

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 657 087**

51 Int. Cl.:

**G01N 33/68** (2006.01)

**G01N 33/74** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.07.2006 PCT/IB2006/052578**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.02.2007 WO07013041**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.07.2006 E 06780226 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.10.2017 EP 1913402**

54 Título: **Monitorización de péptidos natriuréticos cardiacos durante el diagnóstico, manejo y tratamiento de enfermedades cardiacas**

30 Prioridad:

**29.07.2005 US 703928 P**

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

**01.03.2018**

73 Titular/es:

**KONINKLIJKE PHILIPS N.V. (100.0%)  
High Tech Campus 5  
5656 AE Eindhoven, NL**

72 Inventor/es:

**SEHER, JENS-PETER y  
PLUSKAL, MALCOLM, G.**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 657 087 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

Monitorización de péptidos natriuréticos cardiacos durante el diagnóstico, manejo y tratamiento de enfermedades cardiacas

5

Antecedentes

Lo siguiente se refiere a las técnicas médicas de diagnóstico y tratamiento. Encuentra una aplicación específica en la monitorización del diagnóstico, manejo y tratamiento de las enfermedades cardiacas en función de los niveles de péptidos natriuréticos, y se describirá con referencia específica a los mismos. Sin embargo, también encuentra aplicación en la monitorización de las enfermedades cardiacas en función de los niveles de otros marcadores cardiacos diferentes.

10

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), el diagnóstico de las enfermedades cardiacas se basa en la presencia de al menos 2 de los siguientes criterios: un electrocardiograma (ECG), la historia del paciente y los marcadores cardiacos séricos. Los 4 marcadores séricos clásicos son: CK (creatina quinasa) total, CK-MB (isoenzima de la creatina quinasa MB), mioglobina y troponinas cardiacas. En los últimos años, los péptidos natriuréticos han ganado cada vez más interés como marcadores cardiacos séricos. Un avance significativo en el diagnóstico y la monitorización de las enfermedades cardiacas ha sido el desarrollo de pruebas de ensayo de sangre automáticas y semiautomáticas que miden el nivel de un marcador cardiaco en una muestra de sangre extraída de un paciente que se sabe o se sospecha que padece una enfermedad cardiaca. Algunos marcadores cardiacos de interés incluyen: péptido natriurético auricular (ANP); proANP N-terminal (NT-proANP); péptido natriurético cerebral (BNP); pro-BNP N-terminal (NT-proBNP); péptido natriurético de tipo C (CNP); etc. Estos diversos marcadores cardiacos se secretan por el cuerpo del paciente durante el estrés cardiaco y, por lo tanto, correlacionan con el estrés cardiaco. Durante un ataque cardiaco, el nivel de marcadores cardiacos habitualmente aumenta de manera brusca y, a continuación, disminuye a medida que el marcador cardiaco se utiliza, se metaboliza o se elimina de uno u otro modo del torrente sanguíneo. En el caso de una insuficiencia cardiaca congestiva u otras formas de estrés cardiaco crónico, puede observarse un nivel persistente de tales marcadores cardiacos en la sangre. Por lo tanto, el nivel ensayado del marcador cardiaco es útil para detectar la presencia de una insuficiencia cardiaca, determinar su gravedad y estimar el pronóstico. Al monitorizar los niveles de marcadores cardiacos en el suero sanguíneo durante el tratamiento, puede evaluarse la eficacia del tratamiento.

15

20

25

30

Algunos de estos marcadores cardiacos también se han considerado como posibles agentes terapéuticos para el tratamiento de enfermedades cardiacas. Scios, Inc., por ejemplo, desarrolló Natrecor<sup>®</sup> (nesiritida), una forma recombinante del péptido natriurético de tipo B humano (hBNP), que fue aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) en 2001 para el tratamiento intravenoso de pacientes con ciertos tipos de insuficiencia cardiaca aguda. Los agentes terapéuticos sintéticos, tales como la nesiritida, que corresponden a marcadores cardiacos, han demostrado ser prometedores y han demostrado tener éxito clínico. En pacientes hospitalizados con insuficiencia cardiaca congestiva, la nesiritida reduce la presión en cuña capilar pulmonar, la presión arterial pulmonar, la presión auricular derecha y la resistencia vascular sistémica, lo que da como resultado una mejoría clínica. La nesiritida tiene ciertas ventajas sobre los vasodilatadores parentales (por ejemplo, el nitroprusiato y la nitroglicerina) y los agentes inotrópicos (por ejemplo, la dobutamina y la milrinona) usados en la actualidad para tratar la insuficiencia cardiaca descompensada, siendo más eficaz y mejor tolerada, permitiendo que los pacientes continúen con su medicación habitual mientras están en el hospital y no requiriendo automáticamente una monitorización invasiva. La semivida terminal de la nesiritida en el torrente sanguíneo es de 20 minutos, el inicio de acción es de 15 minutos y una dosis fija de nesiritida tiene un efecto sostenido durante 24 horas.

