

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 655 795**

51 Int. Cl.:

G01N 33/68 (2006.01)

G06F 19/00 (2011.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.04.2014** E 14163631 (6)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.09.2017** EP 2927692

54 Título: **Aproximación de biomarcador múltiple para predicción de mortalidad en pacientes de diálisis**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.02.2018

73 Titular/es:

**MÄRZ, WINFRIED (33.3%)
Im Brambusch 21
69493 Hirschberg/Leutershausen, DE;
WANNER, CHRISTOPH (33.3%) y
DRECHSLER, CHRISTIANE (33.3%)**

72 Inventor/es:

**MÄRZ, WINFRIED;
WANNER, CHRISTOPH y
DRECHSLER, CHRISTIANE**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 655 795 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

Aproximación de biomarcador múltiple para predicción de mortalidad en pacientes de diálisis

La presente invención se refiere al campo de los diagnósticos de laboratorio. Específicamente, la presente invención se refiere a métodos para determinar el riesgo de mortalidad en pacientes de diálisis investigando biomarcadores a partir de diversas rutas fisiopatológicas. Estos métodos permiten la reducción del riesgo de mortalidad del paciente al proporcionar tratamientos médicos adecuados y mejorados para el paciente.

Un objetivo de la medicina moderna es proporcionar regímenes de tratamiento personalizados o individualizados. Esos son regímenes de tratamiento que toman en cuenta las necesidades o riesgos individuales del paciente. Los regímenes de tratamiento individualizados ofrecen beneficios tanto para el paciente individual así como para la sociedad en general. Para el paciente individual, el tratamiento personalizado evita una terapia excesiva y garantiza que se tomen las medidas necesarias. Como cada terapia puede causar efectos secundarios no deseados, evitar terapias innecesarias impide que el paciente sufra efectos secundarios potencialmente dañinos. Por otro lado, la identificación de pacientes con necesidades especiales asegura que estas personas reciban el tratamiento adecuado. Para el sistema de salud en su conjunto, la evitación de terapias innecesarias permite un uso más económico de los recursos.

Los regímenes de tratamiento individualizados requieren herramientas de diagnóstico adecuadas para separar a los pacientes que se benefician de ciertas medidas terapéuticas de los pacientes que no lo hacen. Por lo tanto, el desarrollo de regímenes de tratamiento individualizados depende críticamente del desarrollo de nuevas herramientas y procedimientos de diagnósticos. Debido a que la prevención de enfermedades futuras a menudo es más efectiva que la terapia de enfermedades ya existentes, son especialmente deseables herramientas de diagnóstico y métodos para la estratificación de riesgos con respecto a enfermedades futuras.

Existen amplias evidencias de que los pacientes de diálisis tienen un alto riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares y mortalidad. Hasta ahora, la evaluación del riesgo de mortalidad en pacientes de diálisis se basó en los factores de riesgo cardiovascular tradicionales. Sin embargo, se ha descubierto que numerosos nuevos biomarcadores son predictores independientes de enfermedades cardiovasculares, lo que podría mejorar significativamente la predicción del riesgo en pacientes que sufren hemodiálisis. Las enfermedades cardiovasculares son una de las principales causas de muerte en los países industrializados y, a menudo, una causa de muerte en los pacientes de diálisis. Sin embargo, a pesar de las medidas altamente efectivas para controlar los factores de riesgo convencionales, la incidencia de eventos cardiovasculares sigue siendo alta. Esto destaca la necesidad de identificar factores de riesgo no convencionales independientes para calcular y determinar el riesgo de mortalidad en pacientes de diálisis.

Se ha descrito un estudio prospectivo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que recibieron hemodiálisis de mantenimiento, los cuales fueron asignados aleatoriamente para recibir atorvastatina diariamente o el placebo correspondiente (Wanner et al., 2005, N Engl J Med 353: 3, 238-248).

Se han descrito métodos para la determinación de la supervivencia global de pacientes con hemodiálisis de mantenimiento, incluyendo la medición del tamaño de partículas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y concentraciones de subfracción como herramientas de pronóstico para la detección temprana del riesgo de mortalidad (Kamyar Kalantar-Zadeh et al. (2012), documento US 2012/0103072 A1). Se han descrito las características clínicas y bioquímicas en pacientes de hemodiálisis, según la grelina y el estado nutricional (Carrero et al., *Kidney International* (2011) 79: 749-756). La homoarginina como biomarcador para el riesgo de mortalidad es conocida en la técnica (Maerz et al., (2011), documento WO 2011/098519 A1). Se ha descrito la trombolisis en la puntuación del riesgo del infarto de miocardio (TIMI) y la mortalidad en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada (Baber et al. (2009), *Am J of Cardiology*, 103: 1513-1517). También se describe en la técnica un método para identificar a un paciente que sufre tratamientos periódicos de hemodiálisis con mayor riesgo de muerte que comprende determinar parámetros clínicos o bioquímicos (Kotanko et al., (2012), documento WO 2012/075222 A2), que incluye métodos y kits para reducir el riesgo de mortalidad de la diálisis mediante el análisis de los niveles de vitamina D endógena en el suero o plasma de pacientes de diálisis que necesitan diálisis (Thadhani et al., (2007), documento WO 2007/001969 A1). Además, se ha descrito un método para diagnosticar una enfermedad renal, determinando la probabilidad de desarrollar una enfermedad renal o determinando la gravedad de la enfermedad renal en un sujeto que comprende determinar la fracción de albúmina carbamylada en un sujeto (Berg et al. (2013), documento WO 2013/010085 A2). La fetuina-A ha sido implicada como un factor de riesgo de la mortalidad en pacientes de hemodiálisis (Balon et al (2010) *Wien Klin Wochenschr* 122: 63-67), mientras que se han descrito en la técnica los efectos beneficiosos de las estatinas en pacientes que se someten a hemodiálisis (Huang et al (2013), *International Journal of Cardiology* 168: 4155 - 4159).

A pesar de los avances en la terapia de reemplazo renal, la mortalidad de los pacientes de diálisis sigue siendo excesiva. La muerte cardíaca súbita (SCD) ha sido descrita como un contribuyente importante en el exceso de mortalidad de los pacientes con diálisis de mantenimiento (Drechsler et al., 2011, *Eur J Heart Failure* 13, 852-859). En general, la estratificación del riesgo se realiza mediante el uso de factores de riesgo clásicos, tipo Framingham, tales como hipertensión, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, antecedentes familiares de enfermedad

cardiovascular y tabaquismo. Estos predictores permiten una buena estratificación de los pacientes y su riesgo de enfermedad cardiovascular y muerte. La predicción del riesgo en pacientes de diálisis, sin embargo, puede no basarse solo en los factores de riesgo clásicos solos, ya que los diferentes factores de riesgo específicos de la uremia parecen jugar un papel más importante.

- 5 Por lo tanto, queda una necesidad de proporcionar métodos mejorados de predicción del riesgo, incluyendo métodos mejorados de evaluación del riesgo en pacientes que sufren hemodiálisis.

En un primer aspecto, la invención proporciona un método para determinar el riesgo de mortalidad en un paciente de diálisis, que comprende las etapas de:

- 10 a) analizar un conjunto de parámetros biológicos obtenidos del paciente o de la historia del paciente, en el que los parámetros biológicos se seleccionan del grupo que consiste en:

la edad del paciente,

el sexo del paciente,

el índice de masa corporal del paciente,

el uso de estatinas por parte del paciente,

- 15 al menos un indicador de transporte de oxígeno en la sangre,

al menos un indicador de la homeostasis del calcio-fosfato,

al menos un indicador del metabolismo óseo,

al menos un indicador de la función inmune,

al menos un indicador del metabolismo del músculo esquelético,

- 20 al menos un indicador del metabolismo lipídico,

al menos un indicador del metabolismo de los carbohidratos,

al menos un indicador de la regulación de la presión arterial hormonal,

al menos un indicador de inflamación vascular,

al menos un indicador del rendimiento del miocardio,

- 25 al menos un indicador de la integridad del miocardio,

al menos un indicador de muerte súbita cardíaca,

al menos un indicador de la función renal,

al menos un indicador de la regulación de la presión sanguínea, y

al menos un indicador de la función hepática,

- 30 o un subconjunto de los mismos;

b) establecer en correlación los parámetros biológicos o un subconjunto de los mismos, en donde la correlación de un subconjunto de parámetros biológicos proporciona una puntuación de riesgo indicativa de la mortalidad del paciente en el siguiente año, en donde los parámetros biológicos se seleccionan del grupo que consiste en:

- 35 la edad del paciente,

el sexo del paciente,

el índice de masa corporal del paciente,

al menos un indicador del metabolismo del músculo esquelético,

al menos un indicador de muerte cardíaca repentina,

- 40 al menos un indicador de la función renal,

al menos un indicador de la regulación de la presión arterial hormonal,

al menos un indicador del metabolismo de los huesos,

al menos dos indicadores de la función hepática,

en donde:

5 el al menos un indicador del metabolismo del músculo esquelético se define por la concentración en sangre del paciente o la actividad de la creatina quinasa,

el al menos un indicador de la muerte súbita cardíaca se define por la concentración en sangre del paciente de la homoarginina,

el al menos un indicador de la función renal se define por la concentración en sangre del paciente de la albúmina carbamilada,

10 el al menos un indicador de la regulación de la presión arterial hormonal se define por la concentración en sangre del paciente de la aldosterona o coceptina (carboxi-terminal pro arginina vasopresina),

el al menos un indicador del metabolismo óseo se define por la concentración en sangre del paciente o la actividad de la fosfatasa alcalina, y

15 los al menos dos indicadores de la función hepática se definen por la concentración en sangre del paciente de la transtiretina y fetuina,

en donde la puntuación de riesgo es una puntuación del riesgo ponderada Y_1 indicativa para el riesgo de mortalidad del paciente en el próximo año, y en donde los parámetros biológicos se establecen en correlación usando la siguiente fórmula, proporcionando así la puntuación del riesgo ponderada Y_1 :

20 $Y_1: 0,51 * \text{variable 1} + (-0,49 * \text{variable 2}) + (-0,32 * \text{variable 3}) + 0,44 * \text{variable 4} + (-0,32 * \text{variable 5}) + (-0,29 * \text{variable 6}) + (-0,33 * \text{variable 7}) + 0,35 * \text{variable 8} + (-0,4 * \text{variable 9}) + 0,31 * \text{variable 10}$

en donde

la variable 1 se define por el valor logarítmico de la edad del paciente en años,

la variable 2 se define como igual a 1 si el sexo del paciente es femenino e igual a 0 si el sexo del paciente es masculino,

25 la variable 3 se define por el valor logarítmico de índice de masa corporal del paciente en kg/m^2 ,

la variable 4 se define por el valor logarítmico de la actividad en sangre del paciente de la fosfatasa alcalina en U/L,

la variable 5 se define por el valor logarítmico de la actividad en sangre del paciente de la creatina quinasa en U/L,

30 la variable 6 se define por el valor logarítmico de la concentración en sangre del paciente de homoarginina en micromol/L,

la variable 7 se define por el valor logarítmico de la concentración en sangre del paciente de fetuina en ng/mL,

35 la variable 8 se define por el valor logarítmico de la concentración en sangre del paciente de albúmina carbamilada en porcentaje (%),

la variable 9 se define por el valor logarítmico de la concentración en sangre del paciente de transtiretina en micromol/L, y

la variable 10 se define por el valor logarítmico de la concentración en sangre del paciente de la aldosterona en pg/mL,

40 en donde todos los valores logarítmicos se calculan sobre la base e, y en donde todos los valores numéricos en la fórmula que proporcionan la puntuación de riesgo ponderada Y_1 se calculan por desviación estándar, preferiblemente en donde los valores numéricos se definen con una desviación del 50%, preferiblemente del 20%, y más preferiblemente del 10%, y lo más preferiblemente del 5%,

45 y en donde la puntuación del riesgo es indicativa para un tratamiento médico para reducir el riesgo de mortalidad del paciente.

La expresión "determinar el riesgo de mortalidad", como se usa en el presente documento, se refiere a la evaluación de la probabilidad según la cual un sujeto morirá dentro de un intervalo de tiempo determinado, es decir, el intervalo de predicción. De acuerdo con la presente invención, el intervalo de predicción es preferiblemente en el próximo año, los 3 próximos años, 5 años, 8 años o 10 años o más después de la determinación del riesgo de mortalidad. Sin embargo, como entenderán los expertos en la técnica, tal evaluación generalmente no pretende ser exacta para el 100% de los sujetos a investigar. La expresión, sin embargo, requiere que se pueda hacer una predicción para una porción estadísticamente significativa de los sujetos de una manera adecuada y correcta. La persona experta en la materia puede determinar si una porción es estadísticamente significativa usando varias herramientas de evaluación estadística bien conocidas, por ejemplo, la prueba Mann-Whitney-U, el análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox, la correlación de Pearson y la estadística C de Harrell. Los detalles se encuentran, por ejemplo, en Dowdy and Wearden, *Statistics for Research*, John Wiley & Sons, Nueva York, 1983. Los datos continuos se presentan como mediana y rango intercuartil, datos discretos como recuentos y porcentajes. Las variables continuas preferiblemente se someten al log transformación antes de ingresar al análisis. Los intervalos de confianza preferidos son al menos 95%, al menos 97%, al menos 98% o al menos 99%. Los valores de p son, preferiblemente, 0,005 ó 0,0001. El poder discriminatorio de la puntuación del riesgo diseñado se evalúa usando la estadística C de Harrell. La mejora de la predicción del riesgo individual se examina preferiblemente mediante la mejora de la reclasificación neta. Preferiblemente, la probabilidad prevista por la presente invención permite que la predicción de un riesgo incrementado, normal o disminuido sea correcta para al menos 60%, al menos 70%, al menos 80% o al menos 90%, y preferiblemente de al menos el 95% de los sujetos de una determinada cohorte o población. La determinación del riesgo de mortalidad preferiblemente se relaciona con determinar si existe o no un mayor riesgo de mortalidad en comparación con el riesgo promedio de mortalidad en una población de sujetos en lugar de dar una probabilidad precisa para dicho riesgo.

La expresión "puntuación de riesgo", como se usa en la presente memoria, generalmente significa un indicador del riesgo de mortalidad con respecto a un cierto período de tiempo. En particular, la puntuación de riesgo de la presente invención proporciona una estimación de cuánto tiempo se espera que el paciente sobreviva un cierto período de tiempo, o alternativamente, de qué tan probable es que el paciente muera dentro de este intervalo de tiempo. Por lo tanto, en el contexto de la presente invención, la puntuación de riesgo puede verse como un indicador de una tasa particular de supervivencia o mortalidad.

El método de la presente invención es un método in vitro. Además, puede comprender etapas adicionales a las mencionadas explícitamente anteriormente. Por ejemplo, otras etapas pueden estar relacionadas con pretratamientos de la muestra o la evaluación de los resultados obtenidos por el método. El método puede llevarse a cabo manualmente o estar asistido por automatización. Preferiblemente, la etapa (a) y/o (b) pueden ser asistidas total o parcialmente por automatización, por ejemplo, mediante un equipo robótico y sensorial adecuado para la determinación en la etapa (a) o una comparación implementada por ordenador en la etapa (b).

En el contexto de la presente invención, la puntuación de riesgo es indicativa de la mortalidad por todas las causas del paciente. La expresión "mortalidad por todas las causas" generalmente se refiere a todos los tipos de muerte debidos a cualquier causa.

En una realización preferida, la puntuación de riesgo determinada por los métodos de la presente invención es indicativa de la mortalidad del paciente debido a eventos cardiovasculares o eventos cardiovasculares fatales y no fatales combinados.

La expresión "eventos cardiovasculares" generalmente significa todos los casos de muerte causados y/o relacionados con enfermedades cardiovasculares, preferiblemente causados por enfermedades del árbol arterial tales como, por ejemplo, aterosclerosis y/o trombosis.

El término "paciente", como se usa en este documento, generalmente se refiere a un mamífero, preferiblemente a un ser humano.

La expresión "parámetro biológico", como se usa en el contexto de la presente invención, generalmente incluye todo tipo de productos de expresión génica que se expresan diferencialmente, es decir regulados por incremento o regulados por disminución en presencia o ausencia de una determinada afección, enfermedad o situación física. Un parámetro biológico de la presente invención también se denomina biomarcador. Un parámetro biológico de acuerdo con la presente invención también puede significar una variable en la forma de la edad del paciente, el sexo del paciente, el índice de masa corporal del paciente y/o la frecuencia cardíaca del paciente o el consumo de fármacos del paciente. Igualmente preferido es que un parámetro biológico según la presente invención puede estar en forma de un producto proteico, preferiblemente en forma de una enzima, un ácido nucleico (incluido ARNm), un péptido o proteína, o un compuesto de molécula pequeña, en particular en forma de su concentración o cantidad. La cantidad de un parámetro biológico adecuado puede indicar la presencia o ausencia de la condición, enfermedad o estado físico, y así permitir un diagnóstico particular. Por ejemplo, los parámetros biológicos que reflejan el rendimiento del miocardio, inflamación, metabolismo lipídico, función renal, función hepática y/o función cardiovascular son bien conocidos en la técnica, incluido su análisis por medio de sistemas de ensayo de rutina y anticuerpos comercialmente disponibles (véase, por ejemplo, Schnabel et al., 2010. *Eur Heart J*, 31: 3024 - 3031).

Los parámetros biológicos, según la presente invención, también incluyen, sin limitación, indicadores del transporte de oxígeno en la sangre, indicadores de la homeostasis de calcio-fosfato, indicadores del metabolismo óseo, indicadores de la función inmune, indicadores del metabolismo del músculo esquelético, indicadores del metabolismo de lípidos o lipoproteínas, indicadores del metabolismo de los hidratos de carbono, indicadores de la regulación de la presión arterial hormonal, indicadores de la inflamación vascular, indicadores del rendimiento del miocardio, indicadores de la integridad del miocardio, indicadores de la muerte súbita cardiaca, indicadores de la función renal, indicadores de la regulación de la presión sanguínea e indicadores de la función hepática. Esta definición de indicadores es muy conocida por los expertos en la técnica y estos indicadores se analizan sobre una base rutinaria por los médicos y en los ensayos clínicos.

La expresión "indicador del rendimiento del miocardio", como se usa en el contexto de la presente invención, se refiere en general, por ejemplo, a cualquier parámetro biológico que proporcione información sobre la condición médica del corazón del paciente. En particular, un indicador del rendimiento del miocardio es un parámetro biológico que proporciona información sobre la función cardiovascular del paciente. Los ejemplos de parámetros biológicos que indican el rendimiento miocárdico de acuerdo con la presente invención incluyen, sin limitación, copeptina, C-terminal-pro-endotelina-1, media-regional-pro-adrenomedulina (MR-proADM), péptido natriurético medio-regional-pro-auricular (MR-proANP) y péptido natriurético de tipo N-terminal-pro-B (NT-proBNP).

Alternativamente, se prefiere que el "indicador del rendimiento del miocardio" se defina por la concentración sanguínea del paciente de péptidos natriuréticos. La expresión "péptidos natriuréticos" generalmente se refiere a todos los péptidos natriuréticos auriculares conocidos (ANP) y péptidos natriuréticos cerebrales (BNP) descritos en la técnica (Bonow 1996, *Circulation* 93, 1946), que incluyen, por ejemplo, pre-proANP, proANP, NT-proANP, ANP y pre-proBNP, proBNP, NT-proBNP y BNP. El péptido pre-pro (134 aminoácidos en el caso del pre-proBNP) comprende un péptido señal corto, que se escinde enzimáticamente liberando el pro péptido (108 aminoácidos en el caso del proBNP). El pro péptido se escinde adicionalmente en un propéptido N-terminal (péptido NT-pro, 76 aminoácidos en el caso de NT-proBNP) y la hormona activa (32 aminoácidos en el caso de BNP, 28 aminoácidos en el caso de ANP). Preferiblemente, los péptidos natriuréticos según la presente invención son NT-proANP, ANP y, más preferiblemente, NT-proBNP, BNP y variantes de los mismos. ANP y BNP son las hormonas activas y tienen una vida media más corta que sus respectivas contrapartes inactivas, NT-proANP y NT-proBNP. El BNP se metaboliza en la sangre, mientras que el NT-proBNP circula en la sangre como una molécula intacta y, como tal, se elimina por vía renal. La vida media in vivo de NTproBNP es 120 minutos más larga que la de BNP, que es de 20 minutos (Smith 2000, *J Endocrinol* 167, 239). Los preanalíticos son más robustos con NT-proBNP, lo que permite un transporte fácil de la muestra a un laboratorio central (Mueller 2004, *Clin Chem Lab Med* 42, 942). Las muestras de sangre pueden almacenarse a temperatura ambiente durante varios días o pueden enviarse por correo o enviarse sin pérdida de recuperación. En contraste, el almacenamiento de BNP durante 48 horas a temperatura ambiente o a 4°C conduce a una pérdida de concentración de al menos el 20% (Wu 2004, *Clin Chem* 50, 867). Por lo tanto, dependiendo del curso temporal o de las propiedades de interés, puede ser ventajosa la medición de las formas activa o inactiva del péptido natriurético. Los péptidos natriuréticos preferidos de acuerdo con la presente invención son NT-proBNP o variantes de los mismos. El NT-proBNP humano es un polipéptido que comprende, preferiblemente, 76 aminoácidos de longitud correspondientes a la porción N-terminal de la molécula de NT-proBNP humano. Un péptido natriurético preferido de forma alternativa es el péptido natriurético a mitad de región pro atrial (MR-proANP). Se han descrito métodos para medir péptidos natriuréticos (Ala-Kopsala 2004, *Clin Chem* 50, 1576), y la concentración de los péptidos natriuréticos se calcula preferiblemente en pg/ml, pero también se puede indicar mediante cualquier otro formato de concentración adecuado, tal como, por ejemplo, pmol/dl.

La expresión "indicador del rendimiento renal", como se usa en la presente memoria, generalmente significa cualquier parámetro biológico que proporcione información sobre el estado médico del/de los riñón(s) del paciente. En particular, un indicador de la función renal es un parámetro biológico o un biomarcador que proporciona información sobre la función renal del paciente y/o sobre la calidad de la diálisis. Los ejemplos de dichos parámetros biológicos incluyen, pero sin limitación, cistatina C, creatinina sérica, renina y albúmina carbamilada (Schnabel et al., 2010. *Eur Heart J*; 31: 2024-3031).

Preferiblemente, el indicador de la función renal se define por la concentración en sangre del paciente de la albúmina carbamilada. La albúmina carbamilada es un factor de riesgo de la mortalidad en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD), que puede ser modificable con terapia de aminoácidos. Se sabe que la urea promueve la carbamilación de proteínas, incluida la albúmina humana. La concentración de albúmina carbamilada en una muestra de sangre puede medirse por métodos estándar. La concentración de albúmina carbamilada se calcula preferiblemente en mg/dl o g/dl, pero se puede indicar mediante cualquier otro formato de concentración adecuado, tal como, por ejemplo, pmol/dL.

Igualmente preferido es que el indicador del rendimiento renal esté definido por la concentración en sangre del paciente de cistatina C y/o renina. La cistatina C también es conocida en la técnica como cistatina 3. La renina es una enzima producida por el riñón. La cistatina C y la renina son biomarcadores usados rutinariamente para evaluar la función renal y/o el rendimiento de un paciente. La concentración de cistatina C en el suero se puede definir mediante métodos estándar conocidos en la técnica y se mide, calcula e indica preferiblemente en mg/l. Lo mismo se aplica para la concentración de renina en la muestra de sangre del paciente, cuya concentración está indicada preferiblemente en pg/ml, µg/ml, o equivalentemente en mU/L, o U/L.

El sexo del paciente puede ser masculino o femenino.

La edad del paciente se define por la edad del paciente en años.

5 El índice de masa corporal del paciente define una medida de la forma del cuerpo del paciente en función de la masa y la altura individual del paciente. El índice de masa corporal se define como la masa corporal del individuo dividida por el cuadrado de su altura con el valor que se da universalmente en unidades de kg/m^2 .

10 El uso de estatinas por parte del paciente significa el uso de medicamentos en forma de estatinas o inhibidores de la HMG-CoA reductasa, que son una clase de fármacos utilizados para reducir los niveles de colesterol que inhiben la enzima HMG-CoA reductasa, que desempeña un papel central en la producción de colesterol en el hígado. Las estatinas, incluida su administración a los pacientes, son de rutina médica y son conocidas por los expertos y los médicos.

En una realización preferida, la presente invención proporciona un método para determinar el riesgo de mortalidad en pacientes de diálisis, en donde la correlación de un subconjunto de parámetros biológicos indicada anteriormente proporciona una puntuación de riesgo indicativa de la mortalidad del paciente en el siguiente año, en donde los parámetros biológicos se seleccionan del grupo que consiste en:

- 15 la edad del paciente,
el sexo del paciente,
el índice de masa corporal del paciente,
al menos un indicador del metabolismo del músculo esquelético,
al menos un indicador de muerte súbita cardíaca,
20 al menos un indicador de la función renal,
al menos un indicador de la regulación de la presión sanguínea hormonal,
al menos un indicador del metabolismo óseo,
al menos dos indicadores de la función hepática,
en donde:
25 el al menos un indicador del metabolismo del músculo esquelético se define por la concentración en sangre del paciente o la actividad de la creatina quinasa,
el al menos un indicador de la muerte súbita cardíaca se define por la concentración en sangre del paciente de la homoarginina,
30 el al menos un indicador de la función renal se define por la concentración en sangre del paciente de la albúmina carbamílada,
el al menos un indicador de la regulación de la presión arterial hormonal se define por la concentración en sangre del paciente de la aldosterona o copeptina (carboxi-terminal pro arginina vasopresina),
el al menos un indicador del metabolismo óseo se define por la concentración en sangre del paciente o la actividad de la fosfatasa alcalina, y
35 los al menos dos indicadores de la función hepática se definen por la concentración en sangre del paciente de la transtiretina y fetuina.

