,5	5,44-43,2	0,9	43,2-1050
Estatina	CT-proAVP	0,6	1,6	1,15-4,87	0,4	4,87-32,6	0,7	32,6-484
Esteroides	CT-proAVP	1	<0,1	0,45-4,78	1	4,78-41,6	1,6	41,6-1110
Warfarina	CT-proAVP	1,6	<0,1	0,45-4,78	1,8	4,78-41,6	1,3	41,6-1110

Inhibidor del ACE	BNP	0,8				1*	6-706*	0,5	706-12900
Antibióticos	BNP	1,2	<0,1	0,5-26,4		0,9	26,4-748	2,3	748-1070
Anti-coagulante	BNP	1,2	1	3-65		0,8	65-904	1,7	904-7850
Inhibidor de agregación plaquetaria	BNP	1,1				0,9*	6-706*	1,7	706-12900
Beta-bloqueante	BNP	1,1	15,1	0,5-26,4		0,6	26,4-748	0,7	748-1070
Bloqueante de los canales del calcio	BNP	0,5	2,6	3-65		0,6	65-904	0,2	904-7850
Diurético	BNP	1,1	1,9	3-65		0,6	65-904	0,7	904-7850
Estatina	BNP	0,7	3	0,5-26,4		0,5	26,4-748	0,7	748-1070
Esteroides	BNP	1	<0,1	0,5-26,4		1,5	26,4-748	1,5	748-1070
Warfarina	BNP	1,3	<0,1	3-65		0,9	65-904	1,9	904-7850
Inhibidor del ACE	CT-ET-1	0,7	>100	11,8-54		0,5	54-157	0,4	157-752
Antibióticos	CT-ET-1	0,8	<0,1	11,8-54		0,4	54-157	1,9	157-752
Anti-coagulante	CT-ET-1	1,2	<0,1	6,9-67		0,8	67-182	1,9	182-709
Inhibidor de agregación plaquetaria	CT-ET-1	1,1	2	11,8-54		0,7	54-157	0,9	157-752
Beta-bloqueante	CT-ET-1	0,7	>100	6,9-67		0,7	67-182	0,4	182-709
Bloqueante de los canales del calcio	CT-ET-1	0,9	>100	6,9-67		0,8	67-182	0,5	182-709
Diurético	CT-ET-1	1,8	>100	11,8-54		1	54-157	0,7	157-752
Estatina	CT-ET-1	0,7	2,2	11,8-54		0,5	54-157	0,7	157-752
Esteroides	CT-ET-1	1	<0,1	11,8-54		1	54-157	2	157-752
Warfarina	CT-ET-1	1,3	<0,1	6,9-67		0,8	67-182	1,4	182-709
Antibióticos	NT-proBNP	1,2	<0,1	3-75		0,8	75-5490	1,9	5490-120000
Anti-Coagulante	NT-proBNP	1,2	0,2	3-280		1	280-7080	1,4	7080-112000
Inhibidor de agregación plaquetaria	NT-proBNP	0,9	0,5	3-280		0,5	280-7080	1,5	7080-112000
Beta-bloqueante	NT-proBNP	1,3	<0,1	3-222		0,7	222-4590	1,4	4590-147000
Bloqueante de los canales del calcio	NT-proBNP	0,6	5,8	3-280		0,6	280-7080	0,2	7080-112000
Diurético	NT-proBNP	1,1	3,4	3-280		0,5	280-7080	0,7	7080-112000
Estatina	NT-proBNP	0,7	6,8	3-75		0,5	75-5490	0,6	5490-120000
Esteroides	NT-proBNP	1	2,5	3-280		0,9	280-7080	1,2	7080-112000
Warfarina	NT-proBNP	0,8	2,7	3-280		0,6	280-7080	0,7	7080-112000
Valores de MR-proADM en nmoles/l; valores de MR-proANP en pmoles/l; valores de CT-proAVP en pmoles/l; valores de BNP en pg/ml; valores de CT-proET-1 en pmoles/l; valores de NT-proBNP en pg/ml									

* Los quintiles 1 a 4 se han agrupado.

Tabla 2: resultados de COSMOS

Medicación	Biomarcador	CR medicamento (global grupo de pacientes)	CR medicamento en quintil 1 del marcador	Rango biomarcador quintil 1	CR medicamento en quintiles 2 a 4 de marcador	Rango biomarcador quintiles 2 a 4	CR medicamento en quintil 5 de marcador	Rango biomarcador quintil 5
Ácido acetilsalicílico	CT-proAVP	1,3			0,8*	0,69-23,5*	2,6	23,5-499
Diurético	CT-proAVP	4	<0,1	0,9-3,9	3,1	3,9-32,9	3	32,9-778
Trombolisis	CT-proAVP	2			0,9*	0,88-18,7*	2,4	18,7-168
Ácido acetilsalicílico	CT-proET-1	1,4	0,5	4,5-55,5	1,5	55,5-93,1	2,5	93,1-368
Diurético	CT-proET-1	4,3	<0,1	5,3-55,8	5,6	55,8-95,9	2,6	95,9-302
Anti-Coagulante	CT-proET-1	1,1			1,1*	1-93,1*	0,7	93,1-571
Estatina	CT-proET-1	1	5,2	1-51,4	1	51,4-93,1	0,6	93,1-571
Esteroides	CT-proET-1	1,9	<0,1	1-51,4	2,9	51,4-93,1	1,3	93,1-571
Trombolisis	CT-proET-1	2	0,7	1,64-51,5	1,3	51,5-92,1	2,3	92,1-253
Ácido acetilsalicílico	MR-proADM	1	0,6	0,05-0,47	0,7	0,47-0,91	2,4	0,91-5,49
Anti-Coagulante	MR-proADM	1,2	>100	0,05-0,5	1,4	0,5-0,94	0,7	0,94-23,8
Plavix	MR-proADM	0,3	1,8	0,05-0,47	0,2	0,47-0,91	0,1	0,91-5,49
Estatina	MR-proADM	1	4,2	0,05-0,47	1,6	0,47-0,91	0,3	0,91-5,49
Esteroides	MR-proADM	1,9	<0,1	0,05-0,47	0,9	0,47-0,91	2	0,91-5,49
Trombolisis	MR-proADM	1,6	<0,1	0,05-0,53	1	0,53-1,0	4	1,0-8,1
Ácido acetilsalicílico	MR-proANP	1,3	<0,1	20,8-71,6	1,7	71,6-240	2,3	240-1560
Anti-Coagulante	MR-proANP	1,2	>100	20-71,2	0,6	71,2-235	0,7	235-954
Estatina	MR-proANP	1	1	20-71,2	1,1	71,2-235	0,7	235-954
Trombolisis	MR-proANP	1,5	<0,1	22,3-69,5	<0,1	69,5-250	1,5	250-1540
Valores de MR-proADM en nomoles/l; valores de MR-proANP en pmoles/l; valores de CT-proAVP en pmoles/l; valores de CT-proET-1 en pmoles/l								
* Los quintiles 1 a 4 se han agrupado.								

Tabla 3: resultados del estudio LAMP (resultado muerte)

Medicación	Biomarcador	CR medicamento (global grupo de pacientes)	CR medicamento en quintil 1 del marcador	Rango biomarcador quintil 1	CR medicamento en quintiles 2 a 4 de marcador	Rango biomarcador quintiles 2 a 4	CR medicamento en quintil 5 de marcador	Rango Biomarcador quintil 5
Ácido acetilsalicílico	MR-proADM	0,3	>100	0,035-0,47	0,5	0,47-1,18	0,3	1,18-6,75
Diurético	MR-proADM	1,3	6,6	0,035-0,47	1,6	0,47-1,18	0,4	1,18-6,75
Inhibidor del ACE	MR-proANP	0,2	>100	14,5-59,6	0,4	59,6-283	0,2	283-1650
Ácido acetilsalicílico	MR-proANP	0,3	>100	14,5-59,6	0,4	59,6-283	0,4	283-1650
Beta-Bloqueante	MR-proANP	0,2	>100	14,5-59,6	0,2	59,6-283	0,4	283-1650
Bloqueante de los canales del calcio	MR-proANP	1	2,8	4,94-65	1,9	65-264	0,4	264-1630
Diurético	MR-proANP	1,4	10,1	4,94-65	1,6	65-264	0,5	264-1630
Nitrato	MR-proANP	0,5	>100	14,5-59,6	0,9	59,6-283	0,3	283-1650
Estatina	MR-proANP	0,1	>100	14,5-59,6	0,2	59,6-283	0,2	283-1650
Fármaco trombolítico	MR-proANP	1	<0,1	4,94-65	1,2	65-264	1,9	264-1630
Ácido acetilsalicílico	CT-proAVP	0,3	>100	0,31-4,6	0,4	4,6-42,1	0,3	42,1-1040
Bloqueante de los canales del calcio	CT-proAVP	1	1,4	0,3-3,6	2,1	3,6-18,7	0,5	18,7-441
Diurético	CT-proAVP	1,3	10,1	0,31-4,6	1,3	4,6-42,1	0,7	42,1-1040
Nitrato	CT-proAVP	0,5	4,8	0,31-4,6	0,7	4,6-42,1	0,3	42,1-1040
Estatina	CT-proAVP	0,1	>100	0,31-4,6	0,2	4,6-42,1	0,1	42,1-1040
Bloqueante de los canales del calcio	CT-ET-1	1	2	4,63-56,6	1,4	56,6-118	0,6	118-671
Nitrato	CT-ET-1	0,6	1	3,7-65,4	1	65,4-136	0,3	136-468
Ácido acetilsalicílico	NT-proBNP	0,3	>100	0,12-184	0,3	184-2700	0,5	2700-34100
Bloqueante de los canales del calcio	NT-proBNP	0,6	3	0,3-204	0,8	204-3160	0,3	3160-11800
Diurético	NT-proBNP	1,3	2,6	0,3-204	1,9	204-3160	0,4	3160-11800
Nicorandilo	NT-proBNP	0,5	4,8	0,3-204	<0,1	204-3160	0,5	3160-11800
Nitrato	NT-proBNP	0,7	1,9	0,12-184	0,6	184-2700	0,5	2700-34100
Fármaco trombolítico	NT-proBNP	1	2,2	0,12-184	0,9	184-2700	0,9	2700-34100
Valores de MR-proADM en nmoles/l; valores de MR-proANP en pmoles/l; valores de CT-proAVP en pmoles/l; valores de CT-proET-1 en pmoles/l; valores de NT-proBNP en pg/ml								

Tabla 4: resultados del estudio LAMP (resultado MACE)

Medicación	Biomarcador	CR medicamento (global grupo de pacientes)	CR medicamento en quintil 1 del marcador	Rango biomarcador quintil 1	CR medicamentos en quintiles 2 a 4 de marcador	Rango biomarcador quintiles 2 a 4	CR medicamento en quintil 5 de marcador	Rango biomarcador quintil 5
Inhibidor del ACE	MR-proADM	0,6	2,3	0,09-0,53	0,9	0,53-1,16	0,4	1,16-6,95
Bloqueante de los canales del calcio	MR-proADM	0,9	1,8	0,04-0,47	1,1	0,47-1,18	0,5	1,18-6,75
Diurético	MR-proADM	1,8	4,8	0,04-0,47	2	0,47-1,18	0,6	1,18-6,75
Nitrato	MR-proADM	1,1	2,4	0,09-0,53	0,9	0,53-1,16	1	1,16-6,95
Inhibidor del ACE	MR-proANP	0,6	2,4	4,9-65	0,7	65-264	0,5	264-1630
Bloqueante de los canales del calcio	MR-proANP	0,9	3	14,5-59,6	1,2	59,6-283	0,4	283-1650
Diurético	MR-proANP	1,9	7,4	14,5-59,6	1,5	59,6-283	0,7	283-1650
Nitrato	MR-proANP	1,1	3,8	4,9-65	1	65-264	0,8	264-1630
Fármaco trombolítico	MR-proANP	1	0,5	4,9-65	1,3	65-264	1,5	264-1630
Inhibidor del ACE	CT-proAVP	0,6	2,3	0,3-3,6	0,9	3,6-18,7	0,4	18,7-441
Bloqueante de los canales del calcio	CT-proAVP	0,9	2,4	0,31-4,6	1,3	4,6-42,1	0,4	42,1-1040
Nitrato	CT-proAVP	1,1	2,8	0,3-3,6	1,2	3,6-18,7	0,6	18,7-441
Inhibidor del ACE	CT-proET-1	0,4	>100	3,7-65,4	0,7	65,4-136	0,2	136-468
Beta-Bloqueante	CT-proET-1	0,3	>100	3,7-65,4	0,5	65,4-136	0,3	136-468
Bloqueante de los canales del calcio	CT-proET-1	1,1	5,6	4,6-56,6	1	56,6-118	0,7	118-671
Diurético	CT-proET-1	1,3	2	3,7-65,4	1,8	65,4-136	0,4	136-468
Nicorandil	CT-proET-1	1,2	7,1	4,6-56,6	1,2	56,6-118	0,7	118-671
Nitrato	CT-proET-1	1,1	2,4	4,6-56,6	0,9	56,6-118	0,9	118-671
Estatina	CT-proET-1	0,2	>100	3,7-65,4	0,3	65,4-136	0,2	136-468
Inhibidor del ACE	NT-proBNP	0,6	1,8	0,12-184	0,8	184-2700	0,4	2700-34100
Beta-Bloqueante	NT-proBNP	0,4	2,3	0,3-204	0,6	204-3160	0,5	3160-11800
Bloqueante de los canales del calcio	NT-proBNP	0,9	1,4	0,3-204	1	204-3160	0,7	3160-11800
Nitrato	NT-proBNP	1	2,4	0,12-184	0,8	184-2700	0,9	2700-34100
Estatina	NT-proBNP	0,5	1,3	0,12-184	0,5	184-2700	0,6	2700-34100
Fármaco trombolítico	NT-proBNP	1	1,8	0,12-184	0,9	184-2700	0,9	2700-34100
Valores de MR-proADM en nmoles/l; valores de MR-proANP en pmoles/l; valores de CT-proAVP en pmoles/l; valores de CT-proET-1 en pmoles/l; valores de NT-proBNP en pg/ml								

Listado de secuencias

<110> B.R.A.H.M.S Aktiengesellschaft

5 <120> Estratificación basada en la hormona vasoactiva de los pacientes que sufren de enfermedades relacionadas con la función/disfunción endotelial

<130> B60440PCT

10 <150> 09 159 472.1
<151> 2009-05-05

<150> 09 016 143.1
<151> 2009-12-30

15 <150> 09 163 269.5
<151> 2009-06-19

<160> 24

20 <170> PatentIn versión 3.3

<210> 1

<211> 185

25 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Lys Leu Val Ser Val Ala Leu Met Tyr Leu Gly Ser Leu Ala Phe
1 5 10 15

Leu Gly Ala Asp Thr Ala Arg Leu Asp Val Ala Ser Glu Phe Arg Lys
20 25 30

Lys Trp Asn Lys Trp Ala Leu Ser Arg Gly Lys Arg Glu Leu Arg Met
35 40 45

Ser Ser Ser Tyr Pro Thr Gly Leu Ala Asp Val Lys Ala Gly Pro Ala
50 55 60

Gln Thr Leu Ile Arg Pro Gln Asp Met Lys Gly Ala Ser Arg Ser Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ser Ser Pro Asp Ala Ala Arg Ile Arg Val Lys Arg Tyr Arg
85 90 95

Gln Ser Met Asn Asn Phe Gln Gly Leu Arg Ser Phe Gly Cys Arg Phe
100 105 110

Gly Thr Cys Thr Val Gln Lys Leu Ala His Gln Ile Tyr Gln Phe Thr
115 120 125

Asp Lys Asp Lys Asp Asn Val Ala Pro Arg Ser Lys Ile Ser Pro Gln
130 135 140

30

ES 2 643 033 T3

Gly Tyr Gly Arg Arg Arg Arg Arg Ser Leu Pro Glu Ala Gly Pro Gly
145 150 155 160

Arg Thr Leu Val Ser Ser Lys Pro Gln Ala His Gly Ala Pro Ala Pro
165 170 175

Pro Ser Gly Ser Ala Pro His Phe Leu
180 185

<210> 2
<211> 164
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 2

Ala Arg Leu Asp Val Ala Ser Glu Phe Arg Lys Lys Trp Asn Lys Trp
1 5 10 15

Ala Leu Ser Arg Gly Lys Arg Glu Leu Arg Met Ser Ser Ser Tyr Pro
20 25 30

Thr Gly Leu Ala Asp Val Lys Ala Gly Pro Ala Gln Thr Leu Ile Arg
35 40 45

Pro Gln Asp Met Lys Gly Ala Ser Arg Ser Pro Glu Asp Ser Ser Pro
50 55 60

Asp Ala Ala Arg Ile Arg Val Lys Arg Tyr Arg Gln Ser Met Asn Asn
65 70 75 80

Phe Gln Gly Leu Arg Ser Phe Gly Cys Arg Phe Gly Thr Cys Thr Val
85 90 95

Gln Lys Leu Ala His Gln Ile Tyr Gln Phe Thr Asp Lys Asp Lys Asp
100 105 110

Asn Val Ala Pro Arg Ser Lys Ile Ser Pro Gln Gly Tyr Gly Arg Arg
115 120 125

Arg Arg Arg Ser Leu Pro Glu Ala Gly Pro Gly Arg Thr Leu Val Ser
130 135 140

Ser Lys Pro Gln Ala His Gly Ala Pro Ala Pro Pro Ser Gly Ser Ala
145 150 155 160

Pro His Phe Leu

<210> 3
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 3

Ala Arg Leu Asp Val Ala Ser Glu Phe Arg Lys Lys Trp Asn Lys Trp
1 5 10 15

Ala Leu Ser Arg
20

<210> 4
 <211> 40
 <212> PRT
 5 <213> Homo sapiens

 <400> 4
 Glu Leu Arg Met Ser Ser Ser Tyr Pro Thr Gly Leu Ala Asp Val Lys
 1 5 10 15

 Ala Gly Pro Ala Gln Thr Leu Ile Arg Pro Gln Asp Met Lys Gly Ala
 20 25 30

 Ser Arg Ser Pro Glu Asp Ser Ser
 35 40

 10 <210> 5
 <211> 52
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 15 <400> 5
 Tyr Arg Gln Ser Met Asn Asn Phe Gln Gly Leu Arg Ser Phe Gly Cys
 1 5 10 15

 Arg Phe Gly Thr Cys Thr Val Gln Lys Leu Ala His Gln Ile Tyr Gln
 20 25 30

 Phe Thr Asp Lys Asp Lys Asp Asn Val Ala Pro Arg Ser Lys Ile Ser
 35 40 45

 Pro Gln Gly Tyr
 50

 20 <210> 6
 <211> 153
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 6
 Met Ser Ser Phe Ser Thr Thr Thr Val Ser Phe Leu Leu Leu Leu Ala
 1 5 10 15
 25

ES 2 643 033 T3

Phe Gln Leu Leu Gly Gln Thr Arg Ala Asn Pro Met Tyr Asn Ala Val
20 25 30

Ser Asn Ala Asp Leu Met Asp Phe Lys Asn Leu Leu Asp His Leu Glu
35 40 45

Glu Lys Met Pro Leu Glu Asp Glu Val Val Pro Pro Gln Val Leu Ser
50 55 60

Glu Pro Asn Glu Glu Ala Gly Ala Ala Leu Ser Pro Leu Pro Glu Val
65 70 75 80

Pro Pro Trp Thr Gly Glu Val Ser Pro Ala Gln Arg Asp Gly Gly Ala
85 90 95

Leu Gly Arg Gly Pro Trp Asp Ser Ser Asp Arg Ser Ala Leu Leu Lys
100 105 110

Ser Lys Leu Arg Ala Leu Leu Thr Ala Pro Arg Ser Leu Arg Arg Ser
115 120 125

Ser Cys Phe Gly Gly Arg Met Asp Arg Ile Gly Ala Gln Ser Gly Leu
130 135 140

Gly Cys Asn Ser Phe Arg Tyr Arg Arg
145 150

<210> 7

<211> 126

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 7

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

10

ES 2 643 033 T3

	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
5	<210> 8 <211> 28 <212> PRT <213> Homo sapiens <400> 8 Ser Leu Arg Arg Ser Ser Cys Phe Gly Gly Arg Met Asp Arg Ile Gly 1 5 10 15		
10	Ala Gln Ser Gly Leu Gly Cys Asn Ser Phe Arg Tyr 20 25		
15	<210> 9 <211> 98 <212> PRT <213> Homo sapiens <400> 9 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		
20	Pro Arg <210> 10 <211> 38 <212> PRT <213> Homo sapiens		