35

40

45

Gegenhuber et al., en GEGEN HUBER ALFONS ET AL: "Time course of 1-17 B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal proBNP changes in patients with decompensated heart failure" CLINICAL CHEMISTRY FEB 2004, vol. 50, n.º 2, febrero de 2004 (02-2004), páginas 454-456, describen la administración de levosimendan (Simdax<sup>™</sup>, un sensibilizador del calcio de molécula pequeña) a pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada y la posterior medición de la hemodinámica, incluyendo la presión en cuña capilar pulmonar (PCWP) y el índice cardiaco. También se midieron los cambios en la concentración de los biomarcadores cardiacos BNP y NT-proBNP.

50

Sin embargo, un agente terapéutico que es una forma sintética de un marcador cardiaco o es de otro modo una forma mimética de un marcador cardiaco interfiere habitualmente con el ensayo de sangre del marcador cardiaco natural. Por ejemplo, la nesiritida se detecta habitualmente mediante las mismas técnicas de ensayo de sangre usadas para monitorizar el nivel de BNP natural. En consecuencia, el ensayo de marcador cardiaco de BNP no puede monitorizar por separado ni la progresión de la insuficiencia cardiaca (aspecto diagnóstico) ni la eficacia de la terapia usando una forma sintética del marcador cardiaco (aspecto cinético). Es deseable monitorizar tanto la cinética del agente terapéutico administrado como la progresión de la enfermedad cardiaca subyacente, con el fin de evaluar la eficacia del tratamiento.

60

Breve resumen

De acuerdo con un aspecto, se desvela un método de monitorización cardiaca. Al menos un péptido natriurético inactivo y un péptido natriurético activo se ensayan en una muestra biológica tomada de un paciente. Tanto los péptidos natriuréticos inactivos como los activos se producen en los pacientes en respuesta al estrés cardiaco. Se administra un agente terapéutico al paciente. El agente terapéutico administrado interfiere sustancialmente con el ensayo del péptido natriurético activo pero no interfiere sustancialmente con el ensayo del péptido natriurético inactivo. La cinética del agente terapéutico administrado se determina basándose en al menos el ensayo del péptido natriurético activo. La información de diagnóstico cardiaco se determina basándose en al menos el ensayo del péptido natriurético inactivo. El ensayo se realiza tanto antes como después de administrar el agente terapéutico; la determinación de la cinética incluye: determinar una diferencia entre (i) el ensayo del péptido natriurético activo realizado después de la administración y (ii) el ensayo del péptido natriurético activo realizado antes de la administración para determinar la absorción del agente terapéutico administrado. El agente terapéutico incluye un BNP sintético, el péptido natriurético activo incluye un BNP natural, y el péptido natriurético inactivo incluye un NT-proBNP.

De acuerdo con otro aspecto, se desvela un método de monitorización cardiaca. Se administra un agente terapéutico al paciente. Se realiza un primer ensayo de marcador cardiaco que se ve sustancialmente afectado por el agente terapéutico. Se realiza un segundo ensayo de marcador cardiaco que no se ve sustancialmente afectado por el agente terapéutico. La cinética del agente terapéutico administrado se determina basándose en al menos el primer ensayo de marcador cardiaco. La información de diagnóstico cardiaco se evalúa basándose en al menos el segundo ensayo de marcador cardiaco. El primer ensayo de marcador cardiaco se repite al menos una vez para evaluar la absorción del agente terapéutico; la cinética del agente terapéutico administrado se determina basándose en un cambio en el primer marcador cardiaco entre los primeros ensayos de marcador cardiaco repetidos; en el que el primer marcador cardiaco incluye un BNP natural, el segundo marcador cardiaco incluye un NT-proBNP natural, y el agente terapéutico incluye nesiritida.

De acuerdo con otro aspecto, se desvela un aparato de monitorización cardiaca. Un dispositivo de extracción de sangre está adaptado para extraer una pluralidad de muestras de sangre de un paciente sometido a un tratamiento que incluye la administración de una forma sintética o mimética de un péptido natriurético activo. Un dispositivo de ensayo está adaptado para realizar un ensayo de sangre que produce al menos (i) un nivel de péptido natriurético activo de un péptido natriurético producido naturalmente y el péptido sintético o mimético y (ii) un nivel de péptido natriurético inactivo para cada muestra de sangre. Un dispositivo de interpretación emite al menos una de (i) una cinética del péptido natriurético sintético o mimético administrado basándose en al menos el primer ensayo de marcador cardiaco, y (ii) una información de diagnóstico cardiaco basándose en al menos el segundo ensayo de marcador cardiaco. El péptido natriurético activo incluye un BNP, el péptido natriurético inactivo incluye un NT-proBNP, y el péptido natriurético sintético o mimético administrado incluye un BNP sintético.

Una de las ventajas reside en proporcionar información tanto cinética como de diagnóstico durante el tratamiento de una enfermedad cardiaca usando un agente terapéutico que interfiere con la monitorización de marcadores cardiacos.

Otra ventaja reside en facilitar el tratamiento de la enfermedad cardiaca usando nesiritida u otros agentes terapéuticos de péptido natriurético.