40 La "concentración en sangre del paciente", como se denomina en este documento, preferiblemente significa la concentración de un parámetro biológico determinado a partir de una muestra de sangre que se ha obtenido del paciente mediante la práctica de rutina estándar. En el contexto de la presente invención, sin embargo, también es incluido que los parámetros biológicos de interés están determinados por el uso de cualquier otra muestra del paciente como material de entrada, tal como, por ejemplo, una muestra de un fluido corporal, una muestra de células separadas o una muestra de un tejido o un órgano. Se pueden obtener muestras de fluidos corporales mediante técnicas bien conocidas e incluyen, preferiblemente,
45 muestras de sangre, plasma, suero u orina, más preferiblemente, muestras de sangre, plasma o suero. Las muestras de tejidos u órganos pueden ser obtenidas de cualquier tejido u órgano mediante, por ejemplo, biopsia. Se pueden obtener células separadas de los fluidos corporales o los tejidos u órganos mediante técnicas de separación, tales como la centrifugación o la clasificación de células. Preferiblemente, las muestras de células, tejidos u órganos son obtenidas a partir de las células, tejidos u órganos que producen el marcador al que se hace referencia en este documento.

5 También se prevé que la puntuación de riesgo se proporcione por medio de una puntuación de riesgo simplificado, en la que el parámetro biológico indicado anteriormente, o un subconjunto del mismo, se establezca en correlación por una suma de cantidades individuales, en donde el número de cantidades individuales se define por el número del parámetro biológico y en el que la suma de estas cantidades proporciona la puntuación de riesgo simplificada. Para definir dicha puntuación de riesgo simplificado, el riesgo de mortalidad se calcula dividiendo el número de pacientes que murieron dentro de un intervalo de tiempo determinado, en particular dentro del intervalo de tiempo de 1, 3, 5 ó 10 años, por el número de pacientes que inicialmente se había clasificado con esta puntuación de riesgo. De este modo, las diferentes puntuaciones de riesgo podrían correlacionarse con diferentes riesgos de mortalidad, en particular con diferentes clases de puntuación de riesgo.

10 La invención proporciona un método para determinar el riesgo de mortalidad en un paciente de diálisis, en donde la puntuación de riesgo es una puntuación del riesgo ponderada Y_1 indicativa para el riesgo de mortalidad del paciente en el próximo año, y en donde los parámetros biológicos se establecen en correlación usando la siguiente fórmula, proporcionando así la puntuación del riesgo ponderada Y_1 :

15 Y_1 : $0,51 * \text{variable 1} + (-0,49 * \text{variable 2}) + (-0,32 * \text{variable 3}) + 0,44 * \text{variable 4} + (-0,32 * \text{variable 5}) + (-0,29 * \text{variable 6}) + (-0,33 * \text{variable 7}) + 0,35 * \text{variable 8} + (-0,4 * \text{variable 9}) + 0,31 * \text{variable 10}$

en donde

la variable 1 se define por el valor logarítmico de la edad del paciente en años,

20 la variable 2 se define como igual a 1 si el sexo del paciente es femenino e igual a 0 si el sexo del paciente es masculino,

la variable 3 se define por el valor logarítmico del índice de masa corporal del paciente en kg/m^2 ,

la variable 4 se define por el valor logarítmico de la actividad en sangre del paciente de la fosfatasa alcalina en U/L,

25 la variable 5 se define por el valor logarítmico de la actividad en sangre del paciente de la creatina quinasa en U/L,

la variable 6 se define por el valor logarítmico de la concentración en sangre del paciente de homoarginina en micromol/L,

la variable 7 se define por el valor logarítmico de la concentración en sangre del paciente de fetuina en ng/mL,

30 la variable 8 se define por el valor logarítmico de la concentración en sangre del paciente de albúmina carbamylada en porcentaje (%),

la variable 9 se define por el valor logarítmico de la concentración en sangre del paciente de transtiretina en micromol/L, y

35 la variable 10 se define por el valor logarítmico de la concentración en sangre del paciente de la aldosterona en pg/mL,

en donde todos los valores logarítmicos se calculan sobre la base e, y en donde todos los valores numéricos en la fórmula que proporcionan la puntuación de riesgo ponderada Y_1 se calculan por desviación estándar, preferiblemente en donde los valores numéricos se definen con una desviación del 50%, preferiblemente del 20%, y más preferiblemente del 10%, y lo más preferiblemente del 5%.

40 En este documento, los "valores numéricos en la fórmula que proporcionan la puntuación de riesgo ponderado Y_1 " significan los siguientes valores numéricos: 0,51, 0,49, 0,32, 0,44, 0,32, 0,29, 0,33, 0,35, 0,4 y 0,31.

Igualmente preferido es que todos los valores numéricos en la fórmula que proporcionan la puntuación de riesgo ponderado Y_1 se definan sin ninguna desviación.

Además, en el contexto de la presente invención, todos los valores log se calculan a partir de la base e.

45 Sorprendentemente se ha encontrado en el contexto de la presente invención que la puntuación de riesgo ponderado Y_1 puede correlacionarse con diferentes clases del riesgo de mortalidad, preferiblemente con una clase de bajo riesgo de mortalidad, una clase de riesgo de mortalidad moderado, y una clase de alto riesgo de mortalidad.

Por lo tanto, en una realización preferida, una puntuación de riesgo ponderado Y_1 en el intervalo de menos de o igual a 0 indica un riesgo bajo de mortalidad, una puntuación de riesgo ponderado Y_1 en el intervalo de 0 a 1 indica un

riesgo moderado de mortalidad, y una puntuación de riesgo ponderado Y_1 en el intervalo igual o superior a 1 indica un alto riesgo o mortalidad.

En el contexto de la presente invención, debe entenderse que el término "igual a" puede comprender una desviación de $\pm 0,5$, preferiblemente de $\pm 0,25$, más preferiblemente de $\pm 0,1$.

5 Además, debe entenderse que aquellos pacientes con una puntuación de riesgo ponderado Y_1 en el intervalo menor o igual a 0 cae en el tercil 1° de la cohorte o población dada (mínimo de percentil 33°), aquellos pacientes con una puntuación de riesgo ponderado Y_1 en el intervalo de 0 a 1 caen en el segundo tercil de la cohorte (del percentil 33° al percentil 66°), mientras que los pacientes con una puntuación de riesgo ponderado Y_1 en el intervalo de más de 0 o igual a 1 caen en el tercer tercil de la cohorte (del percentil 66° al máximo).

10 El término "percentil" generalmente significa el valor de una variable por debajo de la cual cae un cierto porcentaje de observaciones. Por ejemplo, el percentil 33 es el valor por debajo del cual se puede encontrar el 33 por ciento de las observaciones. En la presente invención, los valores de corte del tercil 1°, 2° y 3° se han determinado como se ejemplifica en los ejemplos de la presente invención.

15 En el contexto de la presente invención, se ha encontrado que una puntuación de riesgo particular puede correlacionarse con una clase de riesgo de mortalidad particular, preferiblemente con una clase de riesgo de mortalidad muy bajo, una clase de riesgo de mortalidad bajo, una clase de riesgo de mortalidad intermedio (o moderado) y/o con una clase de alto riesgo de mortalidad.

20 Esta clasificación es aplicable a todas las puntuaciones de riesgo de mortalidad de la presente invención, en particular a las puntuaciones de riesgo ponderado Y_1 e Y_2 , como se ejemplifica en los ejemplos de la presente invención.

Por lo tanto, una puntuación de riesgo de 0 o igual a 1 indica un riesgo bajo de mortalidad, mientras que una puntuación de riesgo simplificado de 2 o igual a 3 indica un riesgo moderado de mortalidad, y una puntuación de riesgo simplificado igual o superior a 4 indica un alto riesgo de mortalidad.

25 Igualmente preferido es que una puntuación de riesgo calculada de 1 o menos indique un riesgo muy bajo de mortalidad, de igual a 2 indique un riesgo bajo de mortalidad, de igual a 3 indique un riesgo intermedio de mortalidad, y de igual a 4 o más indique un alto riesgo de mortalidad.

En este documento, un bajo riesgo de mortalidad significa preferiblemente un riesgo de mortalidad igual o inferior al 20%, un riesgo intermedio de mortalidad significa un riesgo de mortalidad igual o inferior al 40%, mientras que un alto riesgo de mortalidad significa un riesgo de mortalidad de al menos 50%, preferiblemente de entre 50% y 60%.

30 En una realización preferida, la presente invención proporciona un método para determinar el riesgo de mortalidad en pacientes de diálisis, en donde la correlación de un subconjunto de parámetros biológicos indicada anteriormente proporciona una puntuación de riesgo indicativa del riesgo de mortalidad del paciente en los siguientes cinco años, en donde los parámetros biológicos se seleccionan del grupo que consiste en:

la edad del paciente,

35 el sexo del paciente,

al menos un indicador del metabolismo óseo,

al menos un indicador del metabolismo del músculo esquelético,

al menos un indicador del rendimiento del miocardio,

al menos un indicador de la integridad del miocardio,

40 al menos un indicador de la función renal, y

al menos un indicador de inflamación,

en donde:

el al menos un indicador del metabolismo óseo se define por la concentración en sangre del paciente o la actividad de la fosfatasa alcalina, y

45 el al menos un indicador del metabolismo del músculo esquelético se define por la concentración o actividad sanguínea del paciente de la creatina quinasa,

el al menos un indicador del funcionamiento del miocardio se define por la concentración sanguínea del NT-proBNP en el paciente,

el al menos un indicador de la integridad del miocardio se define por la concentración sanguínea del paciente de troponina T o troponina I,

el al menos un indicador de la función renal se define por la concentración sanguínea del paciente de albúmina carbamílada,

5 el al menos un indicador de la inflamación se define por la concentración sanguínea del paciente de proteína c-reactiva (CRP),

en donde la puntuación de riesgo es una puntuación de riesgo ponderado Y_2 indicativo para el riesgo de mortalidad del paciente en los próximos cinco años, y en el que los parámetros biológicos se establecen en correlación usando la siguiente fórmula, proporcionando así la puntuación de riesgo ponderado Y_2 :

10 $Y_2 = 0,38 * \text{variable 1} + (-0,1 * \text{variable 2}) + 0,21 * \text{variable 3} + (-0,34 * \text{variable 4}) + 0,18 * \text{variable 5} + 0,16 * \text{variable 6} + 0,26 * \text{variable 7} + 0,16 * \text{variable 8}$

en donde:

la variable 1 se define por el valor logarítmico de la edad del paciente en años,

15 la variable 2 se define como igual a 1 si el sexo del paciente es femenino e igual a 0 si el sexo del paciente es masculino,

la variable 3 se define por el valor logarítmico de la actividad sanguínea del paciente de alcalina fosfatasa en U/L,

la variable 4 se define por el valor logarítmico de la actividad sanguínea del paciente de la creatina quinasa en U/L,

20 la variable 5 se define por el valor logarítmico de la concentración sanguínea del paciente de NT-proBNP en pg/ml,

la variable 6 se define por el valor logarítmico de la concentración sanguínea del paciente de proteína C reactiva (CRP) en mg/L,

25 la variable 7 se define por el valor logarítmico de la concentración sanguínea de troponina T del paciente en ng/mL, y

la variable 8 se define por el valor logarítmico de la concentración sanguínea del paciente de albúmina carbamílada en porcentaje (%),

30 en donde todos los valores logarítmicos se calculan a partir de la base e, y en donde todos los valores numéricos en la fórmula que proporcionan la puntuación del riesgo ponderado Y_2 se calculan por desviación estándar, preferiblemente en la que los valores numéricos se definen con una desviación del 50%, preferiblemente del 20%, más preferiblemente del 10%, y lo más preferiblemente del 5%.

En este documento, los "valores numéricos en la fórmula que proporcionan la puntuación de riesgo ponderado Y_2 " significan los siguientes valores numéricos: 0,38, 0,21, 0,34, 0,18, 0,16, 0,26 y 0,16.

35 Igualmente preferido es que todos los valores numéricos en la fórmula que proporcionan la puntuación de riesgo ponderado Y_2 se definan sin ninguna desviación.

Además, en el contexto de la presente invención, todos los valores logarítmicos se calculan a partir de la base e.

En una realización preferida, la invención proporciona un método para determinar el riesgo de mortalidad en pacientes de diálisis, que comprende las etapas de

40 a) analizar un conjunto de parámetros biológicos obtenidos del paciente o del historial del paciente, en el que los parámetros biológicos se seleccionan del grupo que consiste en:

la edad del paciente,

el sexo del paciente,

el índice de masa corporal del paciente,

45 el uso de estatinas por parte del paciente,

al menos un indicador de transporte de oxígeno en la sangre,

- al menos un indicador de homeostasis de calcio-fosfato,
al menos un indicador del metabolismo óseo,
al menos un indicador de la función inmune,
al menos un indicador del metabolismo del músculo esquelético,
5 al menos un indicador del metabolismo lipídico,
al menos un indicador del metabolismo de los hidratos de carbono,
al menos un indicador de la regulación hormonal de la presión arterial,
al menos un indicador de inflamación vascular,
al menos un indicador del rendimiento miocárdico,
10 al menos un indicador de la integridad del miocardio,
al menos un indicador de muerte súbita cardíaca,
al menos un indicador de la función renal,
al menos un indicador de la regulación de la presión arterial y
al menos un indicador de la función hepática;
- 15 b) establecer la correlación de los parámetros biológicos o un subconjunto de los mismos, proporcionando así una puntuación de riesgo, en donde la puntuación de riesgo es indicativa de la mortalidad por todas las causas del paciente, y en la que la puntuación de riesgo es indicativa de un tratamiento médico para reducir el riesgo de mortalidad del paciente por cualquier causa,
- 20 en donde la correlación de un subconjunto de parámetros biológicos proporciona una puntuación de riesgo indicativa del riesgo de mortalidad del paciente dentro del próximo año, en el que los parámetros biológicos se seleccionan del grupo que consiste en
la edad del paciente,
el sexo del paciente,
el índice de masa corporal del paciente,
25 el uso de una estatina por parte del paciente,
al menos un indicador de transporte de oxígeno en la sangre,
al menos un indicador de homeostasis de fosfato de calcio,
al menos un indicador de homeostasis de electrolitos,
al menos un indicador del metabolismo óseo,
30 al menos un indicador de la función inmune,
al menos un indicador del metabolismo del músculo esquelético,
al menos un indicador del metabolismo de los lípidos,
al menos un indicador del metabolismo de carbohidratos,
al menos un indicador de la regulación de la presión arterial hormonal,
35 al menos un indicador de la inflamación vascular,
al menos un indicador del funcionamiento del miocardio,
al menos un indicador de la integridad del miocardio,
al menos un indicador de muerte cardíaca súbita,
al menos un indicador de la función renal y

al menos un indicador de la función hepática,

en donde

el al menos un indicador del metabolismo lipídico se define por la concentración sanguínea de colesterol LDL del paciente,

5 el al menos un indicador del transporte de oxígeno se define por la concentración sanguínea de hemoglobina del paciente,

el al menos un indicador del metabolismo de los carbohidratos se define por la concentración sanguínea del paciente de hemoglobina glicosilada o glucosa en sangre, suero o plasma,

10 el al menos un indicador de la homeostasis del calcio-fosfato se define por la concentración sanguínea de fosfato del paciente,

el al menos un indicador del metabolismo óseo se define por la concentración sanguínea del paciente de alcalina fosfatasa y/o por la concentración de osteoprotegerina en la sangre del paciente y/o por la concentración sanguínea de vitamina D del paciente,

15 el al menos un indicador del metabolismo del músculo esquelético se define por la concentración sanguínea o actividad de la creatina quinasa del paciente,

el al menos un indicador de la función inmune se define por la concentración sanguínea del paciente de glóbulos blancos y/o cortisol y/o la supresión soluble de Tumorigenicidad 2 (sST2),

el al menos un indicador de la función hepática se define por las concentraciones sanguíneas del paciente o actividades de alanina aminotransferasa (ALAT) y/o aspartato aminotransferasa (ASAT) y/o fetuina y/o transtirretina,

20 el al menos un indicador de homeostasis electrolítica se define por la concentración sanguínea de potasio del paciente,

el al menos un indicador de la función del miocardio se define por la concentración sanguínea del paciente de un péptido natriurético,

25 el al menos un indicador de inflamación vascular se define por la concentración o actividad sanguínea del paciente de fosfolipasa A2 asociada a lipoproteínas,

el al menos un indicador de muerte súbita cardíaca se define por la concentración sanguínea de homoarginina en el paciente,

el al menos un indicador de integridad del miocardio se define por la concentración sanguínea del paciente de troponina T o troponina I,

30 el al menos un indicador de la regulación de la presión arterial hormonal se define por la concentración sanguínea del paciente de aldosterona y/o de copeptina,

el al menos un indicador de la función renal se define por la concentración sanguínea del paciente de albúmina carbamylada,

35 en el que la puntuación de riesgo es una puntuación de riesgo ponderado Y_3 indicativa del riesgo del paciente de mortalidad dentro del próximo año, y en el que los parámetros biológicos se establecen en correlación mediante el uso de la siguiente fórmula, proporcionando así la puntuación de riesgo ponderado Y_3 :

$$Y_3 = 0,057410212 * \text{variable 1} - 0,543915506 * \text{variable 2} - 0,143998352 * \text{variable 3} - 0,102420371 * \text{variable 4} + 0,002126855 * \text{variable 4} * \text{variable 4} + 0,028997043 * \text{variable 5} - 0,000102574 * \text{variable 5} * \text{variable 5} - 0,144446014 * \text{variable 6} + 0,500608722 * \text{variable 7} - 0,032782705 * \text{variable 7} * \text{variable 7} + 0,141166863 * \text{variable 8} - 0,004400439 * \text{variable 9} + 4,87592E-05 * \text{variable 9} * \text{variable 9} + -4,08374E-08 * \text{variable 9} * \text{variable 9} * \text{variable 9} - 0,007492671 * \text{variable 10} + 8,65369E-06 * \text{variable 10} * \text{variable 10} + 0,23222716 * \text{variable 11} - 0,006951655 * \text{variable 11} * \text{variable 11} - 0,073850191 * \text{variable 12} + 0,001124082 * \text{variable 12} * \text{variable 12} + 2,88445E-05 * \text{variable 12} * \text{variable 12} * \text{variable 12} + 0,020974682 * \text{variable 13} - 0,001555684 * \text{variable 13} * \text{variable 13} + 0,064258442 * \text{variable 14} - 0,000208666 * \text{variable 14} * \text{variable 14} - 0,439032703 * \text{variable 15} + 0,064866606 * \text{variable 15} * \text{variable 15} + 5,67869E-05 * \text{variable 16} - 1,15087E-09 * \text{variable 16} * \text{variable 16} - 0,043785154 * \text{variable 17} + 6,01674E-05 * \text{variable 17} * \text{variable 17} - 2,2989E-08 * \text{variable 17} * \text{variable 17} * \text{variable 17} - 0,035837307 * \text{variable 18} + 0,000195508 * \text{variable 18} * \text{variable 18} + 1,747437912 * \text{variable 19} - 0,30324001 * \text{variable 19} * \text{variable 19} + 3,652306243 * \text{variable 20} - 1,722577314 * \text{variable 20} * \text{variable 20} - 0,069675 * \text{variable 21} + 0,003134 * \text{variable 21} * \text{variable 21} - 0,054227857 * \text{variable 22} + 0,026799499 * \text{variable 23} - 0,000456787 * \text{variable 23} * \text{variable 23} - 1,12341E-05 * \text{variable 23} * \text{variable 23} * \text{variable 23} - 0,373490667 * \text{variable 24} - 0,006961823 * \text{variable 24} * \text{variable 24} + 0,000774153 * \text{variable 25} + 0,238619449 * \text{variable 26} -$$

ES 2 655 795 T3

$0,006139105 * \text{variable } 26 * \text{variable } 26 + 8,53488E-05 * \text{variable } 27 + 0,016262 * \text{variable } 28 + 1,579488608 * \text{variable } 29,$

en donde

la variable 1 se define por la edad del paciente en años,

5 la variable 2 se define como igual a 1 si el sexo del paciente es femenino e igual a 0 si el sexo del paciente es masculino,

la variable 3 se define como igual a 2 si el paciente usa una estatina y es igual a 1 si el paciente no usa una estatina,

la variable 4 se define como el índice de masa corporal del paciente en kg/m^2

10 la variable 5 se define por el valor de concentración sérica o plasmática del paciente de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en mg/dl,

la variable 6 se define por el valor de la concentración de hemoglobina en sangre del paciente en g/dl,

la variable 7 se define por el valor del suero sanguíneo del paciente o la concentración plasmática de hemoglobina glicosilada en porcentaje (%),

15 la variable 8 se define por el valor del suero sanguíneo del paciente o la concentración plasmática de fosfato en mg/dl,

la variable 9 se define por el valor de la actividad sérica o plasmática del paciente de fosfatasa alcalina en U/L,

la variable 10 se define mediante el valor de la actividad de creatina quinasa del paciente en suero o plasma en U/L,

la variable 11 se define por el valor de la concentración sanguínea del paciente de glóbulos blancos (leucocitos) en 1000/ μl ,

20 la variable 12 se define por el valor de la actividad de la aspartato aminotransferasa (ASAT) del paciente sérica o plasmática en U/L,

la variable 13 se define por el valor de la actividad sérica o plasmática del paciente de la alanina aminotransferasa (ALAT) en U/L,

25 la variable 14 se define por el valor de la concentración en sangre, plasmática o sérica del paciente de glucosa en mg/dl,

la variable 15 se define por el valor del potasio sérico o plasmático del paciente en mmol/l,

la variable 16 se define por el valor de la concentración plasmática o sérica del paciente del péptido natriurético pro tipo B N-terminal en pg/ml,

30 la variable 17 se define por el valor de la concentración sérica o plasmática del paciente de fosfolipasa A2 asociada a las lipoproteínas en U/L,

la variable 18 se define por el valor de la concentración sérica o plasmática del paciente de proteína C reactiva en mg/L,

la variable 19 se define por el valor de la concentración plasmática o sérica del paciente de troponina T en ng/mL,

la variable 20 se define por el valor de concentración plasmática o sérica de homoarginina en micromol/L,

35 la variable 21 se define por el valor de la concentración plasmática o sérica del paciente de osteoprotegerina en picomoles/L,

la variable 22 se define por el valor de la concentración de fetuina plasmática o sérica del paciente en ng/ml,

la variable 23 se define por el valor de la concentración plasmática o sérica del paciente de vitamina D en ng/ml,

40 la variable 24 se define por el valor de la concentración de transtiretina plasmática o sérica del paciente en micromol/L,

la variable 25 se define por el valor de la concentración plasmática o sérica de aldosterona en el paciente en pg/mL,

la variable 26 se define por el valor de la concentración plasmática o sérica del paciente de cortisol en microgramos/dL,

la variable 27 se define por el valor de la concentración plasmática o sérica del paciente de coceptina (carboxi-terminal-pro arginina vasopresina) en pmol/L,

la variable 28 se define por el valor de la concentración plasmática o sérica del paciente de la supresión soluble de tumorigenicidad 2 (sST2) en ng/mL,

- 5 la variable 29 se define por el valor de la concentración plasmática o sérica del paciente de albúmina carbamílada en porcentaje (%),

en donde todos los valores numéricos se calculan por desviación estándar, preferiblemente en donde los valores numéricos se definen con una desviación del 50%, preferiblemente del 20%, más preferiblemente del 10% y más preferiblemente del 5%.