ES 2 643 033 T3

<400> 10

Pro Glu Val Pro Pro Trp Thr Gly Glu Val Ser Pro Ala Gln Arg Asp
1 5 10 15

Gly Gly Ala Leu Gly Arg Gly Pro Trp Asp Ser Ser Asp Arg Ser Ala
20 25 30

Leu Leu Lys Ser Lys Leu
35

<210> 11

<211> 164

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 11

Met Pro Asp Thr Met Leu Pro Ala Cys Phe Leu Gly Leu Leu Ala Phe
1 5 10 15

Ser Ser Ala Cys Tyr Phe Gln Asn Cys Pro Arg Gly Gly Lys Arg Ala
20 25 30

Met Ser Asp Leu Glu Leu Arg Gln Cys Leu Pro Cys Gly Pro Gly Gly
35 40 45

Lys Gly Arg Cys Phe Gly Pro Ser Ile Cys Cys Ala Asp Glu Leu Gly
50 55 60

Cys Phe Val Gly Thr Ala Glu Ala Leu Arg Cys Gln Glu Glu Asn Tyr
65 70 75 80

Leu Pro Ser Pro Cys Gln Ser Gly Gln Lys Ala Cys Gly Ser Gly Gly
85 90 95

Arg Cys Ala Ala Phe Gly Val Cys Cys Asn Asp Glu Ser Cys Val Thr
100 105 110

Glu Pro Glu Cys Arg Glu Gly Phe His Arg Arg Ala Arg Ala Ser Asp
115 120 125

Arg Ser Asn Ala Thr Gln Leu Asp Gly Pro Ala Gly Ala Leu Leu Leu
130 135 140

Arg Leu Val Gln Leu Ala Gly Ala Pro Glu Pro Phe Glu Pro Ala Gln
145 150 155 160

Pro Asp Ala Tyr

<210> 12

<211> 145

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 12

ES 2 643 033 T3

Cys Tyr Phe Gln Asn Cys Pro Arg Gly Gly Lys Arg Ala Met Ser Asp
1 5 10 15

Leu Glu Leu Arg Gln Cys Leu Pro Cys Gly Pro Gly Gly Lys Gly Arg
20 25 30

Cys Phe Gly Pro Ser Ile Cys Cys Ala Asp Glu Leu Gly Cys Phe Val
35 40 45

Gly Thr Ala Glu Ala Leu Arg Cys Gln Glu Glu Asn Tyr Leu Pro Ser
50 55 60

Pro Cys Gln Ser Gly Gln Lys Ala Cys Gly Ser Gly Gly Arg Cys Ala
65 70 75 80

Ala Phe Gly Val Cys Cys Asn Asp Glu Ser Cys Val Thr Glu Pro Glu
85 90 95

Cys Arg Glu Gly Phe His Arg Arg Ala Arg Ala Ser Asp Arg Ser Asn
100 105 110

Ala Thr Gln Leu Asp Gly Pro Ala Gly Ala Leu Leu Leu Arg Leu Val
115 120 125

Gln Leu Ala Gly Ala Pro Glu Pro Phe Glu Pro Ala Gln Pro Asp Ala
130 135 140

Tyr
145

<210> 13
<211> 9
5 <212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 13
Cys Tyr Phe Gln Asn Cys Pro Arg Gly
1 5

<210> 14
<211> 39
<212> PRT
15 <213> Homo sapiens

<400> 14
Ala Ser Asp Arg Ser Asn Ala Thr Gln Leu Asp Gly Pro Ala Gly Ala
1 5 10 15

Leu Leu Leu Arg Leu Val Gln Leu Ala Gly Ala Pro Glu Pro Phe Glu
20 25 30

Pro Ala Gln Pro Asp Ala Tyr
35

<210> 15
20 <211> 93
<212> PRT
<213> Homo sapiens

ES 2 643 033 T3

<400> 15

Ala Met Ser Asp Leu Glu Leu Arg Gln Cys Leu Pro Cys Gly Pro Gly
1 5 10 15

Gly Lys Gly Arg Cys Phe Gly Pro Ser Ile Cys Cys Ala Asp Glu Leu
20 25 30

Gly Cys Phe Val Gly Thr Ala Glu Ala Leu Arg Cys Gln Glu Glu Asn
35 40 45

Tyr Leu Pro Ser Pro Cys Gln Ser Gly Gln Lys Ala Cys Gly Ser Gly
50 55 60

Gly Arg Cys Ala Ala Phe Gly Val Cys Cys Asn Asp Glu Ser Cys Val
65 70 75 80

Thr Glu Pro Glu Cys Arg Glu Gly Phe His Arg Arg Ala
85 90

<210> 16

<211> 212

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 16

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

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

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

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

ES 2 643 033 T3

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

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

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

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

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

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

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

Thr Arg Ser Glu Thr Met Arg Asn Ser Val Lys Ser Ser Phe His Asp
180 185 190

Pro Lys Leu Lys Gly Lys Pro Ser Arg Glu Arg Tyr Val Thr His Asn
195 200 205

Arg Ala His Trp
210

<210> 17
<211> 195
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 17
Ala Pro Glu Thr Ala Val Leu Gly Ala Glu Leu Ser Ala Val Gly Glu
1 5 10 15

Asn Gly Gly Glu Lys Pro Thr Pro Ser Pro Pro Trp Arg Leu Arg Arg
20 25 30

Ser Lys Arg Cys Ser Cys Ser Ser Leu Met Asp Lys Glu Cys Val Tyr
35 40 45

Phe Cys His Leu Asp Ile Ile Trp Val Asn Thr Pro Glu His Val Val
50 55 60

ES 2 643 033 T3

Pro Tyr Gly Leu Gly Ser Pro Arg Ser Lys Arg Ala Leu Glu Asn Leu
65 70 75 80

Leu Pro Thr Lys Ala Thr Asp Arg Glu Asn Arg Cys Gln Cys Ala Ser
85 90 95

Gln Lys Asp Lys Lys Cys Trp Asn Phe Cys Gln Ala Gly Lys Glu Leu
100 105 110

Arg Ala Glu Asp Ile Met Glu Lys Asp Trp Asn Asn His Lys Lys Gly
115 120 125

Lys Asp Cys Ser Lys Leu Gly Lys Lys Cys Ile Tyr Gln Gln Leu Val
130 135 140

Arg Gly Arg Lys Ile Arg Arg Ser Ser Glu Glu His Leu Arg Gln Thr
145 150 155 160

Arg Ser Glu Thr Met Arg Asn Ser Val Lys Ser Ser Phe His Asp Pro
165 170 175

Lys Leu Lys Gly Lys Pro Ser Arg Glu Arg Tyr Val Thr His Asn Arg
180 185 190

Ala His Trp
195

<210> 18

<211> 21

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 18

Cys Ser Cys Ser Ser Leu Met Asp Lys Glu Cys Val Tyr Phe Cys His
1 5 10 15

Leu Asp Ile Ile Trp
20

10

<210> 19

<211> 45

<212> PRT

<213> Homo sapiens

15

<400> 19

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

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

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

20

<210> 20

<211> 38

<212> PRT

<213> Homo sapiens

25

<400> 20

ES 2 643 033 T3

Cys Ser Cys Ser Ser Leu Met Asp Lys Glu Cys Val Tyr Phe Cys His
1 5 10 15

Leu Asp Ile Ile Trp Val Asn Thr Pro Glu His Val Val Pro Tyr Gly
20 25 30

Leu Gly Ser Pro Arg Ser
35

<210> 21

<211> 134

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 21

Met Asp Pro Gln Thr Ala Pro Ser Arg Ala Leu Leu Leu Leu Leu Phe
1 5 10 15

Leu His Leu Ala Phe Leu Gly Gly Arg Ser His Pro Leu Gly Ser Pro
20 25 30

Gly Ser Ala Ser Asp Leu Glu Thr Ser Gly Leu Gln Glu Gln Arg Asn
35 40 45

His Leu Gln Gly Lys Leu Ser Glu Leu Gln Val Glu Gln Thr Ser Leu
50 55 60

Glu Pro Leu Gln Glu Ser Pro Arg Pro Thr Gly Val Trp Lys Ser Arg
65 70 75 80

Glu Val Ala Thr Glu Gly Ile Arg Gly His Arg Lys Met Val Leu Tyr
85 90 95

Thr Leu Arg Ala Pro Arg Ser Pro Lys Met Val Gln Gly Ser Gly Cys
100 105 110

Phe Gly Arg Lys Met Asp Arg Ile Ser Ser Ser Ser Gly Leu Gly Cys
115 120 125

Lys Val Leu Arg Arg His
130

<210> 22

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 22

ES 2 643 033 T3

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

<210> 23

<211> 76

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 23

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

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

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

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

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

<210> 24

<211> 32

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 24

Ser Pro Lys Met Val Gln Gly Ser Gly Cys Phe Gly Arg Lys Met Asp
1 5 10 15

Arg Ile Ser Ser Ser Ser Gly Leu Gly Cys Lys Val Leu Arg Arg His
20 25 30

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la estratificación de un sujeto que presenta una enfermedad aguda o crónica en sujetos que presentan un efecto desfavorable y sujetos que no presentan un efecto desfavorable para evitar un efecto desfavorable tras recibir una medicación particular, en el que dicha enfermedad afecta la función/disfunción endotelial,

que comprende las etapas de:

(i) determinar en una muestra de líquido corporal de dicho sujeto la concentración de una hormona vasoactiva o fragmentos de la misma, o precursores o fragmentos de los mismos que presentan una longitud de por lo menos 12 residuos aminoácidos;

(ii) estratificar dichos sujetos en una de las categorías siguientes:

- respondedor y no respondedor a una medicación para el tratamiento de dicha enfermedad que no presenta un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación,

- sujetos que presentan un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación,

en el que en el caso de que dicho sujeto sufre de dificultad respiratoria, síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca aguda, arritmia, exacerbación del asma, bronquitis, dolor torácico, gripe, COPD, neumonía y embolismo pulmonar, el marcador es la pro-adrenomedulina de región media (MR-proADM) y el medicamento es un inhibidor de ACE, se estratifican los sujetos en dichas categorías utilizando los umbrales siguientes:

- respondedor y no respondedor a una medicación para el tratamiento de dicha enfermedad que no presenta un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación: $\geq 0,658$ nmoles/l de MR-proADM,

- sujetos que presentan un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación: $\leq 0,657$ nmoles/l de MR-proADM,

en el que en el caso de que dicho sujeto sufre de dificultad respiratoria, síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca aguda, arritmia, exacerbación del asma, bronquitis, dolor torácico, gripe, COPD, neumonía y embolismo pulmonar, el marcador es MR-proANP, y el medicamento es estatina, se estratifican los sujetos en dichas categorías utilizando los umbrales siguientes:

- respondedor y no respondedor a una medicación para el tratamiento de dicha enfermedad que no presenta un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación: $\geq 54,7$ pmoles/l de MR-proANP

- sujetos que presentan un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación: $\leq 54,6$ pmoles de MR-proANP,

en el que en el caso de que dicho sujeto sufre de dificultad respiratoria, síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca aguda, arritmia, exacerbación del asma, bronquitis, dolor torácico, gripe, COPD, neumonía y embolismo pulmonar, el marcador es CT-proAVP y el medicamento es un diurético, se estratifican los sujetos en dichas categorías utilizando los umbrales siguientes:

- respondedor y no respondedor a una medicación para el tratamiento de dicha enfermedad que no presenta un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación: $\geq 43,3$ pmoles/l de CT-proAVP,

- sujetos que presentan un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación: $\leq 43,2$ pmoles/l de CT-proAVP,

en el que en el caso de que dicho sujeto sufre de dificultad respiratoria, síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca aguda, arritmia, exacerbación del asma, bronquitis, dolor torácico, gripe, COPD, neumonía y embolismo pulmonar, el marcador es BNP y el medicamento es un bloqueante de los canales del calcio, se estratifican los sujetos en dichas categorías utilizando los umbrales siguientes:

- respondedor y no respondedor a una medicación para el tratamiento de dicha enfermedad que no presenta un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación: > 65 pg/ml de BNP,

- sujetos que presentan un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación: < 65 pg/ml de BNP,

en el que en el caso de que dicho sujeto sufre de dificultad respiratoria, síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca aguda, arritmia, exacerbación del asma, bronquitis, dolor torácico, gripe, COPD, neumonía y embolismo pulmonar, el marcador es CT-proET-1 y el medicamento es un beta-bloqueante, se estratifican los sujetos en dichas categorías utilizando los umbrales siguientes:

- respondedor y no respondedor a una medicación para el tratamiento de dicha enfermedad que no presenta un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación: >67 pmoles/l de CT-proET-1,
- sujetos que presentan un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación: <67 pmoles/l de CT-proET-1,

en el que en el caso de que dicho sujeto sufre de dificultad respiratoria, síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca aguda, arritmia, exacerbación del asma, bronquitis, dolor torácico, gripe, COPD, neumonía y embolismo pulmonar, el marcador es NT-proBNP y el medicamento es warfarina, se estratifican los sujetos en dichas categorías utilizando los umbrales siguientes:

- respondedor y no respondedor a una medicación para el tratamiento de dicha enfermedad que no presenta un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación: >280 pg/ml de NT-proBNP,
- sujetos que presentan un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación: <280 pg/ml de NT-proBNP,

en el que en el caso de que dicho sujeto sufre de dificultad respiratoria, síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca aguda, arritmia, exacerbación del asma, bronquitis, dolor torácico, gripe, COPD, neumonía y embolismo pulmonar, la combinación de marcadores es MR-proADM y CT-proET-1 y el medicamento es inhibidor de ACE, se estratifican los sujetos en dichas categorías utilizando los umbrales siguientes:

- respondedor y no respondedor a una medicación para el tratamiento de dicha enfermedad que no presenta un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación: $>0,875$ nmoles/l de MR-proADM y $>88,2$ pmoles/l de CT-proET-1,
- sujetos que presentan un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación: $<0,875$ nmoles/l de MR-proADM y $<88,2$ pmoles/l de CT-proET-1,

en el que en el caso de que dicho sujeto sufre de dificultad respiratoria, síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca aguda, arritmia, exacerbación del asma, bronquitis, dolor torácico, gripe, COPD, neumonía y embolismo pulmonar, el marcador es CT-proET-1 y la combinación de medicamentos es inhibidor de ACE y beta-bloqueante, se estratifican los sujetos en dichas categorías utilizando los umbrales siguientes:

- respondedor y no respondedor a una medicación para el tratamiento de dicha enfermedad que no presenta un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación: >67 pmoles/l de CT-proET-1,
- sujetos que presentan un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación: <67 pmoles/l de CT-proET-1,

en el que en el caso de que dicho sujeto sufre de apoplejía isquémica, apoplejía hemorrágica o accidente isquémico transitorio, el marcador es CT-proAVP y el medicamento es un diurético, se estratifican los sujetos en dichas categorías utilizando los umbrales siguientes:

- respondedor y no respondedor a una medicación para el tratamiento de dicha enfermedad que no presenta un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación: $<3,93$ pmoles/l de CT-proAVP
- sujetos que presentan un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación: $>3,93$ pmoles/l de CT-proAVP,

en el que en el caso de que dicho sujeto sufre de apoplejía isquémica, apoplejía hemorrágica o accidente isquémico transitorio, el marcador es CT-proET-1 y el medicamento es una estatina, se estratifican los sujetos en dichas categorías utilizando los umbrales siguientes:

- respondedor y no respondedor a una medicación para el tratamiento de dicha enfermedad que no presenta un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación: $>51,4$ pmoles/l de CT-proET-1
- sujetos que presentan un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación: $<51,4$ pmoles/l de CT-proET-1,

en el que en el caso de que dicho sujeto sufre de apoplejía isquémica, apoplejía hemorrágica o accidente isquémico transitorio, el marcador es MR-proADM y el medicamento es estatina, se estratifican los sujetos en dichas categorías utilizando los umbrales siguientes:

- 5 - respondedor y no respondedor a una medicación para el tratamiento de dicha enfermedad que no presenta un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación: >0,91 nmoles/l de MR-proADM
- sujetos que presentan un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación: <0,91 nmoles/l de MR-proADM,

10 en el que en el caso de que dicho sujeto sufre apoplejía isquémica, apoplejía hemorrágica o accidente isquémico transitorio, el marcador es MR-proANP y el medicamento es ácido acetilsalicílico, se estratifican los sujetos en dichas categorías utilizando los umbrales siguientes:

- 15 - respondedor y no respondedor a una medicación para el tratamiento de dicha enfermedad que no presenta un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación: <250 pmoles/l de MR-proANP
- sujetos que presentan un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación: >250 pmoles/l de MR-proANP,

20 en el que en el caso de que dicho sujeto sufre de apoplejía isquémica, apoplejía hemorrágica o accidente isquémico transitorio, la combinación de marcadores es MR-proADM y CT-proET-1, y el medicamento es una medicación antihipertensora, se estratifican los sujetos en dichas categorías utilizando los umbrales siguientes:

- 25 - respondedor y no respondedor a una medicación para el tratamiento de dicha enfermedad que no presenta un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación: >0,67 nmoles/l de MR-proADM y 69,1 pmoles/l de CT-proET-1
- 30 - sujetos que presentan un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación: <0,67 nmoles/l de MR-proADM y <69,1 pmoles/l de CT-proET-1,

35 en el que en el caso de que dicho sujeto sufre de infarto de miocardio, el marcador es MR-proADM y el medicamento es un diurético, se estratifican los sujetos en dichas categorías utilizando los umbrales siguientes:

- respondedor y no respondedor a una medicación para el tratamiento de dicha enfermedad que no presenta un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación: >1,18 nmoles/l de MR-proADM
- 40 - sujetos que presentan un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación: <1,18 nmoles/l de MR-proADM,

45 en el que en el caso de que dicho sujeto sufre de infarto de miocardio, el marcador es MR-proANP y el medicamento es un diurético, se estratifican los sujetos en dichas categorías utilizando los umbrales siguientes:

- respondedor y no respondedor a una medicación para el tratamiento de dicha enfermedad que no presenta un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación: >264 pmoles/l de MR-proANP
- 50 - sujetos que presentan un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación: <264 pmoles/l de MR-proANP,

55 en el que en el caso de que dicho sujeto sufre de infarto de miocardio, el marcador es CT-proAVP y el medicamento es nitrato, se estratifican los sujetos en dichas categorías utilizando los umbrales siguientes:

- respondedor y no respondedor a una medicación para el tratamiento de dicha enfermedad que no presenta un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación: >4,6 pmoles/l de CT-proAVP,
- 60 - sujetos que presentan un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación: <4,6 pmoles/l de CT-proAVP,

65 en el que en el caso de que dicho sujeto sufre de infarto de miocardio, el marcador es CT-proET-1 y el medicamento es un bloqueante de los canales del calcio, se estratifican los sujetos en dichas categorías utilizando los umbrales siguientes:

- respondedor y no respondedor a una medicación para el tratamiento de dicha enfermedad que no

presenta un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación: >118 pmoles/l de CT-proET-1

- sujetos que presentan un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación: <118 pmoles/l de CT-ET-1,

en el que en el caso de que dicho sujeto sufre de infarto de miocardio, el marcador es NT-proBNP y el medicamento es un bloqueante de los canales de calcio, se estratifican los sujetos en dichas categorías utilizando los umbrales siguientes:

- respondedor y no respondedor a una medicación para el tratamiento de dicha enfermedad que no presenta un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación: >204 pg/ml de NT-proBNP
- sujetos que presentan un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación: <204 pg/ml de NT-proBNP,

en el que en el caso de que dicho sujeto sufre de infarto de miocardio, el marcador es CT-proAVP y la combinación de medicamentos es nitrato y un diurético, se estratifican los sujetos en dichas categorías utilizando los umbrales siguientes:

- respondedor y no respondedor a una medicación para el tratamiento de dicha enfermedad que no presenta un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación: >4,6 pmoles/l de CT-proAVP
- sujetos que presentan un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación: <4,6 pmoles/l de CT-proAVP,

en el que en el caso de que dicho sujeto sufre de infarto de miocardio, la combinación de marcadores es CT-proAVP y MR-proADM, y el medicamento es un diurético, se estratifican los sujetos en dichas categorías utilizando los umbrales siguientes:

- respondedor y no respondedor a una medicación para el tratamiento de dicha enfermedad que no presenta un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación: >10,75 pmoles/l de CT-proAVP y >0,72 nmoles/l de MR-proADM
- sujetos que presentan un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación: <10,75 pmoles/l de CT-proAVP y <0,72 nmoles/l de MR-proADM,

en el que en el caso de que dicho sujeto sufre de infarto de miocardio, la combinación de marcadores es CT-proAVP y MR-proANP, y la combinación de medicamentos es nitrato y un diurético, se estratifican los sujetos en dichas categorías utilizando los umbrales siguientes:

- respondedor y no respondedor a una medicación para el tratamiento de dicha enfermedad que no presenta un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación: >10,75 pmoles/l de CT-proAVP y >117 pmoles/l de MR-proANP
- sujetos que presentan un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación: <10,75 pmoles/l de CT-proAVP y <117 pmoles/l de MR-proANP,

en el que en el caso de que dicho sujeto sufre de infarto de miocardio agudo, el marcador es MR-proPADM, y el medicamento es un diurético, se estratifican los sujetos en dichas categorías utilizando los umbrales siguientes:

- respondedor y no respondedor a una medicación para el tratamiento de dicha enfermedad que no presenta un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación: >1,18 nmoles/l de MR-proADM
- sujetos que presentan un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación: <1,18 nmoles/l de MR-proADM,

en el que en el caso de que dicho sujeto sufre de infarto de miocardio agudo, el marcador es MR-proANP y el medicamento es un bloqueante de los canales de calcio, se estratifican los sujetos en dichas categorías utilizando los umbrales siguientes:

- respondedor y no respondedor a una medicación para el tratamiento de dicha enfermedad que no presenta un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación: >283 pmoles/l de MR-proANP
- sujetos que presentan un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación: <283 pmoles/l de MR-proANP,

en el que en el caso de que dicho sujeto sufre de infarto de miocardio agudo, el marcador es CT-proAVP y el medicamento es un inhibidor de ACE, se estratifican los sujetos en dichas categorías utilizando los umbrales siguientes:

- respondedor y no respondedor a una medicación para el tratamiento de dicha enfermedad que no presenta un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación: $>3,6$ pmoles/l de CT-proAVP
- sujetos que presentan un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación: $<3,6$ pmoles/l de CT-proAVP,

en el que en el caso de que dicho sujeto sufre de infarto de miocardio agudo, el marcador es CT-proET-1 y el medicamento es un bloqueante de los canales de calcio, se estratifican los sujetos en dichas categorías utilizando los umbrales siguientes:

- respondedor y no respondedor a una medicación para el tratamiento de dicha enfermedad que no presenta un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación: $>56,6$ pmoles/l de CT-proET-1
- sujetos que presentan un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación: $<56,6$ pmoles/l de CT-proET-1,

en el que en el caso de que dicho sujeto sufre de infarto de miocardio agudo, el marcador es NT-proBNP y el medicamento es un beta-bloqueante, se estratifican los sujetos en dichas categorías utilizando los umbrales siguientes:

- respondedor y no respondedor a una medicación para el tratamiento de dicha enfermedad que no presenta un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación: >204 pg/ml de NT-proBNP
- sujetos que presentan un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación: <204 pg/ml de NT-proBNP,

en el que en el caso de que dicho sujeto sufre de infarto de miocardio agudo, el marcador es MR-proADM y la combinación de medicamentos es nitrato y un diurético, se estratifican los sujetos en dichas categorías utilizando los umbrales siguientes:

- respondedor y no respondedor a una medicación para el tratamiento de dicha enfermedad que no presenta un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación: $>1,18$ nmoles/l de MR-proADM
- sujetos que presentan un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación: $<1,18$ nmoles/l de MR-proADM,

en el que en el caso de que dicho sujeto sufre de infarto de miocardio agudo, el marcador es MR-proANP y la combinación de medicamentos es nitrato y un diurético, se estratifican los sujetos en dichas categorías utilizando los umbrales siguientes:

- respondedor y no respondedor a una medicación para el tratamiento de dicha enfermedad que no presenta un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación: >264 pmoles/l de MR-proANP
- sujetos que presentan un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación: <264 pmoles/l de MR-proANP,

en el que en el caso de que dicho sujeto sufre de infarto de miocardio agudo, el marcador es CT-proAVP y la combinación de medicamentos es nitrato y un trombolítico, se estratifican los sujetos en dichas categorías utilizando los umbrales siguientes:

- respondedor y no respondedor a una medicación para el tratamiento de dicha enfermedad que no presenta un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación: $>18,7$ pmoles/l de CT-proAVP
- sujetos que presentan un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación: $<18,7$ pmoles/l de CT-proAVP,

en el que en el caso de que dicho sujeto sufre de infarto de miocardio agudo, el marcador es CT-proET-1 y la combinación de medicamentos es nitrato y un diurético, se estratifican los sujetos en dichas categorías utilizando los umbrales siguientes:

- respondedor y no respondedor a una medicación para el tratamiento de dicha enfermedad que no

presenta un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación: >136 pmoles/l de CT-proET-1

- sujetos que presentan un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación: <136 pmoles/l de CT-proET-1,

en el que en el caso de que dicho sujeto sufre de infarto de miocardio agudo, el marcador es NT-proBNP y la combinación de medicamentos es un beta-bloqueante y un diurético, se estratifican los sujetos en dichas categorías utilizando los umbrales siguientes:

- respondedor y no respondedor a una medicación para el tratamiento de dicha enfermedad que no presenta un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación: >3160 pg/ml de NT-proBNP
- sujetos que presentan un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación: <3160 pg/ml de NT-proBNP,

en el que en el caso de que dicho sujeto sufre de infarto de miocardio agudo, la combinación de marcadores es MR-proADM y MR-proANP, y el medicamento es un bloqueante de los canales de calcio, se estratifican los sujetos en dichas categorías utilizando los umbrales siguientes:

- respondedor y no respondedor a una medicación para el tratamiento de dicha enfermedad que no presenta un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación: $>0,72$ nmoles/l de MR-proADM y >117 pmoles/l de MR-proANP
- sujetos que presentan un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación: $<0,72$ nmoles/l de MR-proADM y <117 pmoles/l de MR-proANP,

en el que en el caso de que dicho sujeto sufre de infarto de miocardio agudo, la combinación de marcadores es MR-proADM y CT-proAVP, y el medicamento es un inhibidor de ACE, se estratifican los sujetos en dichas categorías utilizando los umbrales siguientes:

- respondedor y no respondedor a una medicación para el tratamiento de dicha enfermedad que no presenta un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación: $>0,72$ nmoles/l de MR-proADM y $>10,75$ pmoles/l de CT-proAVP
- sujetos que presentan un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación: $<0,72$ nmoles/l de MR-proADM y $<10,75$ pmoles/l de CT-proAVP,

en el que en el caso de que dicho sujeto sufre de infarto de miocardio agudo, la combinación de marcadores es MR-proADM y MR-proANP, y la combinación de medicamentos es un beta-bloqueante y un diurético, se estratifican los sujetos en dichas categorías utilizando los umbrales siguientes:

- respondedor y no respondedor a una medicación para el tratamiento de dicha enfermedad que no presenta un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación: $>0,72$ nmoles/l de MR-proADM y >117 pmoles/l de MR-proANP
- sujetos que presentan un efecto desfavorable tras haber recibido dicha medicación: $<0,72$ nmoles/l de MR-proADM y <117 pmoles/l de MR-proANP.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la medicación se selecciona de entre el grupo que consiste en inhibidores del ACE, diuréticos y β -bloqueantes.

3. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el efecto desfavorable es la muerte o una complicación cardíaca grave (MACE).

4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el líquido corporal se selecciona de entre el grupo que consiste en sangre, suero, plasma, líquido cefalorraquídeo, orina, saliva, esputo y derrames pleurales.