Otra ventaja reside en la obtención tanto de la absorción de un agente terapéutico como de la información de diagnóstico cardiaco a partir de un ensayo de sangre común.

Numerosas ventajas y beneficios adicionales serán evidentes para los expertos en la materia tras leer la siguiente descripción detallada de las realizaciones preferidas.

Breve descripción de los dibujos

La invención puede tomar forma en diversos componentes y disposiciones de componentes, y en diversas operaciones de proceso y disposiciones de operaciones de proceso. Los dibujos tienen el único fin de ilustrar las realizaciones preferidas y no deben interpretarse como limitativos de la invención.

La figura 1 muestra esquemáticamente (i) una posible ruta bioquímica para generar BNP activo y NT-proBNP inactivo, (ii) nesiritida administrada, (iii) unos primeros ensayos que miden una combinación de los niveles de BNP y nesiritida, y (iv) un segundo ensayo que mide el nivel de NT-proBNP.

La figura 2 representa esquemáticamente el marcador y los niveles de ensayo de la figura 1 para el caso de un episodio cardiaco tal como un ataque cardiaco.

La figura 3 representa esquemáticamente los niveles de marcador y de ensayo de la figura 1 para el caso del tratamiento de una enfermedad cardiaca crónica usando una pluralidad de tratamientos con nesiritida administrados durante un periodo de tratamiento.

La figura 4 muestra esquemáticamente un método de monitorización cardiaca adecuado para monitorizar tanto la cinética de nesiritida como la progresión de la enfermedad cardiaca.

La figura 5 muestra esquemáticamente un aparato de monitorización cardiaca adecuado para realizar el método de monitorización cardiaca de la figura 4.

5

#### Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Con referencia a la figura 1, se cree que la liberación o secreción de marcadores cardiacos implica habitualmente una serie de reacciones bioquímicas. Sin estar limitado a ninguna teoría específica de funcionamiento, la figura 1 ilustra lo que se cree que es una serie habitual de reacciones bioquímicas que dan como resultado la liberación o secreción de BNP activo a partir de células de miocardio. Una proteína pre-proBNP precursora 10 que tiene habitualmente 134 aminoácidos se escinde en un péptido señal 12 que tiene habitualmente 26 aminoácidos, y una proteína proBNP intermedia 14 que tiene habitualmente 108 aminoácidos. El proBNP intermedio 14 puede a su vez escindirse en una forma fisiológicamente activa de BNP 20, y una forma fisiológicamente inactiva de NT-proBNP 22.

15

El nivel de BNP activo 20 en la sangre se indica en el presente documento como  $[C]_{\text{BNP}}$ . El nivel de NT-proBNP inactivo 22 en la sangre se indica en el presente documento como  $[C]_{\text{NT}}$ . Los niveles de BNP 20 y NT-proBNP 22 están habitualmente relacionados. Se cree que esta relación se debe a la producción de BNP 20 y NT-proBNP 22 a partir de una ruta bioquímica común, de tal manera que se producen en cantidades equimolares; sin embargo, la relación entre los niveles de BNP 20 y NT-proBNP 22 puede deberse a otros factores, tales como una secreción que responde a un estresor cardiaco común.

20

Aunque los niveles en suero sanguíneo de BNP 20 y NT-proBNP 22 están habitualmente relacionados, el NT-proBNP fisiológicamente inactivo 22 es relativamente más estable y permanece alojado más tiempo en la sangre en comparación con el BNP fisiológicamente activo 20. La semivida terminal del BNP 20 en el torrente sanguíneo se indica en el presente documento como  $T_{\text{BNP}}$ , y se cree que es habitualmente del orden de unos pocos minutos a unas pocas horas. Por el contrario, la semivida terminal del NT-proBNP 22 en el torrente sanguíneo, indicada en el presente documento como  $T_{\text{NT}}$ , es habitualmente más larga de manera sustancial, y se cree que es aproximadamente de un mes o más.

25

30

Los marcadores cardiacos BNP 20 y NT-proBNP 22 son un par a modo de ejemplo de marcadores cardiacos relacionados. Se espera que otros pares de marcadores cardiacos puedan producirse de manera similar por reacciones bioquímicas relacionadas o que de uno u otro modo tengan concentraciones relacionadas. Habitualmente, si una ruta bioquímica común o una molécula precursora produce tanto un péptido natriurético activo u otro marcador cardiaco como un péptido natriurético inactivo u otro marcador cardiaco, entonces la semivida terminal del marcador cardiaco inactivo en el torrente sanguíneo será, en general, sustancialmente más larga que la semivida terminal del marcador cardiaco activo en el torrente sanguíneo. Se espera que el marcador cardiaco inactivo tenga habitualmente una semivida terminal al menos diez veces más larga que la semivida del marcador cardiaco activo en el torrente sanguíneo, aunque la diferencia de semivida puede ser menor. Por ejemplo, se cree que el ANP y el NT-proANP son otro par relacionado de marcadores cardiacos activo e inactivo, respectivamente, obtenidos de una molécula precursora común y, por lo tanto, generados en cantidades equimolares. Se cree que la semivida terminal del ANP en el torrente sanguíneo es sustancialmente más larga que la semivida terminal del NT-proANP en el torrente sanguíneo.