- 10 En otra realización preferida, la invención proporciona un método en el que la correlación de un subconjunto de parámetros biológicos proporciona una puntuación de riesgo indicativa del riesgo de mortalidad del paciente dentro de los próximos cinco años, en donde los parámetros biológicos se seleccionan del grupo que consiste en

la edad del paciente,

el sexo del paciente,

- 15 el índice de masa corporal del paciente,

el uso de una estatina por parte del paciente,

al menos un indicador del transporte de oxígeno en la sangre,

al menos un indicador de la homeostasis de calcio-fosfato,

al menos un indicador de homeostasis de electrolitos,

- 20 al menos un indicador del metabolismo óseo,

al menos un indicador de la función inmune,

al menos un indicador del metabolismo del músculo esquelético,

al menos un indicador del metabolismo lipídico,

al menos un indicador del metabolismo de los carbohidratos,

- 25 al menos un indicador de la regulación hormonal de la presión arterial,

al menos un indicador de la inflamación vascular,

al menos un indicador del rendimiento del miocardio,

al menos un indicador de la integridad miocárdica,

al menos un indicador de la muerte súbita cardíaca,

- 30 al menos un indicador de la función renal, y

al menos un indicador de la función hepática,

en donde

el al menos un indicador del metabolismo lipídico se define por la concentración sanguínea de colesterol LDL del paciente,

- 35 el al menos un indicador del transporte de oxígeno se define por la concentración sanguínea de hemoglobina del paciente,

el al menos un indicador del metabolismo de carbohidratos se define por la concentración sanguínea del paciente de hemoglobina glucosilada o glucosa sanguínea, sérica o plasmática,

- 40 el al menos un indicador de la homeostasis de calcio-fosfato se define por la concentración sanguínea de fosfato del paciente,

- el al menos un indicador del metabolismo óseo se define por la concentración sanguínea de fosfatasa alcalina del paciente y/o por la concentración de osteoprotegerina en sangre del paciente y/o por la concentración en sangre del paciente de vitamina D,
- 5 el al menos un indicador del metabolismo del músculo esquelético se define por la concentración sanguínea del paciente o la actividad de la creatina quinasa,
- el al menos un indicador de la función inmune se define por la concentración sanguínea del paciente de glóbulos blancos y/o cortisol y/o supresión soluble de Tumorigenicidad 2 (sST2),
- el al menos un indicador de la función hepática se define por las concentraciones sanguíneas del paciente o las actividades de alanina aminotransferasa (ALAT) y/o aspartato aminotransferasa (ASAT) y/o fetuina y/o transtiretina,
- 10 el al menos un indicador de la homeostasis electrolítica se define por la concentración sanguínea de potasio del paciente,
- el al menos un indicador de la función del miocardio se define por la concentración sanguínea del paciente de un péptido natriurético,
- 15 el al menos un indicador de la inflamación vascular se define por la concentración o actividad sanguínea del paciente de fosfolipasa A2 asociada a lipoproteínas,
- el al menos un indicador de la muerte súbita cardíaca se define por la concentración sanguínea de homoarginina del paciente,
- el al menos un indicador de la integridad del miocardio se define por la concentración sanguínea de troponina T o troponina I del paciente,
- 20 el al menos un indicador de la regulación de la presión arterial hormonal se define por la concentración sanguínea del paciente de aldosterona y/o de coceptina,
- el al menos un indicador de la función renal se define por la concentración sanguínea del paciente de albúmina carbamílada, en donde
- 25 la puntuación de riesgo es una puntuación de riesgo ponderado Y_4 indicativa del riesgo de mortalidad en el paciente en los próximos cinco años, y en el que los parámetros biológicos se establecen en correlación mediante el uso de la siguiente fórmula, proporcionando así la puntuación de riesgo ponderado Y_4 :
- $Y_4 = x1 * \text{variable } 1 + x2 * \text{variable } 2 + x3 * \text{variable } 3 + x4 * \text{variable } 4 + x5 * \text{variable } 4 * \text{variable } 4 + x6 * \text{variable } 5 + x7 * \text{variable } 5 * \text{variable } 5 + x8 * \text{variable } 6 + x9 * \text{variable } 7 + x10 * \text{variable } 7 * \text{variable } 7 + x11 * \text{variable } 8 + x12 * \text{variable } 9 + x13 * \text{variable } 9 * \text{variable } 9 + x14 * \text{variable } 9 * \text{variable } 9 * \text{variable } 9 + x15 * \text{variable } 10 + x16 * \text{variable } 10 * \text{variable } 10 + x17 * \text{variable } 11 + x18 * \text{variable } 11 * \text{variable } 11 + x19 * \text{variable } 12 + x20 * \text{variable } 12 * \text{variable } 12 + x21 * \text{variable } 12 * \text{variable } 12 * \text{variable } 12 + x22 * \text{variable } 13 + x23 * \text{variable } 13 * \text{variable } 13 + x24 * \text{variable } 14 + x25 * \text{variable } 14 * \text{variable } 14 + x26 * \text{variable } 15 + x27 * \text{variable } 15 * \text{variable } 15 + x28 * \text{variable } 16 + x29 * \text{variable } 16 * \text{variable } 16 + x30 * \text{variable } 17 + x31 * \text{variable } 17 * \text{variable } 17 + x32 * \text{variable } 17 * \text{variable } 17 * \text{variable } 17 + x33 * \text{variable } 18 + x34 * \text{variable } 18 * \text{variable } 18 + x35 * \text{variable } 19 + x36 * \text{variable } 19 * \text{variable } 19 + x37 * \text{variable } 20 + x38 * \text{variable } 20 * \text{variable } 20 + x39 * \text{variable } 21 + x40 * \text{variable } 21 * \text{variable } 21 + x41 * \text{variable } 22 + x42 * \text{variable } 23 + x43 * \text{variable } 23 * \text{variable } 23 + x44 * \text{variable } 23 * \text{variable } 23 * \text{variable } 23 + x45 * \text{variable } 24 + x46 * \text{variable } 24 * \text{variable } 24 + x47 * \text{variable } 25 + x48 * \text{variable } 26 + x49 * \text{variable } 26 * \text{variable } 26 + x50 * \text{variable } 27 + x51 * \text{variable } 28 + x52 * \text{variable } 29,$
- 30 en donde
- 40 la variable 1 se define según la edad del paciente en años,
- la variable 2 se define como igual a 1 si el sexo del paciente es femenino e igual a 0 si el sexo del paciente es masculino,
- la variable 3 se define como igual a 2 si el paciente usa una estatina y es igual a 1 si el paciente no usa una estatina,
- la variable 4 se define como el índice de masa corporal del paciente en kg/m^2 ,
- 45 la variable 5 se define por el valor de la concentración plasmática o en suero en el paciente del colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL) en mg/dl,
- la variable 6 se define por el valor de la concentración de hemoglobina en sangre del paciente en g/dl,
- la variable 7 se define por el valor de la concentración en sangre, sérica o plasmática del paciente de hemoglobina glucosilada en porcentaje (%),

ES 2 655 795 T3

- la variable 8 se define por el valor de la concentración sanguínea, en suero o plasmática del paciente de fosfato en mg/dl,
- la variable 9 se define por el valor de la actividad en suero o en plasma del paciente de la alcalina fosfatasa en U/L,
- la variable 10 se define por el valor de la actividad sérica o plasmática del paciente de la creatina quinasa en U/L,
- 5 la variable 11 se define por el valor de la concentración sanguínea del paciente de glóbulos blancos (leucocitos) en 1000/ μ L,
- la variable 12 se define por el valor de la actividad sérica o plasmática del paciente de la aspartato aminotransferasa (ASAT) en U/L,
- 10 la variable 13 se define por el valor de la actividad sérica o plasmática del paciente de la alanina aminotransferasa (ALAT) en U/L,
- la variable 14 se define por el valor de la concentración sanguínea, plasmática o sérica de glucosa en mg/dl,
- la variable 15 se define mediante el valor del potasio plasmático o sérico del paciente en mmol/l,
- la variable 16 se define por el valor de la concentración plasmática o sérica del paciente del péptido natriurético pro tipo B N-terminal en pg/ml,
- 15 la variable 17 se define por el valor de la concentración plasmática o sérica del paciente de fosfolipasa A2 asociada a lipoproteínas en U/L,
- la variable 18 se define por el valor de la concentración plasmática o sérica del paciente de proteína C reactiva en mg/l,
- la variable 19 se define por el valor de la concentración del paciente en plasma o sérica de troponina T en ng/ml,
- 20 la variable 20 se define por el valor de la concentración plasmática o sérica en el paciente de homoarginina en micromol/L,
- la variable 21 se define por el valor de la concentración plasmática o sérica de osteoprotegerina en el paciente en pmol/L,
- la variable 22 se define por el valor de la concentración de fetuina en plasma o suero en el paciente en ng/mL,
- 25 la variable 23 se define por el valor de la concentración de vitamina D plasmática o sérica del paciente en ng/ml,
- la variable 24 se define por el valor de la concentración de transtirretina en plasma o suero del paciente en micromol/L,
- la variable 25 se define por el valor de la concentración plasmática o sérica de aldosterona en el paciente en pg/ml,
- la variable 26 se define por el valor de la concentración plasmática o sérica de cortisol en microgramos/dL,
- 30 la variable 27 se define por el valor de la concentración plasmática o sérica del paciente de copeptina (carboxi-terminal-pro arginina vasopresina) en pmol/L,
- la variable 28 se define por el valor de la concentración plasmática o sérica del paciente de supresión soluble de Tumorigenicidad 2 (sST2) en ng/mL,
- 35 la variable 29 se define por el valor de la concentración plasmática o sérica del paciente de albúmina carbamilada en porcentaje,
- en donde todos los valores numéricos se calculan por desviación estándar, preferiblemente en donde los valores numéricos se definen con una desviación del 50%, preferiblemente del 20%, más preferiblemente del 10%, y lo más preferiblemente del 5%, y
- en el que los coeficientes de la ecuación de riesgo se definen como
- 40 $x_1 = 0,047702681;$
- $x_2 = -0,385079479;$
- $x_3 = -0,170679763;$
- $x_4 = -0,19424517;$

ES 2 655 795 T3

x5 = 0,003364687;
x6 = 0,038836794;
x7 = -0,000144754;
x8 = -0,106157347;
5 x9 = 0,286153578;
x10 = -0,012747406;
x11 = 0,085284785;
x12 = -0,001889941;
x13 = 2,72969E-05;
10 x14 = -2,22659E-08;
x15 = -0,004498075;
x16 = 1,69671E-06;
x17 = -0,099378831;
x18 = 0,006740262;
15 x19 = -0,096168983;
x20 = 0,003300182;
x21 = -1,37846E-05;
x22 = 0,021377942;
x23 = -0,000652653;
20 x24 = 0,008605366;
x25 = -2,35966E-05;
x26 = -0,965745662;
x27 = 0,089391895;
x28 = 2,73536E-06;
25 x29 = 3,81425E-11;
x30 = -0,005449139;
x31 = 6,77085E-06;
x32 = -1,35998E-09;
x33 = 0,013156362;
30 x34 = -0,000156612;
x35 = 1,073159193;
x36 = 0,080792566;
x37 = 0,018852403;
x38 = -0,003042769;
35 x39 = -0,068736703;
x40 = 0,003368983;
x41 = -0,011378031;

x42 = -0,073762152;

x43 = 0,00204079;

x44 = -1,29568E-05;

x45 = -0,272897733;

5 x46 = 0,019087226;

x47 = 0,00048282;

x48 = 0,039697765;

x49 = -0,000875904;

x50 = 0,000956853;

10 x51 = 0,010142565;

x52 = 0,101680363.

En otra realización preferida, la invención proporciona un método para determinar el riesgo de mortalidad en pacientes de diálisis, en el que la correlación de un subconjunto de parámetros biológicos proporciona una puntuación de riesgo indicativa del riesgo de mortalidad del paciente durante el próximo año, en donde los parámetros biológicos se seleccionan del grupo que consiste en:

- 15 la edad del paciente,
 el sexo del paciente,
 el índice de masa corporal del paciente,
 el uso de una estatina por parte del paciente,
 20 al menos un indicador del transporte de oxígeno en la sangre,
 al menos un indicador de la homeostasis de calcio-fosfato,
 al menos un indicador de la homeostasis electrolítica,
 al menos un indicador del metabolismo óseo,
 al menos un indicador de la función inmune,
 25 al menos un indicador del metabolismo del músculo esquelético,
 al menos un indicador del metabolismo lipídico,
 al menos un indicador del metabolismo de los carbohidratos,
 al menos un indicador de la inflamación vascular,
 al menos un indicador del rendimiento del miocardio,
 30 al menos un indicador de la integridad del miocardio,
 al menos un indicador de la muerte cardíaca súbita,
 al menos un indicador de la función renal,
 al menos un indicador de la función hepática,

en donde

- 35 el al menos un indicador del metabolismo lipídico o de la lipoproteína se define por la concentración sanguínea de colesterol LDL del paciente,
 el al menos un indicador del transporte de oxígeno se define por la concentración sanguínea de hemoglobina del paciente,

el al menos un indicador del metabolismo de carbohidratos se define por la concentración sanguínea del paciente de hemoglobina glicosilada o glucosa en sangre, suero o plasma,

el al menos un indicador de la homeostasis de calcio-fosfato se define por la concentración sanguínea de fosfato del paciente,

- 5 el al menos un indicador del metabolismo óseo se define por la concentración sanguínea de fosfatasa alcalina del paciente y/o por la concentración de vitamina D en la sangre del paciente,

el al menos un indicador del metabolismo del músculo esquelético se define por la concentración o actividad de creatina cinasa en sangre del paciente,

- 10 el al menos un indicador de la función inmune se define por la concentración sanguínea de glóbulos blancos del paciente y/o la supresión soluble de tumorigenicidad 2 (sST2),

el al menos un indicador de la función hepática se define por las concentraciones sanguíneas del paciente o las actividades de alanina aminotransferasa (ALAT) y/o aspartato aminotransferasa (ASAT) y/o fetuina y/o transtirretina,

el al menos un indicador de la homeostasis electrolítica se define por la concentración sanguínea de potasio del paciente,

- 15 el al menos un indicador de la función del miocardio se define por la concentración sanguínea del paciente de un péptido natriurético,

el al menos un indicador de inflamación vascular se define por la concentración sanguínea o la actividad de la fosfolipasa A2 asociada a la lipoproteína,

- 20 el al menos un indicador de la muerte súbita cardíaca es definido por la concentración de homoarginina en sangre del paciente,

el al menos un indicador de la integridad del miocardio se define por la concentración sanguínea del paciente de troponina T o troponina I,

el al menos un indicador de la función renal se define por la concentración sanguínea del paciente de albúmina carbamílada, en el que

- 25 el método proporciona una puntuación de riesgo ponderada Y_5 indicativa del riesgo de mortalidad del paciente durante el próximo año, y en el que los parámetros biológicos se establecen en correlación utilizando la siguiente fórmula, proporcionando así la puntuación de riesgo ponderado Y_5 :

$$Y_5 = x1 * \text{variable 1} + x2 * \text{variable 2} + x3 * \text{variable 3} + x4 * \text{variable 4} + x5 * \text{variable 4} * \text{variable 4} + x6 * \text{variable 5} + x7 * \text{variable 5} * \text{variable 5} + x8 * \text{variable 6} + x9 * \text{variable 7} + x10 * \text{variable 7} * \text{variable 7} + x11 * \text{variable 8} + x12 * \text{variable 9} + x13 * \text{variable 9} * \text{variable 9} + x14 * \text{variable 9} * \text{variable 9} * \text{variable 9} + x15 * \text{variable 10} + x16 * \text{variable 10} * \text{variable 10} + x17 * \text{variable 11} + x18 * \text{variable 11} * \text{variable 11} + x19 * \text{variable 12} + x20 * \text{variable 12} * \text{variable 12} + x21 * \text{variable 12} * \text{variable 12} * \text{variable 12} + x22 * \text{variable 13} + x23 * \text{variable 13} * \text{variable 13} + x24 * \text{variable 14} + x25 * \text{variable 14} * \text{variable 14} + x26 * \text{variable 15} + x27 * \text{variable 15} * \text{variable 15} + x28 * \text{variable 16} + x29 * \text{variable 16} * \text{variable 16} + x30 * \text{variable 17} + x31 * \text{variable 17} * \text{variable 17} + x32 * \text{variable 17} * \text{variable 17} * \text{variable 17} + x33 * \text{variable 18} + x34 * \text{variable 18} * \text{variable 18} + x35 * \text{variable 19} + x36 * \text{variable 19} * \text{variable 19} + x37 * \text{variable 20} + x38 * \text{variable 20} * \text{variable 20} + x39 * \text{variable 21} + x40 * \text{variable 22} + x41 * \text{variable 22} * \text{variable 22} + x42 * \text{variable 22} * \text{variable 22} * \text{variable 22} + x43 * \text{variable 23} + x44 * \text{variable 23} * \text{variable 23} + x45 * \text{variable 24} + x46 * \text{variable 25},$$

en donde

- 40 la variable 1 se define por la edad del paciente en años,

la variable 2 se define como igual a 1 si el sexo del paciente es femenino y es igual a 0 si el sexo del paciente es masculino,

la variable 3 se define como igual a 2 si el paciente usa una estatina y como igual a 1 si el paciente no usa una estatina,

- 45 la variable 4 se define como el índice de masa corporal del paciente en kg/m^2 ,

la variable 5 se define por el valor de la concentración sérica o plasmática del paciente de colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL) en mg/dl,

la variable 6 se define por el valor de la concentración de hemoglobina en sangre del paciente en g/dl,

- la variable 7 se define por el valor de la concentración sanguínea, en suero o plasmática del paciente de hemoglobina glicosilada en porcentaje,
- la variable 8 se define por el valor de la concentración sanguínea, en suero o plasmática del paciente del fosfato en mg/dl,
- 5 la variable 9 se define por el valor de la actividad sérica o plasmática del paciente de la fosfatasa alcalina en U/L,
- la variable 10 se define por el valor de la actividad sérica o plasmática del paciente de la creatina quinasa en U/L,
- la variable 11 se define por el valor de la concentración sanguínea del paciente de glóbulos blancos (leucocitos) en 1000/ μ L,
- 10 la variable 12 se define por el valor de la actividad en suero o plasma del paciente de la aspartato aminotransferasa (ASAT) en U/L,
- la variable 13 se define por el valor de la actividad sérica o plasmática del paciente de la alanina aminotransferasa (ALAT) en U/L,
- la variable 14 se define por el valor de la concentración en sangre, plasma o sérica de glucosa en mg/dl,
- la variable 15 se define por el valor del potasio plasmático o sérico del paciente en mmol/l,
- 15 la variable 16 se define por el valor de la concentración plasmática o sérica del paciente del péptido natriurético N-terminal pro B- tipo en pg/mL,
- la variable 17 se define por el valor de la concentración plasmática o sérica del paciente de fosfolipasa A2 asociada a lipoproteínas en U/L,
- 20 la variable 18 se define por el valor de la concentración en plasma o sérica del paciente de proteína C reactiva en mg/L,
- la variable 19 se define por el valor de la concentración plasmática o sérica del paciente de troponina T en ng/mL,
- la variable 20 se define por el valor de la concentración plasmática o sérica del paciente de homoarginina en micromol/L,
- la variable 21 se define por el valor de la concentración de fetuina plasmática o sérica del paciente en ng/ml,
- 25 la variable 22 se define por el valor de la concentración plasmática o sérica del paciente de vitamina D en ng/ml,
- la variable 23 se define por el valor de la concentración de transtiretina plasmática o sérica del paciente en micromol/L,
- la variable 24 se define por el valor de la concentración plasmática o sérica del paciente de supresión soluble de Tumorigenicidad 2 (sST2) en ng/ml,
- 30 la variable 25 se define por el valor de la concentración plasmática o sérica del paciente de albúmina carbamilada en porcentaje,
- en donde todos los valores numéricos se calculan por desviación estándar, preferiblemente en donde los valores numéricos se definen con una desviación del 50%, preferiblemente del 20%, más preferiblemente del 10%, y lo más preferiblemente del 5%, y
- 35 en el que los coeficientes de la ecuación de riesgo se definen como
- $x_1 = 0,053386018;$
- $x_2 = -0,507359962;$
- $x_3 = -0,159672995;$
- $x_4 = -0,077278203;$
- 40 $x_5 = 0,001675282;$
- $x_6 = 0,035553017;$
- $x_7 = -0,000122901;$
- $x_8 = -0,139558759;$

x9 = 0,63289541;
x10 = -0,040388869;
x11 = 0,161839595;
x12 = -0,002408882;
5 x13 = 4,3439E-05;
x14 = -3,73529E-08;
x15 = -0,009348889;
x16 = 1,00102E-05;
x17 = 0,259087904;
10 x18 = -0,010106474;
x19 = -0,090758507;
x20 = 0,002770596;
x21 = -3,26291E-06;
x22 = 0,026311865;
15 x23 = -0,00170523;
x24 = 0,057829917;
x25 = -0,000190269;
x26 = -0,278450291;
x27 = 0,050511166;
20 x28 = 5,86621E-05;
x29 = -1,08488E-09;
x30 = -0,041792948;
x31 = 5,7281E-05;
x32 = -2,18132E-08;
25 x33 = -0,033933381;
x34 = 0,000184845;
x35 = 1,971444416;
x36 = -0,401763801;
x37 = 3,417807829;
30 x38 = -1,60701075;
x39 = -0,048572426;
x40 = -0,001714864;
x41 = 0,000628046;
x42 = 1,71234E-07;
35 x43 = -0,422328754;
x44 = -0,002316355;
x45 = 0,016454073.

x46 =1,597285182.

La invención también describe un método para determinar el riesgo de mortalidad en pacientes de diálisis, en donde la correlación de un subconjunto de parámetros biológicos proporciona una puntuación de riesgo indicativa del riesgo de mortalidad del paciente dentro del próximo año, en el que los parámetros biológicos se seleccionan del grupo que consiste en

- 5
- la edad del paciente,
 - el sexo del paciente,
 - el índice de masa corporal del paciente,
 - el uso de una estatina por parte del paciente,
 - 10 al menos un indicador del transporte de oxígeno en la sangre,
 - al menos un indicador de la homeostasis de calcio y fosfato,
 - al menos un indicador de la homeostasis de electrolitos,
 - al menos un indicador del metabolismo óseo,
 - al menos un indicador de la función inmune,
 - 15 al menos un indicador del metabolismo del músculo esquelético,
 - al menos un indicador del metabolismo lipídico,
 - al menos un indicador del metabolismo de los hidratos de carbono,
 - al menos un indicador de la inflamación vascular,
 - al menos un indicador del rendimiento del miocardio,
 - 20 al menos un indicador de la integridad del miocardio,
 - al menos un indicador de la muerte cardíaca súbita,
 - al menos un indicador de la función hepática,

en donde

- 25 el al menos un indicador del metabolismo lipídico o de lipoproteínas se define por la concentración sanguínea de colesterol LDL del paciente,
- el al menos un indicador del transporte de oxígeno se define por la concentración sanguínea en el paciente de hemoglobina,
- el al menos un indicador del metabolismo de los carbohidratos se define por la concentración sanguínea del paciente de hemoglobina glicosilada o glucosa sanguínea, sérica o plasmática,
- 30 el al menos un indicador de la homeostasis del calcio-fosfato se define por la concentración sanguínea de fosfato del paciente,
- el al menos un indicador del metabolismo óseo se define por la concentración sanguínea de fosfatasa alcalina en el paciente y/o por la concentración sanguínea de vitamina D en el paciente,
- 35 el al menos un indicador del metabolismo del músculo esquelético se define por la concentración en sangre en el paciente o la actividad de creatina quinasa,
- el al menos un indicador de la función inmune se define por la concentración sanguínea de glóbulos blancos en el paciente,
- el al menos un indicador de la función hepática se define por las concentraciones sanguíneas del paciente o las actividades de alanina aminotransferasa (ALAT) y/o aspartato aminotransferasa (ASAT) y/o fetuina y/o transtirretina,
- 40 el al menos un indicador de homeostasis electrolítica se define por la concentración sanguínea de potasio en el paciente,

el al menos un indicador de la función del miocardio se define por la concentración sanguínea del paciente de un péptido natriurético,

el al menos un indicador de la inflamación vascular se define por la concentración o actividad sanguínea del paciente de fosfolipasa A2 asociada a lipoproteínas,

- 5 el al menos un indicador de muerte súbita cardíaca se define por la concentración sanguínea de homoarginina en el paciente;

el al menos un indicador de integridad miocárdica se define por la concentración sanguínea de troponina T del paciente o troponina I.