Fig. 1

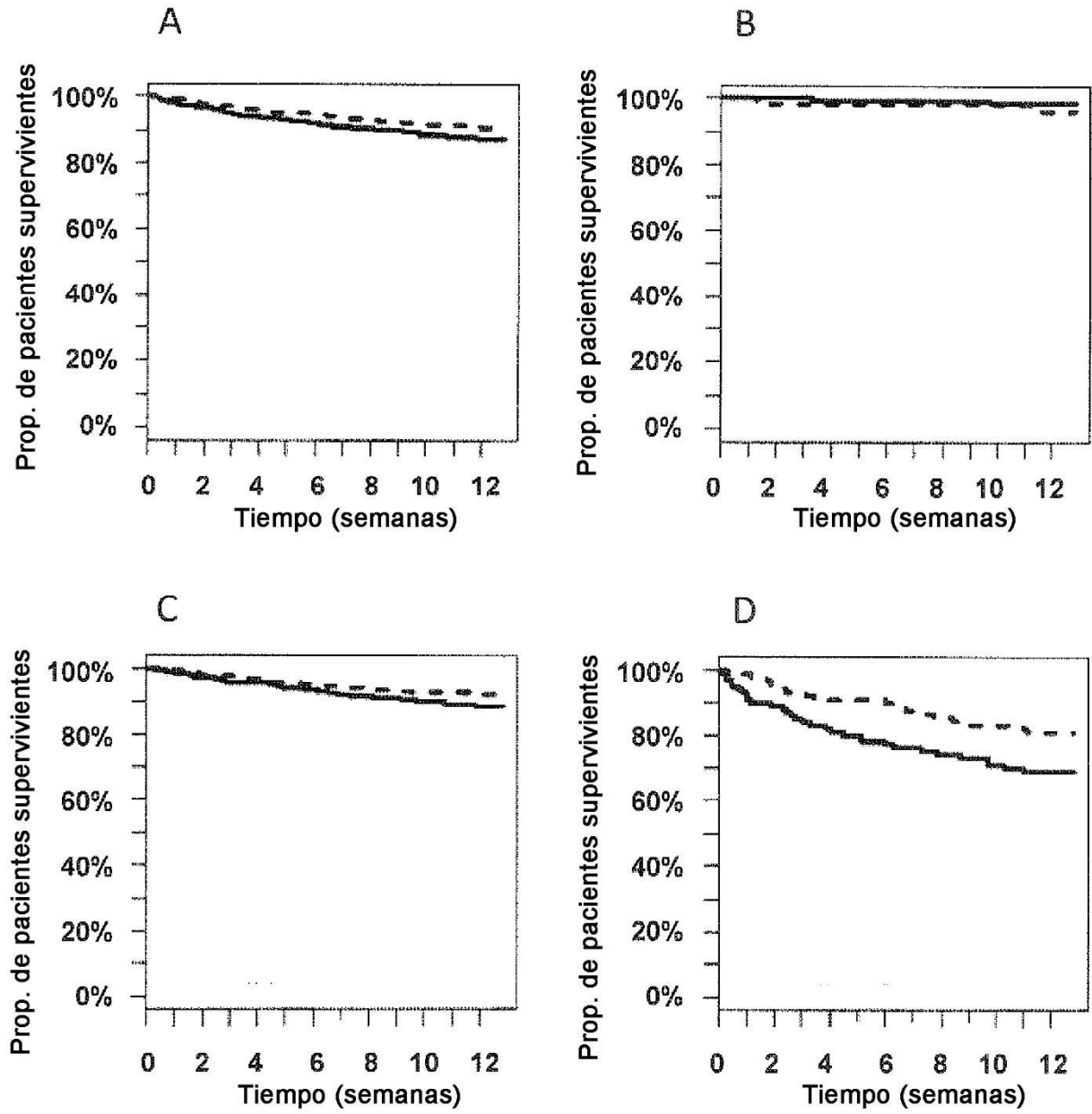


Fig. 2

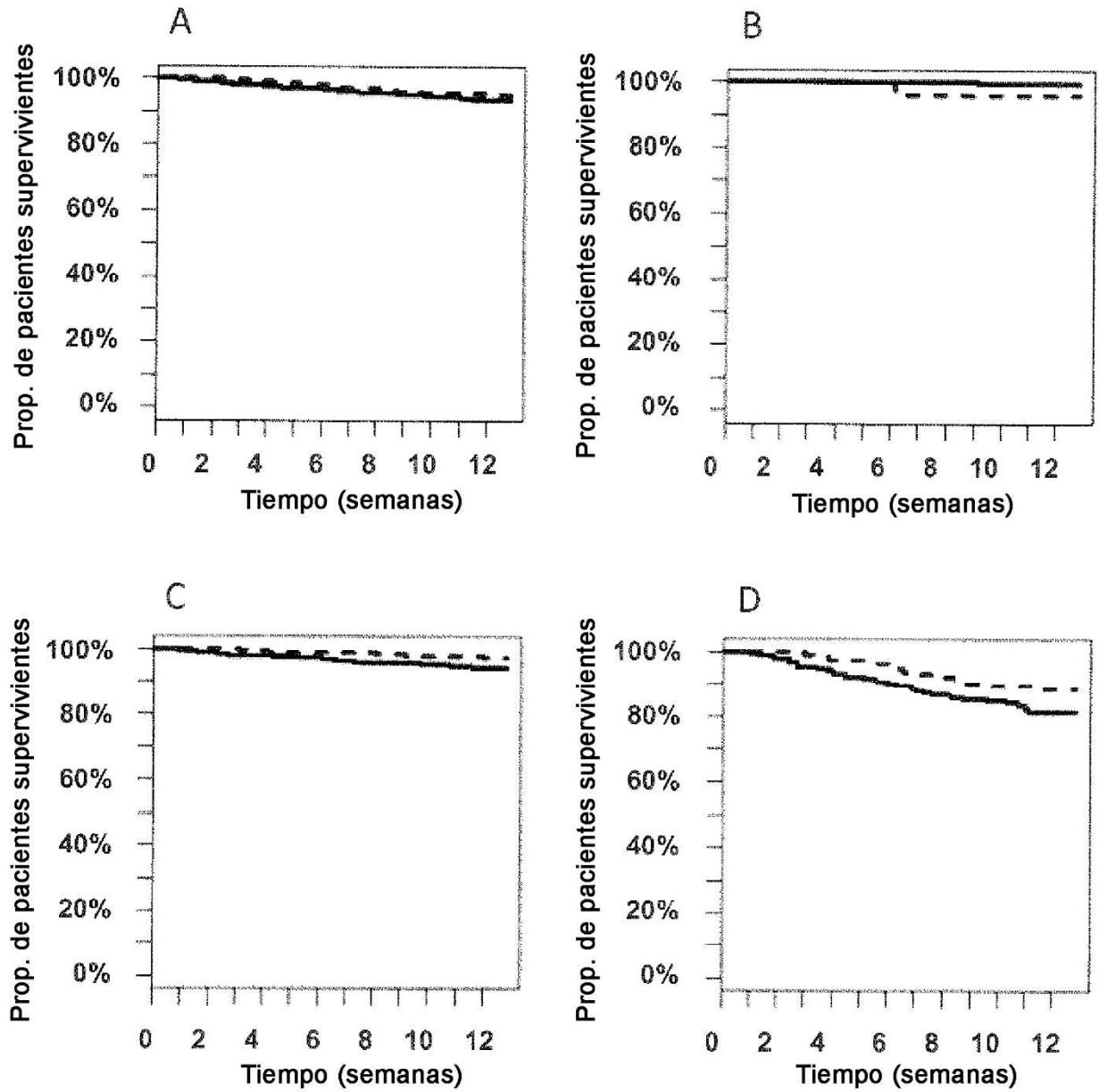


Fig. 3

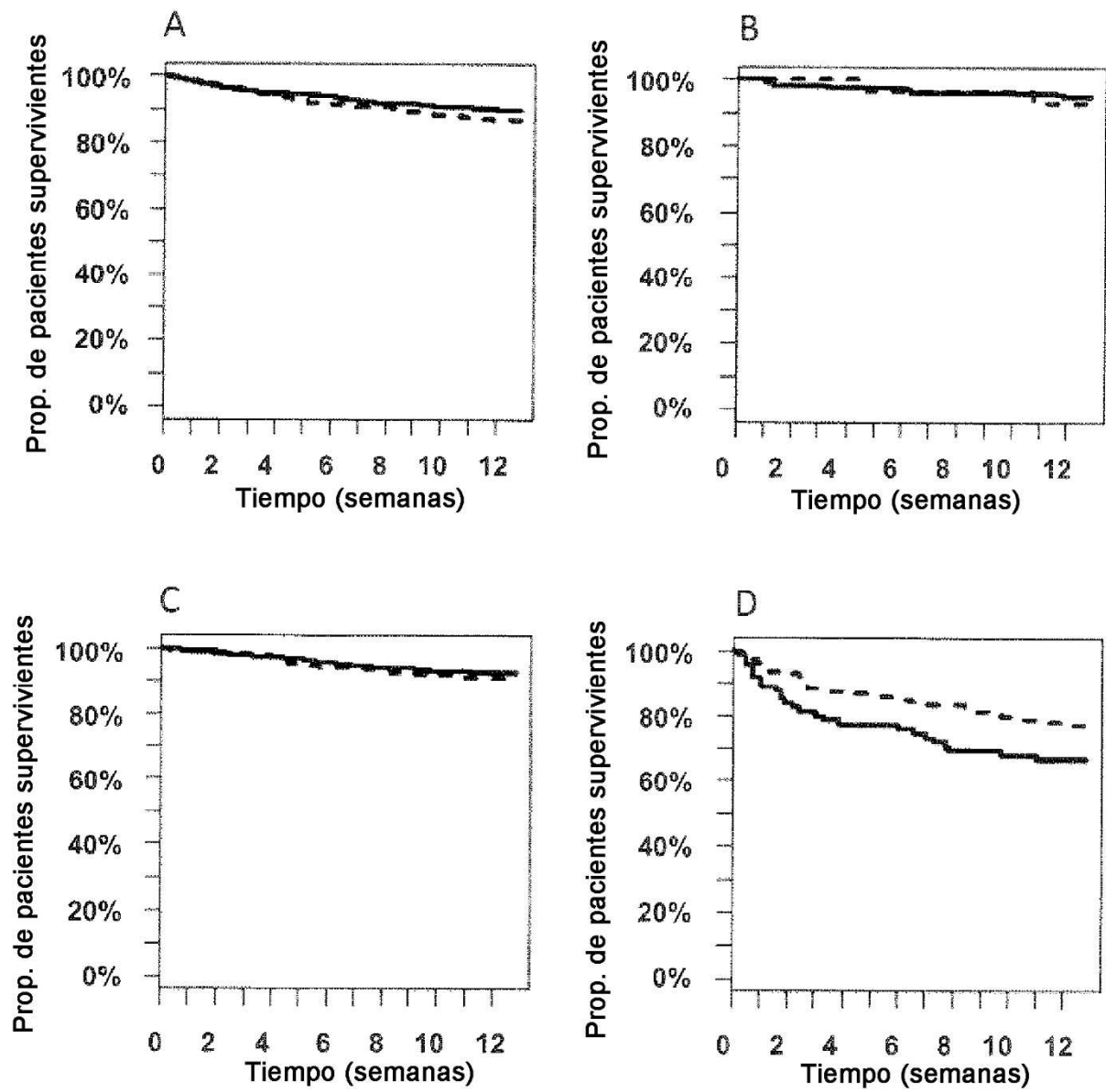


Fig. 4

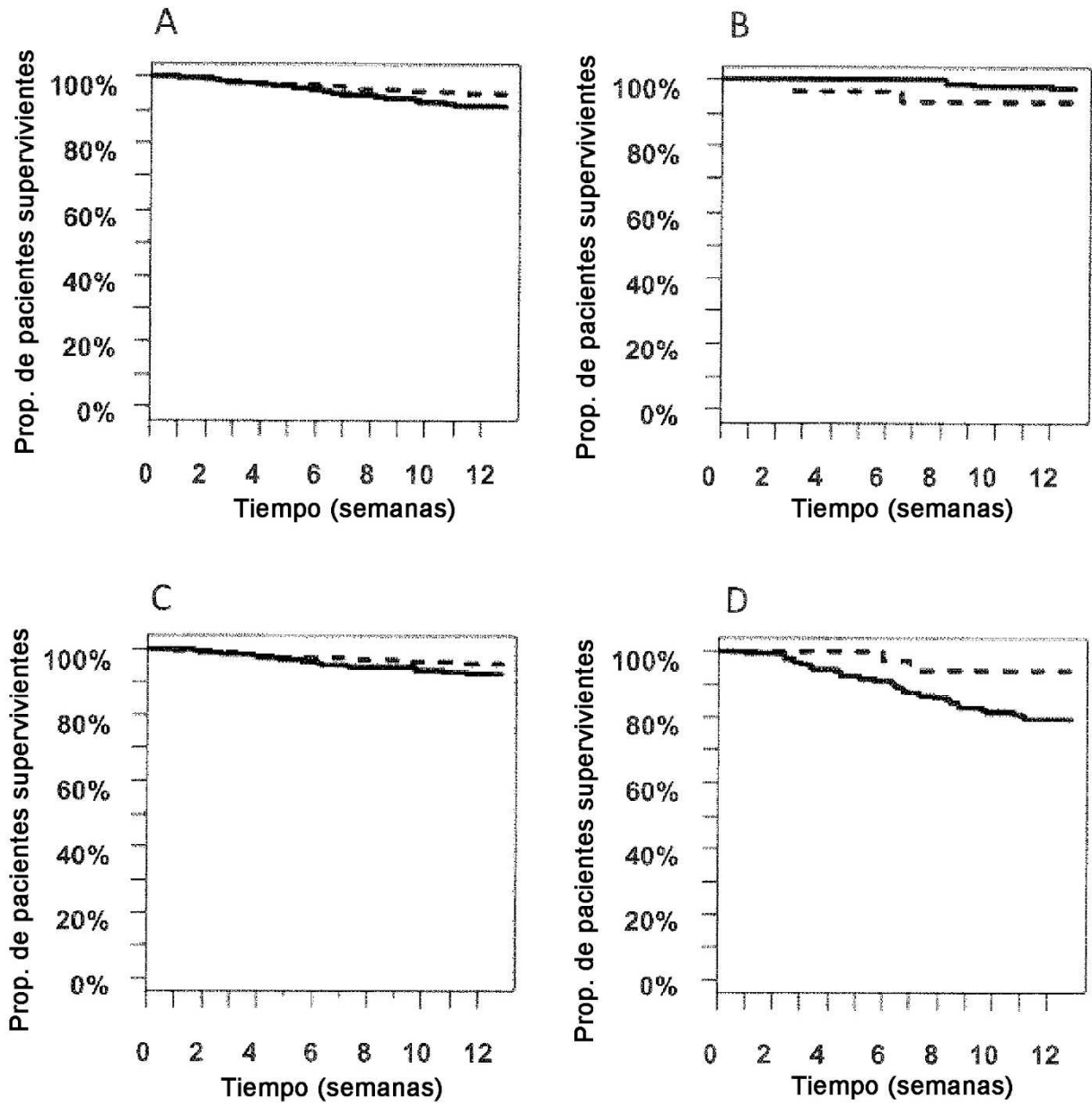


Fig. 5

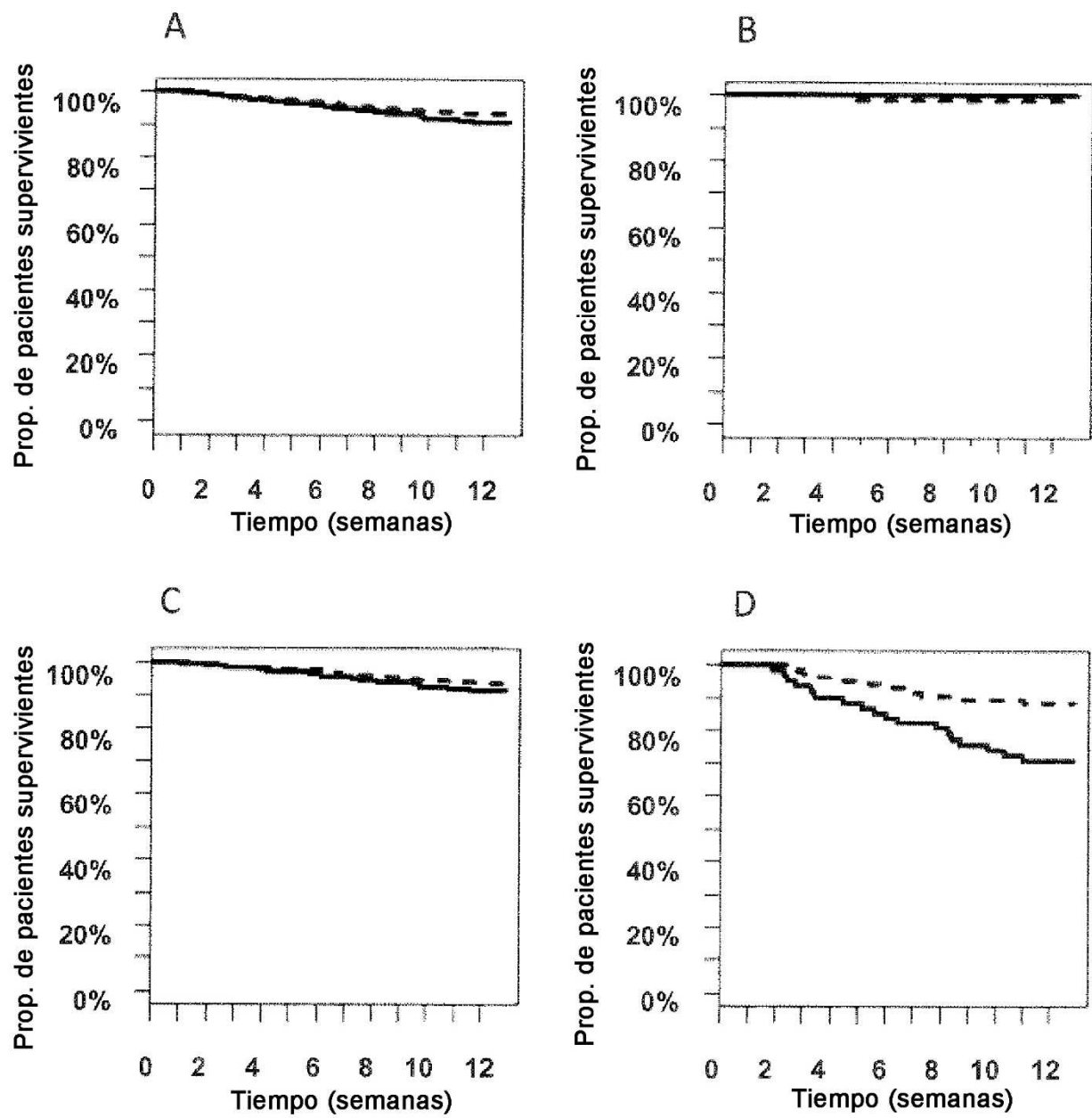


Fig. 6

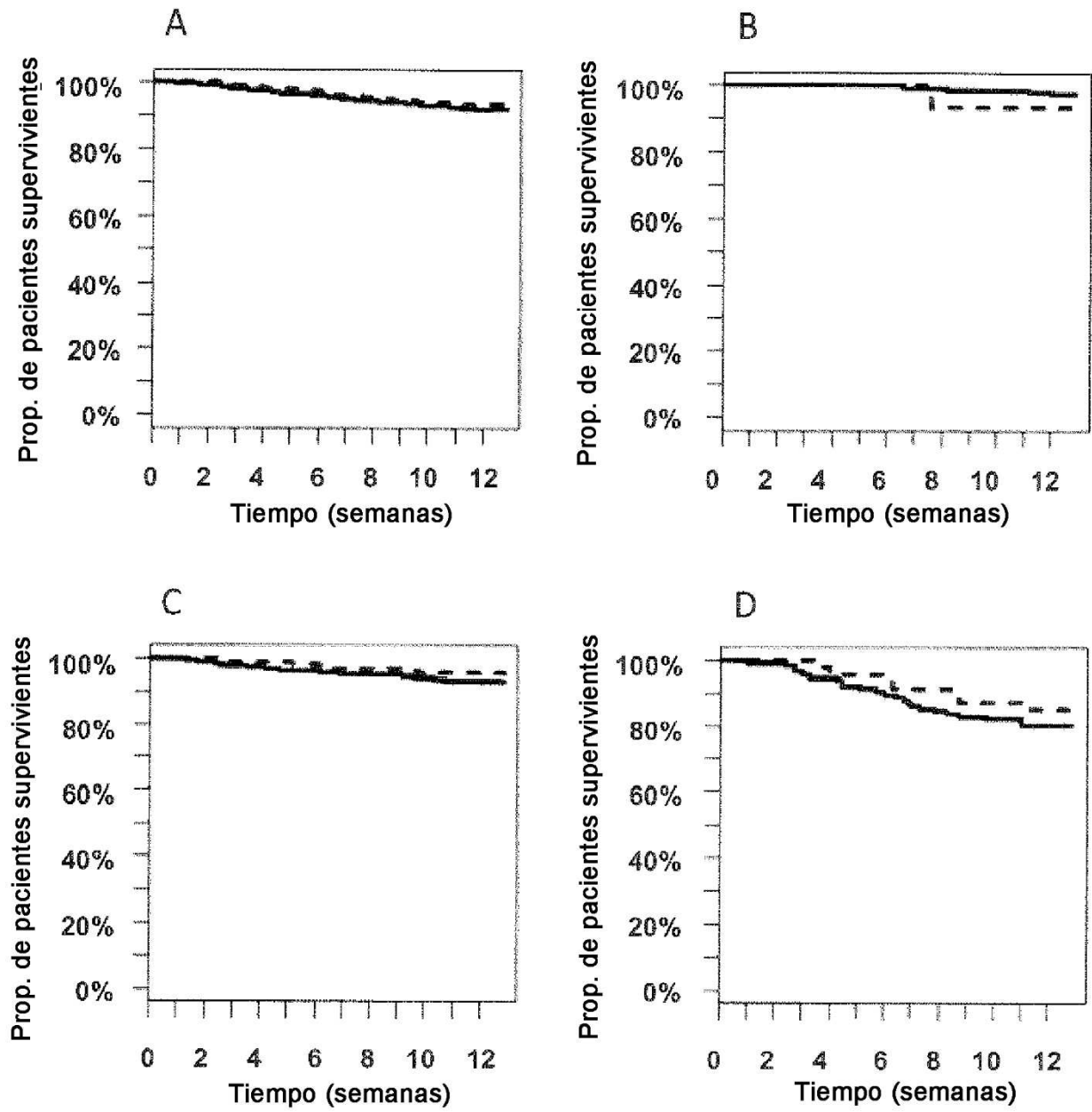


Fig. 7

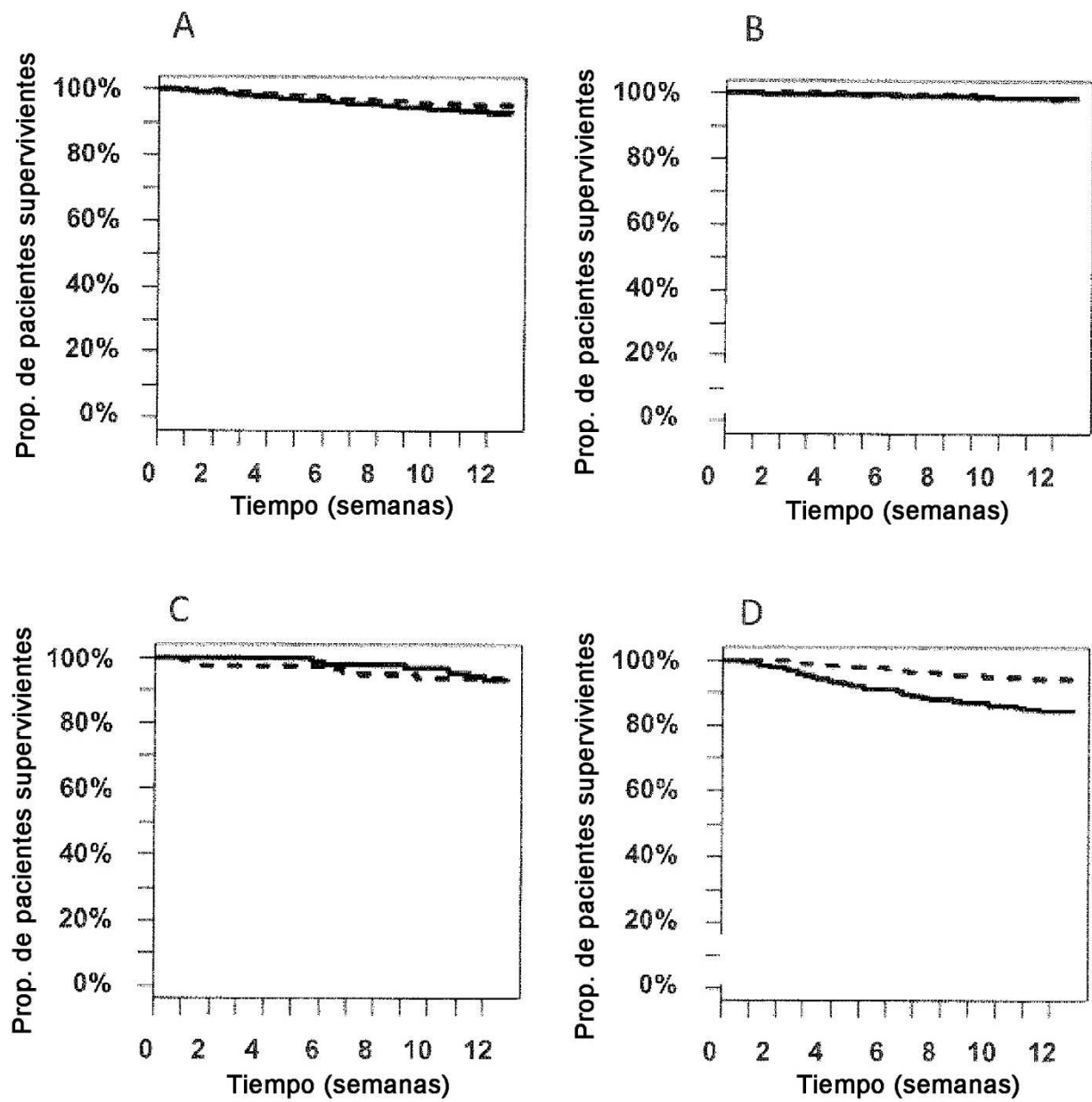