35

40

Un marcador cardiaco fisiológicamente activo (BNP 20 en el ejemplo de la figura 1, o ANP como otro ejemplo) es un candidato para su uso como un tratamiento. Por ejemplo, la nesiritida (disponible en Scios, Inc. bajo el nombre comercial Natrecor<sup>®</sup>) es una forma sintética de BNP que se ha aprobado por la FDA para el tratamiento de ciertos tipos de enfermedades cardiacas. Los agentes de tratamiento que son ANP sintéticos o miméticos de ANP también son de interés para tratar la hipertensión arterial, la insuficiencia cardiaca congestiva, etc.

45

La nesiritida 26 se usa como un agente de tratamiento en el ejemplo de la figura 1. También pueden usarse otros agentes de tratamiento que son miméticos del BNP activo 20. Se realiza un primer ensayo de sangre 30 para someter a ensayo el nivel de BNP 20. Sin embargo, debido a que la nesiritida se detecta habitualmente mediante las mismas técnicas de ensayo de sangre usadas para monitorizar el nivel de BNP natural, el primer ensayo 30 realmente produce un nivel  $[C]_{\text{BNP}} + \text{nesiritida}$  que es indicativo de una combinación del nivel  $[C]_{\text{BNP}}$  de BNP natural 20 en el suero sanguíneo y un nivel  $[C]_{\text{nesiritida}}$  de nesiritida sintética 26 en el suero sanguíneo. En consecuencia, el primer ensayo 30 no puede proporcionar, por sí mismo, información ni sobre la cinética de la nesiritida administrada 26 ni sobre la progresión de la enfermedad cardiaca subyacente indicada por la concentración  $[C]_{\text{BNP}}$  del BNP natural 20.

55

60

En consecuencia, un segundo ensayo de suero sanguíneo 32 se realiza para someter a ensayo el nivel de NT-proBNP 22. El segundo ensayo 32 no se ve sustancialmente afectado por la nesiritida administrada 26; en consecuencia, el segundo ensayo 32 puede usarse para determinar la información de diagnóstico cardiaco. A continuación, el primer ensayo 30 puede usarse para determinar la cinética de la nesiritida administrada 26.

65

Con referencia a la figura 2, la monitorización proporcionada por los ensayos primero y segundo 30, 32 se ilustra en el caso de un episodio cardiaco, tal como un ataque al corazón. Diversas zonas de la figura 2 se indican con las letras "A", "B", "C", "D" y "E". La zona "A" que precede al episodio cardiaco muestra niveles persistentes de BNP y NT-proBNP debido a una enfermedad cardiaca subyacente. En una transición de la zona "A" a la zona "B", se produce el episodio cardiaco, provocando estrés cardiaco. En respuesta al estrés cardiaco, se eleva tanto el nivel  $[C]_{\text{BNP}}$  de BNP como el nivel  $[C]_{\text{NT}}$  de NT-proBNP; sin embargo, al final de la zona "B" el nivel de BNP comienza a disminuir debido a su corta semivida terminal en el torrente sanguíneo, y en el medio de la zona "C" el nivel de BNP ha vuelto a su nivel persistente indicativo de la enfermedad cardiaca subyacente, donde permanece en las zonas "D" y "E". Por el contrario, el nivel de NT-proBNP permanece elevado a lo largo de las zonas "C", "D" y "E" debido a su semivida sustancialmente más larga en el torrente sanguíneo. En la transición de la zona "B" a la zona "C" se administra una dosis de nesiritida, que produce un nivel transitorio  $[C]_{\text{nesiritida}}$  de nesiritida en la sangre.

El primer ensayo 30 emite un nivel  $[C]_{\text{BNP+nesiritida}}$  indicativo de la combinación del nivel de nesiritida y el nivel de BNP natural. El segundo ensayo 32 produce un nivel  $[C]_{\text{NT}}$  indicativo solo del nivel de NT-proBNP en la sangre. El segundo ensayo se usa adecuadamente para determinar la información de diagnóstico cardiaco, tal como para estimar la gravedad del episodio cardiaco. El primer ensayo 30 se usa adecuadamente para proporcionar la cinética en el tratamiento con nesiritida. Por ejemplo, puede usarse una diferencia o pendiente  $m_{\text{cinética}}$  entre dos repeticiones del primer ensayo 30 para determinar la absorción de la nesiritida en el torrente sanguíneo del paciente. En la zona "D", la dosis de nesiritida se ha disipado en el torrente sanguíneo, y el paciente ha vuelto a los niveles persistentes de BNP y NT-proBNP existentes antes del episodio cardiaco. En la zona "E", se administra una dosis de seguimiento de nesiritida.