- 10 El método describe una puntuación de riesgo ponderado Y_7 indicativa del riesgo de mortalidad del paciente dentro del próximo año, y en el que los parámetros biológicos se establecen en correlación mediante el uso de la siguiente fórmula, proporcionando así la puntuación de riesgo ponderado Y_7 :

$$Y_7 = x_1 * \text{variable 1} + x_2 * \text{variable 2} + x_3 * \text{variable 3} + x_4 * \text{variable 4} + x_5 * \text{variable 4} * \text{variable 4} + x_6 * \text{variable 5} + x_7 * \text{variable 5} * \text{variable 5} + x_8 * \text{variable 6} + x_9 * \text{variable 7} + x_{10} * \text{variable 7} * \text{variable 7} + x_{11} * \text{variable 8} + x_{12} * \text{variable 9} + x_{13} * \text{variable 9} * \text{variable 9} + x_{14} * \text{variable 9} * \text{variable 9} * \text{variable 9} + x_{15} * \text{variable 10} + x_{16} * \text{variable 10} * \text{variable 10} + x_{17} * \text{variable 11} + x_{18} * \text{variable 11} * \text{variable 11} + x_{19} * \text{variable 12} + x_{20} * \text{variable 12} * \text{variable 12} + x_{21} * \text{variable 12} * \text{variable 12} * \text{variable 12} + x_{22} * \text{variable 13} + x_{23} * \text{variable 13} * \text{variable 13} + x_{24} * \text{variable 14} + x_{25} * \text{variable 14} * \text{variable 14} + x_{26} * \text{variable 15} + x_{27} * \text{variable 15} * \text{variable 15} + x_{28} * \text{variable 16} + x_{29} * \text{variable 16} * \text{variable 16} + x_{30} * \text{variable 17} + x_{31} * \text{variable 17} * \text{variable 17} + x_{32} * \text{variable 17} * \text{variable 17} * \text{variable 17} + x_{33} * \text{variable 18} + x_{34} * \text{variable 18} * \text{variable 18} + x_{35} * \text{variable 19} + x_{36} * \text{variable 19} * \text{variable 19} + x_{37} * \text{variable 20} + x_{38} * \text{variable 20} * \text{variable 20} + x_{39} * \text{variable 21} + x_{40} * \text{variable 22} + x_{41} * \text{variable 22} * \text{variable 22} + x_{42} * \text{variable 22} * \text{variable 22} * \text{variable 22} + x_{43} * \text{variable 23} + x_{44} * \text{variable 23} * \text{variable 23},$$

en donde

la variable 1 se define por la edad del paciente en años,

- 25 la variable 2 se define como igual a 1 si el sexo del paciente es femenino e igual a 0 si el sexo del paciente es masculino,

la variable 3 se define como igual a 2 si el paciente usa una estatina y es igual a 1 si el paciente no usa una estatina

la variable 4 se define como el índice de masa corporal del paciente en kg/m^2 ,

la variable 5 se define por el valor de la concentración sérica o plasmática del paciente del colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL) en mg/dl ,

- 30 la variable 6 se define por el valor de la concentración en sangre del paciente de hemoglobina en g/dl ,

la variable 7 se define por el valor de la concentración sanguínea, en suero o plasmática del paciente de hemoglobina glicosilada en porcentaje,

la variable 8 se define por el valor de la concentración en sanguínea, en suero o plasma del paciente de fosfato en mg/dL ,

- 35 la variable 9 se define por el valor de la actividad sérica o plasmática del paciente de fosfatasa alcalina en U/L,

la variable 10 se define por el valor de la actividad sérica o plasmática del paciente de la creatina quinasa en U/L,

la variable 11 se define por el valor de la concentración sanguínea del paciente de glóbulos blancos (leucocitos) en $1000/\mu\text{L}$,

- 40 la variable 12 se define por el valor de la actividad sérica o plasmática del paciente de la aspartato aminotransferasa (ASAT) en U/L,

la variable 13 se define por el valor de la actividad sérica o plasmática del paciente de alanina aminotransferasa (ALAT) en U/L,

la variable 14 se define por el valor de la concentración sanguínea, plasmática o sérica de glucosa en mg/dl del paciente,

- 45 la variable 15 se define por el valor del potasio plasmático o sérico del paciente en mmol/l ,

la variable 16 se define por el valor de la concentración plasmática o sérica del paciente del péptido natriurético pro tipo B N-terminal en pg/ml ,

ES 2 655 795 T3

la variable 17 se define por el valor de la concentración plasmática o sérica del paciente de fosfolipasa A2 asociada a lipoproteínas en U/L,

la variable 18 se define por el valor de la concentración plasmática o sérica del paciente de proteína C reactiva en mg/l,

5 la variable 19 se define por el valor de la concentración plasmática o sérica de troponina T del paciente en ng/ml,

la variable 20 se define por el valor de la concentración de homoarginina en plasma o suero del paciente en micromol/L,

la variable 21 se define por el valor de la concentración de fetuina plasmática o sérica del paciente en ng/ml,

la variable 22 se define por el valor de la concentración plasmática o sérica de vitamina D del paciente en ng/ml,

10 la variable 23 se define por el valor de la concentración plasmática o sérica de transtiretina en el paciente en micromol/L,

en donde todos los valores numéricos se calculan por desviación estándar, preferiblemente en donde los valores numéricos se definen con una desviación del 50%, preferiblemente del 20%, más preferiblemente del 10%, y lo más preferiblemente del 5%,

15 en donde los coeficientes de la ecuación de riesgo se definen como

$$x1 = 0,059816768;$$

$$x2 = -0,632527694;$$

$$x3 = -0,133931049;$$

$$x4 = -0,139784069;$$

20 $x5 = 0,002552879;$

$$x6 = 0,027086755;$$

$$x7 = -8,74329E-05;$$

$$x8 = -0,1647803;$$

$$x9 = 0,542220121;$$

25 $x10 = -0,032822594;$

$$x11 = 0,229002018;$$

$$x12 = -0,006658052;$$

$$x13 = 5,58519E-05;$$

$$x14 = -4,5851E-08;$$

30 $x15 = -0,008655943;$

$$x16 = 8,96476E-06;$$

$$x17 = 0,154419666;$$

$$x18 = -0,002701144;$$

$$x19 = -0,203651576;$$

35 $x20 = 0,009147857;$

$$x21 = -0,000105614;$$

$$x22 = 0,021640305;$$

$$x23 = -0,001657076;$$

$$x24 = 0,063288523;$$

- x25 = -0,000207161;
- x26 = -0,457789633;
- x27 = 0,054176218;
- x28 = 7,17406E-05;
- 5 x29 = -1,16875E-09;
- x30 = -0,034845209;
- x31 = 4,73402E-05;
- x32 = -1,7833E-08;
- x33 = -0,027169189;
- 10 x34 = 0,000137061;
- x35 = 1,370859193;
- x36 = -0,249497496;
- x37 = 3,264453064;
- x38 = -1,478672641;
- 15 x39 = -0,050488015;
- x40 = -0,026982388;
- x41 = 0.001430112;
- x42 = -8,79861E-06;
- x43 = -0,30275296
- 20 x44 = -0,012001712.

La invención también describe un método para determinar el riesgo de mortalidad en pacientes de diálisis, en donde la correlación de un subconjunto de parámetros biológicos proporciona una puntuación de riesgo indicativa del riesgo de mortalidad del paciente dentro de los próximos cinco años, en el que los parámetros biológicos se seleccionan del grupo que consiste en

- 25 la edad del paciente,
- el sexo del paciente,
- el índice de masa corporal del paciente,
- el uso de una estatina por parte del paciente,
- al menos un indicador del transporte de oxígeno en la sangre,
- 30 al menos un indicador de la homeostasis de fosfato-calcio,
- al menos un indicador de la homeostasis electrolítica,
- al menos un indicador del metabolismo óseo,
- al menos un indicador de la función inmune,
- al menos un indicador del metabolismo del músculo esquelético,
- 35 al menos un indicador del metabolismo lipídico,
- al menos un indicador del metabolismo de los carbohidratos,
- al menos un indicador de la inflamación vascular,
- al menos un indicador del rendimiento del miocardio,

al menos un indicador de la integridad del miocardio,

al menos un indicador de la muerte súbita cardíaca,

al menos un indicador de la función hepática,

en donde

- 5 el al menos un indicador del metabolismo de lípidos o lipoproteínas se define por la concentración sanguínea de colesterol LDL del paciente,
- el al menos un indicador del transporte de oxígeno se define por la concentración sanguínea de hemoglobina del paciente,
- 10 el al menos un indicador del metabolismo de carbohidratos se define por la concentración sanguínea del paciente de hemoglobina glucosilada o glucosa sanguínea, sérica o plasmática,
- el al menos un indicador de la homeostasis del calcio-fosfato se define por la concentración sanguínea de fosfato del paciente;
- el al menos un indicador del metabolismo óseo se define por la concentración sanguínea del paciente de la fosfatasa alcalina y/o la concentración sanguínea de vitamina D del paciente,
- 15 el al menos un indicador del metabolismo del músculo esquelético se define por la concentración o la actividad sanguínea de la creatina quinasa del paciente,
- el al menos un indicador de la función inmune se define como la concentración sanguínea del paciente de glóbulos blancos,
- 20 el al menos un indicador de la función hepática se define por las concentraciones en sangre del paciente o actividades de alanina aminotransferasa (ALAT) y/o aspartato aminotransferasa (ASAT) y/o fetuina y/o transtirretina,
- el al menos un indicador de la homeostasis electrolítica se define por la concentración sanguínea de potasio del paciente,
- el al menos un indicador de la función del miocardio se define por la concentración sanguínea del paciente de un péptido natriurético,
- 25 el al menos un indicador de la inflamación vascular se define por la concentración sanguínea o la actividad de la fosfolipasa asociada a lipoproteína A2,
- el al menos un indicador de la muerte súbita cardíaca se define por la concentración sanguínea de homoarginina del paciente;
- 30 el al menos un indicador de la integridad del miocardio se define por la concentración sanguínea del paciente de troponina T o troponina I.

Además, los métodos describen una puntuación de riesgo ponderado Y_8 indicativa del riesgo de mortalidad del paciente en los próximos cinco años, y en el que los parámetros biológicos se establecen en correlación mediante el uso de la siguiente fórmula, proporcionando así la puntuación de riesgo ponderado Y_8 :

$$Y_8 = x1 * \text{variable } 1 + x2 * \text{variable } 2 + x3 * \text{variable } 3 + x4 * \text{variable } 4 + x5 * \text{variable } 4 * \text{variable } 4 + x6 * \text{variable } 5 + x7 * \text{variable } 5 * \text{variable } 5 + x8 * \text{variable } 6 + x9 * \text{variable } 7 + x10 * \text{variable } 7 * \text{variable } 7 + x11 * \text{variable } 8 + x12 * \text{variable } 9 + x13 * \text{variable } 9 * \text{variable } 9 + x14 * \text{variable } 9 * \text{variable } 9 * \text{variable } 9 + x15 * \text{variable } 10 + x16 * \text{variable } 10 * \text{variable } 10 + x17 * \text{variable } 11 + x18 * \text{variable } 11 * \text{variable } 11 + x19 * \text{variable } 12 + x20 * \text{variable } 12 * \text{variable } 12 + x21 * \text{variable } 12 * \text{variable } 12 * \text{variable } 12 + x22 * \text{variable } 13 + x23 * \text{variable } 13 * \text{variable } 13 + x24 * \text{variable } 14 + x25 * \text{variable } 14 * \text{variable } 14 + x26 * \text{variable } 15 + x27 * \text{variable } 15 * \text{variable } 15 + x28 * \text{variable } 16 + x29 * \text{variable } 16 * \text{variable } 16 + x30 * \text{variable } 17 + x31 * \text{variable } 17 * \text{variable } 17 + x32 * \text{variable } 17 * \text{variable } 17 * \text{variable } 17 + x33 * \text{variable } 18 + x34 * \text{variable } 18 * \text{variable } 18 + x35 * \text{variable } 19 + x36 * \text{variable } 19 * \text{variable } 19 + x37 * \text{variable } 20 + x38 * \text{variable } 20 * \text{variable } 20 + x39 * \text{variable } 21 + x40 * \text{variable } 22 + x41 * \text{variable } 22 * \text{variable } 22 + x42 * \text{variable } 22 * \text{variable } 22 * \text{variable } 22 + x43 * \text{variable } 23 + x44 * \text{variable } 23 * \text{variable } 23,$$

en donde

- 45 la variable 1 se define por la edad del paciente en años,
- la variable 2 se define como igual a 1 si el sexo del paciente es femenino e igual a 0 si el sexo del paciente es masculino,
- la variable 3 se define como igual a 2 si el paciente usa una estatina y es igual a 1 si el paciente no usa una estatina,

ES 2 655 795 T3

la variable 4 se define como el índice de masa corporal del paciente en kg/m^2 ,

la variable 5 se define por el valor de la concentración sérica o plasmática del paciente de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en mg/dl,

la variable 6 se define por el valor de la concentración de hemoglobina en sangre del paciente en g/dl,

5 la variable 7 se define por el valor del suero sanguíneo del paciente o la concentración plasmática de hemoglobina glicosilada en porcentaje (%),

la variable 8 se define por el valor de la concentración en sangre, sérica o plasmática de fosfato en mg/dl del paciente,

la variable 9 se define por el valor de la actividad sérica o plasmática del paciente de fosfatasa alcalina en U/L,

10 la variable 10 se define por el valor de la actividad sérica o plasmática del paciente de la creatina quinasa en U/L,

la variable 11 se define por el valor de la concentración sanguínea del paciente de glóbulos blancos (leucocitos) en $1000/\mu\text{L}$,

la variable 12 se define por el valor de la actividad sérica o plasmática en el paciente de la aspartato aminotransferasa (ASAT) en U/L,

15 la variable 13 se define por el valor de la actividad sérica o plasmática del paciente de la alanina aminotransferasa (ALAT) en U/L,

la variable 14 se define por el valor de la concentración en sangre, plasma o suero de glucosa en mg/dl,

la variable 15 se define por el valor del potasio plasmático o sérico del paciente en mmol/l,

20 la variable 16 se define por el valor de la concentración plasmática o sérica del paciente del péptido natriurético pro tipo B N-terminal en pg/ml,

la variable 17 se define por el valor de la concentración plasmática o sérica del paciente de fosfolipasa A2 asociada a lipoproteínas en U/L,

la variable 18 se define por el valor de la concentración plasmática o sérica del paciente de proteína C reactiva en mg/L,

25 la variable 19 se define por el valor de la concentración plasmática o sérica en el paciente de troponina T en ng/mL,

la variable 20 se define por el valor de la concentración plasmática o sérica de homoarginina en micromol/L del paciente,

la variable 21 se define por el valor de la concentración de fetuina plasmática o sérica del paciente en ng/ml,

la variable 22 se define por el valor de la concentración plasmática o sérica en el paciente de vitamina D en ng/ml,

30 la variable 23 se define por el valor de la concentración en plasma o sérica del paciente de transtirretina en micromol/L,

en donde todos los valores numéricos se calculan por desviación estándar, preferiblemente en donde los valores numéricos se definen con una desviación del 50%, preferiblemente del 20%, más preferiblemente del 10% y lo más preferiblemente de 5 %, y

35 en donde los coeficientes de la ecuación de riesgo se definen como

$$x_1 = 0,050270753;$$

$$x_2 = -0,378570298;$$

$$x_3 = -0,135151028;$$

$$x_4 = -0,210697601;$$

40 $x_5 = 0,003507553;$

$$x_6 = 0,038348252;$$

$$x_7 = -0,000141365;$$

x8= -0,108313119;
x9= 0,317793404;
x10= -0,014460052;
x11= 0,103944446;
5 x12= -0,002678584;
x13= 2,94663E-05;
x14= -2,38424E-08;
x15= -0,004871771;
x16= 2,12393E-06;
10 x17= -0,11460716;
x18= 0,008205668;
x19= -0,12075659;
x20= 0,004877597;
x21= -4,04063E-05;
15 x22= 0,022114372;
x23= -0,000646295;
x24= 0,00857338;
x25= -2,28866E-05;
x26= -0,761087083;
20 x27= 0,072310134;
x28= 7,40384E-06;
x26= 1,84863E-11;
x30= -0,004237787;
x31= 4,82593E-06;
25 x32= -5,32771E-10;
x33= 0,017343072;
x34= -0,000185105;
x35= 1,387790954;
x36= -0,128579487;
30 x37= -0,09201455;
x38= 0,026258136;
x39= -0,011000311
x40= -0,088242445;
x41= 0,002549627;
35 x42= -1,84227E-05;
x43= -0,242739688;
x44= 0,015768939.

El riesgo del paciente de mortalidad por cualquier causa se proporciona al establecer el siguiente subconjunto de parámetros biológicos en correlación: edad, sexo, fosfatasa alcalina, creatina quinasa, homoarginina, albúmina carbamílada, transtiretina, fetuina, aldosterona, troponina T, péptido natriurético y proteína C reactiva (CRP).

5 El riesgo del paciente de mortalidad por cualquier causa se obtiene al establecer en correlación el siguiente subconjunto de parámetros biológicos: edad, sexo, fosfatasa alcalina, creatina quinasa, homoarginina, albúmina carbamílada, transtiretina, troponina T, NT-proBNP, proteína C-reativa (CRP), galectina 3 y sST2.

10 El riesgo del paciente de mortalidad por cualquier causa se obtiene al establecer en correlación el siguiente subconjunto de parámetros biológicos: edad, sexo, índice de masa corporal, colesterol LDL, hemoglobina, hemoglobina glicosilada 1c, fosfato, fosfatasa alcalina, concentración o actividad de creatina quinasa, glóbulos blanco, alanina aminotransferasa (ALAT), aspartato aminotransferasa (ASAT), suero, plasma o glucosa en sangre, potasio, péptido natriurético, preferiblemente NT-pro-BNP, actividad o concentración de fosfolipasa asociada a lipoproteínas, proteína C-reativa (CRP), troponina T o tropinina I, homoarginina, osteoprotegerina, fetuina, vitamina D, transtiretina, aldosterona, cortisol, supresión soluble de Tumorigenicidad 2 (sST2), coceptina (arginina casopresina carboxi-terminal-pro) y albúmina carbamílada.

15 El riesgo del paciente de mortalidad por cualquier causa se obtiene al establecer en correlación el siguiente subconjunto de parámetros biológicos: edad, sexo, índice de masa corporal, colesterol LDL, hemoglobina, hemoglobina glicosilada 1c, fosfato, fosfatasa alcalina, concentración o actividad de creatina quinasa, glóbulos blanco, alanina aminotransferasa (ALAT), aspartato aminotransferasa (ASAT), glucosa en suero, plasma o sangre, potasio, péptido natriurético, preferiblemente NT-pro-BNP, actividad o concentración de fosfolipasa asociada a lipoproteínas, proteína C-reativa, troponina T o tropinina I, homoarginina, fetuina, vitamina D, transtiretina, supresión soluble de tumorigenicidad 2 (sST2) y albúmina carbamílada.

20 Igualmente se prefiere que el riesgo de mortalidad por cualquier causa del paciente se obtenga estableciendo en correlación el siguiente subconjunto de parámetros biológicos: edad, sexo, índice de masa corporal, colesterol LDL, hemoglobina, hemoglobina glicosilada 1c, fosfato, fosfatasa alcalina, concentración o actividad de creatina cinasa, glóbulos blancos, alanina aminotransferasa (ALAT), aspartato aminotransferasa (ASAT), glucosa en suero, plasma o sangre, potasio, péptido natriurético, preferiblemente NT-pro-BNP, actividad o concentración de la fosfolipasa asociada a lipoproteínas, proteína C-reativa, troponina T o tropinina I, homoarginina, fetuina, vitamina D y transtiretina.

25 Con respecto a todas las realizaciones preferidas descritas anteriormente, debe entenderse que la edad del paciente debe definirse por el valor logarítmico de la edad del paciente en años, que el género debe definirse como igual a 1 si el sexo del paciente es femenino y es igual a 0 si el sexo del paciente es masculino, que el índice de masa corporal debe definirse por el valor logarítmico del índice de masa corporal del paciente en kg/m². Además, debe entenderse que cualquiera de los otros parámetros biológicos enumerados debe definirse por el valor logarítmico de su concentración o actividad en la sangre o el suero plasmático del paciente. La concentración y/o la actividad de todos estos parámetros biológicos se puede determinar mediante métodos estándar que son prácticas rutinarias de laboratorio y que son conocidas por las personas expertas en la técnica.

30 Según una realización preferida, la puntuación del riesgo es indicativa de la mortalidad del paciente debido a eventos cardiovasculares o debido a eventos cardiovasculares fatales y no fatales combinados, preferiblemente en los que la puntuación del riesgo es indicativa de mortalidad cardíaca, mortalidad cardiovascular, muerte cardíaca súbita, muerte por infarto agudo de miocardio, muerte por insuficiencia cardíaca, muerte por ictus, muerte por cirugía de derivación, muerte por angioplastia coronaria, muerte por cáncer, muerte por infección, muerte por infarto de miocardio no mortal, muerte por hospitalización debido a cualquier causa, muerte por necesidad de angioplastia coronaria, muerte debido a la necesidad de cirugía de derivación coronaria, muerte debido a otras intervenciones para tratar una enfermedad coronaria, ataques isquémicos cerebrales transitorios, déficit neurológicos isquémicos reversibles prolongados o cualquier combinación de estos criterios de valoración.

35 Preferiblemente, el riesgo de mortalidad cardiovascular del paciente está causado por una enfermedad del árbol arterial. Preferiblemente, la enfermedad cardiovascular se debe a la aterosclerosis y/o a la trombosis.

40 La puntuación de riesgo de la presente invención puede ser indicativa de la mortalidad por cualquier causa dentro del siguiente año, los próximos 3 años, preferiblemente dentro de los próximos 5 años, más preferiblemente dentro de los próximos 10 años.

45 Incluso más preferiblemente, la puntuación de riesgo es indicativa de mortalidad cardiovascular en el siguiente año, los próximos 3 años, preferiblemente en los próximos 5 años, más preferiblemente en los próximos 10 años.

50 Se ha encontrado además que tanto la puntuación de riesgo simplificada como las puntuaciones de riesgo ponderado tienen un excelente poder discriminatorio para la predicción y determinación del riesgo de mortalidad por cualquier causa, preferiblemente del riesgo por mortalidad cardiovascular.

55 La puntuación de riesgo determinada por los métodos de la presente invención permite un tratamiento médico apropiado del paciente para reducir el riesgo del paciente de mortalidad por cualquier causa, preferiblemente por

mortalidad cardiovascular. Este tratamiento médico generalmente está en la forma de una administración de fármacos.

De acuerdo con la presente descripción, el tratamiento médico de un paciente incluye la administración de una dosis terapéuticamente eficaz o un compuesto farmacéuticamente activo en forma de una composición farmacéutica, p. ej., un medicamento, que previene, mejora o trata los síntomas que acompañan a una enfermedad o afección a la que se hace referencia en esta memoria descriptiva. La eficacia terapéutica y la toxicidad del compuesto pueden determinarse mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales experimentales, por ejemplo, ED50 (la dosis terapéuticamente efectiva en 50% de la población) y DL50 (la dosis letal para 50% de la población). La relación de dosis entre los efectos terapéuticos y tóxicos es el índice terapéutico, y se puede expresar como la relación, LD50/ED50.

El régimen de dosificación será determinado por el médico tratante y otros factores clínicos. Como es bien sabido en las artes médicas, las dosis para cualquier paciente dependen de muchos factores, incluyendo el tamaño del paciente, el área de superficie corporal, la edad, el compuesto particular a administrar, sexo, tiempo y vía de administración, salud general y de otros medicamentos que se administren concurrentemente. El progreso puede ser monitoreado mediante una evaluación periódica.

El término "fármaco" generalmente significa cualquier composición formulada en forma sólida, líquida (o gaseosa) que puede administrarse a un paciente. Dicha composición generalmente comprende un compuesto terapéuticamente activo opcionalmente junto con compuestos auxiliares adecuados tales como diluyentes o vehículos o ingredientes adicionales. En este contexto, se distingue entre compuestos auxiliares, es decir, compuestos que no contribuyen a los efectos provocados por el compuesto tras la aplicación de la composición para su propósito deseado, y otros ingredientes, es decir, compuestos que contribuyen a un efecto adicional o modulan el efecto del ingrediente terapéutico efectivo. Los diluyentes y/o vehículos adecuados dependen del objetivo para el que se utilizará la composición y de los demás ingredientes. El experto en la materia puede determinar dichos diluyentes y/o vehículos adecuados sin más indicaciones. Los ejemplos de vehículos y/o diluyentes adecuados se describen en otra parte del presente documento. Los fármacos adecuados para administración oral se pueden presentar como unidades discretas tales como cápsulas, bolsitas, tabletas o pastillas. Otras composiciones incluyen suspensiones en licores acuosos o líquidos no acuosos tales como un jarabe, un elixir o una emulsión.

Como se usa en el presente documento, una cantidad eficaz del fármaco administrado es una dosis suficientemente grande para producir el efecto terapéutico deseado para reducir el riesgo de mortalidad por cualquier causa y/o mortalidad cardiovascular. Sin embargo, una cantidad efectiva no es una dosis tan grande como para causar efectos secundarios adversos. En general, la cantidad efectiva puede variar con la edad, condición, peso y sexo del paciente, así como la extensión de la afección que se esté tratando, y puede ser determinada por cualquier experto en la técnica. La dosis puede ser ajustada por el médico individual en caso de alguna complicación.

Preferiblemente, en el contexto de la presente invención, el tratamiento médico para reducir la puntuación del riesgo del paciente está en forma de fármacos administrados, preferiblemente en los que los fármacos son para tratar la hiperlipidemia, regular la presión sanguínea, modificar la frecuencia cardíaca y/o proporcionar control glucémico, y/o para inhibir la coagulación sanguínea en pacientes diabéticos.

El término "hiperlipidemia" (también denominado "hiperlipoproteinemia") generalmente significa una enfermedad que implica niveles anormalmente elevados de cualquiera o todos los lípidos y/o lipoproteínas en la sangre. Las hiperlipidemias se dividen en subtipos primarios y secundarios. La hiperlipidemia primaria generalmente se debe a causas genéticas (como una mutación en una proteína receptora), mientras que la hiperlipidemia secundaria se debe a otras causas subyacentes, tales como la diabetes. Las anomalías en los lípidos y las lipoproteínas son comunes en la población general y se consideran un factor de riesgo modificable para la enfermedad cardiovascular debido a su influencia en la aterosclerosis.

Preferiblemente, tratar la hiperlipidemia de acuerdo con la presente descripción significa un tratamiento que da como resultado una reducción de los lípidos y/o lipoproteínas en la sangre del paciente, preferiblemente al reducir la concentración de colesterol.

La expresión "control glucémico" generalmente se refiere a cualquier tratamiento médico que apunte a controlar los niveles de glucosa en sangre (azúcar en la sangre) en una persona con diabetes mellitus. Los niveles de glucosa en la sangre se pueden medir por medio de un medidor de glucosa, con el resultado indicado en mg/dL (miligramos por decilitro en EE. UU.) o mmol/L (milimoles por litro en Canadá y Europa) de sangre. El nivel promedio de glucosa de una persona sana es de alrededor de 4,5 a 7,0 mmol/L (de 80 a 125 mg/dL).

Más preferiblemente, el tratamiento médico para reducir el riesgo de mortalidad del paciente está en forma de modalidades cambiantes de hemodiálisis, preferiblemente extendiendo el tiempo de diálisis, y/o mejorando el estado nutricional del paciente, preferiblemente aumentando la ingesta de proteínas.