Fig. 8

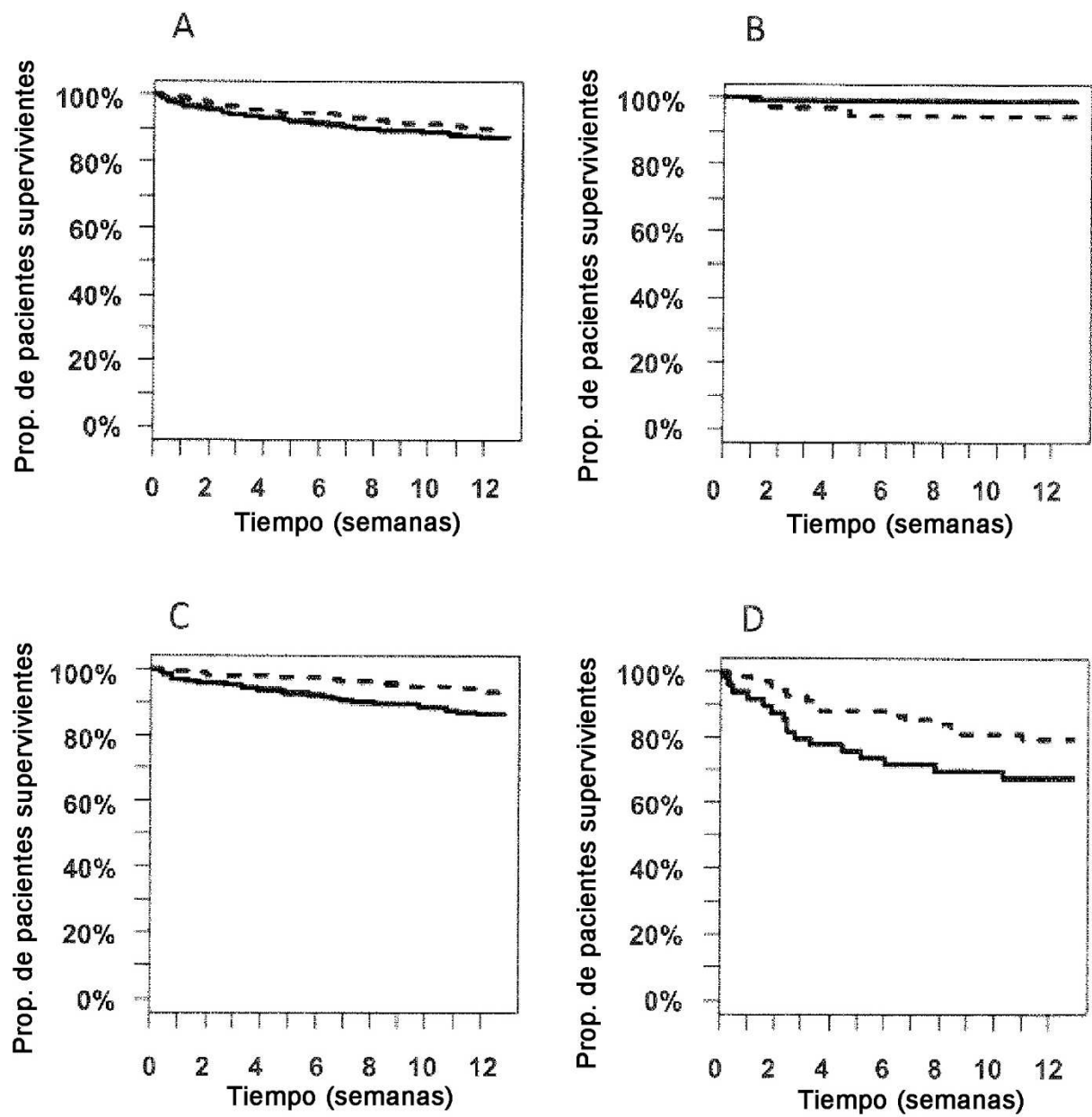


Fig. 9

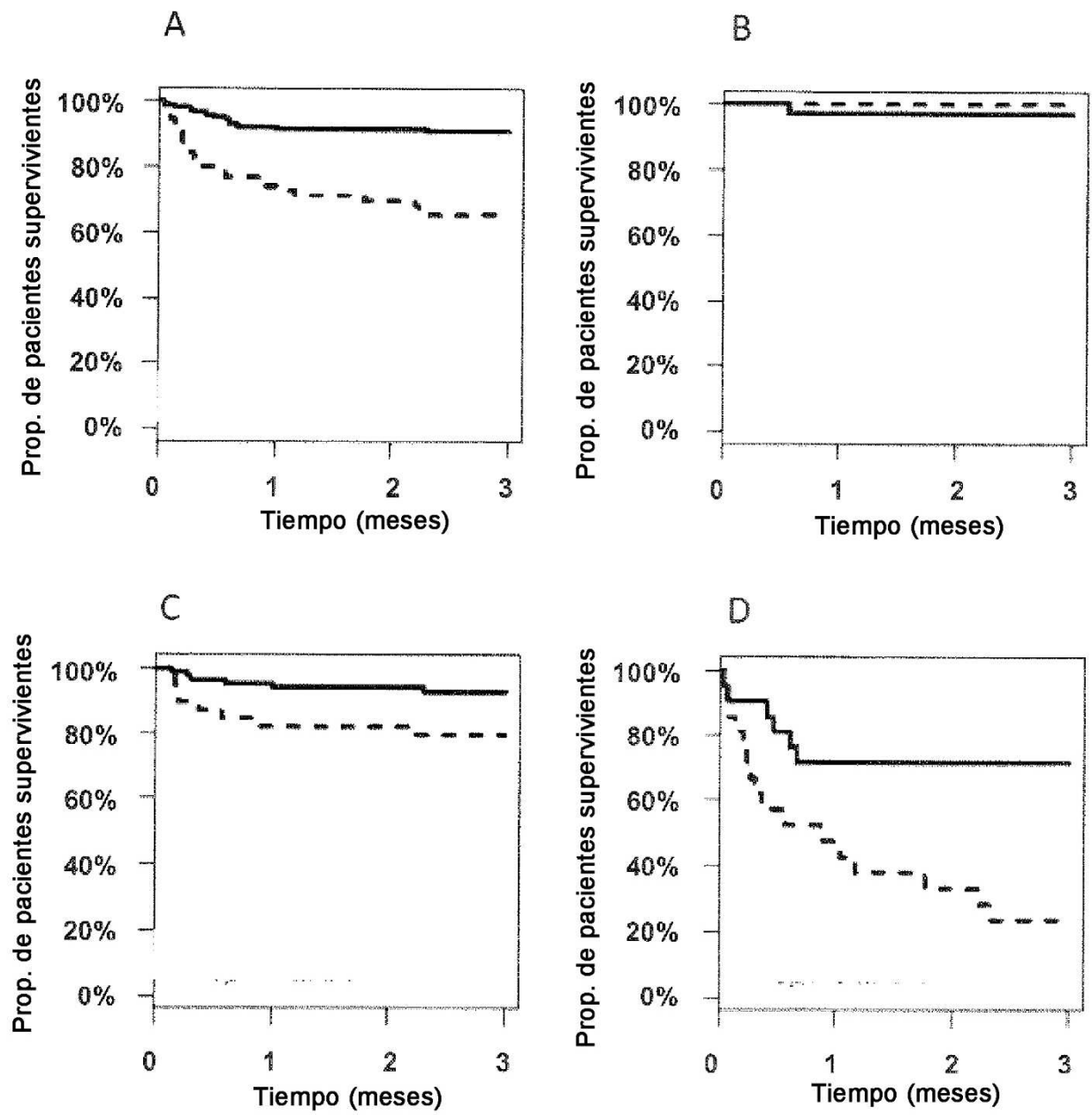


Fig. 10

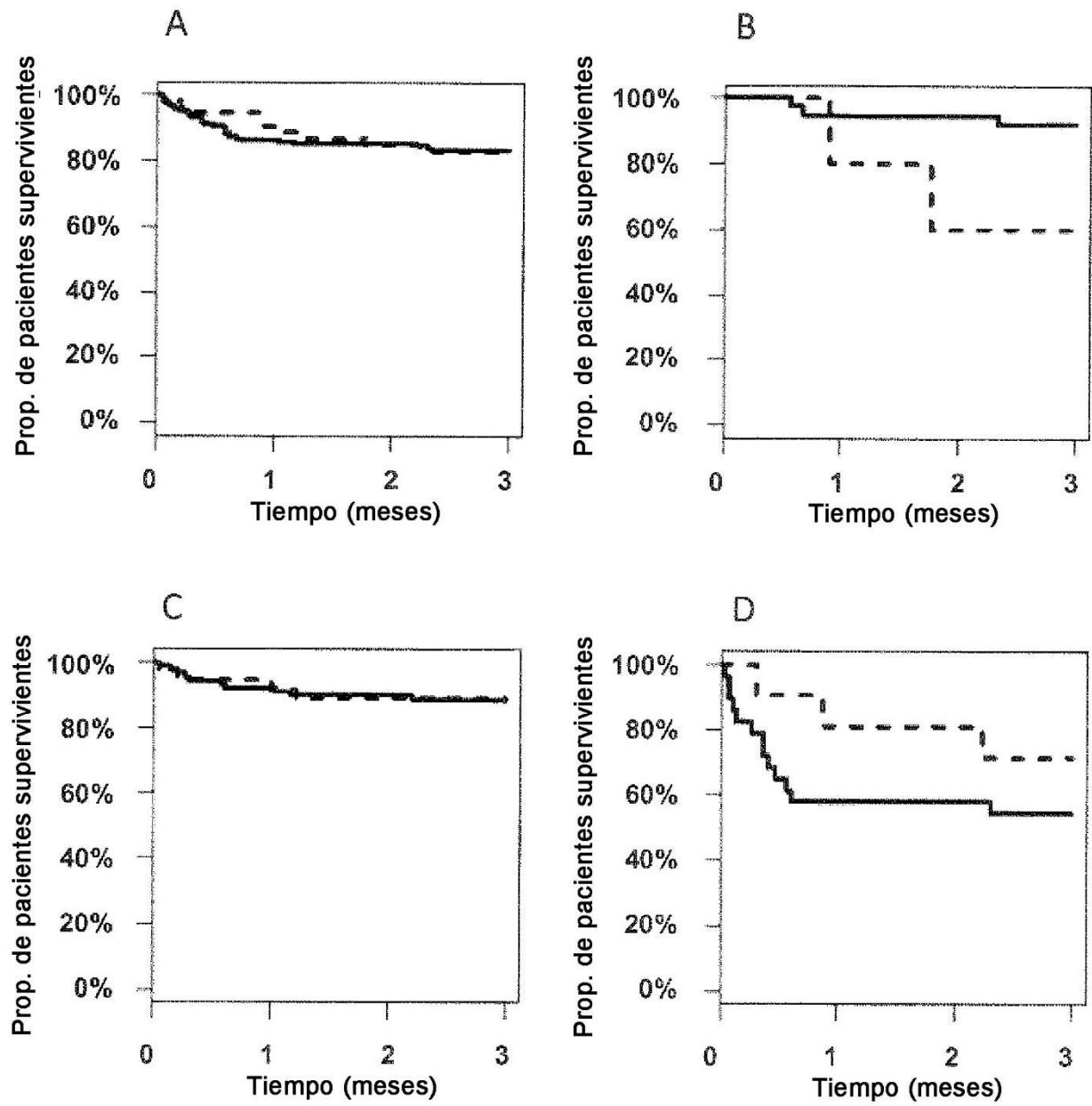


Fig. 11

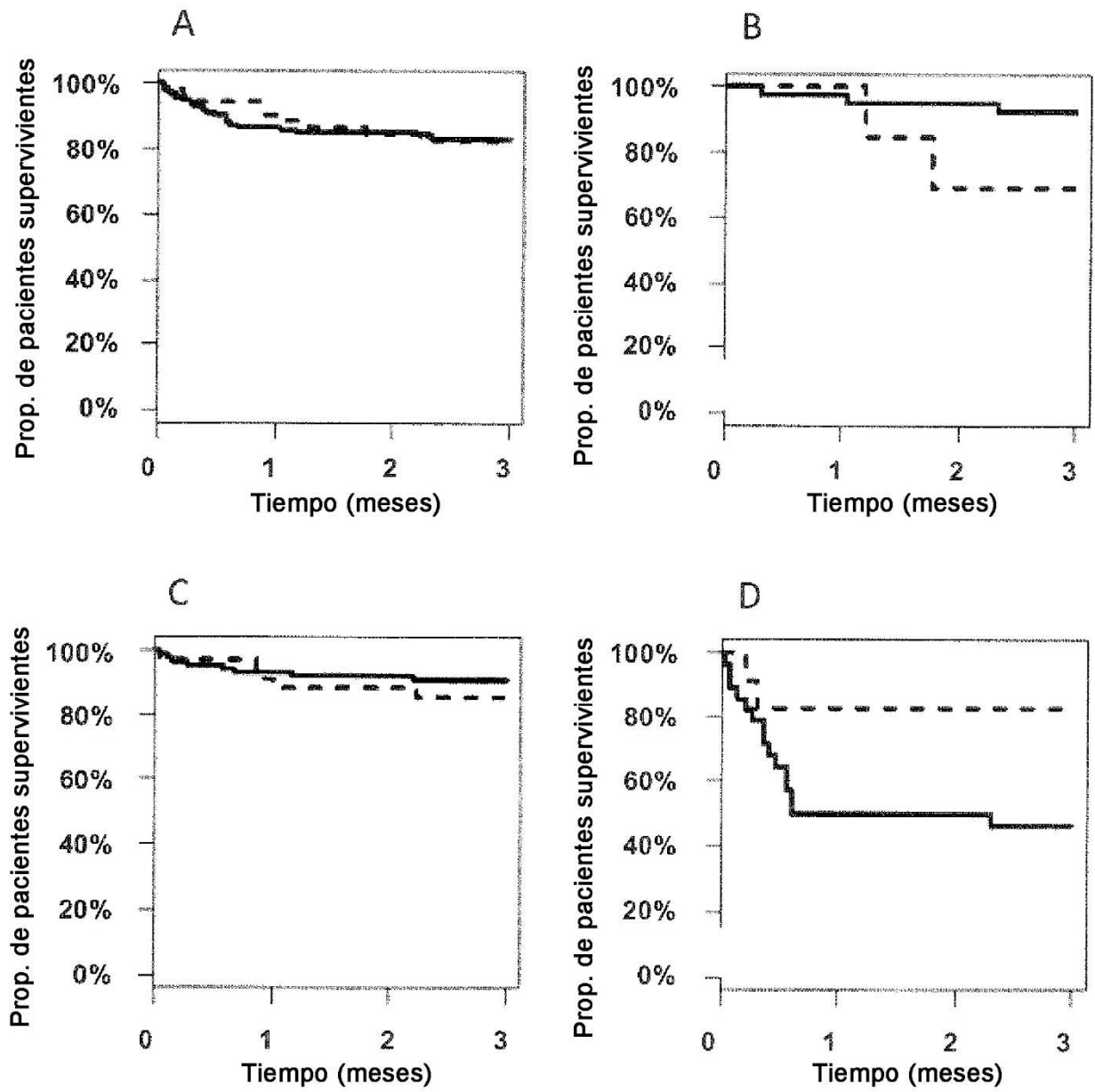


Fig. 12

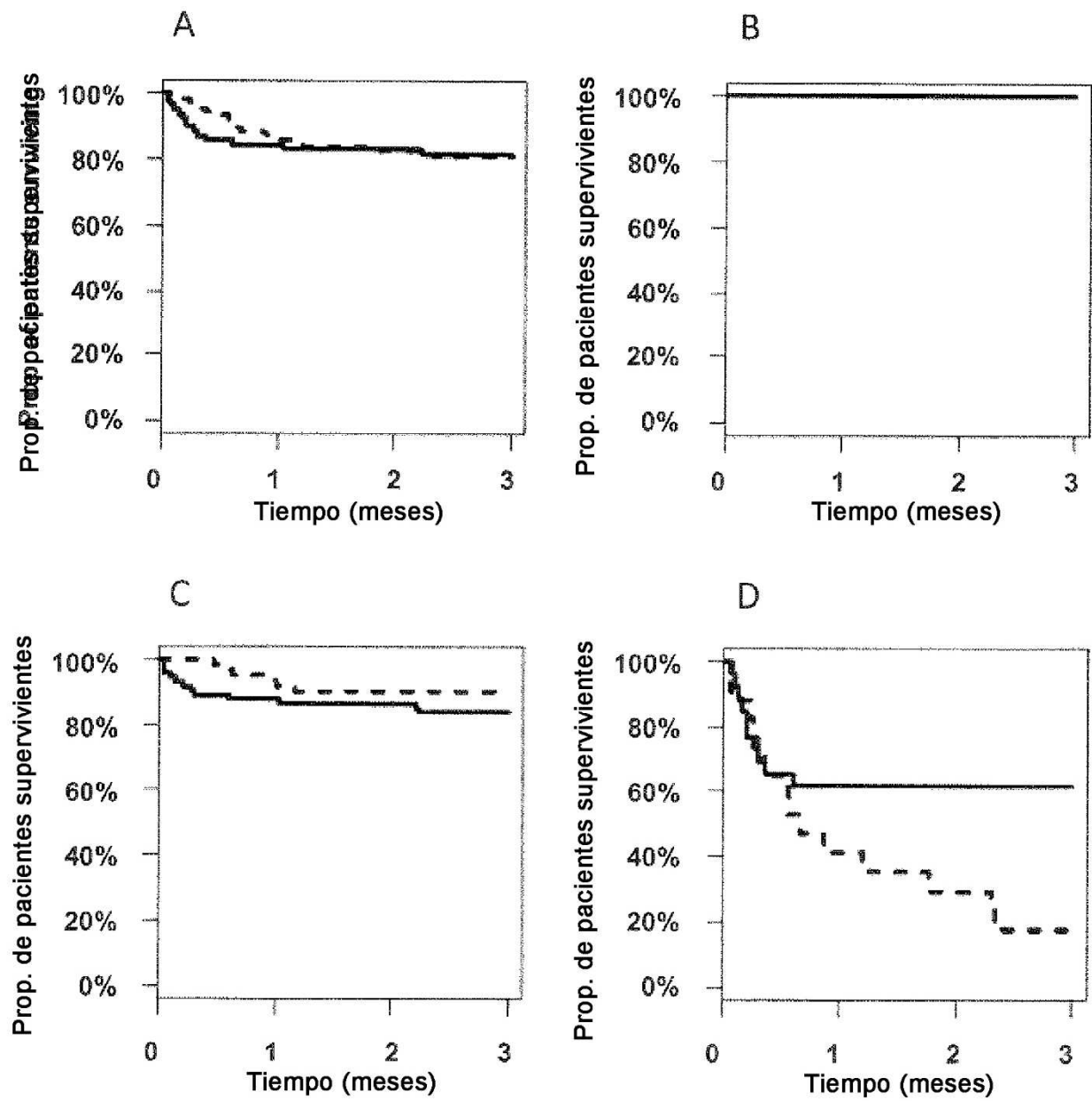


Fig. 13

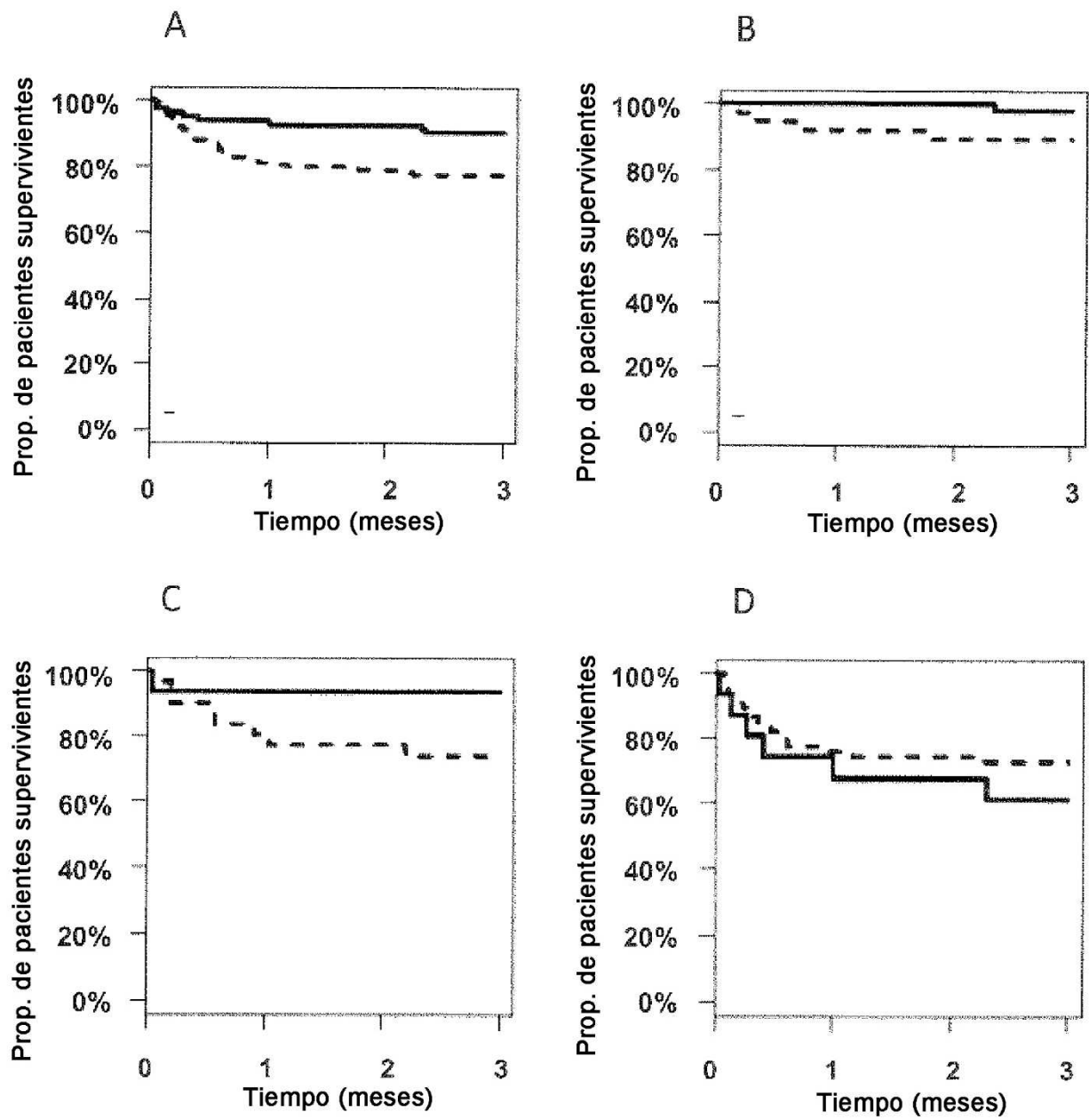


Fig. 14