Con referencia a la figura 3, la monitorización proporcionada por los ensayos primero y segundo 30, 32 se ilustra en el caso de la nesiritida que se administra una pluralidad de veces (por ejemplo, diariamente, cada tercer día, etc.) durante un período de tratamiento (por ejemplo, una semana, un mes, indefinidamente). Cada administración de nesiritida produce un nivel transitorio  $[C]_{\text{nesiritida}}$  en el torrente sanguíneo. El primer ensayo 30 puede usarse para evaluar la absorción de la nesiritida, por ejemplo, tomando una primera repetición del primer ensayo 30 justo antes de administrar la nesiritida, y una segunda repetición del primer ensayo 30 un intervalo de tiempo fijo después de administrar la nesiritida. La diferencia en el nivel de  $[C]_{\text{BNP+nesiritida}}$  medido por las repeticiones primera y segunda es una medida de la absorción de la nesiritida. La semivida terminal de la nesiritida en el torrente sanguíneo es habitualmente de aproximadamente 20 minutos, mientras que el inicio de la acción terapéutica es de aproximadamente 15 minutos, y la acción terapéutica se mantiene durante aproximadamente 24 horas en pacientes cardiacos típicos. Las repeticiones primera y segunda pueden separarse, por ejemplo, aproximadamente 2-10 minutos.

Mientras que el primer ensayo 30 proporciona información cinética sobre el agente de tratamiento administrado 26, el segundo ensayo 32 proporciona información diagnóstica sobre la progresión de la enfermedad cardiaca. Una diferencia  $\Delta_{\text{prog}}$  entre el nivel ensayado usando el segundo ensayo 32 en fechas de tratamiento sucesivas muestra, en el ejemplo de la figura 3, que el nivel persistente de NT-proBNP está disminuyendo, presumiblemente como respuesta a la terapia con nesiritida, indicando una mejora en los síntomas de la condición de enfermedad cardiaca subyacente.

Con referencia a la figura 4, se describe un método adecuado para la monitorización cardiaca. En una operación de tratamiento 40, se administra nesiritida u otro agente terapéutico mimético de marcador cardiaco. Se extraen una o más muestras de sangre en una operación 42. Las muestras de sangre pueden extraerse justo antes de administrar la nesiritida y/o justo después de administrar la nesiritida. Habitualmente, se extraen al menos dos muestras de sangre para proporcionar información cinética sobre el tratamiento con nesiritida. En un proceso de filtrado 44, los glóbulos blancos y rojos se eliminan sustancialmente de la muestra de sangre para producir una muestra de suero sanguíneo 46. El procesamiento de ensayo 50 se realiza para implementar los ensayos primero y segundo 30, 32. Debe apreciarse que habitualmente ambos ensayos primero y segundo 30, 32 pueden realizarse usando una única muestra de suero sanguíneo 46. El primer ensayo 30 proporciona el nivel  $[C]_{\text{BNP+nesiritida}}$  52, mientras que el segundo ensayo 32 proporciona el nivel  $[C]_{\text{NT}}$  54. El nivel  $[C]_{\text{BNP+nesiritida}}$  52 de dos o más muestras de sangre se usa para determinar la información cinética 60 sobre la administración 40 de nesiritida. El nivel  $[C]_{\text{NT}}$  54 se usa para determinar la información de diagnóstico 62 sobre la progresión de la enfermedad cardiaca subyacente.

En las figuras 2 y 3, la información cinética 60 se obtiene como una simple diferencia entre el nivel  $[C]_{\text{BNP+nesiritida}}$  52 medido a partir de dos muestras de sangre sucesivas. En otras realizaciones, puede realizarse una obtención más elaborada de la información cinética 60. Por ejemplo, debido a que los niveles  $[C]_{\text{BNP}}$  y  $[C]_{\text{NT}}$  están relacionados, el nivel  $[C]_{\text{BNP}}$  puede estimarse a partir del nivel  $[C]_{\text{NT}}$  ensayado usando el segundo ensayo 32. A continuación, el nivel  $[C]_{\text{BNP+nesiritida}}$  52 ensayado usando el primer ensayo 30 puede corregirse para eliminar el nivel  $[C]_{\text{BNP}}$  estimado, produciendo el nivel  $[C]_{\text{nesiritida}}$ . En este enfoque, el nivel  $[C]_{\text{nesiritida}}$  de la nesiritida puede someterse a ensayo usando solo una muestra de sangre. En la figura 4, el uso contemplado del nivel  $[C]_{\text{NT}}$  en la determinación o afinamiento de la información cinética se indica mediante una flecha de conexión dibujada en líneas de trazos que conecta el nivel  $[C]_{\text{NT}}$  54 con la determinación de información cinética 60.