Ventajosamente, la presente invención proporciona métodos fiables para determinar el riesgo de mortalidad en pacientes que reciben hemodiálisis. La identificación de pacientes de alto riesgo permite un seguimiento más cercano de este grupo para que puedan administrarse tratamientos preventivos a estos pacientes con mayor

- 5 necesidad. Esto sugiere medidas preventivas específicas de tratamiento medial: los pacientes con un determinado riesgo intermedio (o moderado) o alto de mortalidad deben recibir terapias que apunten, por ejemplo, a reducir la concentración de colesterol en la sangre, a reducir la concentración de glucosa en sangre del paciente o para reducir la presión arterial del paciente. Por lo tanto, la presente invención contribuye al desarrollo de regímenes de tratamiento individualizados.
- En una realización preferida de la descripción, el tratamiento médico está en forma de fármacos administrados, en donde los fármacos son para reducir la concentración sanguínea de colesterol del paciente, para reducir la presión sanguínea del paciente, y/o para reducir la concentración de glucosa en sangre del paciente.
- 10 El "tratamiento médico" de acuerdo con la presente descripción debe entenderse como cualquier tratamiento de prevención secundaria que mejore la vida y/o la salud del paciente.
- El tratamiento médico de la descripción se aplica preferiblemente a pacientes para los que se ha determinado un alto riesgo de mortalidad mediante los métodos descritos en este documento. Este riesgo de mortalidad puede ser un riesgo de mortalidad por cualquier causa o, preferiblemente, un riesgo de mortalidad cardiovascular.
- 15 Por consiguiente, la puntuación de riesgo determinada por los métodos de la presente invención es indicativa para un tratamiento médico de pacientes con un alto riesgo de mortalidad.
- Los pacientes identificados con un alto riesgo de mortalidad participan en particular de esta indicación ya que este grupo de pacientes hasta ahora, en la mayoría de los casos, no ha sido sometido a tratamientos médicos óptimos para reducir todas las causas de mortalidad o, preferiblemente, la mortalidad debido a eventos cardiovasculares. Por lo tanto, los métodos de la presente invención son particularmente útiles para pacientes de diálisis que están categorizados con un alto riesgo de mortalidad.
- 20 El tratamiento médico y/o el tratamiento médico de la prevención secundaria se aplica de manera más intensiva en pacientes con un alto riesgo de mortalidad que en pacientes con un riesgo moderado o bajo de mortalidad. En consecuencia, el tratamiento médico y/o el tratamiento de la prevención secundaria pueden ser tanto más intensos, cuanto más alto se ha determinado el riesgo de mortalidad del paciente por los métodos de la presente invención.
- 25 La presente descripción describe un producto de programa informático directamente cargable en la memoria interna de un ordenador digital, que comprende porciones de código de software para implementar el cálculo de la puntuación de riesgo de mortalidad según la presente invención cuando dicho producto se ejecuta en un ordenador.
- Se proporciona un producto de programa informático para realizar uno de los métodos explicados anteriormente, cuando el producto se ejecuta en un ordenador. Se prefiere que el producto de programa informático sea directamente cargable en la memoria interna de un ordenador digital y comprende porciones de código de software para implementar el cálculo de la puntuación de riesgo.
- 30 El producto de programa informático puede ser un programa informático preferiblemente almacenado en un medio de almacenamiento legible automático como RAM, ROM o en un CD-ROM extraíble, memoria flash, DVD o dispositivo USB. El programa informático puede proporcionarse en un servidor que se descargará, por ejemplo, a través de una red de datos como Internet u otro sistema de transferencia, como una línea telefónica o una conexión de transferencia inalámbrica. Además, o alternativamente, el producto del programa informático puede ser una red de programas informáticos implementados por ordenador, tales como un sistema cliente/servidor o un sistema de computación en la nube, un sistema integrado con un programa informático o un dispositivo electrónico como un teléfono inteligente o un ordenador personal en el que el programa informático se almacena, carga, ejecuta, ejerce o desarrolla.
- 35 En una implementación, la información sobre el conjunto de parámetros biológicos obtenidos del paciente se ingresa en un dispositivo de entrada de un ordenador, un sistema integrado, un dispositivo electrónico o un teléfono inteligente a través de un teclado, una pantalla táctil o una interfaz de voz. En otra implementación, la información sobre el conjunto de parámetros biológicos se mide mediante dispositivos de medición adecuados y se transmite a través de Internet u otro sistema de transferencia tal como una línea telefónica o una conexión de transferencia inalámbrica a una estación remota tal como un ordenador.
- 40 En una implementación, la información sobre la puntuación de riesgo calculada se proporciona en un medio de salida, se almacena en un medio de memoria o se transfiere a una estación remota. En una realización, la información sobre la puntuación de riesgo se muestra en una pantalla o se visualiza como medio de salida.
- 50 Preferiblemente, el producto del programa informático comprende porciones de código de software para implementar el cálculo de cualquiera de la puntuación de riesgo simplificado y/o las puntuaciones de riesgo ponderado como se define en el contexto de la presente invención.
- El producto de programa informático comprende porciones de código de software para implementar el cálculo de las puntuaciones de riesgo ponderado como se define en el contexto de la presente invención.

Debe entenderse que las definiciones y explicaciones de los métodos, mediciones y términos realizados anteriormente se aplican mutatis mutandis para todos los aspectos descritos en esta memoria descriptiva a continuación, excepto que se indique lo contrario.

5 Las siguientes figuras y ejemplos están destinados a ilustrar diversas realizaciones de la presente invención. Como tal, las modificaciones específicas discutidas en el mismo no deben entenderse como limitaciones del alcance de la invención. Será evidente para la persona experta en la técnica que pueden hacerse diversos equivalentes y modificaciones sin apartarse de la invención, y debe entenderse por tanto que tales realizaciones equivalentes deben incluirse en este documento.

Figuras

10 Figura 1: HRs para mortalidad de 1 año según biomarcadores específicos. Los HR para los biomarcadores indican el aumento en el riesgo por incremento SD, ajustado para las variables del modelo básico 3, que incluía edad, sexo, IMC, PVD, fosfato, fosfatasa alcalina y creatina-quinasa.

15 Figura 2: HRs para 5 años de mortalidad según biomarcadores específicos. Los HR para los biomarcadores indican el aumento en el riesgo por incremento SD, ajustado para las variables del modelo básico 3, que incluía edad, sexo, CAD, CHF, PVD, Hb, HbA1c, fosfatasa alcalina y creatina quinasa.

Figura 3: Estimaciones de mortalidad de Kaplan-Meier. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para A) mortalidad de 1 año y B) mortalidad de 5 años por cuartiles de la combinación de predictores del modelo completo (modelo 5).

20 Figura 4: Modelos de calibración. Calibración de los modelos de predicción para a) 1 año de mortalidad y b) 5 años de mortalidad. Riesgo de mortalidad observado (columnas azules) y previsto (columnas rojas) según los estratos de riesgo derivados del modelo de predicción final.

Ejemplos

25 Antecedentes: La predicción de la mortalidad en pacientes de diálisis es importante para la toma de decisiones clínicas. Los predictores de mortalidad a corto y largo plazo pueden diferir sustancialmente debido a los efectos de diferenciación temporal de muchos factores de riesgo. Es importante destacar que se desconoce el valor incremental de múltiples biomarcadores de diferentes vías de enfermedad en la predicción del riesgo en pacientes de diálisis.

30 Métodos: Se analizaron los datos de 1255 pacientes con hemodiálisis (edad media 66 años, 54% varones), que participaron en el estudio alemán de un estudio de diálisis (estudio 4D) y fueron seguidos prospectivamente durante una mediana de 4 años. El conjunto de datos se dividió en conjuntos para el desarrollo del modelo (conjunto de instrucción, n = 734) y validación (n = 521) utilizando selección aleatoria. Se establecieron modelos de predicción para la mortalidad a 1 año y 5 años, respectivamente. En primer lugar, se evaluó el valor predictivo del historial del paciente y luego se investigó si la adición de los marcadores de laboratorio de rutina, los datos del ECG y los biomarcadores selectivos mejoraban aún más la estratificación del riesgo para la mortalidad. Se evaluaron los índices pronósticos de los modelos y se calcularon las habilidades discriminatorias con Harrells C-estadística y la mejora integrada de la discriminación (IDI).

35 Resultados: En total, 347 pacientes de los 734 pacientes en el conjunto de instrucción murieron durante el seguimiento de 5 años, 87 pacientes en el primer año. En los análisis de riesgos proporcionales de Cox, la edad, la enfermedad vascular periférica, la ausencia de una fístula AV y un IMC bajo fueron predictores fuertes e independientes de muerte a corto plazo en el año siguiente a la observación (modelo 1, C-estadística 0,66). Los marcadores de laboratorio de rutina tales como el fosfato, la fosfatasa alcalina y la creatina quinasa y los datos de ECG mejoraron la estadística C a 0,72. Entre los biomarcadores no rutinarios, la homoarginina, la transtirretina, la fetuina, la aldosterona y la albúmina carbamilada tuvieron el valor predictivo más fuerte y aumentaron aún más el estadístico C a 0,83. Del mismo modo, la predicción del riesgo de mortalidad a 5 años mejoró significativamente mediante la adición de biomarcadores, incluidos troponina T, NT-pro-BNP, transtirretina, CRP y albúmina carbamilada en el modelo final. Los modelos finales podían discriminar con precisión entre los pacientes con riesgos de mortalidad baja, intermedia y alta.

Conclusión: en pacientes sometidos a hemodiálisis, la adición de biomarcadores múltiples mejoró sustancialmente la estratificación del riesgo de muerte más allá de los modelos que incluían la historia del paciente y los parámetros clínicos de rutina solos. Los estudios futuros deberían evaluar el potencial de estos nuevos marcadores para su aplicación clínica.

50 A pesar de los avances en la terapia de reemplazo renal, la mortalidad de pacientes de diálisis sigue siendo excesiva. Es la más alta en pacientes de diálisis como se refleja en una supervivencia de cinco años de solo 35. Se han realizado esfuerzos para disminuir el riesgo y muchas intervenciones se diseñaron para mejorar la supervivencia y los resultados CV en pacientes de diálisis. Pocas de estas intervenciones han sido efectivas en los grupos de pacientes generales. Sin embargo, se han sugerido efectos parciales en los subgrupos y en función de los riesgos iniciales, lo que indica la necesidad e importancia de la estratificación del riesgo de los pacientes.

En la población general, la estratificación del riesgo se realiza principalmente mediante el uso de factores de riesgo clásicos de Framingham, tales como la hipertensión, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular y tabaquismo. Estos predictores permiten una buena estratificación de las personas con respecto a su riesgo de enfermedad cardiovascular y muerte. La predicción del riesgo en pacientes de diálisis, sin embargo, puede no basarse solo en los factores de riesgo clásicos, ya que los diferentes factores de riesgo específicos de la uremia parecen jugar un papel más importante.

Por lo tanto, se han desarrollado instrumentos separados para predecir el resultado en pacientes de diálisis y apoyar la toma de decisiones clínicas. Es importante destacar que la mayoría de los estudios no abordaron los efectos de diferenciación temporal de los marcadores de riesgo. Especialmente en pacientes de diálisis, el riesgo a corto plazo puede predecirse a partir de parámetros en gran medida diferentes de aquellos que indican un mayor riesgo a largo plazo. De acuerdo con los informes de registro, las tasas de supervivencia de uno y cinco años son comúnmente utilizadas y serían apropiadas para hacer que la evaluación de riesgos sea comparable y ampliamente aplicable.

De manera importante, en los últimos años han surgido una variedad de biomarcadores que reflejan diferentes fisiopatologías y pueden servir como indicadores de riesgo en pacientes de diálisis. Se han encontrado nuevos biomarcadores inflamatorios y cardíacos, marcadores de la disfunción endotelial, pérdida de proteína-energía, trastornos óseos y minerales, estado de volumen y fibrosis asociados con la mortalidad en pacientes de diálisis. Sin embargo, pocos estudios han evaluado y comparado su valor adicional con un conjunto definido de parámetros fácilmente obtenibles de la historia del paciente y los marcadores de laboratorio de rutina. Además, la utilidad de combinar múltiples biomarcadores para la predicción del riesgo en pacientes de diálisis sigue siendo poco clara.

El objetivo del estudio de los inventores fue evaluar el valor incremental de los biomarcadores y su combinación en la predicción de la mortalidad en pacientes de diálisis. Se desarrollaron modelos de predicción de un año y de cinco años utilizando información clínica y de laboratorio de rutina y se evaluó si el uso simultáneo de múltiples biomarcadores contribuiría sustancialmente a la estratificación del riesgo.

Métodos

Población del estudio. Este estudio se realizó en una cohorte de 1255 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sometidos a hemodiálisis. Participaron en el estudio 4D, que era un ensayo controlado aleatorizado prospectivo (ECA) que investigaba el efecto del tratamiento para reducir el colesterol sobre los eventos cardiovasculares adversos. Entre marzo de 1998 y octubre de 2002, los pacientes fueron reclutados en 178 centros de diálisis en Alemania, con edades comprendidas entre 18 y 80 años y en hemodiálisis durante menos de 2 años. Después de la aleatorización al inicio del estudio, los pacientes fueron seguidos hasta la fecha de muerte, interrupción o finalización del estudio en marzo del 2004. El estudio cumple con la Declaración de Helsinki, fue aprobado por el comité médico ético y todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito antes de la inclusión.

Covariables

Definiciones clínicas y mediciones de laboratorio. Los datos demográficos iniciales se recopilaron mediante entrevistas a pacientes. El estado del tabaquismo se clasificó como nunca, anterior o actual. Los nefrólogos de los pacientes informaron de comorbilidades, incluida la presencia de enfermedad arterial coronaria (EAC) e ICC, así como la duración de la diabetes mellitus y el tratamiento de diálisis. CAD se definió por la historia de MI, cirugía de injerto de derivación de arteria coronaria; intervención coronaria percutánea; y la presencia de enfermedad coronaria, según lo documentado por la angiografía coronaria. Los datos clínicos se obtuvieron utilizando protocolos estandarizados. La presión arterial se midió en posición sentada. El índice de masa corporal (IMC) se calculó como el peso (kg) dividido por la altura (m) al cuadrado.

Las investigaciones de laboratorio en el ensayo inicial se realizaron centralmente en el Departamento de Química Clínica de la Universidad de Friburgo, Alemania. Todas las mediciones se realizaron en muestras de sangre tomadas al inicio del estudio y se almacenaron sin ciclos repetidos de congelación y descongelación a -80°C . Las muestras de sangre se tomaron antes del inicio de las sesiones de diálisis y la administración de medicamentos. Los biomarcadores se midieron principalmente por sistemas de ensayo o anticuerpos comercialmente disponibles. Se proporcionan más detalles sobre las pruebas utilizadas en el material suplementario en línea.

Predictores candidatos. La lista de predictores candidatos considerados para el modelo de predicción incluye los siguientes: (i) factores demográficos (edad, sexo), (ii) características clínicas que incluyen factores de riesgo cardiovasculares (tabaquismo, duración de la diabetes, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, amplitud de la presión sanguínea), comorbilidades (enfermedad de la arteria coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad vascular periférica) y factores específicos de diálisis (a partir de la diálisis, volumen de ultrafiltración, tipo de acceso vascular, dosis de eritropoyetina). Además, los predictores candidatos se consideraron a partir de (iii) datos de laboratorio (colesterol total, HDL y LDL, triglicéridos, hemoglobina, albúmina, calcio, fosfato, fosfatasa alcalina, creatinquinasa, creatinina, recuento de leucocitos, recuento de plaquetas, bilirrubina, ALT, AST, glucosa, HbA1c, potasio, hierro, ferritina, transferrina) y (iv) 28 biomarcadores (adiponectina, beta-CrossLaps, NT-pro-BNP, triyodotironina libre, anticuerpos contra el complejo plaquetario factor 4-heparina, osteocalcina, fosfolipasa A2 asociada a lipoproteína, PTH, CRP, troponina T, ADMA, SDMA, homoarginina, osteoprotegerina, fetuina,

25(OH)vitamina D, galectina 3, copeptina, aldosterona, cortisol, tiroxina, TSH, retinol, proteína de unión al retinol, transtiretina, alfa-tocoferol, albúmina carbamylada, testosterona).

5 Evaluación de los resultados. Para el presente análisis, se eligió la mortalidad por todas las causas como la principal medida de resultado. Para tener en cuenta los efectos de diferenciación temporales, se investigaron la mortalidad a corto y largo plazo. La mortalidad a corto plazo representa la mortalidad por todas las causas dentro del año 1 después de la inscripción en el estudio. La mortalidad a más largo plazo representó la mortalidad por cualquier causa durante los 5 años de seguimiento después del inicio del estudio. Ningún paciente se perdió durante el seguimiento y los puntos finales fueron adjudicados de forma centralizada por un comité especializado.

10 Análisis estadístico. Se usaron análisis descriptivos para resumir las características iniciales de los participantes en el estudio. Las variables continuas se expresan como media \pm SD o mediana y el intervalo intercuartil según corresponda. Las variables categóricas se presentan como proporciones. El conjunto de datos se dividió en un conjunto de datos de instrucción (60% de la cohorte original, n = 734) y un conjunto de datos de validación (40% de la cohorte original, n = 521). Las variables continuas anulan la transformación logarítmica antes del análisis. Las asociaciones de los predictores candidatos se evaluaron mediante los coeficientes de correlación de Spearman. En el caso de una estrecha correlación, solo se utilizó un predictor de un grupo para un análisis posterior.

15 Las asociaciones entre las covariables iniciales y la mortalidad por todas las causas a un año se evaluaron utilizando los modelos de riesgos proporcionales de Cox. Las covariables se seleccionaron para los análisis de acuerdo con su potencial biológicamente plausible y evitando la colinealidad. Utilizando un proceso de selección directa, se desarrollaron modelos multivariados en los que se ingresaron todas las covariables con un valor de P de 0,1 o menos en el análisis univariado para la muerte por cualquier causa en el proceso de selección del modelo. Primero se desarrolló un modelo para la historia del paciente (modelo 1) y, en segundo lugar, se agregaron los datos de laboratorio de rutina (modelo 2). Finalmente, las capacidades pronósticas de todos los biomarcadores se investigaron a través de un ajuste de regresión de riesgos proporcionales multivariable para todas las covariables del modelo básico (modelo 2). Se proporcionan relaciones de riesgos por una unidad del biomarcador y para un aumento de la desviación estándar (DE) en la concentración de biomarcadores transformados logarítmicamente junto con los intervalos de confianza del 95% (CIs). Los biomarcadores con un valor de P de 0,1 o menos en el modelado multivariante se agregaron en el proceso de selección del modelo adicional para lograr el modelo final 3. Todos los análisis se repitieron para la mortalidad por cualquier causa a 5 años en consecuencia.

20 El rendimiento de los modelos se evaluó utilizando la Estadística C global de Harrell. De forma similar al área bajo la curva del operador receptor, describe la probabilidad de que el modelo respectivo asigne un mayor riesgo de mortalidad al paciente que murió en comparación con el paciente que permaneció con vida o fue interrumpido. Los modelos resultantes del conjunto de datos de instrucción se aplicaron al conjunto de datos de validación utilizando relaciones de riesgo fijas. Esto significa que las variables y sus coeficientes exactos β desarrollados para el modelo de predicción en el conjunto de datos de instrucción se aplicaron al conjunto de datos de validación. Para la calibración del modelo, el riesgo de mortalidad se dividió en cuartiles y se investigó el riesgo observado versus el riesgo predicho para todos los grupos. Todos los análisis se realizaron con SPSS versión 20.0 y STATA versión 12.

Resultados

30 Características de los participantes en el estudio. Las características basales, incluidas las características demográficas y clínicas y los datos de laboratorio para los participantes del estudio en los conjuntos de datos de instrucción y validación se presentan en la Tabla 1. La edad media de los pacientes fue de 66 ± 8 años y aproximadamente la mitad de los pacientes eran varones. Aproximadamente un tercio de los pacientes tenía enfermedad de la arteria coronaria, un tercio tenía insuficiencia cardíaca congestiva y casi la mitad de los pacientes tenían enfermedad vascular periférica. La duración de la diabetes fue de 18 ± 9 años y la diálisis de 8 meses. Las concentraciones de biomarcadores de los participantes del estudio en ambos conjuntos de datos se proporcionan en la Tabla 1b.

35 Predictores para la mortalidad de 1 año. La edad y el sexo primero se evaluaron por separado (modelo 1 de la Tabla 2) y en los siguientes pasos forzados en los modelos. Los análisis de los antecedentes del paciente y las características clínicas revelaron una asociación positiva univariada con la mortalidad por mayor edad y duración de la diabetes, un IMC más bajo y la presencia de enfermedad arterial coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva y enfermedad vascular periférica, así como el tipo de acceso a diálisis (otro que una fístula arteriovenosa); $p < 0,1$, respectivamente. Estos parámetros se ingresaron en el proceso de selección directa, resultando en un modelo multivariado que finalmente incluyó IMC, enfermedad vascular periférica y acceso a diálisis (modelo 2 de la Tabla 2). Los parámetros de laboratorio de albúmina sérica, fosfato, fosfatasa alcalina, creatin-quinasa, hierro, bilirrubina y recuento de leucocitos mostraron una asociación univariada con la mortalidad por todas las causas durante un año de seguimiento. En un segundo paso, cuando estos se agregaron al modelo de selección directa, fosfato, fosfatasa alcalina y creatin-quinasa permanecieron como predictores independientes de mortalidad (modelo 3 de la Tabla 2). La adición de las variables ECG reveló un impacto significativo del ritmo cardíaco (modelo 4).

40 Las asociaciones univariadas más fuertes para los biomarcadores con mortalidad a 1 año se observaron para transtiretina, fetuina, homocisteína, retinol, triyodotironina libre, troponina T, aldosterona, NT-pro BNP y albúmina

- carbamilada. Estos parámetros mostraron asociaciones significantes ($p < 0,1$) con el resultado después del ajuste para los parámetros de laboratorio clínicos y de rutina del modelo 3. Sumarlos al proceso de selección directa resultó en un modelo final 5 que incluye edad, sexo, IMC, fosfatasa alcalina, creatina-quinasa, homoarginina, fetuina, albúmina carbamilada, aldosterona y transtiretina (modelo 5 de la Tabla 2). En varias ocasiones de actividades diarias, el paciente puede no recordar con precisión las comorbilidades y, por lo tanto, aumentar el error de medición y/o los datos clínicos pueden no estar fácilmente disponibles. Para tales situaciones, la posibilidad de una evaluación de riesgos basada en una extracción de sangre puede ser útil y se investigó un modelo adicional separado basado únicamente en los datos de laboratorio. Este modelo (modelo 6) proporcionó una capacidad predictiva similar a la del modelo principal 5.
- 5
- 10 Predictores para la mortalidad a 5 años. Cuando las características demográficas y clínicas de los pacientes se incluyeron en el modelo multivariado, la edad más avanzada, el IMC más bajo y la presencia de enfermedad arterial coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva y enfermedad vascular periférica predijeron de forma independiente la mortalidad por todas las causas dentro de los 5 años de seguimiento después de un proceso de selección directo (modelo 2 de la Tabla 3). En segundo lugar, se agregaron los parámetros de laboratorio de rutina y la hemoglobina, la HbA1c, la fosfatasa alcalina y la creatina-quinasa también se asociaron de forma independiente con un resultado deficiente (modelo 3). La adición de variables de ECG reveló un impacto significativo del ritmo cardíaco y la frecuencia cardíaca (modelo 4).
- 15
- Los biomarcadores que se asociaron de forma independiente con la mortalidad después del ajuste para las variables del modelo básico 3 se muestran en la Figura 2. Finalmente, estos se ingresaron en el proceso de selección directo que condujo al modelo 5. El modelo final 5 consistió en edad, sexo, PVD, fosfatasa alcalina, creatin-quinasa, troponina T, transtiretina y albúmina carbamilada para predecir de forma independiente la mortalidad a 5 años (Tabla 3).
- 20
- De nuevo, se investigó un modelo adicional separado basado solo en los datos de laboratorio (modelo 6), que se proporciona en la Tabla 3.
- 25
- Resultados del modelo. Con el fin de probar la precisión de los modelos de predicción, se calculó el índice C basado en la supervivencia libre de eventos a 1 año y 5 años, respectivamente. En cuanto a la supervivencia a 1 año, el modelo con características demográficas y clínicas básicas logró una precisión considerable, como lo indica un índice C de 0,66. Al agregar datos de laboratorio de rutina (modelo 3), el índice C aumentó significativamente a 0,71 y se alcanzó la mejor precisión al agregar múltiples biomarcadores, lo que resultó en una estadística C de 0,83 (modelo 5). La información obtenida a través de los biomarcadores individuales solo se evaluó sobre el modelo básico 3 y se presenta en la Figura 1.
- 30
- En cuanto a la supervivencia a los 5 años, el modelo con características demográficas y clínicas básicas alcanzó un índice C de 0,66, que aumentó ligeramente a 0,68 mediante la adición de datos de laboratorio de rutina (modelo 3). Una vez más, se alcanzó la mejor precisión al agregar múltiples biomarcadores, lo que resultó en una estadística C de 0,71 (modelo 5). La información obtenida a través de los biomarcadores individuales solo se evaluó sobre el modelo básico 2 y se presenta en la Figura 2.
- 35
- El IDI para los respectivos modelos también se calculó. Se observó un IDI positivo y significativo ($P < 0,05$) para los modelos finales cuando se comparó con los modelos que incluían la historia del paciente solamente o combinaciones de la historia del paciente, datos de rutina de laboratorio y ECG.
- 40
- Calibración y validación de los modelos. Los pacientes en el conjunto de datos de instrucción se categorizaron en cuartiles a) cuartiles según su riesgo de mortalidad a 1 año y b) cuartiles según su riesgo de mortalidad a los 5 años. Las curvas de Kaplan-Meier para la mortalidad por cuartiles de la combinación de predictores del modelo completo se muestran en la Figura 3. El modelo final que incluye biomarcadores podía discriminar con precisión entre pacientes con riesgo de muerte muy bajo, bajo, intermedio y alto. La mortalidad observada y predicha se comparó y no se encontraron diferencias significativas (Figura 4).
- 45
- Validación de los modelos. Los modelos de predicción desarrollados en el conjunto de datos de instrucción se investigaron en el conjunto de datos de validación. Por lo tanto, se aplicaron los modelos respectivos con razones de riesgo fijas para el conjunto de datos de validación. El modelo final para la mortalidad a 1 año alcanzó una estadística C de 0,75 en el conjunto de validación y el modelo final para 5 años de mortalidad alcanzó una estadística C de 0,71 en el conjunto de validación.
- 50

Tablas

Tabla 1. Características del paciente, datos de laboratorio de rutina y concentraciones de biomarcadores en suero en 1255 pacientes sometidos a tratamiento de hemodiálisis de mantenimiento.