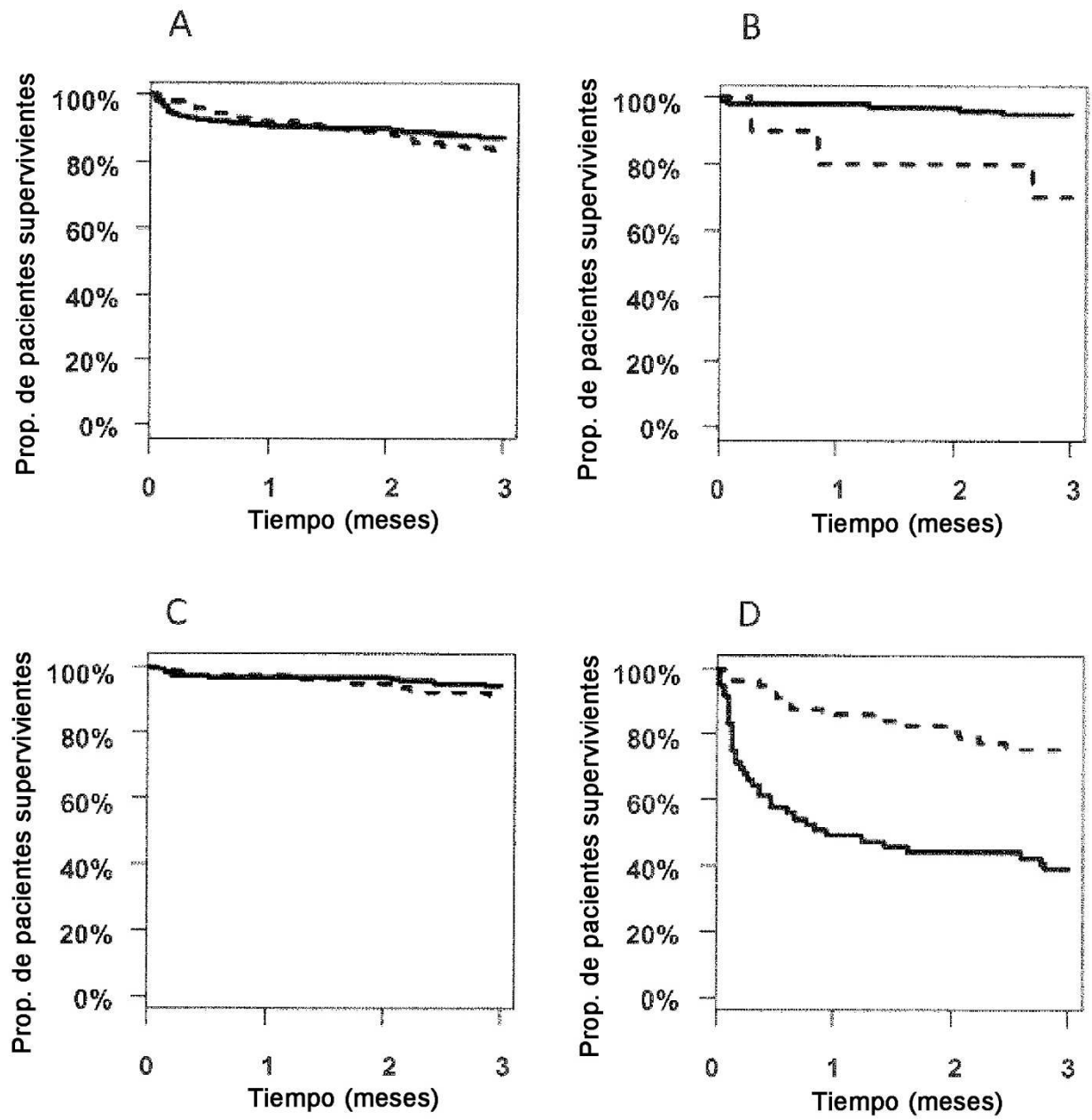


Fig. 15

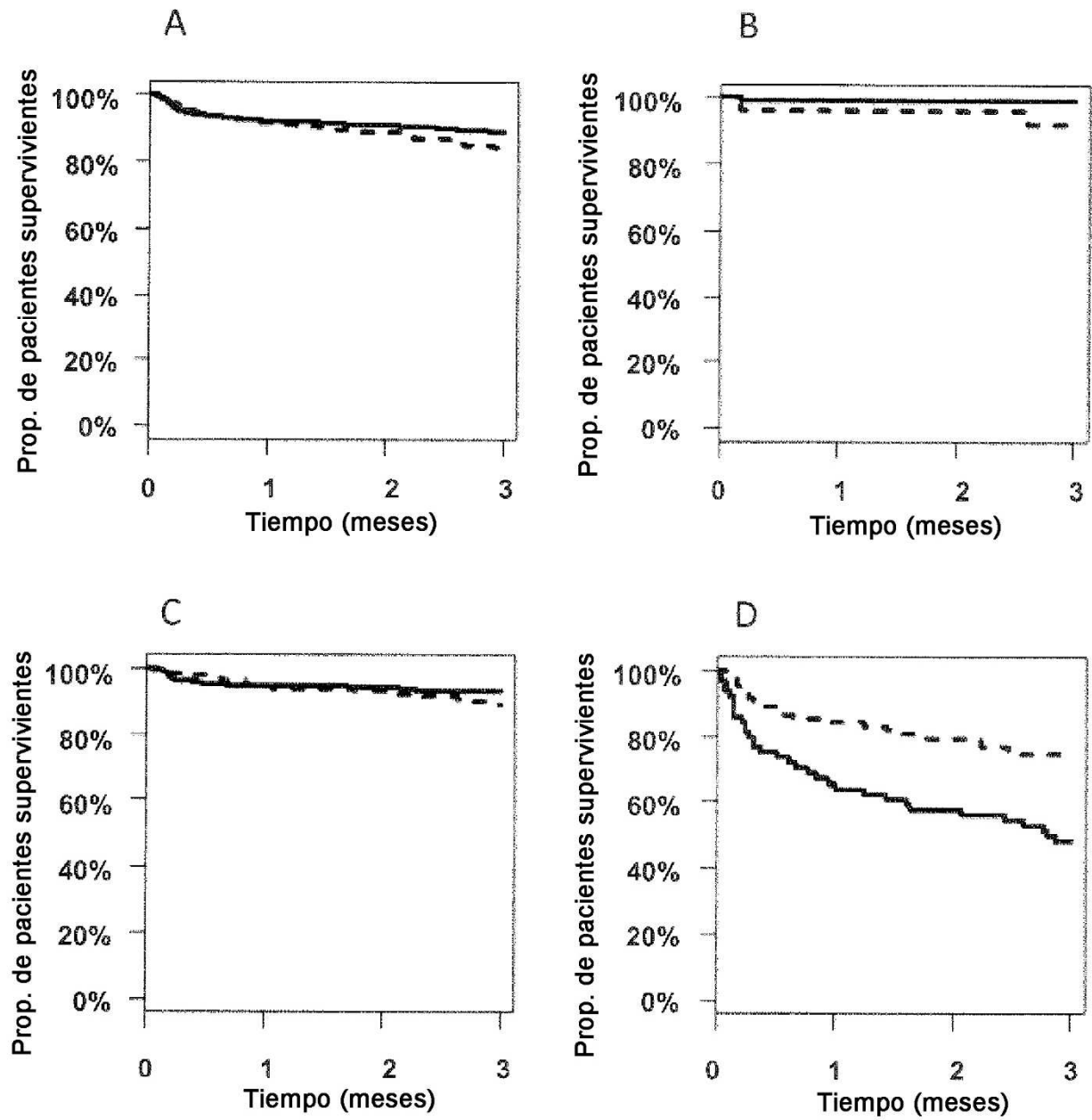


Fig. 16

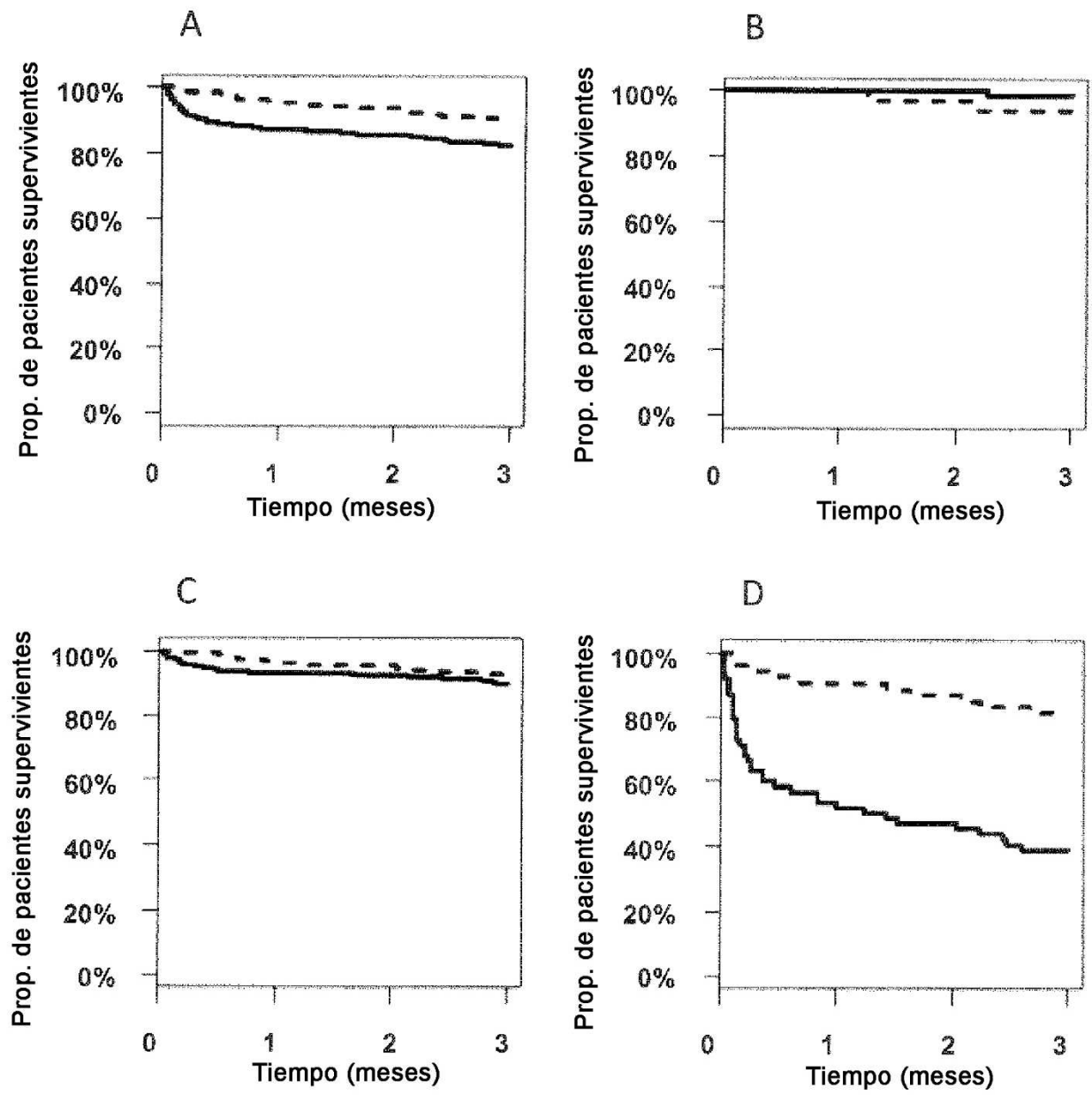


Fig. 17

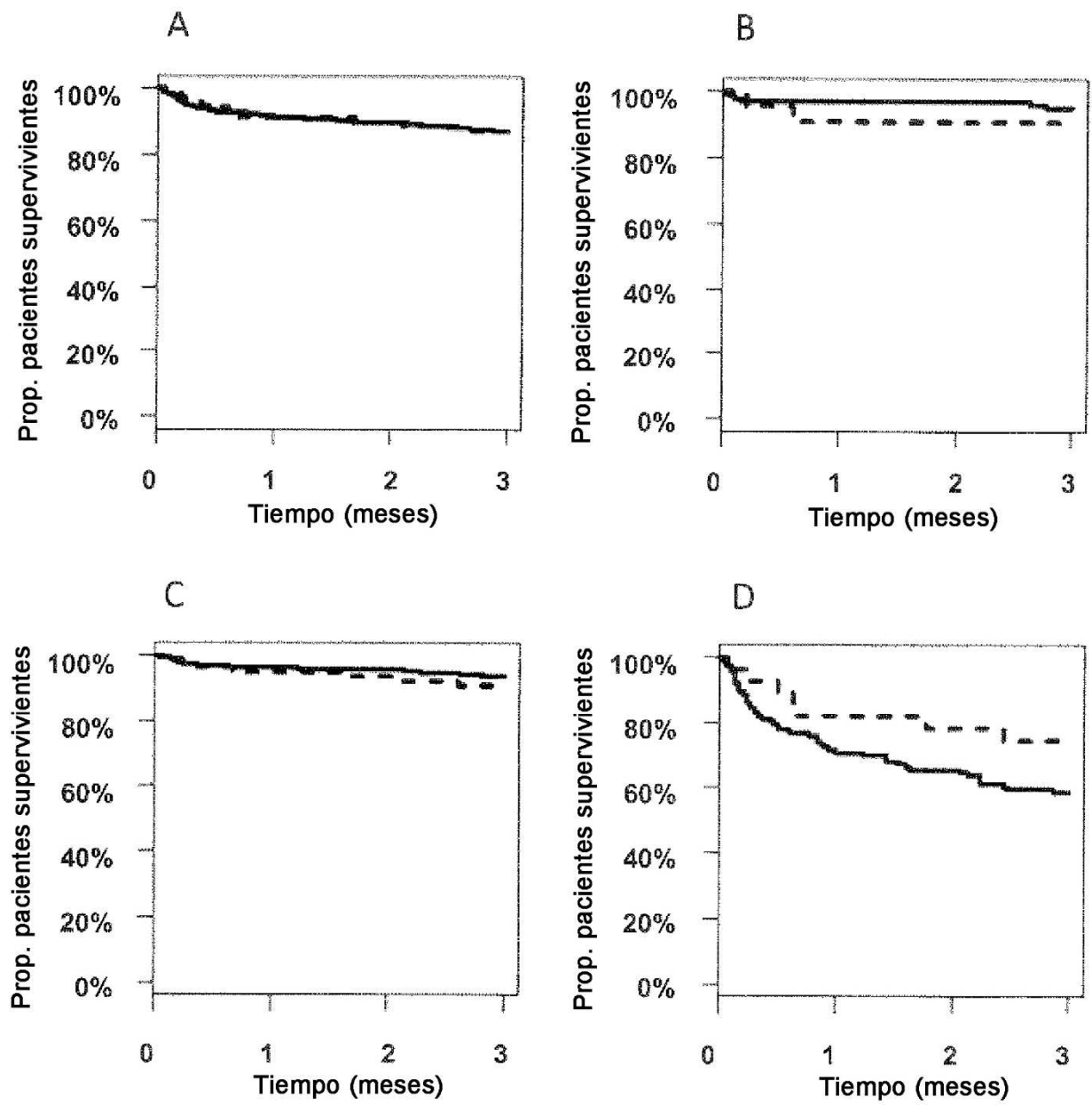


Fig. 18

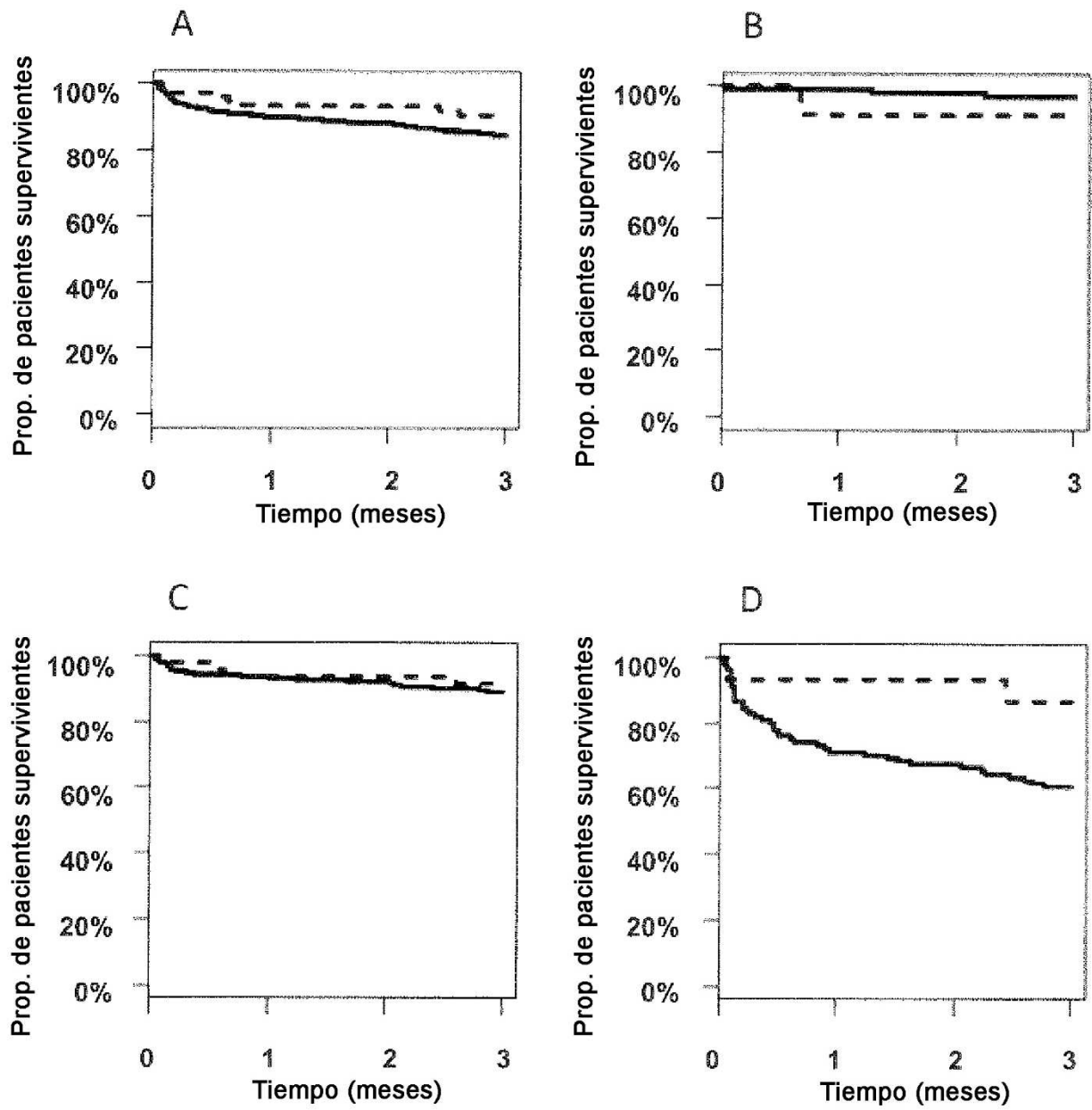


Fig. 19

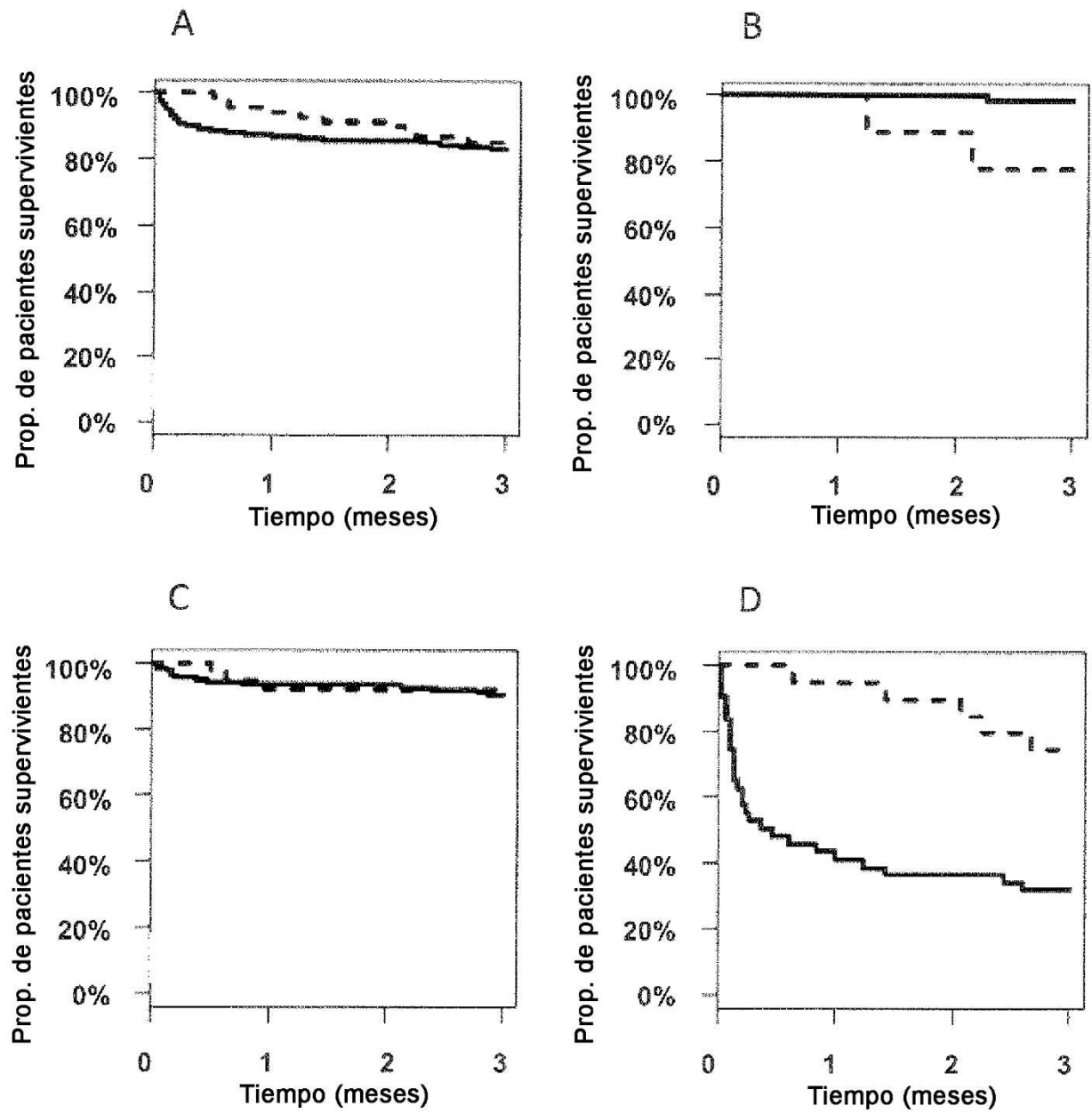


Fig. 20

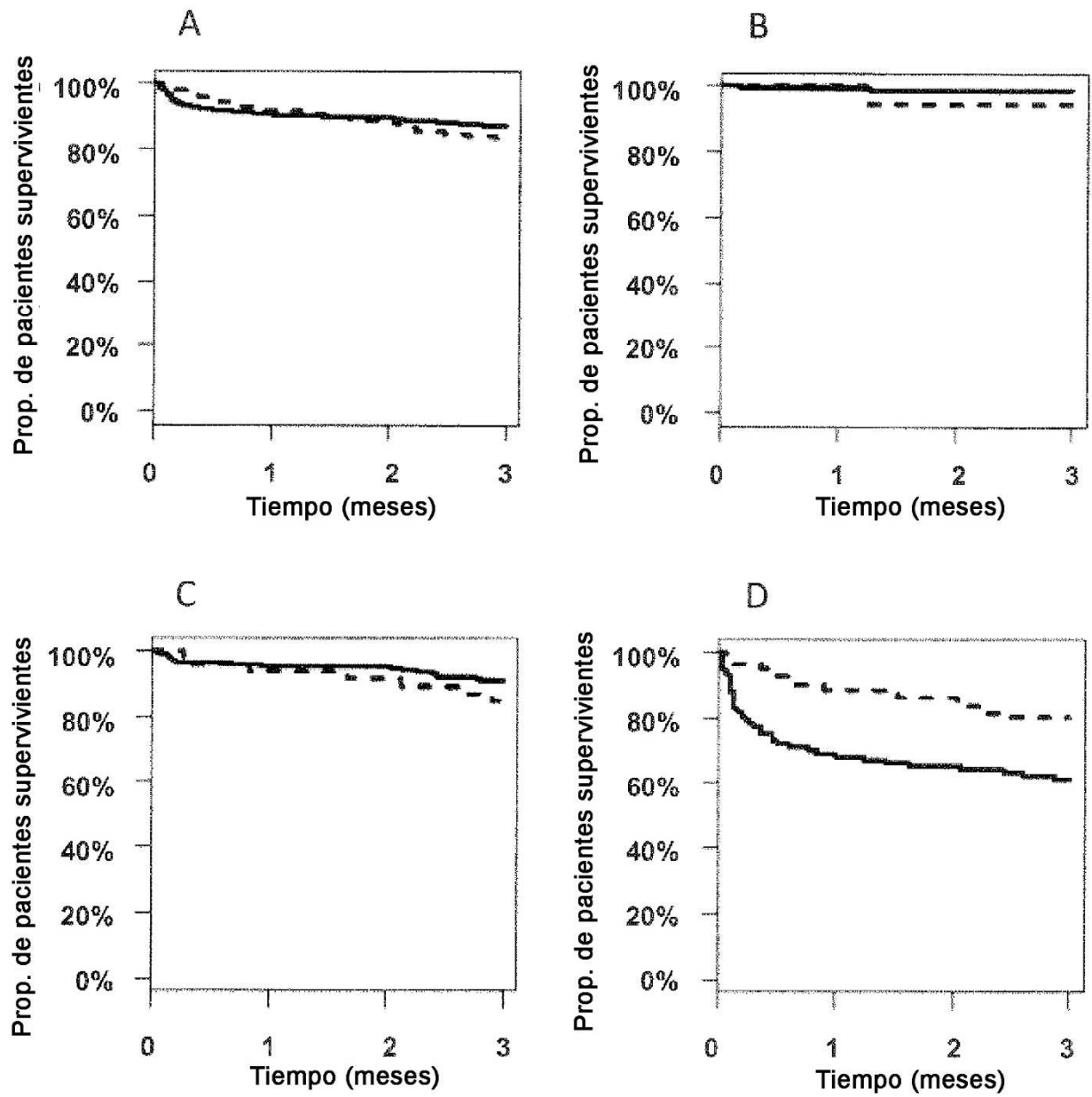