Con referencia a la figura 5, el método de monitorización cardiaca descrito emplea ventajosamente las técnicas existentes para el ensayo de marcadores cardiacos. En consecuencia, se construye fácilmente un aparato de monitorización cardiaca 70, que incluye una pluralidad de viales de muestras de sangre 72, cartuchos, etc., y un dispositivo de extracción de sangre 74 (tal como una aguja hipodérmica) adaptado para extraer secuencialmente muestras de sangre en los viales de muestras de sangre 72. Un dispositivo de ensayo 76 recibe secuencialmente cada vial de muestras de sangre lleno 72 y realiza ensayos de BNP y NT-proBNP estándar. El ensayo de BNP estándar corresponde al primer ensayo 30, y en realidad produce un nivel  $[C]_{\text{BNP+nesiritida}}$  indicativo de una combinación de los niveles de BNP natural activo 20 y nesiritida sintética 26. El ensayo de NT-proBNP estándar corresponde al segundo ensayo 32 y produce el nivel  $[C]_{\text{NT}}$  de NT-proBNP. Un dispositivo de interpretación 80 emite la información cinética y la información de diagnóstico.

En el aparato de monitorización cardiaca ilustrado 70, el dispositivo de interpretación 80 incluye una tarjeta o pantalla "Registro de tratamiento con nesiritida", en la que para cada fecha se registran dos ensayos de muestras de sangre secuenciales para cada fecha de tratamiento con nesiritida durante un período de tratamiento. Las dos muestras de sangre pueden extraerse antes y un tiempo predeterminado después de la administración de nesiritida, o pueden extraerse en dos momentos predeterminados diferentes después de la administración de nesiritida. Al leer en sentido descendente la columna "NT-proBNP" para las sucesivas fechas de tratamiento, puede determinarse la progresión de la enfermedad cardiaca subyacente. Por ejemplo, si los niveles  $[C]_{\text{NT}}$  registrados disminuyen durante el curso del período de tratamiento, esto es una indicación de que la enfermedad cardiaca subyacente es cada vez menos sintomática. Por otro lado, los niveles  $[C]_{\text{NT}}$  registrados constantes o en aumento sugieren que el tratamiento con nesiritida es ineficaz. Para obtener la información cinética sobre la absorción de nesiritida, se registra la diferencia entre los niveles del primer ensayo 30 para las dos muestras de sangre extraídas en una fecha de tratamiento dada. Esta diferencia es indicativa de la absorción de nesiritida en el torrente sanguíneo.

En lugar de un tarjeta "Registro de tratamiento con nesiritida" de papel 80, puede mantenerse un registro electrónico. Por ejemplo, la tarjeta "Registro de tratamiento con nesiritida" 80 puede ser una hoja de cálculo electrónica que incluye un procesador que realiza automáticamente el cálculo de diferencia para determinar el nivel de nesiritida. Además, dicha hoja de cálculo electrónica incluye opcionalmente una obtención de información cinética más compleja, por ejemplo, teniendo en cuenta el nivel  $[C]_{\text{NT}}$  de NT-proBNP ensayado usando el segundo ensayo 32. Opcionalmente, el procesador analiza los resultados de ensayo a lo largo del tiempo para proporcionar avisos o advertencias, diagnósticos propuestos, ajustes de dosis de nesiritida propuestos, etc.

Debido a que los métodos y aparatos de monitorización cardiaca desvelados emplean técnicas de ensayo de sangre estándar, el aparato de monitorización cardiaca desvelado puede materializarse como un dispositivo de monitorización cercano al paciente en un hospital, por ejemplo en una sala de emergencia. De manera similar, el aparato de monitorización cardiaca desvelado puede materializarse como una estación o aparato de pruebas localizado en la consulta o el laboratorio de un médico. También se contempla el empleo del aparato de monitorización cardiaca desvelado como un dispositivo de pruebas en el hogar para el autodiagnóstico del paciente. Por ejemplo, el paciente puede tener los viales 72 y el dispositivo de extracción de sangre 74 en casa, y puede extraer muestras de sangre en los momentos adecuados. A continuación, las muestras de sangre se envían a un laboratorio que tiene el dispositivo de ensayo 76 y el dispositivo de interpretación 80. También se contempla someter a ensayo fluidos corporales distintos de la sangre que pueden contener BNP, NT-proBNP u otros marcadores cardiacos.

Los métodos y aparatos ilustrados que usan la combinación de ensayos de BNP y NT-proBNP para determinar tanto la información cinética como la de diagnóstico son ejemplos. En otras realizaciones, por ejemplo, el primer ensayo puede monitorizar ANP, mientras que el segundo ensayo puede monitorizar NT-proANP. En otras realizaciones, el primer ensayo puede monitorizar CNP, mientras que el segundo ensayo puede monitorizar NT-proCNP. En otras realizaciones, el primer ensayo puede monitorizar DNP, mientras que el segundo ensayo puede monitorizar NT-proDNP. Además, se contempla monitorizar marcadores cardiacos activos e inactivos obtenidos de diferentes rutas bioquímicas o moléculas precursoras. Por ejemplo, se contempla la monitorización de BNP y NT-proANP. En esta realización, la monitorización de BNP proporciona información cinética sobre la absorción de nesiritida, mientras que la monitorización de NT-proANP proporciona información de diagnóstico. Aunque se cree que el BNP y el NT-proANP se obtienen de rutas bioquímicas diferentes (y por lo tanto no se espera que se produzcan en cantidades equimolares), se cree que tanto el BNP como el NT-proANP se producen en el paciente predominantemente debido al estrés cardiaco; en consecuencia, se espera que la monitorización tanto del BNP como del NT-proANP proporcione información tanto cinética como de diagnóstico. También se contemplan otras combinaciones de ensayo.