	Conjunto de instrucción (N=734)	Conjunto de validación (N=521)
Características demográficas y clínicas		
Edad (años)	66 ± 8	65 ± 8
Sexo % mujeres	45	48
Duración de la diabetes (años)	18 ± 9	18 ± 9
Tiempo en diálisis (m)	8 ± 7	9 ± 7
Índice de masa corporal	27,6 ± 4,8	27,5 ± 4,8
Presión sanguínea sistólica	146 ± 21	145 ± 23
Presión sanguínea diastólica	76 ± 11	76 ± 11
Atorvastatina	51	47
Fumador/Ex-fumador	41	40
CAD	30	28
CHF	35	37
PVD	44	46
Laboratorio de rutina		
Colesterol total (mg/dl)	218 ± 42	220 ± 43
LDL-colesterol (mg/dl)	126 ± 30	125 ± 30
HDL-colesterol (mg/dl)	36 ± 13	37 ± 14
Triglicéridos (mg/dl)	263 ± 161	266 ± 175
Hemoglobina (g/dl)	11,0 ± 1,4	10,8 ± 1,3
HbA1c (%)	6,7 ± 1,3	6,7 ± 1,3
Albúmina (g/dl)	3,8 ± 0,3	3,8 ± 0,3
Calcio (mmol/l)	2,3 ± 0,2	2,3 ± 0,2
Fosfato (mg/dl)	6,0 ± 1,6	6,1 ± 1,6
Volumen de ultrafiltrado (kg)	2,2 ± 1,2	2,3 ± 1,2
Alcalina fosfatasa (U/L)	126 ± 64	124 ± 57
Creatina-quinasa (U/L)	69 ± 62	69 ± 53
Leucocitos (1000/μL)	8,2 ± 2,5	8,0 ± 2,4
AST (U/L)	14 ± 6	14 ± 14
ALT (U/L)	16 ± 9	17 ± 13
Total bilirrubina (mg/dL)	0,4 ± 0,2	0,4 ± 0,2
Plaquetas(1000/μL)	259 ± 82	254 ± 79
Glucosa (mg/dL)	158 ± 64	155 ± 65

Potasio (mmol/L)	5,2 ± 0,8	5,2 ± 0,9
Ferritina (µg/l)	493 ± 419	477 ± 436
Hierro (µmol/l)	10,4 ± 4,6	10,3 ± 4,6

Tabla 1 continuación

Biomarcador	Conjunto de instrucción (N=734)	Conjunto de validación (N=521)
Adiponectina (mg/L)	16 ± 10	17 ± 10
Beta-CrossLaps (ng/mL)	1,2 ± 0,7	1,2 ± 0,6
NT-pro-BNP (pg/mL)	7841 ± 14107	8554 ± 12781
Copeptina (pmol/L)	103 ± 362	94 ± 58
Triyodotironina libre (pmol/L)	3,8 ± 0,9	3,8 ± 1,1
Anticuerpos del complejo de heparina (%)	0,3 ± 0,3	0,3 ± 0,2
Osteocalcina (pg/L)	106 ± 104	109 ± 98
Lp-PLA2 (U/L)	545 ± 144	541 ± 156
Hormona paratiroidea (pg/mL)	103 ± 133	101 ± 97
CRP (mg/L)	11,1 ± 17,7	10,8 ± 21,0
Troponina T (ng/mL)	0,1 ± 0,1	0,1 ± 0,1
ADMA (µmol/L)	0,9 ± 0,2	0,9 ± 0,2
Homoarginina (µmol/L)	1,2 ± 0,5	1,1 ± 0,5
SDMA (µmol/L)	2,5 ± 0,8	2,6 ± 0,8
Osteoprotegerina (pmol/L)	11,1 ± 4,6	11,7 ± 4,9
Fetulina (ng/mL)	35 ± 13	34 ± 11
25(OH)Vitamina D (µg/L)	18 ± 10	18 ± 10
Albúmina carbamilada (%)	0,6 ± 0,3	0,6 ± 0,3
Tiroxina (pmol/L)	15 ± 4	15 ± 3
Hormona estimulante de tiroides (TSH, mIU/L)	1,2 ± 1,5	1,2 ± 1,0
Retinol (µmol/L)	3,3 ± 1,0	3,3 ± 1,0
Transtiretina (µmol/L)	3,7 ± 1,5	3,7 ± 1,6
Proteína de unión de retinol 4 (µmol/L)	4,0 ± 1,4	4,0 ± 1,4
a-Tocoferol (µmol/L)	24 ± 9	25 ± 10
Galectina 3 (ng/uL)	54 ± 20	54 ± 19
Aldosterona (pg/mL)	103 ± 232	88 ± 166
Cortisol (mg/dL)	17 ± 6	18 ± 6
Testosterona (µg/l)	3,3 ± 2,6	3,3 ± 2,7

Tabla 2. Predicción de mortalidad dentro del primer año de seguimiento

Predictores	Modelo 1 edad y sexo	Modelo 2 historia del paciente	Modelo 3 más laboratorio de rutina	Modelo 4 más ECG	Modelo 5 más biomarcadores	Modelo 6 laboratorio solo
Edad	1.48 (1.15-1.91) 0.003	1.26 (0.96-1.64) 0.09	1.42 (1.08-1.85) 0.011	1.35 (1.03-1.78) 0.032	1.66 (1.17-2.35) 0.005	1.31 (1.26-2.60) 0.001
Sexo femenino	0.75 (0.48-1.16) 0.20	0.77 (0.48-1.24) 0.29	0.74 (0.47-1.17) 0.20	0.73 (0.45-1.16) 0.20	0.61 (0.34-1.10) 0.10	0.54 (0.30-0.96) 0.034
BMI		0.75 (0.59-0.96) 0.02	0.77 (0.60-0.97) 0.028	0.74 (0.58-0.94) 0.013	0.73 (0.53-1.00) 0.05	
CAD						
CHF						
PVD		2.01 (1.27-3.18) 0.003	1.70 (1.09-2.63) 0.019	1.53 (0.98-2.40) 0.063		
AV-fistula		0.69 (0.35-1.00) 0.05				
Fosfato			1.47 (1.20-1.81) <0.001	1.59 (1.28-1.96) <0.001		
Fosfatasa alcalina			1.48 (1.23-1.78) <0.001	1.43 (1.16-1.72) <0.001	1.66 (1.26-1.93) <0.001	1.62 (1.30-2.03) <0.001
Creatina quinasa			0.74 (0.59-0.94) 0.013	0.74 (0.57-0.95) 0.019	0.73 (0.53-0.99) 0.045	0.70 (0.51-0.94) 0.019
Ritmo sinus.				0.47 (0.26-0.86) 0.014		
Frecuencia cardiaca						
Homoarginina					0.75 (0.57-0.98) 0.04	0.71 (0.55-0.93) 0.014
Albúmina carbamilada					1.41 (1.05-1.90) 0.023	1.45 (1.08-1.94) 0.014
Transtiretina					0.67 (0.52-0.88) 0.004	0.68 (0.52-0.90) 0.006
Fetuina					0.72 (0.57-0.92) 0.007	0.73 (0.57-0.93) 0.010
Aldosterona					1.37 (1.07-1.74) 0.011	1.36 (1.06-1.75) 0.015
C-estadística	0.62	0.66	0.71	0.72	0.83	0.82

Tabla 3. Predicción de mortalidad dentro de los primeros cinco años de seguimiento

Predictores	Modelo 1 edad y sexo	Modelo 2 historia del paciente	Modelo 3 más laboratorio de rutina	Modelo 4 más ECG	Modelo 5 más biomarcadores	Modelo 6 laboratorio solo
Edad	1.45 (1.30-1.66) <0.001	1.36 (1.19-1.55) <0.001	1.40 (1.22-1.60) <0.001	1.37 (1.19-1.57) <0.001	1.54 (1.30-1.81) <0.001	1.57 (1.34-1.84) <0.001
Sexo femenino	0.87 (0.70-1.09) 0.22	0.95 (0.78-1.22) 0.85	0.91 (0.64-1.02) 0.07	0.80 (0.63-1.01) 0.068	0.85 (0.66-1.12) 0.25	
BMI		0.87 (0.77-0.97) 0.015				
CAD		1.39 (1.11-1.73) 0.004	1.34 (1.07-1.68) 0.01	1.33 (1.06-1.68) 0.014		
CHF		1.36 (1.09-1.70) 0.007	1.31 (1.05-1.64) 0.017	1.27 (1.01-1.60) 0.046		
PVD		1.79 (1.44-2.23) <0.001	1.70 (1.36-2.12) <0.001	1.67 (1.33-2.09) <0.001	1.69 (1.30-2.20) <0.001	
Hemoglobina			0.88 (0.79-0.97) 0.014	0.88 (0.79-0.98) 0.02		
HbA1c			1.19 (1.07-1.32) 0.001	1.17 (1.05-1.30) 0.005		
Fosfatasa alcalina			1.22 (1.10-1.36) <0.001	1.18 (1.05-1.32) 0.006	1.29 (1.13-1.46) <0.001	1.31 (1.15-1.49) <0.001
Creatina quinasa			0.77 (0.68-0.86) <0.001	0.78 (0.68-0.88) <0.001	0.71 (0.62-0.83) <0.001	0.69 (0.60-0.79) <0.001
Ritmo sinus.				0.67 (0.47-0.94) 0.021	0.62 (0.42-0.90) 0.013	
Frecuencia cardiaca				1.01 (1.00-1.02) 0.008		
Troponina T					1.35 (1.18-1.54) <0.001	1.31 (1.13-1.52) <0.001
Albúmina carbamilada					1.34 (1.17-1.53) <0.001	1.24 (1.09-1.41) 0.001
Transtiretina					0.83 (0.73-0.93) 0.002	
NT-pro-BNP						1.13 (0.98-1.31) 0.09
CRP						1.19 (1.05-1.36) 0.007
C-estadística	0.60	0.66	0.68	0.69	0.71	0.70

5 Conclusiones

Se desarrollaron dos modelos de predicción para pacientes sometidos a hemodiálisis que predijeron la mortalidad dentro del siguiente año y de los 5 siguientes años, respectivamente. Además de la historia del paciente y los datos de laboratorio que se recolectan rutinariamente en la práctica clínica, se evaluó el valor pronóstico de 28 biomarcadores. Los datos de los investigadores indican que los biomarcadores específicos contribuyeron significativamente a la predicción del riesgo al proporcionar una capacidad predictiva incremental sobre los datos recogidos rutinariamente. Los biomarcadores más informativos fueron homoarginina, transtiretina, fetuina, aldosterona y albúmina carbamilada en la predicción de la mortalidad a 1 año. Con respecto a la predicción de la mortalidad a los 5 años, la troponina T, NT-pro-BNP, CRP, transtiretina y albúmina carbamilada añadieron significativamente información predictiva incremental.

En la población general, se ha sugerido el uso de biomarcadores múltiples para mejorar la estratificación del riesgo de la muerte cardiovascular. En una cohorte sueca de hombres de edad avanzada, la adición simultánea de varios biomarcadores de anomalías cardiovasculares y renales mejoró sustancialmente la estratificación del riesgo más allá de la de un modelo basado en factores de riesgo clásicos. Los biomarcadores incluyeron troponina T, NT-pro-BNP, 5 cistatina C y CRP, que en su combinación mejoraron la estadística C de 0,66 a 0,75. Sin embargo, otro estudio en participantes del Framingham Heart Study no pudo demostrar un valor incremental significativo de múltiples biomarcadores. En los 3209 participantes, 10 biomarcadores contemporáneos agregaron solo moderadamente a la predicción general de riesgo basada en factores de riesgo cardiovascular convencionales.

10 Sin embargo, los resultados de la población general no pueden aplicarse a pacientes de diálisis y se necesita un enfoque diferente. La tasa de muerte de los pacientes de diálisis es excesiva, con una tasa de mortalidad del primer año del 18% informada por el Registro ERA-EDTA. Es importante destacar que se han observado efectos diferenciadores del tiempo con diferentes etiologías subyacentes a corto plazo en comparación con los riesgos de mortalidad a más largo plazo en pacientes de diálisis (refs). Investigaciones anteriores indicaron que los factores de riesgo de muerte a corto plazo pueden ser muy diferentes de los factores de riesgo que afectan a la mortalidad a 15 largo plazo en pacientes de diálisis. Para identificar a los pacientes con el riesgo más alto versus el más bajo, se desarrollaron modelos de predicción que tomaban en cuenta los efectos diferenciadores de tiempo con un enfoque a corto plazo de 1 año y un modelo a más largo plazo que investigaba los predictores durante los 5 años de supervivencia. Tal enfoque puede permitir comparaciones únicas entre bases de datos en línea con los datos de registro que generalmente proporcionan datos de supervivencia de 1 y 5 años.

20 Curiosamente, en el estudio de los inventores, los biomarcadores específicos contribuyeron significativamente a la predicción del riesgo y proporcionaron capacidad predictiva incremental sobre los datos recogidos rutinariamente. Esto está en línea con la observación de investigaciones anteriores que, a diferencia de la población general, los factores de riesgo cardiovascular tradicionales no explican el exceso de mortalidad en pacientes de diálisis. Los factores de riesgo no tradicionales parecen jugar un papel más importante, pero los estudios de asociación 25 proporcionaron hasta ahora información adicional limitada, y las rutas no se comprenden completamente. En el estudio de los inventores, se encontró que el fosfato y fosfatasa alcalina eran importantes predictores de la mortalidad a corto plazo más allá de las características clínicas, incluida la edad, el IMC y el historial del paciente en pacientes de diálisis. Este hallazgo está respaldado por estudios previos, que sugieren a la fosfatasa alcalina y fosfato como indicadores de CKD-MBD lo que puede conducir a la calcificación y sucesos cardiovasculares 30 posteriores, así como a la inflamación, el trauma y los sucesos no cardiovasculares posteriores. Además, se encontró que la creatin-quinasa, fetuina y transtiretina tenían un valor predictivo incremental. Estos marcadores pueden ser representativos de la pérdida de energía de la proteína (PEW), siendo altamente prevalentes en pacientes de diálisis. El síndrome PEW se caracteriza por el agotamiento de la energía corporal y las reservas de proteínas, la inflamación y el desarrollo de comorbilidades y está muy asociado con la mortalidad y la enfermedad cardiovascular (ECV) en pacientes de diálisis. La fetuina, una proteína de fase aguda e inhibidor de la calcificación, se encontró que se correlacionaba negativamente con la mortalidad en un estudio de 226 pacientes de diálisis. La transtiretina (TTR), antes conocida como prealbúmina, se conoce como un indicador sensible de la inflamación y la malnutrición y también se ha descrito como un marcador adecuado de la composición corporal. Incluso dentro de los rangos normales de IMC y albúmina, la transtiretina fue capaz de representar pacientes en riesgo en los que el 40 síndrome de desgaste puede no ser aun clínicamente aparente.

Curiosamente, otra nueva ruta del riesgo puede estar representada por la homoarginina, un aminoácido recientemente descubierto que afecta fuertemente los resultados adversos en pacientes renales. La homoarginina se deriva de la lisina y se sugiere que aumenta la disponibilidad del óxido nítrico (NO), cuya falta se asocia con la disfunción endotelial y del miocardio. Estudios recientes demostraron que las bajas concentraciones sanguíneas de 45 homoarginina estaban asociadas con insuficiencia cardíaca y un riesgo notablemente mayor de mortalidad en pacientes remitidos para angiografía coronaria y en pacientes sometidos a hemodiálisis. Finalmente, los resultados de los inventores, identificando a la aldosterona como un importante predictor, respaldan la noción de potenciales rutas nuevas mediadas por la hormona. Investigaciones recientes han documentado que, aparte del efecto clásico sobre la reabsorción de sodio, la aldosterona ejerce una variedad de otros efectos, que son potencialmente importantes para la lesión renal y cardiovascular. La aldosterona aumenta el estrés oxidativo a través de la inducción de la NADPH oxidasa y promueve la inflamación vascular. Además, la aldosterona afecta a la función endotelial al reducir la biodisponibilidad del óxido nítrico. Finalmente, las altas concentraciones de aldosterona en presencia de sobrecarga de sal causan hipertrofia y fibrosis cardíaca, lo que puede contribuir al exceso de morbilidad y mortalidad de los pacientes de diálisis. La aplicación clínica y la toma de decisiones se basan en la disponibilidad de índices de 50 pronóstico. Como tal, una herramienta simple también puede ser la evaluación subjetiva del estado de salud por parte del médico tratante. Es de destacar que la "pregunta sorpresa" que se le hizo al médico tenía una fuerte información predictiva. Cuando el nefrólogo tratante respondió "no" a la pregunta "¿Me sorprendería que este paciente muriera en los próximos 6 meses?", los pacientes respectivos tenían un riesgo 2,7 veces mayor de muerte. Aún más impresionante, la sola pregunta de un apetito disminuido reveló una gran probabilidad de mortalidad-los 60 pacientes con menor apetito tenían un riesgo de mortalidad 4,7 veces mayor en comparación con aquellos con un apetito normal o bueno.

Sin embargo, debido a la naturaleza subjetiva de las herramientas de evaluación, la comparación entre los estudios y las poblaciones sigue siendo difícil. Por lo tanto, el estudio de los inventores proporciona una herramienta

alternativa valiosa para hacer que la evaluación de riesgos sea comparable y ampliamente aplicable. El uso de datos de laboratorio y biomarcadores que son uniformemente evaluables en centros con una alta estandarización puede contribuir considerablemente a una mejor predicción del riesgo para pacientes sometidos a diálisis.

5 En conclusión, este estudio sugiere que los nuevos biomarcadores, que incluyen homocisteína, transtiretina, fetuina, aldosterona, albúmina carbamílica, troponina T, NT-pro-BNP y CRP, mejoran la predicción del riesgo en pacientes de diálisis al proporcionar un valor pronóstico incremental sobre los parámetros disponibles rutinariamente. La mejor predicción del riesgo puede ayudar así a identificar a los pacientes que puedan beneficiarse de tratamientos específicos y apoyar la toma de decisiones clínicas. Los estudios futuros deben evaluar el potencial de estos nuevos marcadores para la aplicación clínica.

10

REIVINDICACIONES

1. Un método para determinar el riesgo de mortalidad en pacientes de diálisis, que comprende las etapas de:

a) analizar un conjunto de parámetros biológicos obtenidos del paciente o de la historia del paciente, en el que los parámetros biológicos se seleccionan del grupo que consiste en:

- 5 la edad del paciente,
- el sexo del paciente,
- el índice de masa corporal del paciente,
- el uso de estatinas por parte del paciente,
- al menos un indicador de transporte de oxígeno en la sangre,
- 10 al menos un indicador de la homeostasis del calcio-fosfato,
- al menos un indicador del metabolismo óseo,
- al menos un indicador de la función inmune,
- al menos un indicador del metabolismo del músculo esquelético,
- al menos un indicador del metabolismo lipídico,
- 15 al menos un indicador del metabolismo de los carbohidratos,
- al menos un indicador de la regulación de la presión arterial hormonal,
- al menos un indicador de inflamación vascular,
- al menos un indicador del rendimiento del miocardio,
- al menos un indicador de la integridad del miocardio,
- 20 al menos un indicador de muerte súbita cardíaca,
- al menos un indicador de la función renal,
- al menos un indicador de la función hepática,
- o un subconjunto de los mismos;

b) establecer en correlación los parámetros biológicos o un subconjunto de los mismos, en donde la correlación de un subconjunto de parámetros biológicos proporciona una puntuación de riesgo indicativa de la mortalidad del paciente en el siguiente año, en donde los parámetros biológicos se seleccionan del grupo que consiste en:

- 25 la edad del paciente,
- el sexo del paciente,
- 30 el índice de masa corporal del paciente,
- al menos un indicador del metabolismo del músculo esquelético,
- al menos un indicador de muerte cardíaca repentina,
- al menos un indicador de la función renal,
- al menos un indicador de la regulación de la presión arterial hormonal,
- 35 al menos un indicador del metabolismo óseo,
- al menos dos indicadores de la función hepática,
- en donde:
- el al menos un indicador del metabolismo del músculo esquelético se define por la concentración en sangre del paciente o la actividad de la creatina quinasa,

el al menos un indicador de la muerte súbita cardíaca se define por la concentración en sangre del paciente de la homoarginina,

el al menos un indicador de la función renal se define por la concentración en sangre del paciente de la albúmina carbamilada,

5 el al menos un indicador de la regulación de la presión arterial hormonal se define por la concentración en sangre del paciente de la aldosterona o copeptina (carboxi-terminal pro arginina vasopresina),

el al menos un indicador del metabolismo óseo se define por la concentración en sangre del paciente o la actividad de la fosfatasa alcalina, y

10 los al menos dos indicadores de la función hepática se definen por la concentración en sangre del paciente de la transtiretina y fetuina,

en donde la puntuación de riesgo es una puntuación del riesgo ponderada Y_1 indicativa del riesgo de mortalidad del paciente en el próximo año, y en donde los parámetros biológicos se establecen en correlación usando la siguiente fórmula, proporcionando así la puntuación del riesgo ponderada Y_1 :

15 $Y_1: 0,51 * \text{variable } 1 + (-0,49 * \text{variable } 2) + (-0,32 * \text{variable } 3) + 0,44 * \text{variable } 4 + (-0,32 * \text{variable } 5) + (-0,29 * \text{variable } 6) + (-0,33 * \text{variable } 7) + 0,35 * \text{variable } 8 + (-0,4 * \text{variable } 9) + 0,31 * \text{variable } 10$

en donde

la variable 1 se define por el valor logarítmico de la edad del paciente en años,

la variable 2 se define como igual a 1 si el sexo del paciente es femenino e igual a 0 si el sexo del paciente es masculino,

20 la variable 3 se define por el valor logarítmico de índice de masa corporal del paciente en kg/m^2 ,

la variable 4 se define por el valor logarítmico de la actividad en sangre del paciente de la fosfatasa alcalina en U/L,

la variable 5 se define por el valor logarítmico de la actividad en sangre del paciente de la creatina quinasa en U/L,

25 la variable 6 se define por el valor logarítmico de la concentración en sangre del paciente de homoarginina en micromol/L,

la variable 7 se define por el valor logarítmico de la concentración en sangre del paciente de fetuina en ng/mL,

30 la variable 8 se define por el valor logarítmico de la concentración en sangre del paciente de albúmina carbamilada en porcentaje (%),

la variable 9 se define por el valor logarítmico de la concentración en sangre del paciente de transtiretina en micromol/L, y

la variable 10 se define por el valor logarítmico de la concentración en sangre del paciente de la aldosterona en pg/mL,

35 en donde todos los valores logarítmicos se calculan sobre la base e, y en donde todos los valores numéricos en la fórmula que proporcionan la puntuación de riesgo ponderada Y_1 se calculan por desviación estándar, preferiblemente en donde los valores numéricos se definen con una desviación del 50%, preferiblemente del 20%, y más preferiblemente del 10%, y lo más preferiblemente del 5%,

40 y en donde la puntuación del riesgo es indicativa para un tratamiento médico para reducir el riesgo de mortalidad del paciente.

2. El método de reivindicación 1, en donde la correlación de un subconjunto de parámetros biológicos proporciona una puntuación de riesgo indicativa para el riesgo de mortalidad del paciente dentro de los próximos cinco años, en donde los parámetros biológicos se seleccionan del grupo que consiste en:

la edad del paciente,

45 el sexo del paciente,

al menos un indicador del metabolismo óseo,

- al menos un indicador del metabolismo del músculo esquelético,
 al menos un indicador del rendimiento miocárdico,
 al menos un indicador de la integridad del miocardio,
 al menos un indicador de la función renal, y
- 5 al menos un indicador de inflamación,
 en donde
- el al menos un indicador del metabolismo óseo se define por la concentración o actividad en sangre del paciente de la fosfatasa alcalina,
- 10 el al menos un indicador del metabolismo del músculo esquelético se define por la concentración en sangre del paciente o la actividad de la creatina quinasa,
- el al menos un indicador de la función miocárdica se define por la concentración en sangre del paciente de NT-proBNP,
- el al menos un indicador de la integridad miocárdica se define por la concentración en sangre del paciente de la troponina T o la troponina I,
- 15 el al menos un indicador de la función renal se define por la concentración en sangre del paciente de la albúmina carbamilada,
- el al menos un indicador de inflamación se define por la concentración en sangre del paciente de proteína C-reactiva (CRP),
- 20 en donde la puntuación de riesgo es una puntuación de riesgo ponderada Y_2 indicativa para el riesgo de mortalidad del paciente dentro de los próximos cinco años, y en donde los parámetros biológicos se establecen en correlación mediante el uso de la siguiente fórmula, proporcionando de este modo la puntuación de riesgo ponderada Y_2 :
- $Y_2: 0,38 * \text{variable } 1 + (-0,1 * \text{variable } 2) + 0,21 * \text{variable } 3 + (-0,34 * \text{variable } 4) + 0,18 * \text{variable } 5 + 0,16 * \text{variable } 6 + 0,26 * \text{variable } 7 + 0,16 * \text{variable } 8$
- 25 en donde
- la variable 1 se define por el valor logarítmico de la edad del paciente en años,
- la variable 2 es definida como igual a 1 si el sexo del paciente es femenino y como igual a 0 si el sexo del paciente es masculino,
- 30 la variable 3 se define por el valor logarítmico de la actividad en sangre del paciente de la fosfatasa alcalina en U/L,
- la variable 4 se define por el valor logarítmico de la actividad en sangre del paciente de la creatina quinasa en U/L,
- la variable 5 se define por el valor logarítmico de la concentración en sangre del paciente de NT-proBNP en pg/mL,
- 35 la variable 6 se define por el valor logarítmico de la concentración en sangre del paciente de la proteína C reactiva (CRP) en mg/L,
- la variable 7 se define por el valor logarítmico de la concentración en sangre del paciente de la troponina T en ng/ml, y
- 40 la variable 8 se define por el valor logarítmico de la concentración en sangre del paciente de la albúmina carbamilada en porcentaje (%),
- en donde todos los valores logarítmicos se calculan en base e, y en donde todos los valores numéricos en la fórmula que proporciona la puntuación de riesgo ponderado Y_2 se calculan por desviación estándar, preferiblemente en donde los valores numéricos se definen con una desviación del 50%, preferiblemente del 20%, más preferiblemente del 10% y más preferiblemente del 5%.