Fig. 21

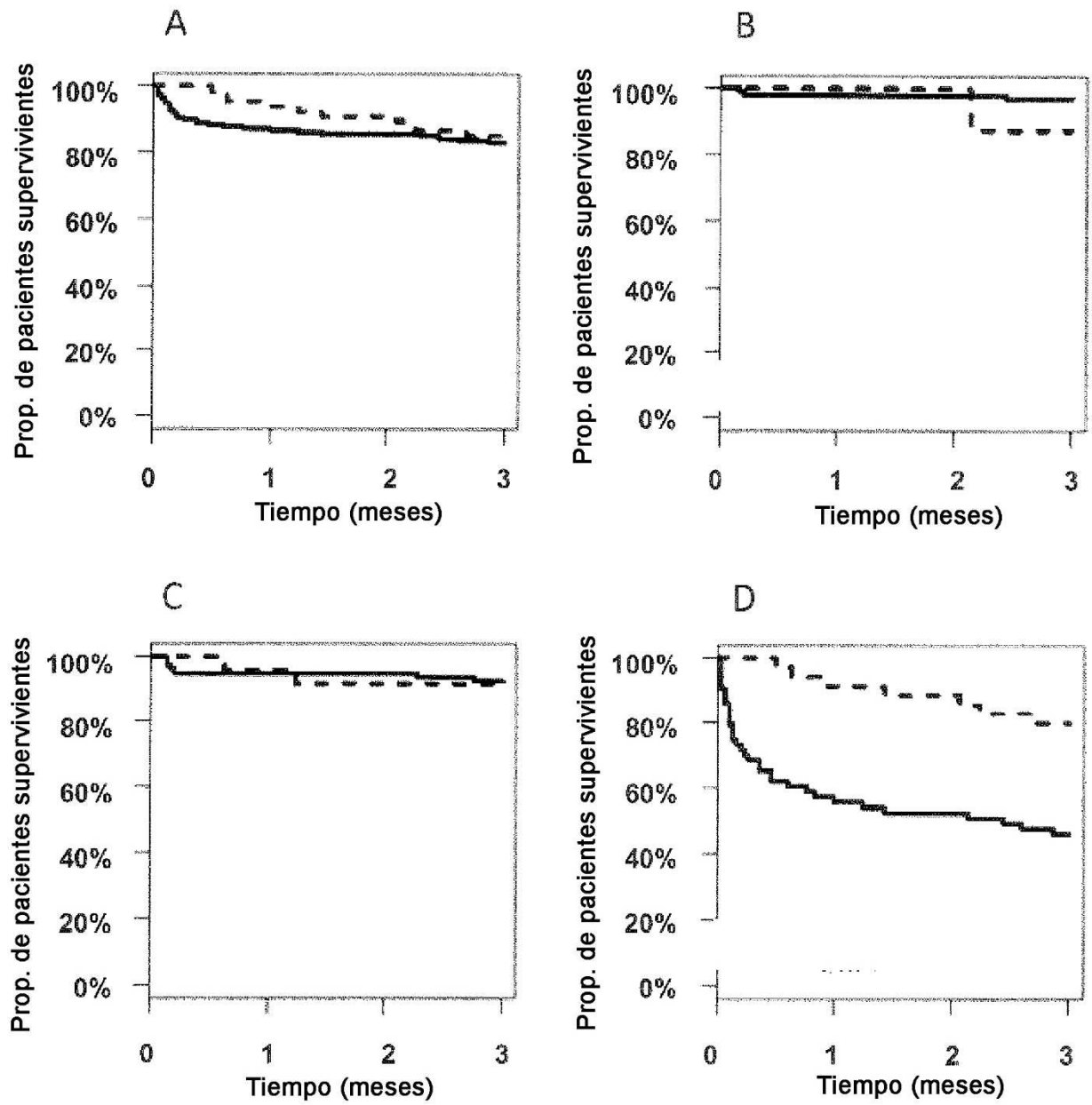


Fig. 22

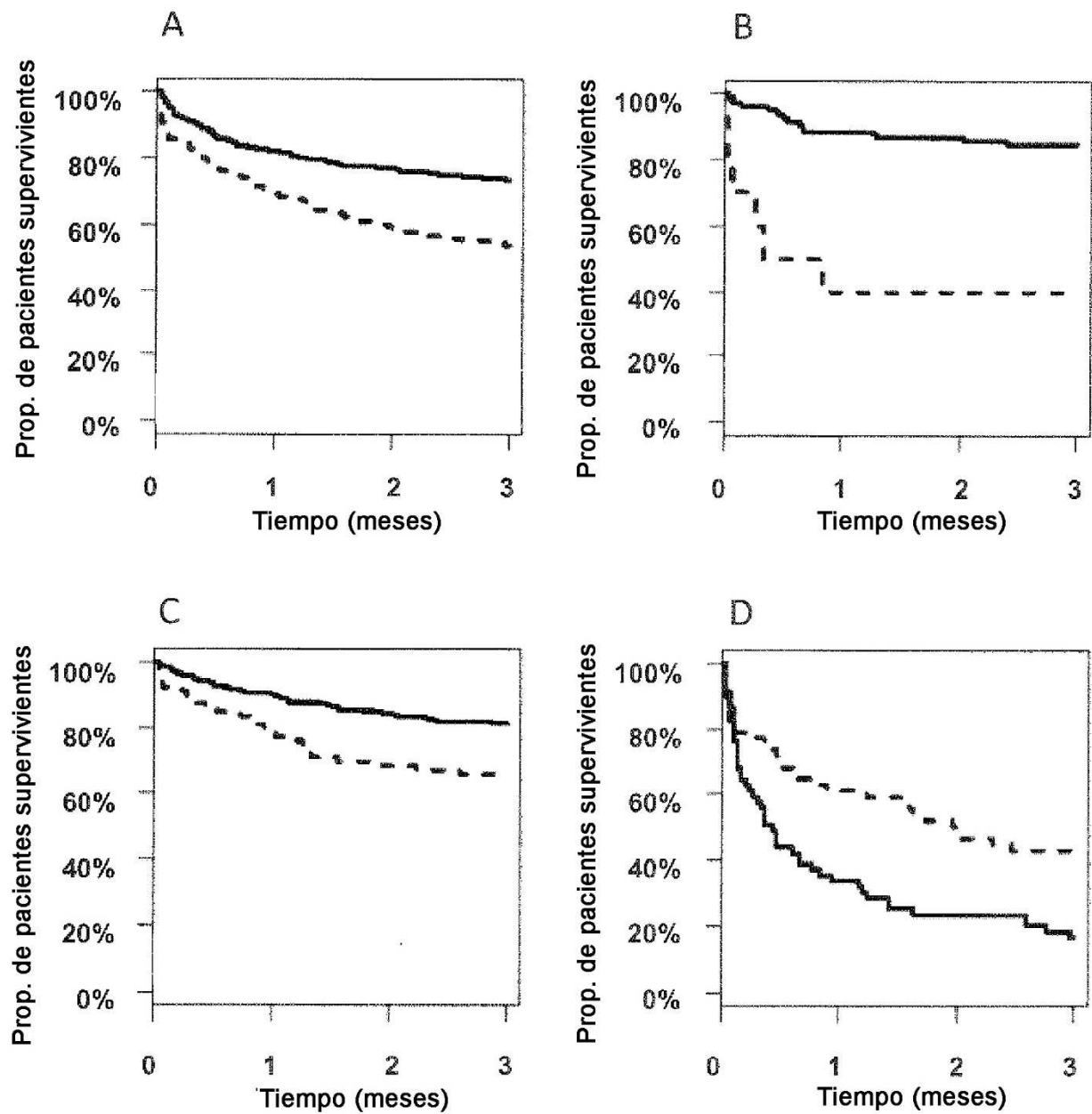


Fig. 23

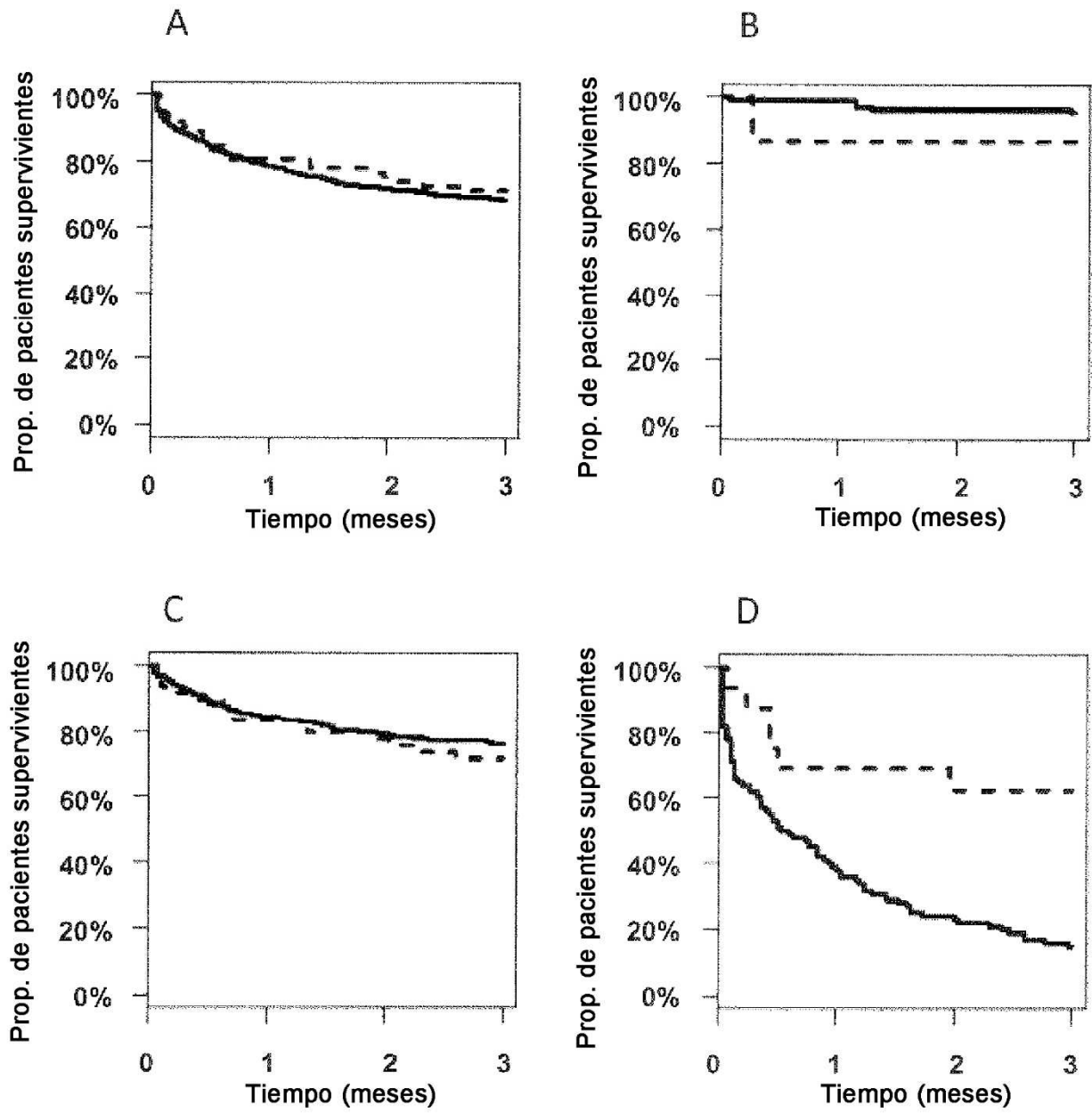


Fig. 24

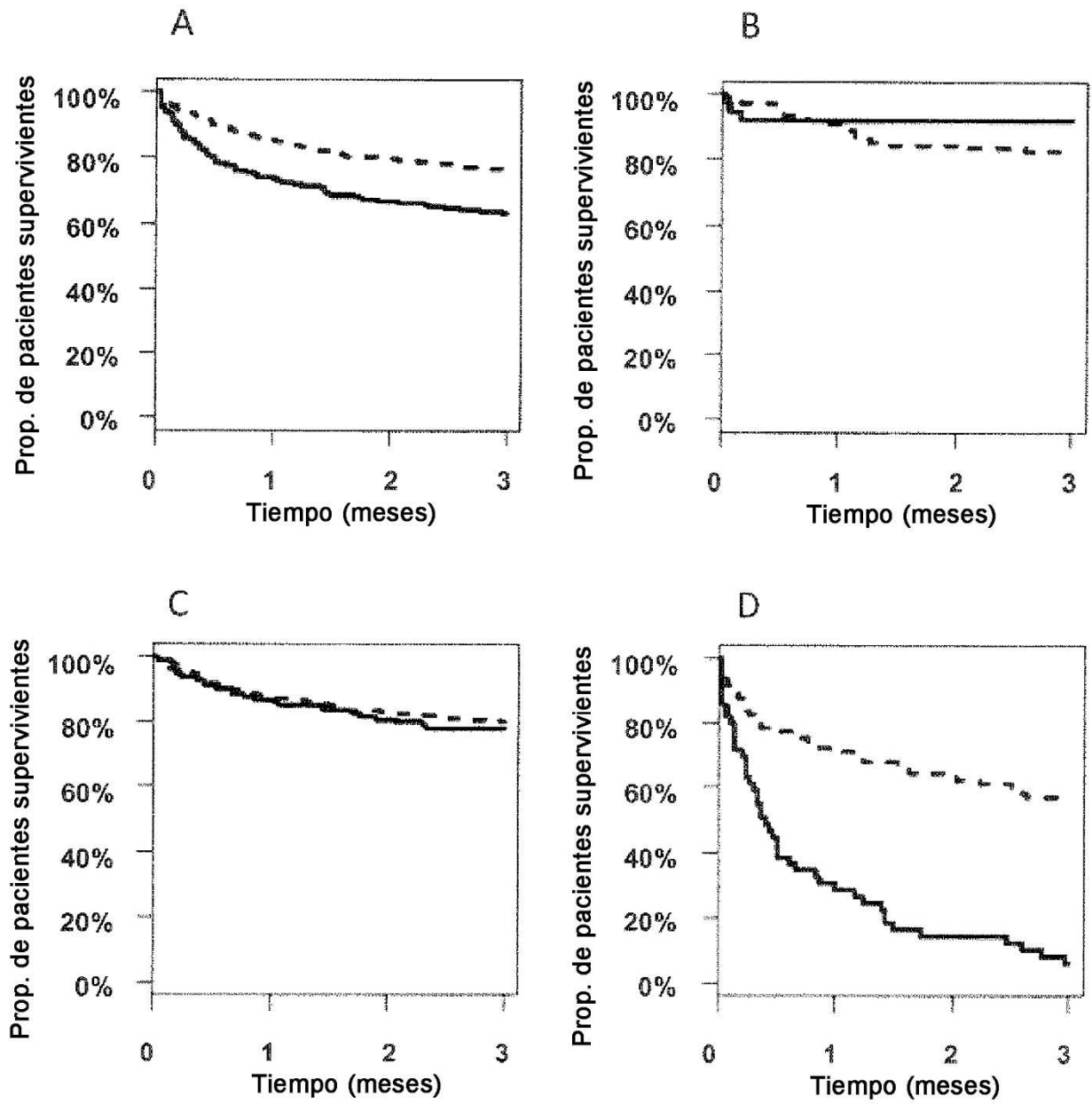


Fig. 25

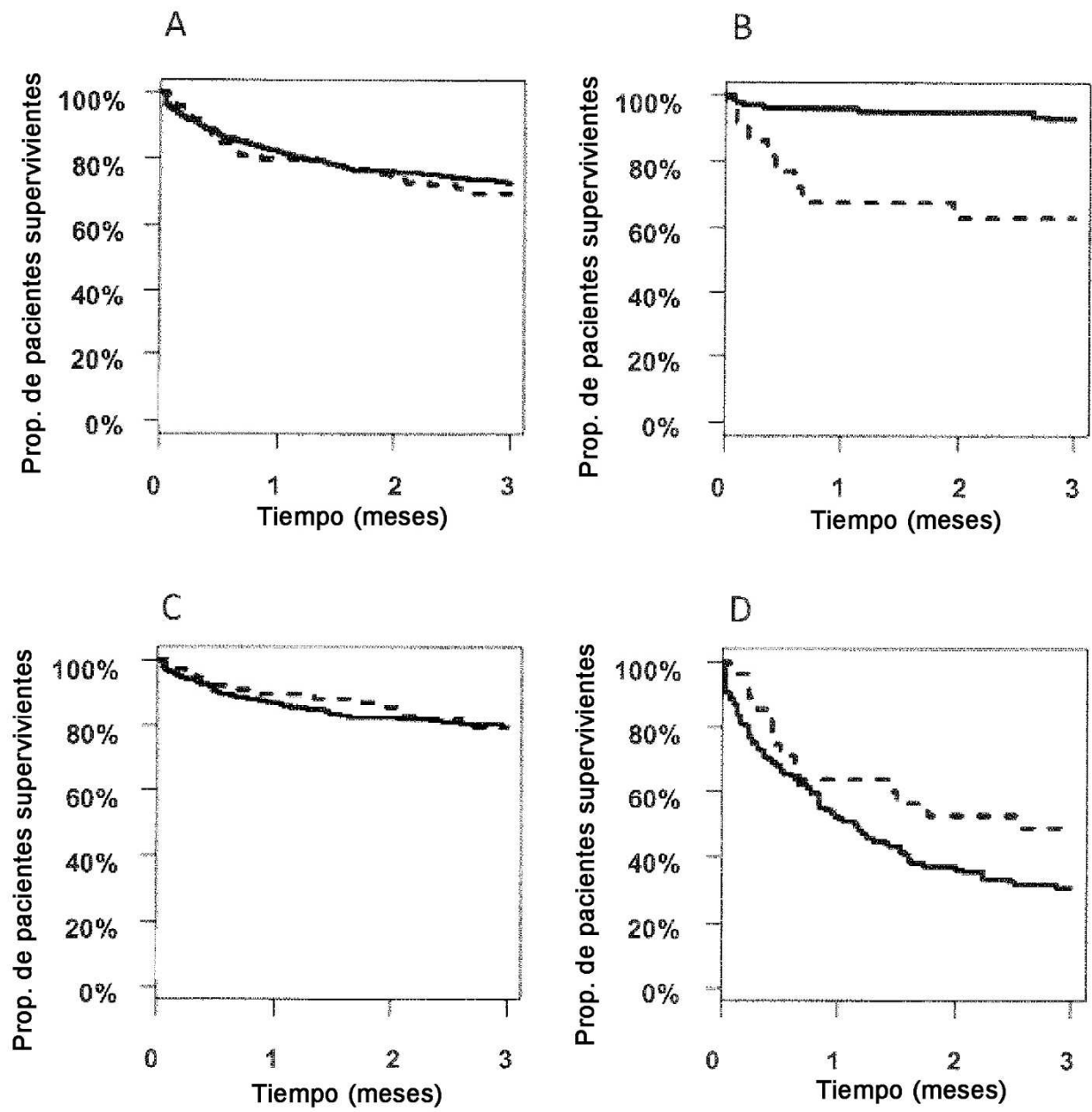


Fig. 26

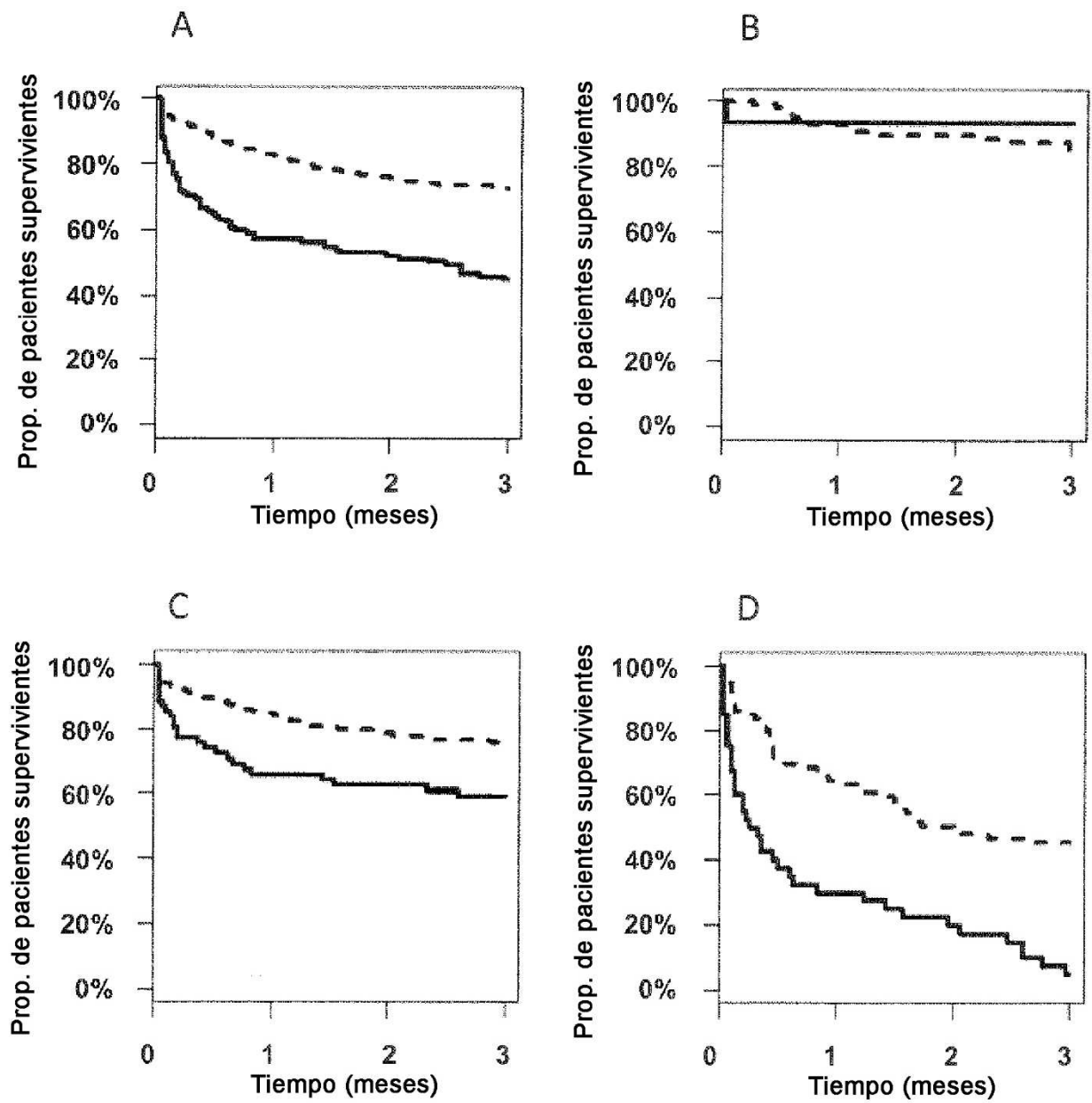


Fig. 27