**REIVINDICACIONES**

1. Un método de monitorización cardiaca que comprende:

5 someter a ensayo al menos un péptido natriurético inactivo (22) y un péptido natriurético activo (20) en una muestra biológica tomada de un paciente, produciéndose ambos péptidos natriuréticos inactivo y activo en el paciente en respuesta al estrés cardiaco;

10 en el que se ha administrado un agente terapéutico (26) al paciente, interfiriendo sustancialmente el agente terapéutico administrado con el ensayo del péptido natriurético activo pero no interfiriendo sustancialmente con el ensayo del péptido natriurético inactivo;

15 determinar en la muestra biológica tomada del paciente la cinética del agente terapéutico administrado basándose en al menos el ensayo del péptido natriurético activo; y  
determinar en la muestra biológica tomada del paciente la información de diagnóstico cardiaco basándose en al menos el ensayo del péptido natriurético inactivo;

20 en el que el ensayo se realiza tanto antes como después de la administración, y la determinación de la cinética incluye:

determinar una diferencia entre (i) el ensayo del péptido natriurético activo realizado después de la administración y (ii) el ensayo del péptido natriurético activo realizado antes de la administración para determinar la absorción del agente terapéutico administrado; y en el que el agente terapéutico incluye un BNP sintético, el péptido natriurético activo incluye un BNP natural y el péptido natriurético inactivo incluye un NT-proBNP.

25 2. El método de monitorización cardiaca como se establece en la reivindicación 1, en el que el ensayo se realiza una pluralidad de veces, y la determinación de la cinética incluye:

30 determinar una diferencia en el ensayo del péptido natriurético activo realizado la pluralidad de veces, para determinar la absorción del agente terapéutico administrado.

3. El método de monitorización cardiaca como se establece en la reivindicación 1, en el que el agente terapéutico administrado comprende nesiritida.

35 4. El método de monitorización cardiaca como se establece en la reivindicación 1, en el que la semivida del péptido natriurético inactivo en el torrente sanguíneo es sustancialmente más larga que la semivida del péptido natriurético activo en el torrente sanguíneo.

40 5. El método de monitorización cardiaca como se establece en la reivindicación 1, en el que la semivida del péptido natriurético inactivo en el torrente sanguíneo es al menos diez veces más larga que la semivida del péptido natriurético activo en el torrente sanguíneo.

45 6. El método de monitorización cardiaca como se establece en la reivindicación 1, en el que el péptido natriurético activo y el péptido natriurético inactivo se producen mediante una ruta bioquímica común o una molécula precursora común.

7. Un método de monitorización cardiaca que comprende:

50 realizar en una muestra biológica tomada de un paciente un primer ensayo de marcador cardiaco que se ve sustancialmente afectado por un agente terapéutico que se ha administrado al paciente;

realizar en una muestra biológica tomada del paciente un segundo ensayo de marcador cardiaco que no se ve sustancialmente afectado por el agente terapéutico;

determinar la cinética del agente terapéutico administrado basándose en al menos el primer ensayo de marcador cardiaco; y

55 evaluar la información de diagnóstico cardiaco basándose en al menos el segundo ensayo de marcador cardiaco; y

repetir la realización del primer ensayo de marcador cardiaco al menos una vez para evaluar la absorción del agente terapéutico, determinándose la cinética del agente terapéutico administrado basándose en un cambio en el primer marcador cardiaco entre los primeros ensayos de marcador cardiaco repetidos;

60 en el que el primer marcador cardiaco incluye un BNP natural, el segundo marcador cardiaco incluye un NT-proBNP natural, y el agente terapéutico incluye nesiritida.

65 8. El método de monitorización cardiaca como se establece en la reivindicación 7, en el que el primer marcador cardiaco y el segundo marcador cardiaco se producen por una ruta bioquímica común o una molécula precursora común.

9. El método de monitorización cardiaca como se establece en la reivindicación 7, en el que la administración del agente terapéutico se realiza una pluralidad de veces durante un período de tratamiento, y la realización del segundo ensayo de marcador cardiaco comprende:

5            repetir la realización del segundo ensayo de marcador cardiaco una pluralidad de veces durante el período de tratamiento, basándose la información de diagnóstico cardiaco en el aumento o la disminución del segundo marcador cardiaco ensayado durante el período de tratamiento.