3. El método de la reivindicación 1, en donde la correlación de un subconjunto de parámetros biológicos proporciona una puntuación de riesgo indicativa del riesgo de mortalidad del paciente dentro del próximo año, en donde los parámetros biológicos se seleccionan de entre el grupo que consiste en

- la edad del paciente,
 - 5 el sexo del paciente,
 - el índice de masa corporal del paciente,
 - el uso de una estatina por parte del paciente,
 - al menos un indicador del transporte de oxígeno en la sangre,
 - al menos un indicador de la homeostasis del calcio-fosfato,
 - 10 al menos un indicador de la homeostasis de electrolitos,
 - al menos un indicador del metabolismo óseo,
 - al menos un indicador de la función inmune,
 - al menos un indicador del metabolismo del músculo esquelético,
 - al menos un indicador del metabolismo de lípidos,
 - 15 al menos un indicador del metabolismo de hidratos de carbono,
 - al menos un indicador de la regulación de la presión arterial hormonal,
 - al menos un indicador de la inflamación vascular,
 - al menos un indicador del rendimiento del miocardio,
 - al menos un indicador de la integridad del miocardio,
 - 20 al menos un indicador de la muerte súbita cardíaca,
 - al menos un indicador de la función renal, y
 - al menos un indicador de la función hepática,
- en donde
- 25 el al menos un indicador del metabolismo de los lípidos se define por la concentración en sangre del paciente del colesterol LDL,
 - el al menos un indicador del transporte de oxígeno se define por la concentración en sangre del paciente de la hemoglobina,
 - el al menos un indicador del metabolismo de hidratos de carbono se define por la concentración en sangre del paciente de hemoglobina glucosilada o glucosa en sangre, suero o plasma,
 - 30 el al menos un indicador de la homeostasis de calcio-fosfato se define por la concentración en sangre del paciente de fosfato,
 - el al menos un indicador del metabolismo óseo se define por la concentración en sangre del paciente de la fosfatasa alcalina y/o por la concentración en sangre del paciente de osteoprotegerina y/o por la concentración en sangre del paciente de la vitamina D,
 - 35 el al menos un indicador del metabolismo del músculo esquelético se define por la concentración en sangre del paciente o la actividad de la creatina quinasa,
 - el al menos un indicador de la función inmunitaria se define por la concentración en sangre del paciente de los glóbulos blancos y/o cortisol y/o la supresión soluble de tumorigenicidad 2 (sST2),
 - 40 el al menos un indicador de la función hepática se define por las concentraciones en sangre del paciente o las actividades de alanina aminotransferasa (ALAT) y/o aspartato aminotransferasa (ASAT) y/o fetuina y/o transtiretina,
 - el al menos un indicador de la homeostasis de electrolitos se define por la concentración en sangre del paciente de potasio,

el al menos un indicador de la función miocárdica se define por la concentración en sangre del paciente de un péptido natriurético,

el al menos un indicador de la inflamación vascular se define por la concentración en sangre del paciente o la actividad de fosfolipasa A2 asociada a lipoproteínas,

- 5 el al menos un indicador de la muerte súbita cardiaca se define por la concentración en sangre del paciente de homocisteína,

el al menos un indicador de la integridad de miocardio se define por la concentración en sangre del paciente de la troponina T o la troponina I,

- 10 el al menos un indicador de la regulación de la presión arterial hormonal se define por la concentración en sangre del paciente de la aldosterona y/o de la copeptina,

el al menos un indicador de la función renal se define por la concentración en sangre del paciente de la albúmina carbamida,

- 15 en donde la puntuación de riesgo es una puntuación de riesgo ponderada Y_3 indicativa para el riesgo de mortalidad del paciente dentro del próximo año, y en donde los parámetros biológicos se establecen en correlación mediante el uso de la siguiente fórmula, proporcionando de este modo la puntuación de riesgo ponderada Y_3 :

$$Y_3: 0,057410212 * \text{variable } 1 - 0,543915506 * \text{variable } 2 - 0,143998352 * \text{variable } 3 - 0,102420371 * \text{variable } 4 + 0,002126855 * \text{variable } 4 * \text{variable } 4 + 0,028997043 * \text{variable } 5 - 0,000102574 * \text{variable } 5 * \text{variable } 5 - 0,144446014 * \text{variable } 6 + 0,500608722 * \text{variable } 7 - 0,032782705 * \text{variable } 7 * \text{variable } 7 + 0,141166863 * \text{variable } 8 - 0,004400439 * \text{variable } 9 * \text{variable } 9 + 4,87592E-05 * \text{variable } 9 * \text{variable } 9 + -4,08374E-08 * \text{variable } 9 * \text{variable } 9 * \text{variable } 9 - 0,007492671 * \text{variable } 10 + 8,65369E-06 * \text{variable } 10 * \text{variable } 10 + 0,23222716 * \text{variable } 11 - 0,006951655 * \text{variable } 11 * \text{variable } 11 - 0,073850191 * \text{variable } 12 + 0,001124082 * \text{variable } 12 * \text{variable } 12 + 2,88445E-05 * \text{variable } 12 * \text{variable } 12 * \text{variable } 12 + 0,020974682 * \text{variable } 13 - 0,001555684 * \text{variable } 13 * \text{variable } 13 + 0,064258442 * \text{variable } 14 - 0,000208666 * \text{variable } 14 * \text{variable } 14 - 0,439032703 * \text{variable } 15 + 0,064866606 * \text{variable } 15 * \text{variable } 15 + 5,67869E-05 * \text{variable } 16 - 1,15087E-09 * \text{variable } 16 * \text{variable } 16 - 0,043785154 * \text{variable } 17 + 6,01674E-05 * \text{variable } 17 * \text{variable } 17 - 2,2989E-08 * \text{variable } 17 * \text{variable } 17 * \text{variable } 17 - 0,035837307 * \text{variable } 18 + 0,000195508 * \text{variable } 18 * \text{variable } 18 + 1,747437912 * \text{variable } 19 - 0,30324001 * \text{variable } 19 * \text{variable } 19 + 3,652306243 * \text{variable } 20 - 1,722577314 * \text{variable } 20 * \text{variable } 20 - 0,069675 * \text{variable } 21 + 0,003134 * \text{variable } 21 * \text{variable } 21 - 0,054227857 * \text{variable } 22 + 0,026799499 * \text{variable } 23 - 0,000456787 * \text{variable } 23 * \text{variable } 23 - 1,12341E-05 * \text{variable } 23 * \text{variable } 23 * \text{variable } 23 - 0,373490667 * \text{variable } 24 - 0,006961823 * \text{variable } 24 * \text{variable } 24 + 0,000774153 * \text{variable } 25 + 0,238619449 * \text{variable } 26 - 0,006139105 * \text{variable } 26 * \text{variable } 26 + 8,53488E-05 * \text{variable } 27 + 0,016262 * \text{variable } 28 + 1,579488608 * \text{variable } 29,$$

en donde

la variable 1 se define por la edad del paciente en años,

- 35 la variable 2 se define como igual a 1 si el sexo del paciente es igual femenino e igual a 0 si el sexo del paciente es masculino,

la variable 3 se define como igual a 2 si el paciente usa una estatina y como igual a 1 si el paciente no utiliza una estatina,

la variable 4 se define como el índice de masa corporal del paciente en kg/m^2 ,

- 40 la variable 5 se define por el valor de la concentración en suero o plasma del paciente de colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL) en mg/dl,

la variable 6 se define por el valor de la concentración en sangre del paciente de la hemoglobina en g/dl,

la variable 7 se define por el valor de la concentración en sangre, suero o plasma del paciente de hemoglobina glucosilada en porcentaje (%),

- 45 la variable 8 se define por el valor de la concentración en sangre, suero o plasma del paciente de fosfato en mg/dl,

la variable 9 se define por el valor de la actividad en suero o plasma del paciente de la fosfatasa alcalina en U/L,

la variable 10 se define por el valor de la actividad en suero o plasma del paciente de la creatina quinasa en U/L,

la variable 11 se define por el valor de la concentración en sangre del paciente de los glóbulos blancos (leucocitos) en 1000/pL,

- la variable 12 se define por el valor de la actividad en suero o plasma del paciente de la aspartato aminotransferasa (ASAT) en U/L,
- la variable 13 se define por el valor de la actividad en suero o plasma del paciente de la alanina aminotransferasa (ALAT) en U/L,
- 5 la variable 14 se define por el valor de la concentración en sangre, plasma o sérica del paciente de glucosa en mg/dl,
- la variable 15 se define por el valor del potasio en plasma o suero del paciente en mmol/L,
- la variable 16 se define por el valor en plasma o suero del paciente de la concentración del péptido natriurético pro B-tipo N-terminal en pg/ml,
- 10 la variable 17 se define por el valor de la concentración en plasma o sérica del paciente de fosfolipasa A2 asociada a lipoproteínas en U/L,
- la variable 18 se define por el valor de la concentración en plasma o suero del paciente de la proteína C-reactiva en mg/L,
- la variable 19 se define por el valor de la concentración plasmática o sérica de troponina T del paciente en ng/ml,
- 15 la variable 20 se define por el valor de la concentración en plasma o suero del paciente de la homoarginina en micromol/L,
- la variable 21 se define por el valor de la concentración en plasma o suero del paciente de osteoprotegerina en picomol/L,
- la variable 22 se define por el valor de la concentración en plasma o suero del paciente de fetuina en ng/ml,
- la variable 23 se define por el valor de la concentración en plasma o suero del paciente de la vitamina D en ng/ml,
- 20 la variable 24 se define por el valor de la concentración en plasma o suero del paciente de transtiretina en micromol/L,
- la variable 25 se define por el valor de la concentración en plasma o suero del paciente de la aldosterona en pg/mL,
- la variable 26 se define por el valor de la concentración en plasma o suero del paciente de cortisol en microgramo/dl,
- 25 la variable 27 se define por el valor de la concentración en plasma o sérica del paciente de copeptina (carboxi-terminal-pro arginina vasopresina) en pmol/L,
- la variable 28 se define por el valor de la concentración en plasma o suero del paciente de la supresión soluble de tumorigenicidad 2 (sST2) en ng/ml,
- la variable 29 se define por el valor de la concentración en plasma o suero del paciente de la albúmina carbamílada en porcentaje (%),
- 30 en donde todos los valores numéricos se calculan por la desviación estándar, preferentemente en donde los valores numéricos se definen con una desviación de 50%, preferiblemente de 20%, más preferiblemente de 10% y lo más preferiblemente de 5%.
4. El método de la reivindicación 1, en donde la correlación de un subconjunto de parámetros biológicos proporciona una puntuación de riesgo indicativa del riesgo de mortalidad del paciente dentro de los próximos cinco años, en donde los parámetros biológicos se seleccionan del grupo que consiste en
- 35 la edad del paciente,
- el sexo del paciente,
- el índice de masa corporal del paciente,
- el uso de una estatina por parte del paciente,
- 40 al menos un indicador del transporte de oxígeno en la sangre,
- al menos un indicador de la homeostasis de calcio-fosfato,
- al menos un indicador de homeostasis de electrolitos,
- al menos un indicador del metabolismo óseo,

- al menos un indicador de la función inmune,
 - al menos un indicador del metabolismo del músculo esquelético,
 - al menos un indicador del metabolismo lipídico,
 - al menos un indicador del metabolismo de los carbohidratos,
 - 5 al menos un indicador de la regulación hormonal de la presión arterial,
 - al menos un indicador de la inflamación vascular,
 - al menos un indicador del rendimiento del miocardio,
 - al menos un indicador de la integridad miocárdica,
 - al menos un indicador de la muerte súbita cardíaca,
 - 10 al menos un indicador de la función renal, y
 - al menos un indicador de la función hepática,
- en donde
- el al menos un indicador del metabolismo lipídico se define por la concentración sanguínea de colesterol LDL del paciente,
 - 15 el al menos un indicador del transporte de oxígeno se define por la concentración sanguínea de hemoglobina del paciente,
 - el al menos un indicador del metabolismo de carbohidratos se define por la concentración sanguínea del paciente de hemoglobina glucosilada o glucosa sanguínea, sérica o plasmática,
 - 20 el al menos un indicador de la homeostasis de calcio-fosfato se define por la concentración sanguínea de fosfato del paciente,
 - el al menos un indicador del metabolismo óseo se define por la concentración sanguínea de fosfatasa alcalina del paciente y/o por la concentración de osteoprotegerina en sangre del paciente y/o por la concentración en sangre del paciente de vitamina D,
 - 25 el al menos un indicador del metabolismo del músculo esquelético se define por la concentración sanguínea del paciente o la actividad de la creatina quinasa,
 - el al menos un indicador de la función inmune se define por la concentración sanguínea del paciente de glóbulos blancos y/o cortisol y/o supresión soluble de Tumorigenicidad 2 (sST2),
 - el al menos un indicador de la función hepática se define por las concentraciones sanguíneas del paciente o las actividades de alanina aminotransferasa (ALAT) y/o aspartato aminotransferasa (ASAT) y/o fetuina y/o transtiretina,
 - 30 el al menos un indicador de la homeostasis electrolítica se define por la concentración sanguínea de potasio del paciente,
 - el al menos un indicador de la función del miocardio se define por la concentración sanguínea del paciente de un péptido natriurético,
 - 35 el al menos un indicador de la inflamación vascular se define por la concentración o actividad sanguínea del paciente de fosfolipasa A2 asociada a lipoproteínas,
 - el al menos un indicador de la muerte súbita cardíaca se define por la concentración sanguínea de homoarginina del paciente,
 - el al menos un indicador de la integridad del miocardio se define por la concentración sanguínea de troponina T o troponina I del paciente,
 - 40 el al menos un indicador de la regulación de la presión arterial hormonal se define por la concentración sanguínea del paciente de aldosterona y/o de copeptina,
 - el al menos un indicador de la función renal se define por la concentración sanguínea del paciente de albúmina carbamilada,

en donde la puntuación de riesgo es una puntuación de riesgo ponderado Y_4 indicativa del riesgo de mortalidad en el paciente en los próximos cinco años, y en el que los parámetros biológicos se establecen en correlación mediante el uso de la siguiente fórmula, proporcionando así la puntuación de riesgo ponderado Y_4 :

$$Y_4 = x_1 * \text{variable 1} + x_2 * \text{variable 2} + x_3 * \text{variable 3} + x_4 * \text{variable 4} + x_5 * \text{variable 4} * \text{variable 4} + x_6 * \text{variable 5} + x_7 * \text{variable 5} * \text{variable 5} + x_8 * \text{variable 6} + x_9 * \text{variable 7} + x_{10} * \text{variable 7} * \text{variable 7} + x_{11} * \text{variable 8} + x_{12} * \text{variable 9} + x_{13} * \text{variable 9} * \text{variable 9} + x_{14} * \text{variable 9} * \text{variable 9} * \text{variable 9} + x_{15} * \text{variable 10} + x_{16} * \text{variable 10} * \text{variable 10} + x_{17} * \text{variable 11} + x_{18} * \text{variable 11} * \text{variable 11} + x_{19} * \text{variable 12} + x_{20} * \text{variable 12} * \text{variable 12} + x_{21} * \text{variable 12} * \text{variable 12} * \text{variable 12} + x_{22} * \text{variable 13} + x_{23} * \text{variable 13} * \text{variable 13} + x_{24} * \text{variable 14} + x_{25} * \text{variable 14} * \text{variable 14} + x_{26} * \text{variable 15} + x_{27} * \text{variable 15} * \text{variable 15} + x_{28} * \text{variable 16} + x_{29} * \text{variable 16} * \text{variable 16} + x_{30} * \text{variable 17} + x_{31} * \text{variable 17} * \text{variable 17} + x_{32} * \text{variable 17} * \text{variable 17} * \text{variable 17} + x_{33} * \text{variable 18} + x_{34} * \text{variable 18} * \text{variable 18} + x_{35} * \text{variable 19} + x_{36} * \text{variable 19} * \text{variable 19} + x_{37} * \text{variable 20} + x_{38} * \text{variable 20} * \text{variable 20} + x_{39} * \text{variable 21} + x_{40} * \text{variable 21} * \text{variable 21} + x_{41} * \text{variable 22} + x_{42} * \text{variable 23} + x_{43} * \text{variable 23} * \text{variable 23} + x_{44} * \text{variable 23} * \text{variable 23} * \text{variable 23} + x_{45} * \text{variable 24} + x_{46} * \text{variable 24} * \text{variable 24} + x_{47} * \text{variable 25} + x_{48} * \text{variable 26} + x_{49} * \text{variable 26} * \text{variable 26} + x_{50} * \text{variable 27} + x_{51} * \text{variable 28} + x_{52} * \text{variable 29},$$

en donde

la variable 1 se define según la edad del paciente en años,

la variable 2 se define como igual a 1 si el sexo del paciente es femenino e igual a 0 si el sexo del paciente es masculino,

20 la variable 3 se define como igual a 2 si el paciente usa una estatina y es igual a 1 si el paciente no usa una estatina,

la variable 4 se define como el índice de masa corporal del paciente en kg/m^2 ,

la variable 5 se define por el valor de la concentración plasmática o en suero en el paciente del colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL) en mg/dl,

la variable 6 se define por el valor de la concentración de hemoglobina en sangre del paciente en g/dl,

25 la variable 7 se define por el valor de la concentración en sangre, sérica o plasmática del paciente de hemoglobina glucosilada en porcentaje (%),

la variable 8 se define por el valor de la concentración sanguínea, en suero o plasmática del paciente de fosfato en mg/dl,

la variable 9 se define por el valor de la actividad en suero o en plasma del paciente de la alcalina fosfatasa en U/L,

30 la variable 10 se define por el valor de la actividad sérica o plasmática del paciente de la creatina quinasa en U/L,

la variable 11 se define por el valor de la concentración sanguínea del paciente de glóbulos blancos (leucocitos) en $1000/\mu\text{L}$,

la variable 12 se define por el valor de la actividad sérica o plasmática del paciente de la aspartato aminotransferasa (ASAT) en U/L,

35 la variable 13 se define por el valor de la actividad sérica o plasmática del paciente de la alanina aminotransferasa (ALAT) en U/L,

la variable 14 se define por el valor de la concentración sanguínea, plasmática o sérica de glucosa en mg/dl,

la variable 15 se define mediante el valor del potasio plasmático o sérico del paciente en mmol/l,

40 la variable 16 se define por el valor de la concentración plasmática o sérica del paciente del péptido natriurético pro tipo B N-terminal en pg/ml,

la variable 17 se define por la valor de la concentración plasmática o sérica del paciente de fosfolipasa A2 asociada a lipoproteínas en U/L,

la variable 18 se define por el valor de la concentración plasmática o sérica del paciente de proteína C reactiva en mg/l,

45 la variable 19 se define por el valor de la concentración del paciente en plasma o sérica de troponina T en ng/ml,

la variable 20 se define por el valor de la concentración plasmática o sérica en el paciente de homoarginina en micromol/L,

la variable 21 se define por el valor de la concentración plasmática o sérica de osteoprotegerina en el paciente en pmol/L,

la variable 22 se define por el valor de la concentración de fetuina en plasma o suero en el paciente en ng/mL,

la variable 23 se define por el valor de la concentración de vitamina D plasmática o sérica del paciente en ng/ml,

5 la variable 24 se define por el valor de la concentración de transtirretina en plasma o suero del paciente en micromol/L,

la variable 25 se define por el valor de la concentración plasmática o sérica de aldosterona en el paciente en pg/ml,

la variable 26 se define por el valor de la concentración plasmática o sérica de cortisol en microgramos/dL,

10 la variable 27 se define por el valor de la concentración plasmática o sérica del paciente de copeptina (carboxi-terminal-pro arginina vasopresina) en pmol/L,

la variable 28 se define por el valor de la concentración plasmática o sérica del paciente de supresión soluble de Tumorigenicidad 2 (sST2) en ng/mL,

la variable 29 se define por el valor de la concentración plasmática o sérica del paciente de albúmina carbamilada en porcentaje (%),

15 en donde todos los valores numéricos se calculan por desviación estándar, preferiblemente en donde los valores numéricos se definen con una desviación del 50%, preferiblemente del 20%, más preferiblemente del 10%, y lo más preferiblemente del 5%, y

en el que los coeficientes de la ecuación de riesgo se definen como

$$X1 = 0,047702681;$$

20 $x2 = -0,385079479;$

$$x3 = -0,170679763;$$

$$x4 = -0,19424517;$$

$$x5 = 0,003364687;$$

$$x6 = 0,038836794;$$

25 $x7 = -0,000144754;$

$$x8 = -0,106157347;$$

$$x9 = 0,286153578;$$

$$x10 = -0,012747406;$$

$$x11 = 0,085284785;$$

30 $x12 = -0,001889941;$

$$x13 = 2,72969E-05;$$

$$x14 = -2,22659E-08;$$

$$x15 = -0,004498075;$$

$$x16 = 1,69671E-06;$$

35 $x17 = -0,099378831;$

$$x18 = 0,006740262;$$

$$x19 = -0,096168983;$$

$$x20 = 0,003300182;$$

$$x21 = -1,37846E-05;$$

40 $x22 = 0,021377942;$

x23 = -0,000652653;
 x24 = 0,008605366;
 x25 = -2,35966E-05;
 x26 = -0,965745662;
 5 x27 = 0,089391895;
 x28 = 2,73536E-06;
 x29 = 3,81425E-11;
 x30 = -0,005449139;
 x31 = 6,77085E-06;
 10 x32 = -1,35998E-09;
 x33 = 0,013156362;
 x34 = -0,000156612;
 x35 = 1,073159193;
 x36 = 0,080792566;
 15 x37 = 0,018852403;
 x38 = -0,003042769;
 x39 = -0,068736703;
 x40 = 0,003368983;
 x41 = -0,011378031;
 20 x42 = -0,073762152;
 x43 = 0,00204079;
 x44 = -1,29568E-05;
 x45 = -0,272897733;
 x46 = 0,019087226;
 25 x47 = 0,00048282;
 x48 = 0,039697765;
 x49 = -0,000875904;
 x50 = 0,000956853;
 x51 = 0,010142565;
 30 x52 = 0,101680363.