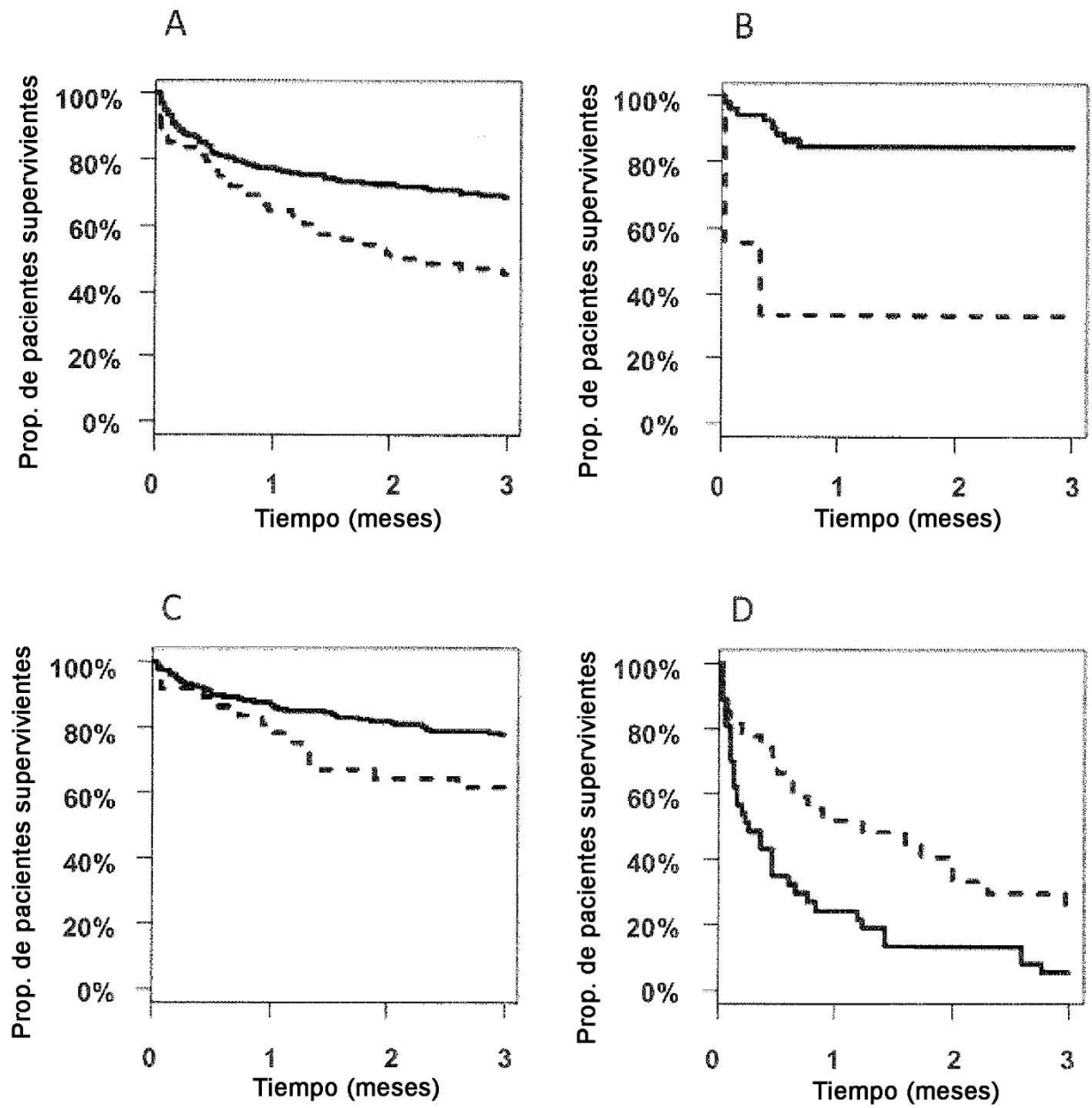


Fig. 28

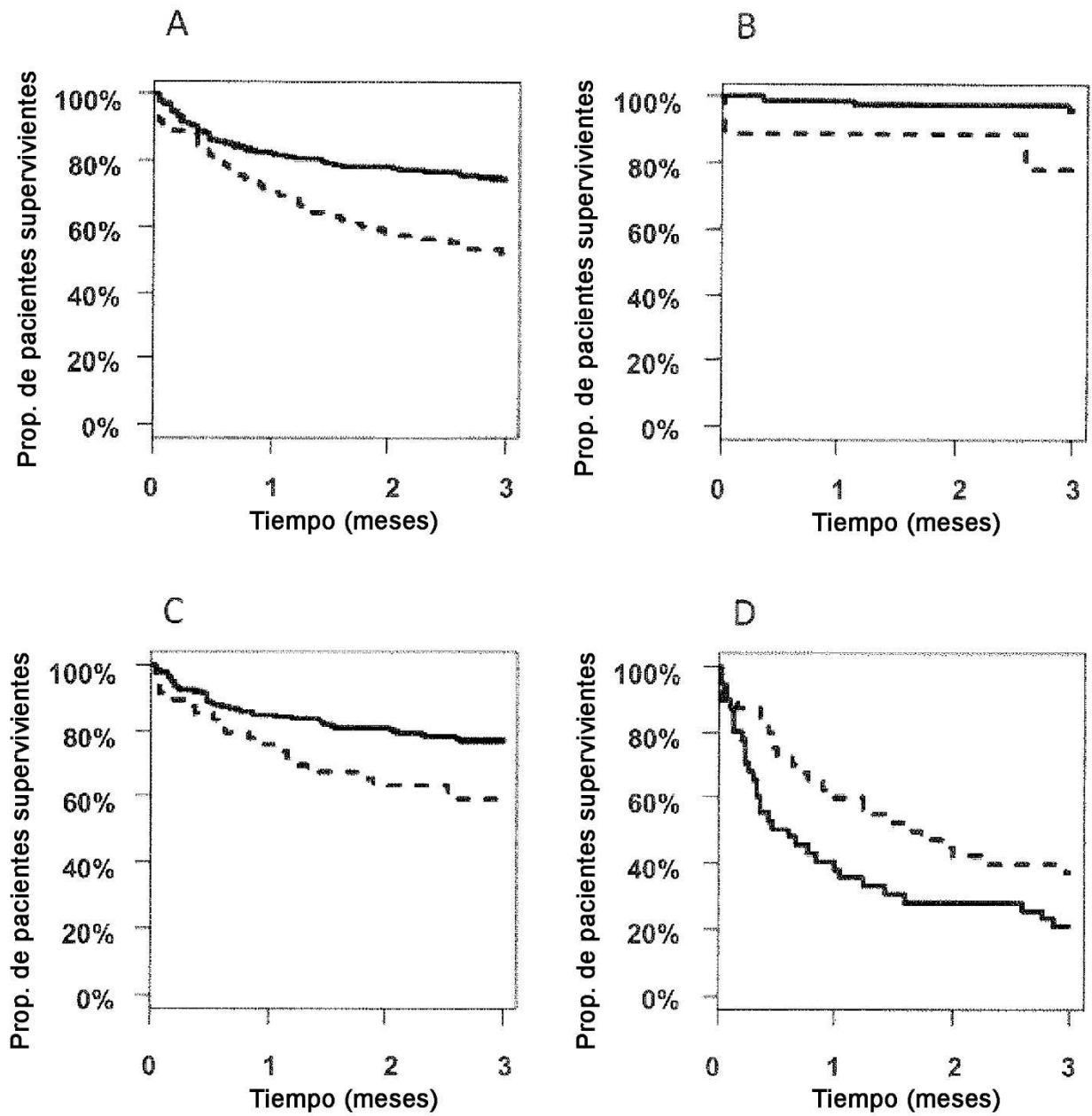


Fig. 29

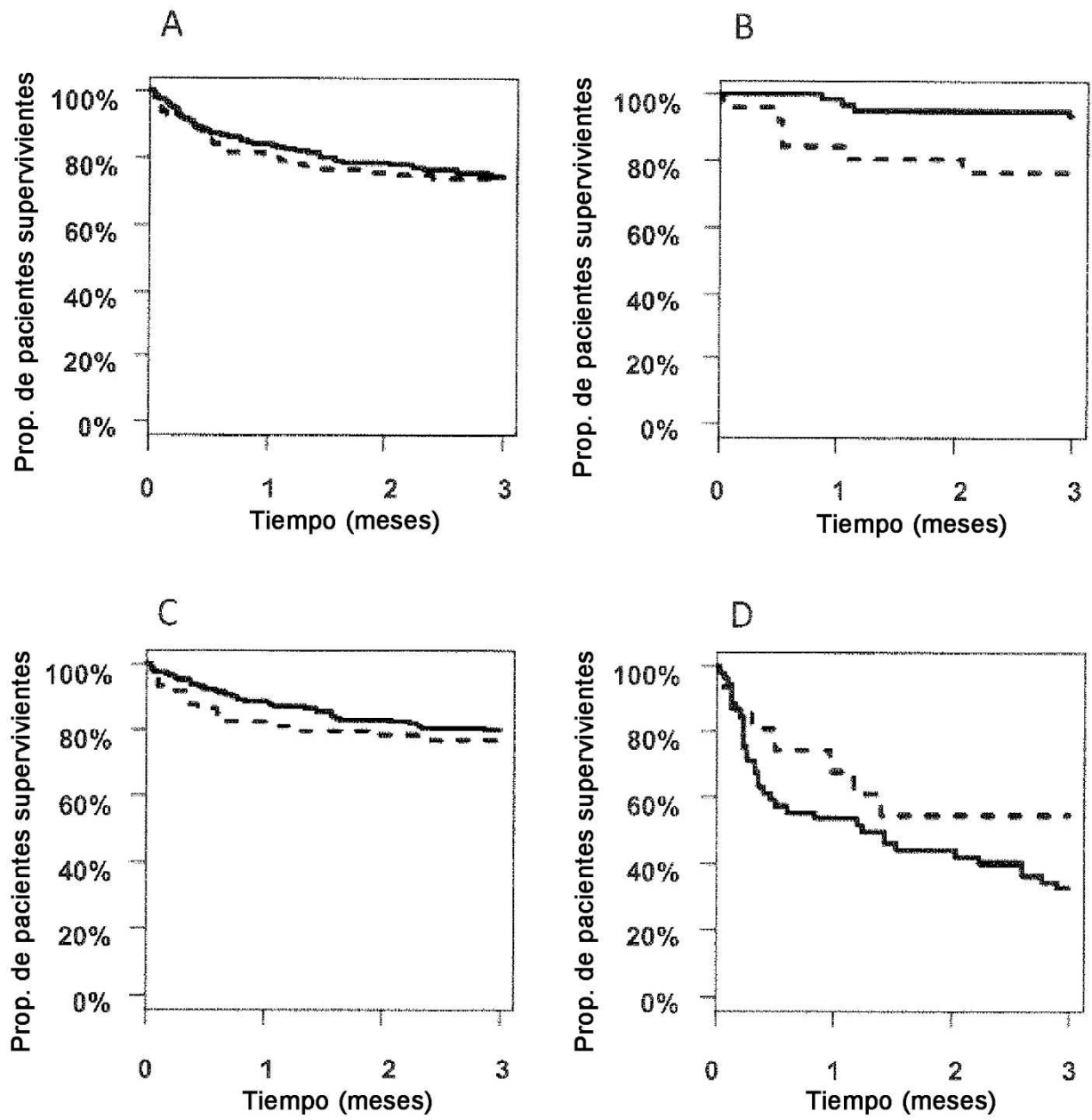


Fig. 30

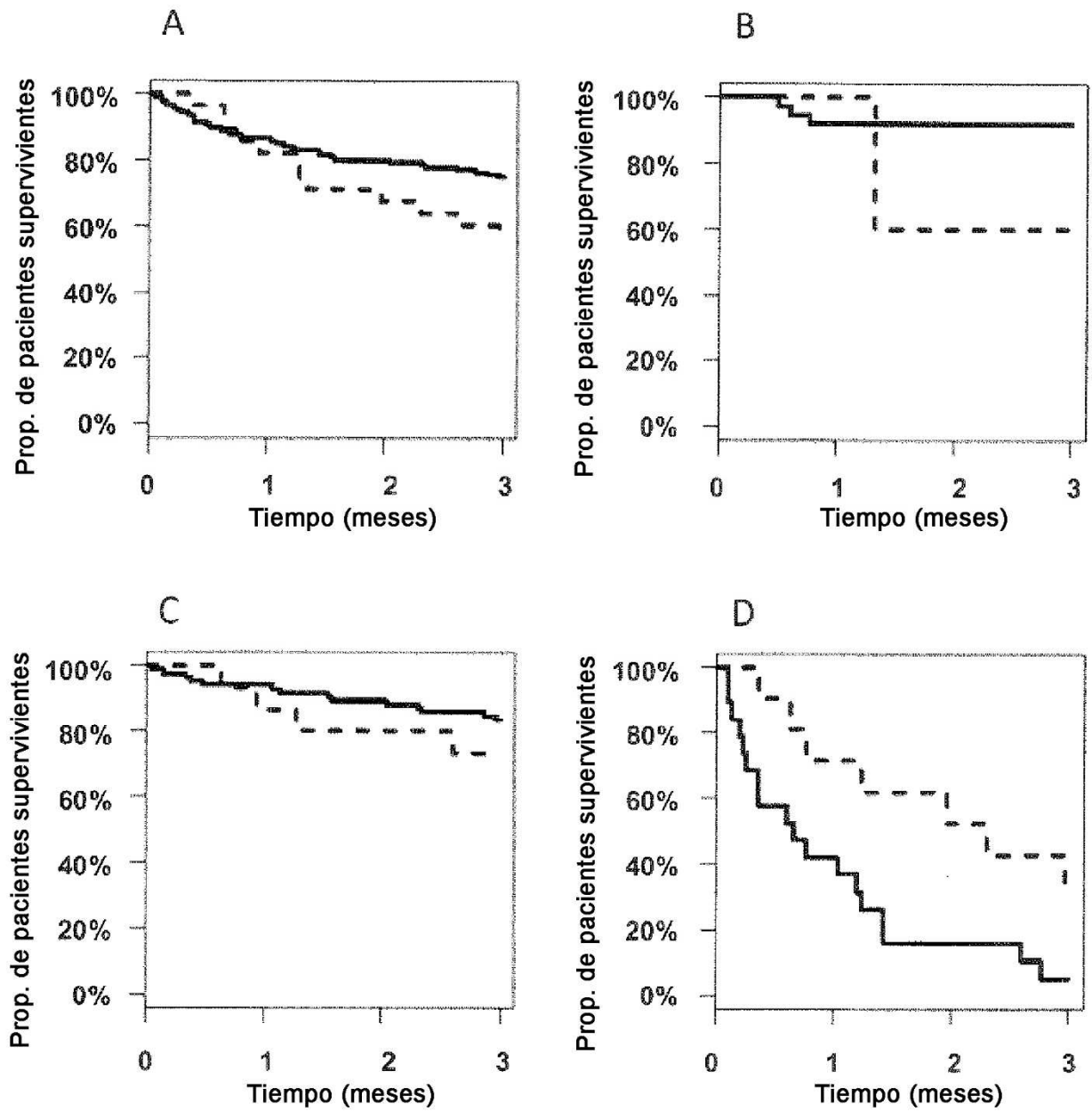


Fig. 31

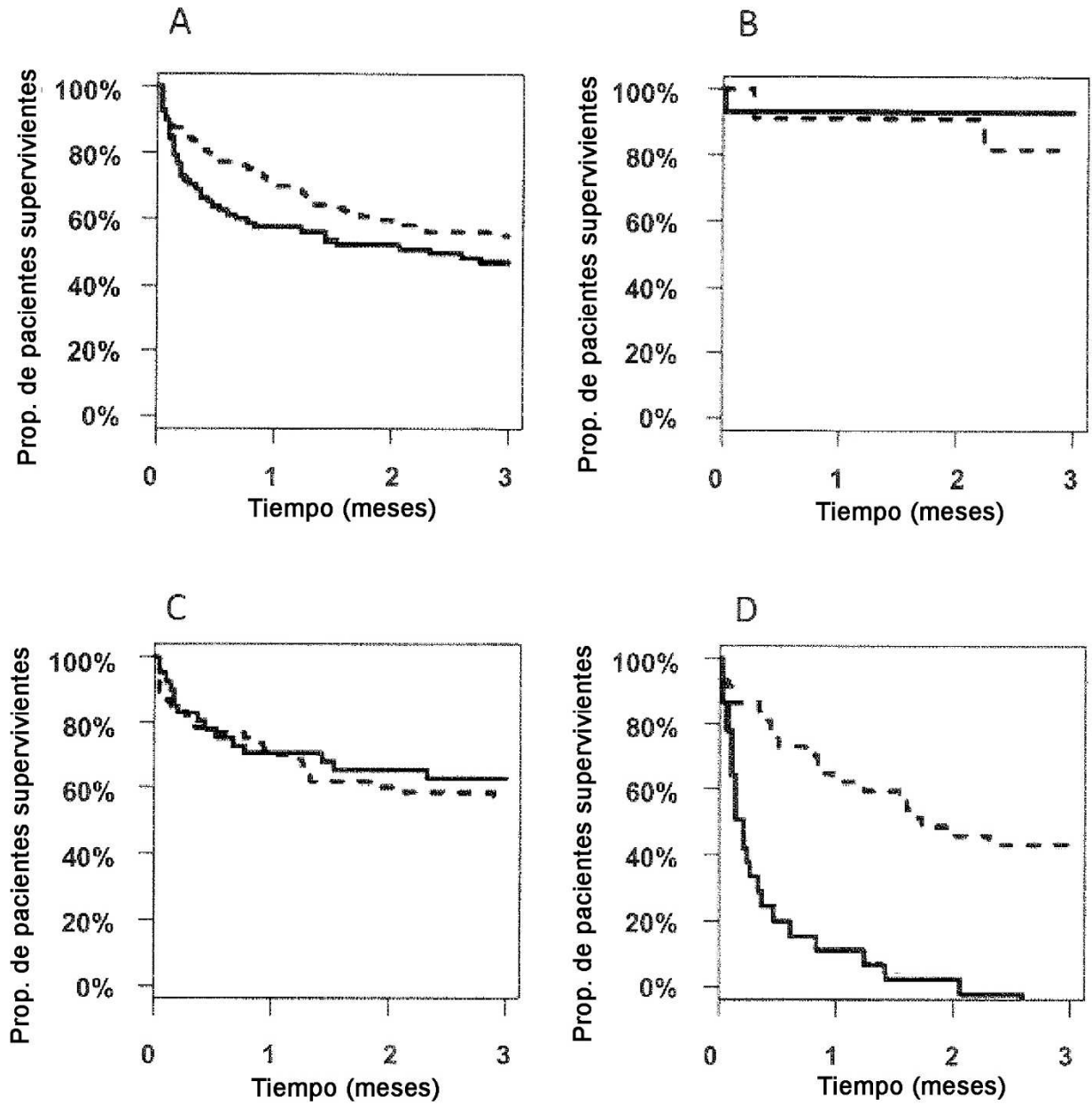


Fig. 32

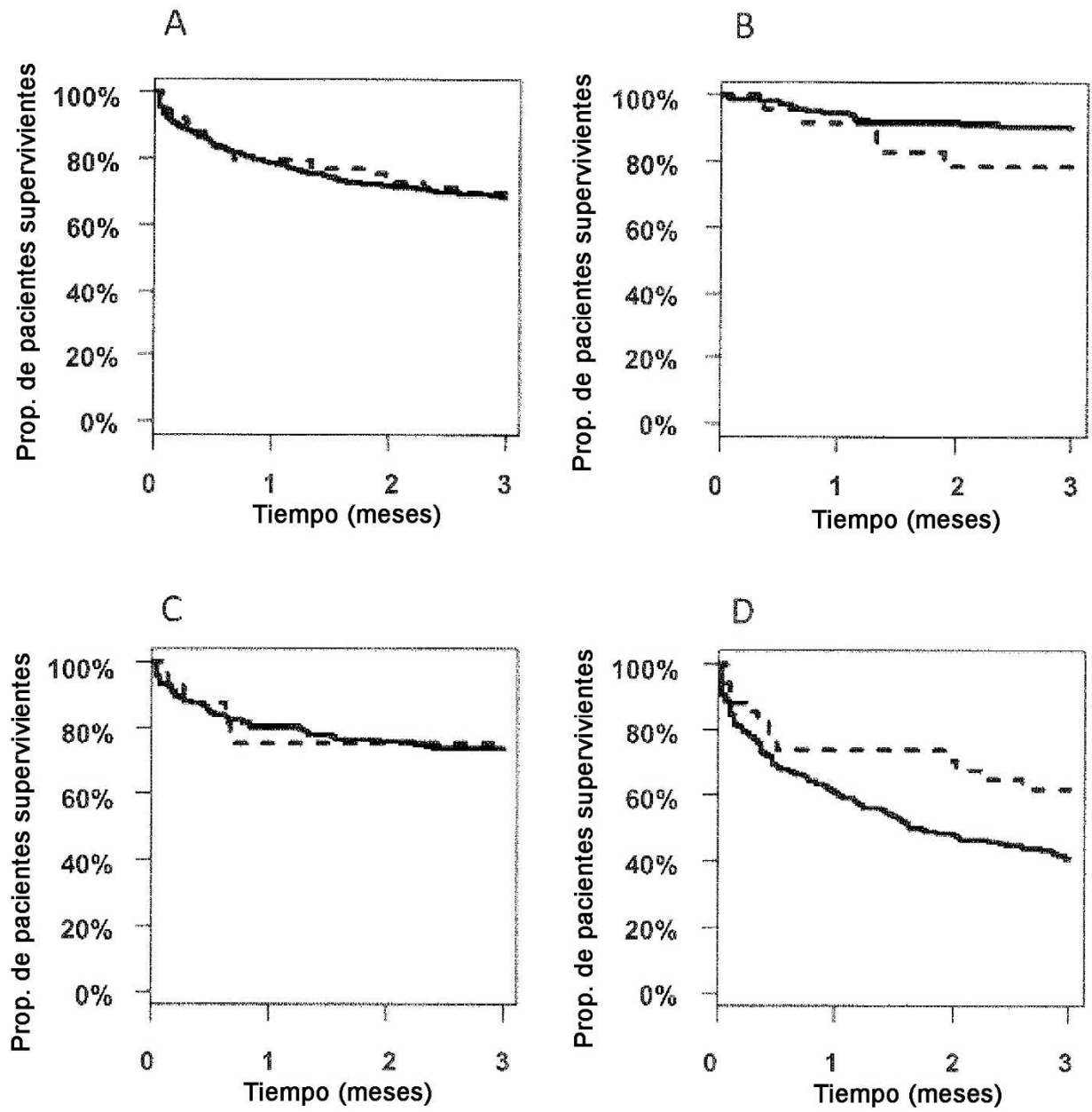


Fig. 33

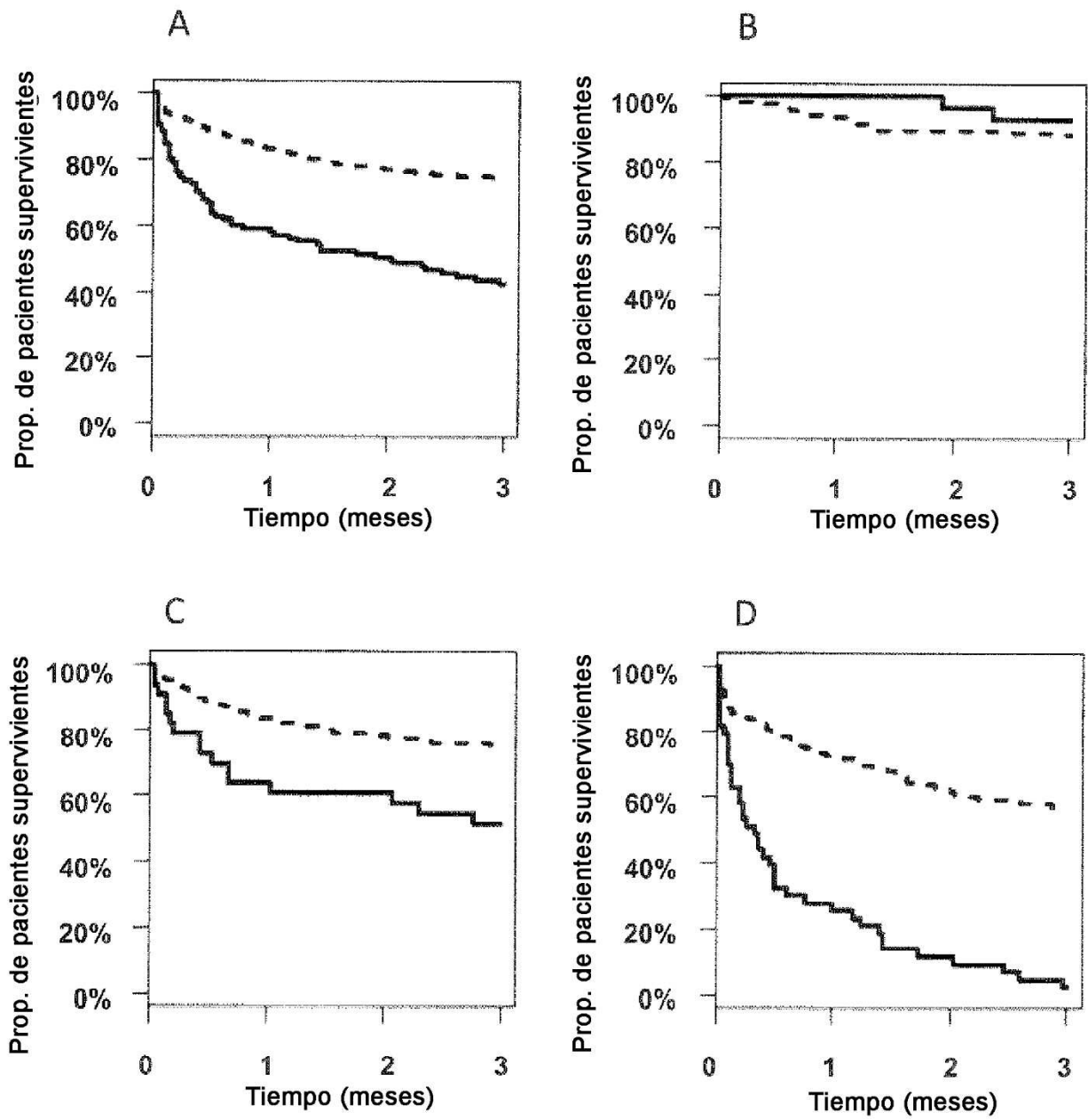


Fig. 34