5. El método de la reivindicación 1, en donde la correlación de un subconjunto de parámetros biológicos proporciona una puntuación de riesgo indicativa del riesgo de mortalidad del paciente dentro del próximo año, en donde los parámetros biológicos se seleccionan del grupo que consiste en

la edad del paciente,
 35 el sexo del paciente,
 el índice de masa corporal del paciente,
 el uso de una estatina por parte del paciente,

- al menos un indicador del transporte de oxígeno en la sangre,
- al menos un indicador de la homeostasis de calcio-fosfato,
- al menos un indicador de la homeostasis electrolítica,
- al menos un indicador del metabolismo óseo,
- 5 al menos un indicador de la función inmune,
- al menos un indicador del metabolismo del músculo esquelético,
- al menos un indicador del metabolismo lipídico,
- al menos un indicador del metabolismo de los carbohidratos,
- al menos un indicador de la inflamación vascular,
- 10 al menos un indicador del rendimiento del miocardio,
- al menos un indicador de la integridad del miocardio,
- al menos un indicador de la muerte cardíaca súbita,
- al menos un indicador de la función renal,
- al menos un indicador de la función hepática,
- 15 en donde
- el al menos un indicador del metabolismo lipídico se define por la concentración sanguínea de colesterol LDL del paciente,
- el al menos un indicador del transporte de oxígeno se define por la concentración sanguínea de hemoglobina del paciente,
- 20 el al menos un indicador del metabolismo de carbohidratos se define por la concentración sanguínea del paciente de hemoglobina glicosilada o glucosa en sangre, suero o plasma,
- el al menos un indicador de la homeostasis de calcio-fosfato se define por la concentración sanguínea de fosfato del paciente,
- 25 el al menos un indicador del metabolismo óseo se define por la concentración sanguínea de fosfatasa alcalina del paciente y/o por la concentración de vitamina D en la sangre del paciente,
- el al menos un indicador del metabolismo del músculo esquelético se define por la concentración o actividad de creatina cinasa en sangre del paciente,
- el al menos un indicador de la función inmune se define por la concentración sanguínea de glóbulos blancos del paciente y/o la supresión soluble de tumorigenicidad 2 (sST2),
- 30 el al menos un indicador de la función hepática se define por las concentraciones sanguíneas del paciente o las actividades de alanina aminotransferasa (ALAT) y/o aspartato aminotransferasa (ASAT) y/o fetuina y/o transtirretina,
- el al menos un indicador de la homeostasis electrolítica se define por la concentración sanguínea de potasio del paciente,
- 35 el al menos un indicador de la función del miocardio se define por la concentración sanguínea del paciente de un péptido natriurético,
- el al menos un indicador de inflamación vascular se define por la concentración sanguínea del paciente o la actividad de la fosfolipasa A2 asociada a la lipoproteína,
- el al menos un indicador de la muerte súbita cardíaca es definido por la concentración de homoarginina en sangre del paciente,
- 40 el al menos un indicador de la integridad del miocardio se define por la concentración sanguínea del paciente de troponina T o troponina I,
- el al menos un indicador de la función renal se define por la concentración sanguínea del paciente de albúmina carbamílada,

en el que la puntuación de riesgo es una puntuación de riesgo ponderada Y_5 indicativa del riesgo de mortalidad del paciente durante el próximo año, y en el que los parámetros biológicos se establecen en correlación utilizando la siguiente fórmula, proporcionando así la puntuación de riesgo ponderado Y_5 :

$$Y_5 = x_1 * \text{variable 1} + x_2 * \text{variable 2} + x_3 * \text{variable 3} + x_4 * \text{variable 4} + x_5 * \text{variable 4} * \text{variable 4} + x_6 * \text{variable 5} + x_7 * \text{variable 5} * \text{variable 5} + x_8 * \text{variable 6} + x_9 * \text{variable 7} + x_{10} * \text{variable 7} * \text{variable 7} + x_{11} * \text{variable 8} + x_{12} * \text{variable 9} + x_{13} * \text{variable 9} * \text{variable 9} + x_{14} * \text{variable 9} * \text{variable 9} * \text{variable 9} + x_{15} * \text{variable 10} + x_{16} * \text{variable 10} * \text{variable 10} + x_{17} * \text{variable 11} + x_{18} * \text{variable 11} * \text{variable 11} + x_{19} * \text{variable 12} + x_{20} * \text{variable 12} * \text{variable 12} + x_{21} * \text{variable 12} * \text{variable 12} * \text{variable 12} + x_{22} * \text{variable 13} + x_{23} * \text{variable 13} * \text{variable 13} + x_{24} * \text{variable 14} + x_{25} * \text{variable 14} * \text{variable 14} + x_{26} * \text{variable 15} + x_{27} * \text{variable 15} * \text{variable 15} + x_{28} * \text{variable 16} + x_{29} * \text{variable 16} * \text{variable 16} + x_{30} * \text{variable 17} + x_{31} * \text{variable 17} * \text{variable 17} + x_{32} * \text{variable 17} * \text{variable 17} * \text{variable 17} + x_{33} * \text{variable 18} + x_{34} * \text{variable 18} * \text{variable 18} + x_{35} * \text{variable 19} + x_{36} * \text{variable 19} * \text{variable 19} + x_{37} * \text{variable 20} + x_{38} * \text{variable 20} * \text{variable 20} + x_{39} * \text{variable 21} + x_{40} * \text{variable 22} + x_{41} * \text{variable 22} * \text{variable 22} + x_{42} * \text{variable 22} * \text{variable 22} * \text{variable 22} + x_{43} * \text{variable 23} + x_{44} * \text{variable 23} * \text{variable 23} + x_{45} * \text{variable 24} + x_{46} * \text{variable 25},$$

15 en donde

la variable 1 se define por la edad del paciente en años,

la variable 2 se define como igual a 1 si el sexo del paciente es femenino y es igual a 0 si el sexo del paciente es masculino,

20 la variable 3 se define como igual a 2 si el paciente usa una estatina y como igual a 1 si el paciente no usa una estatina,

la variable 4 se define como el índice de masa corporal del paciente en kg/m^2 ,

la variable 5 se define por el valor de la concentración sérica o plasmática del paciente de colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL) en mg/dl ,

la variable 6 se define por el valor de la concentración de hemoglobina en sangre del paciente en g/dl ,

25 la variable 7 se define por el valor de la concentración sanguínea, en suero o plasmática del paciente de hemoglobina glicosilada en porcentaje (%),

la variable 8 se define por el valor de la concentración sanguínea, en suero o plasmática del paciente del fosfato en mg/dl ,

la variable 9 se define por el valor de la actividad sérica o plasmática del paciente de la fosfatasa alcalina en U/L,

30 la variable 10 se define por el valor de la actividad sérica o plasmática del paciente de la creatina quinasa en U/L,

la variable 11 se define por el valor de la concentración sanguínea del paciente de glóbulos blancos (leucocitos) en $1000/\mu\text{L}$,

la variable 12 se define por el valor de la actividad en suero o plasma del paciente de la aspartato aminotransferasa (ASAT) en U/L,

35 la variable 13 se define por el valor de la actividad sérica o plasmática del paciente de la alanina aminotransferasa (ALAT) en U/L,

la variable 14 se define por el valor de la concentración en sangre, plasma o sérica de glucosa en mg/dl ,

la variable 15 se define por el valor del potasio plasmático o sérico del paciente en mmol/l ,

40 la variable 16 se define por el valor de la concentración plasmática o sérica del paciente del péptido natriurético N-terminal pro B-tipo en pg/mL ,

la variable 17 se define por el valor de la concentración plasmática o sérica del paciente de fosfolipasa A2 asociada a lipoproteínas en U/L,

la variable 18 se define por el valor de la concentración en plasma o sérica del paciente de proteína C reactiva en mg/L ,

45 la variable 19 se define por el valor de la concentración plasmática o sérica del paciente de troponina T en ng/mL ,

la variable 20 se define por el valor de la concentración plasmática o sérica del paciente de homoarginina en micromol/L ,

la variable 21 se define por el valor de la concentración de fetuina plasmática o sérica del paciente en ng/ml,

la variable 22 se define por el valor de la concentración plasmática o sérica del paciente de vitamina D en ng/ml,

la variable 23 se define por el valor de la concentración de transtiretina plasmática o sérica del paciente en micromol/L,

5 la variable 24 se define por el valor de la concentración plasmática o sérica del paciente de supresión soluble de Tumorigenicidad 2 (sST2) en ng/ml,

la variable 25 se define por el valor de la concentración plasmática o sérica del paciente de albúmina carbamilada en porcentaje (%),

10 en donde todos los valores numéricos se calculan por desviación estándar, preferiblemente en donde los valores numéricos se definen con una desviación del 50%, preferiblemente del 20%, más preferiblemente del 10%, y lo más preferiblemente del 5%, y

en el que los coeficientes de la ecuación de riesgo se definen como

$$x1 = 0,053386018;$$

$$x2 = -0,507359962;$$

15 $x3 = -0,159672995;$

$$x4 = -0,077278203;$$

$$x5 = 0,001675282;$$

$$x6 = 0,035553017;$$

$$x7 = -0,000122901;$$

20 $x8 = -0,139558759;$

$$x9 = 0,63289541;$$

$$x10 = -0,040388869;$$

$$x11 = 0,161839595;$$

$$x12 = -0,002408882;$$

25 $x13 = 4,3439E-05;$

$$x14 = -3,73529E-08;$$

$$x15 = -0,009348889;$$

$$x16 = 1,00102E-05;$$

$$x17 = 0,259087904;$$

30 $x18 = -0,010106474;$

$$x19 = -0,090758507;$$

$$x20 = 0,002770596;$$

$$x21 = -3,26291E-06;$$

$$x22 = 0,026311865;$$

35 $x23 = -0,00170523;$

$$x24 = 0,057829917;$$

$$x25 = -0,000190269;$$

$$x26 = -0,278450291;$$

$$x27 = 0,050511166;$$

- x28 = 5,86621E-05;
x29 = -1,08488E-09;
x30 = -0,041792948;
x31 = 5,7281E-05;
- 5 x32 = -2,18132E-08;
x33 = -0,033933381;
x34 = 0,000184845;
x35 = 1,971444416;
x36 = -0,401763801;
- 10 x37 = 3,417807829;
x38 = -1,60701075;
x39 = -0,048572426;
x40 = -0,001714864;
x41 = 0,000628046;
- 15 x42 = 1,71234E-07;
x43 = -0,422328754;
x44 = -0,002316355;
x45 = 0,016454073.
x46 = 1,597285182.
- 20 6. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde una puntuación de riesgo calculada igual a 1 o menos indica un riesgo muy bajo de mortalidad,
igual a 2 indica un bajo riesgo de mortalidad,
igual a 3 indica un riesgo intermedio de mortalidad, e
igual a 4 o más indica un alto riesgo de mortalidad,
- 25 en donde un bajo riesgo de mortalidad significa un riesgo de mortalidad igual o por debajo de 20%, y un riesgo intermedio de mortalidad significa un riesgo de mortalidad igual o inferior a 40%, mientras que un alto riesgo de mortalidad significa un riesgo de mortalidad de al menos 50%.
- 30 7. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la puntuación de riesgo es indicativa de la mortalidad del paciente debido a eventos cardiovasculares o debido a eventos cardiovasculares fatales y no fatales combinados, preferiblemente en los que la puntuación del riesgo es indicativa de mortalidad cardíaca, mortalidad cardiovascular, muerte cardíaca súbita, muerte por infarto agudo de miocardio, muerte por insuficiencia cardíaca, muerte por ictus, muerte por cirugía de derivación, muerte por angioplastia coronaria, muerte por cáncer, muerte por infección, muerte por infarto de miocardio no mortal, hospitalización debido a cualquier causa, necesidad de angioplastia coronaria, necesidad de cirugía de derivación coronaria, otras intervenciones para tratar una enfermedad coronaria, ataques isquémicos cerebrales transitorios, déficit neurológicos isquémicos reversibles
35 prolongados o cualquier combinación de estos criterios de valoración.
- 40 8. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el tratamiento médico para reducir el riesgo de mortalidad del paciente está en la forma de administrar fármacos para tratar la hiperlipidemia, regular la presión sanguínea, modificar la frecuencia cardíaca del paciente, proporcionar control glucémico, inhibir la coagulación sanguínea y/o en la forma de cambiar las modalidades de hemodiálisis, preferiblemente extendiendo el tiempo de diálisis, y/o mejorando el estado nutricional del paciente, preferiblemente aumentando la ingesta de proteínas.

Figura 1

1 año

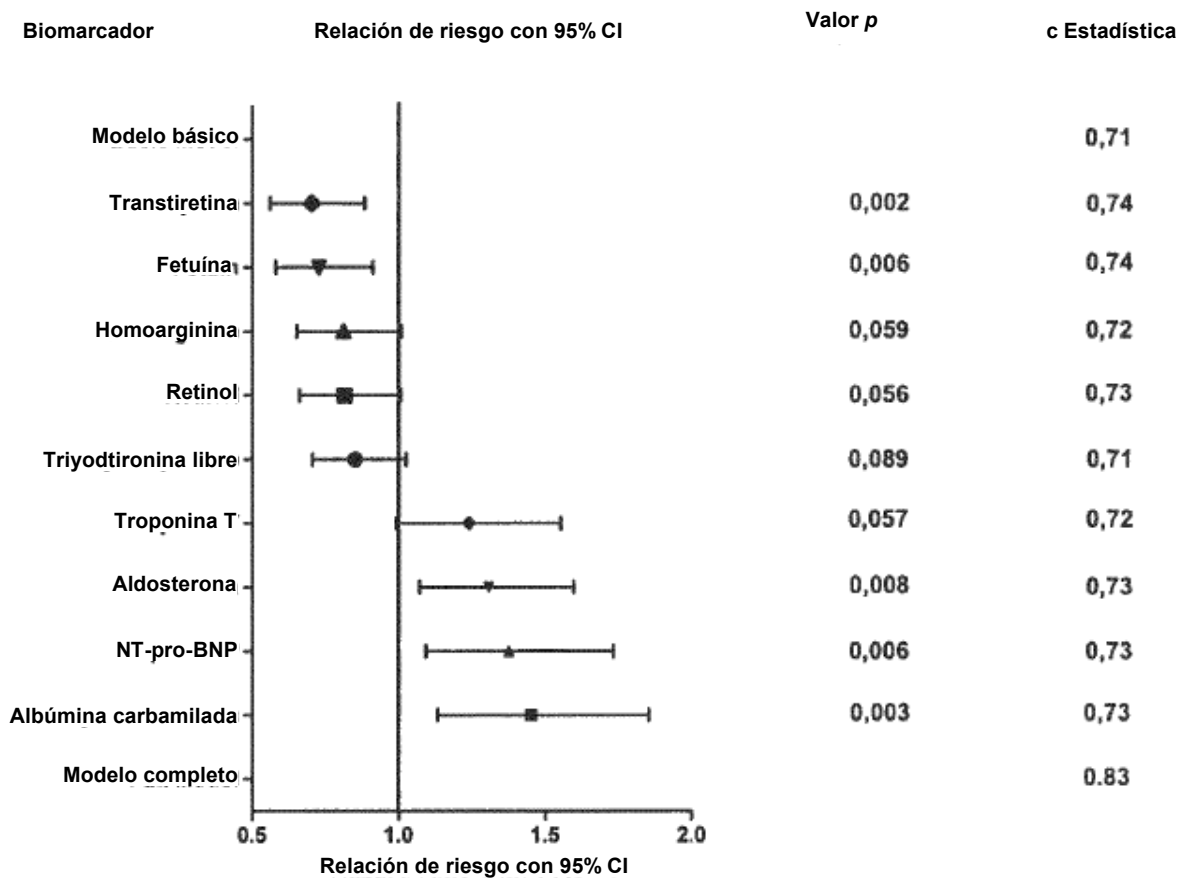


Figura 2

5 años

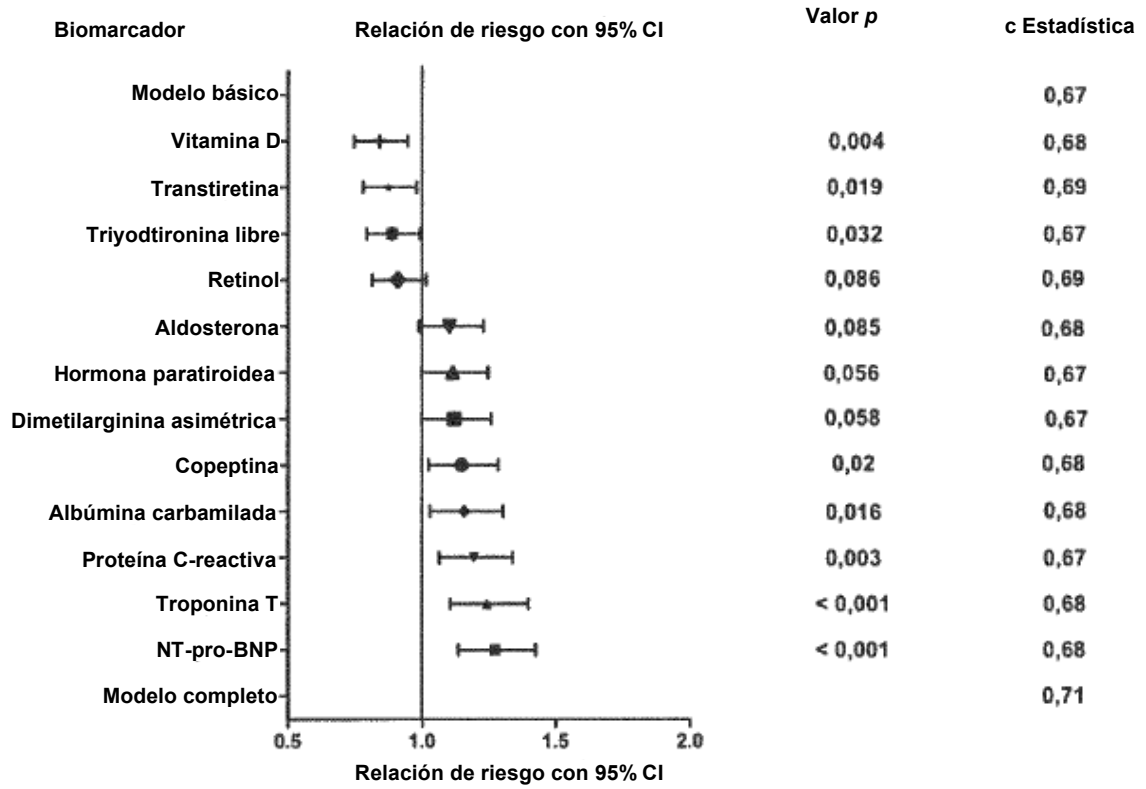


Figura 3A

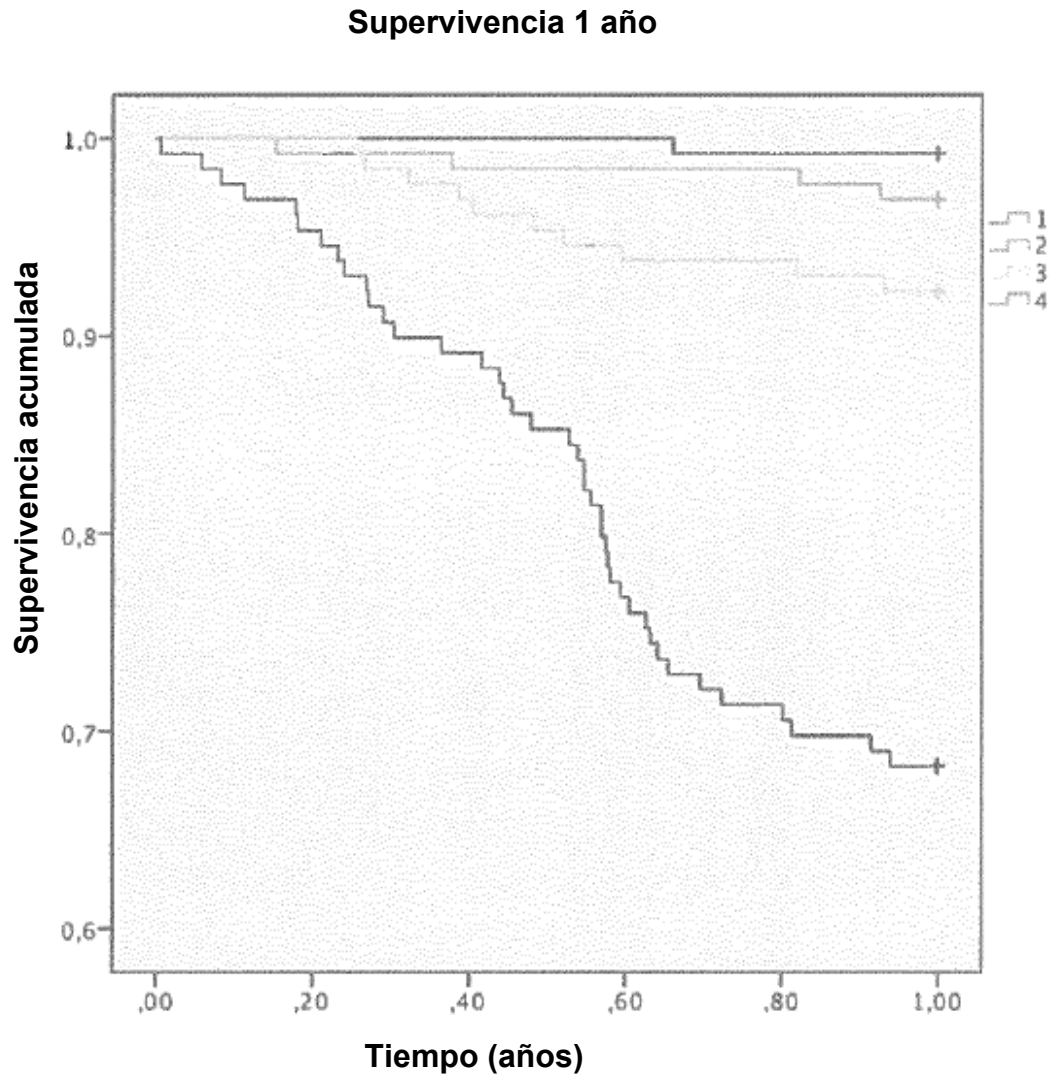


Figura 3B

Supervivencia 5 años

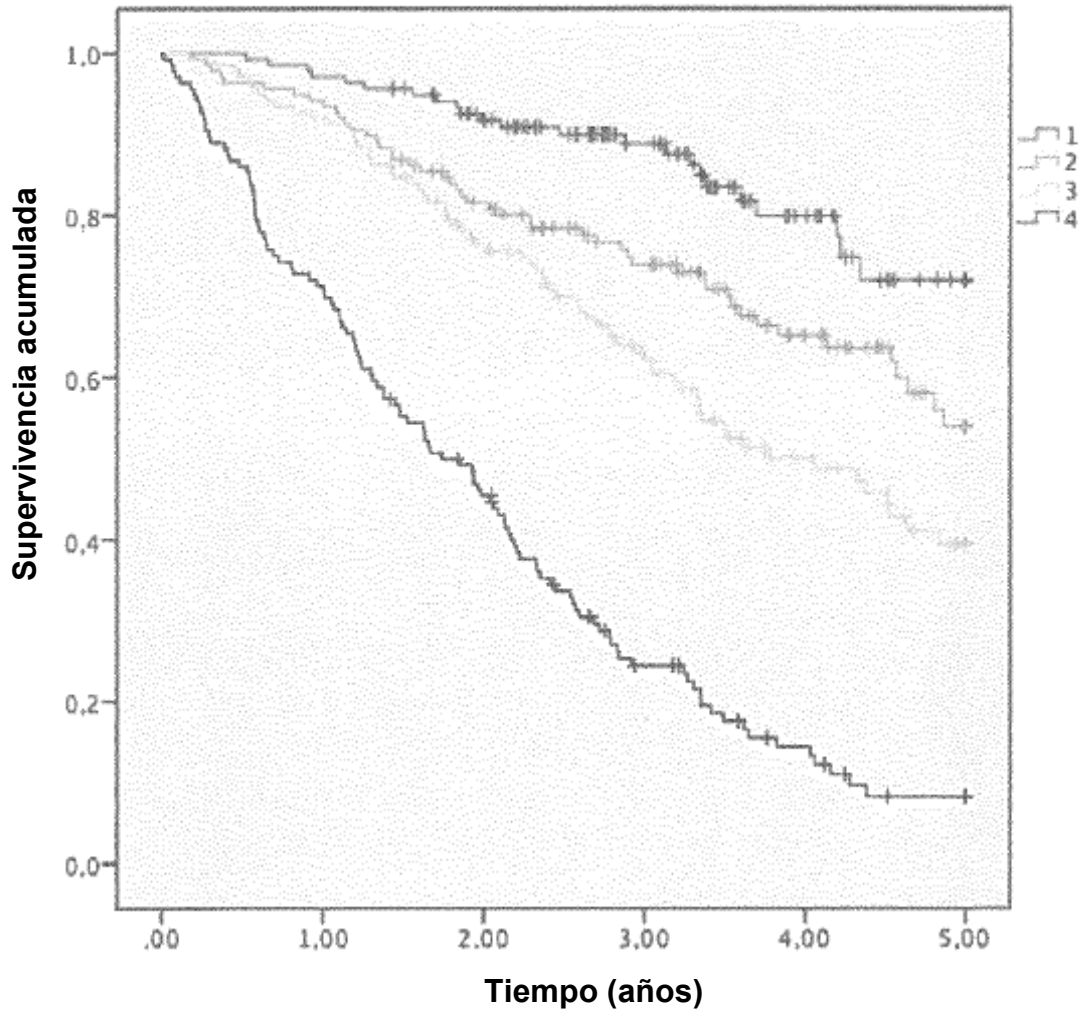
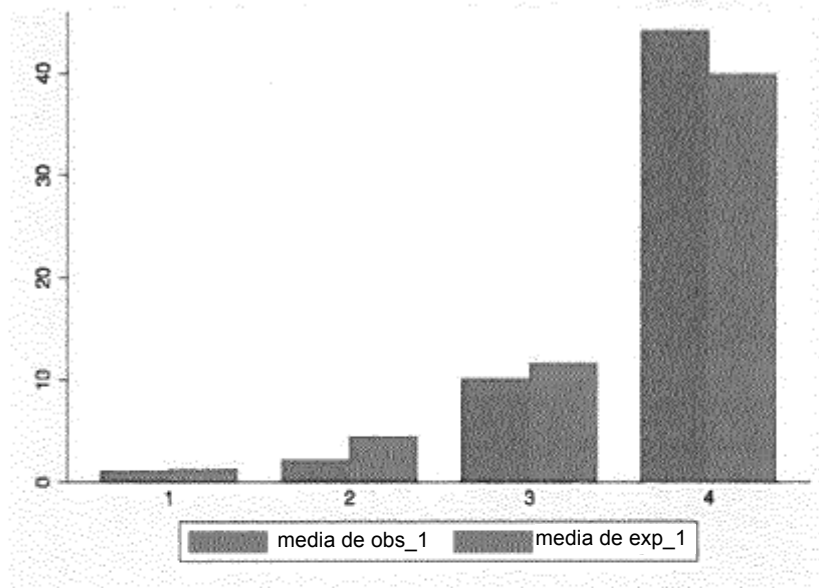


Figura 4

A



B