10. Un aparato de monitorización cardiaca (70) que comprende:

10            un dispositivo de extracción de sangre (74) adaptado para extraer una pluralidad de muestras de sangre de un paciente sometido a tratamiento que incluye la administración de una forma sintética o mimética de un péptido natriurético activo;

15            un dispositivo de ensayo (76) adaptado para realizar un ensayo de sangre que produce al menos (i) un nivel de péptido natriurético activo de un péptido natriurético producido naturalmente y el péptido natriurético sintético o mimético en un primer ensayo de marcador cardiaco y (ii) un nivel de péptido natriurético inactivo en un segundo ensayo de marcador cardiaco para cada muestra de sangre; y

20            un dispositivo de interpretación (80) adaptado para emitir (i) la cinética del péptido natriurético sintético o mimético administrado basada en al menos el primer ensayo de marcador cardiaco, y (ii) la información de diagnóstico cardiaco basada en al menos el segundo ensayo de marcador cardiaco;

en el que el péptido natriurético activo incluye un BNP, el péptido natriurético inactivo incluye un NT-proBNP, y el péptido natriurético sintético o mimético administrado incluye un BNP sintético.

25            11. El aparato de monitorización cardiaca como se establece en la reivindicación 10, en el que el dispositivo de interpretación (80) comprende uno de entre:

30            una tarjeta en la que se registran (i) valores de nivel de los ensayos de sangre y (ii) al menos un valor calculado a partir de uno o más de los valores de nivel de uno o más de los ensayos de sangre, y

              una hoja de cálculo electrónica en la que se registran los valores de nivel de los ensayos de sangre, calculando la hoja de cálculo electrónica al menos un valor calculado a partir de uno o más de los valores de nivel de uno o más de los ensayos de sangre.

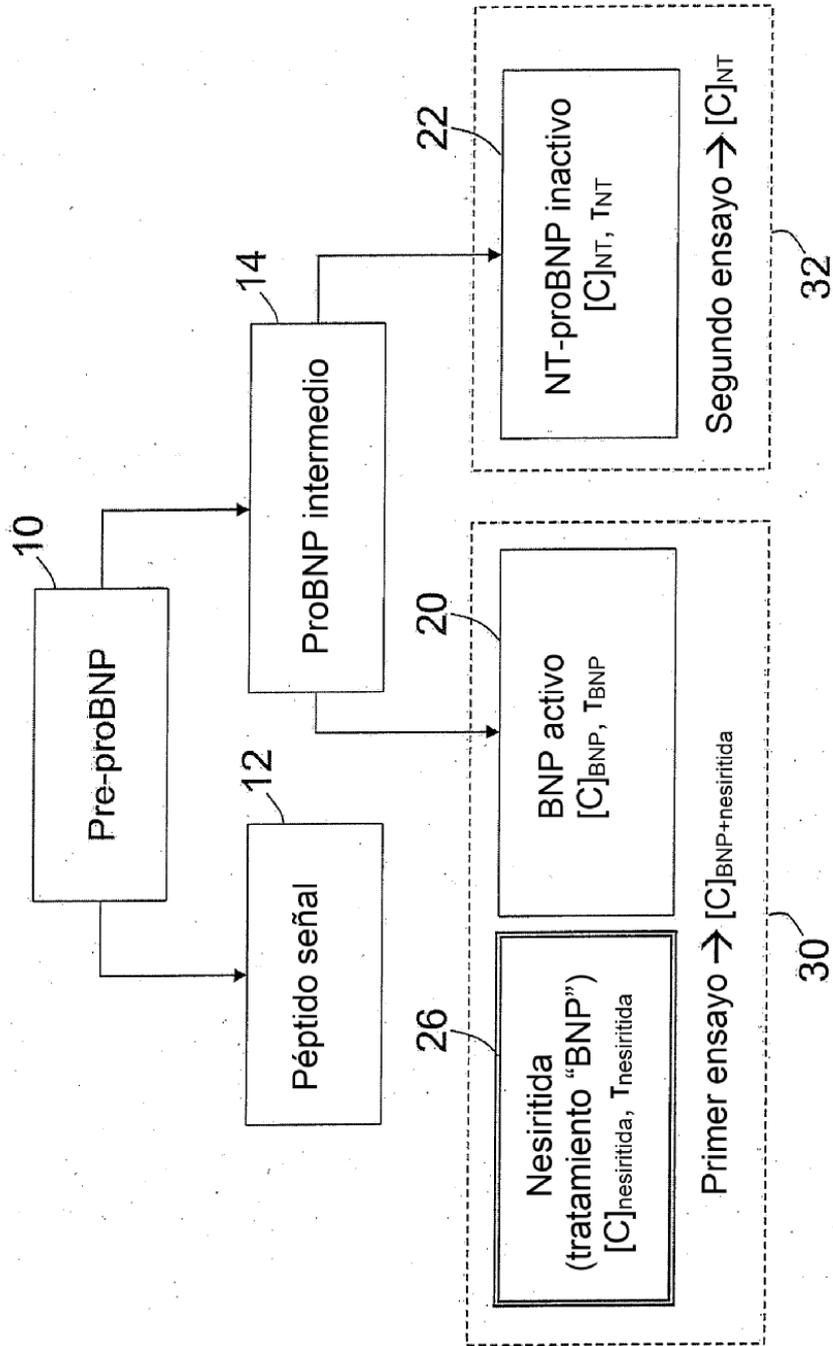
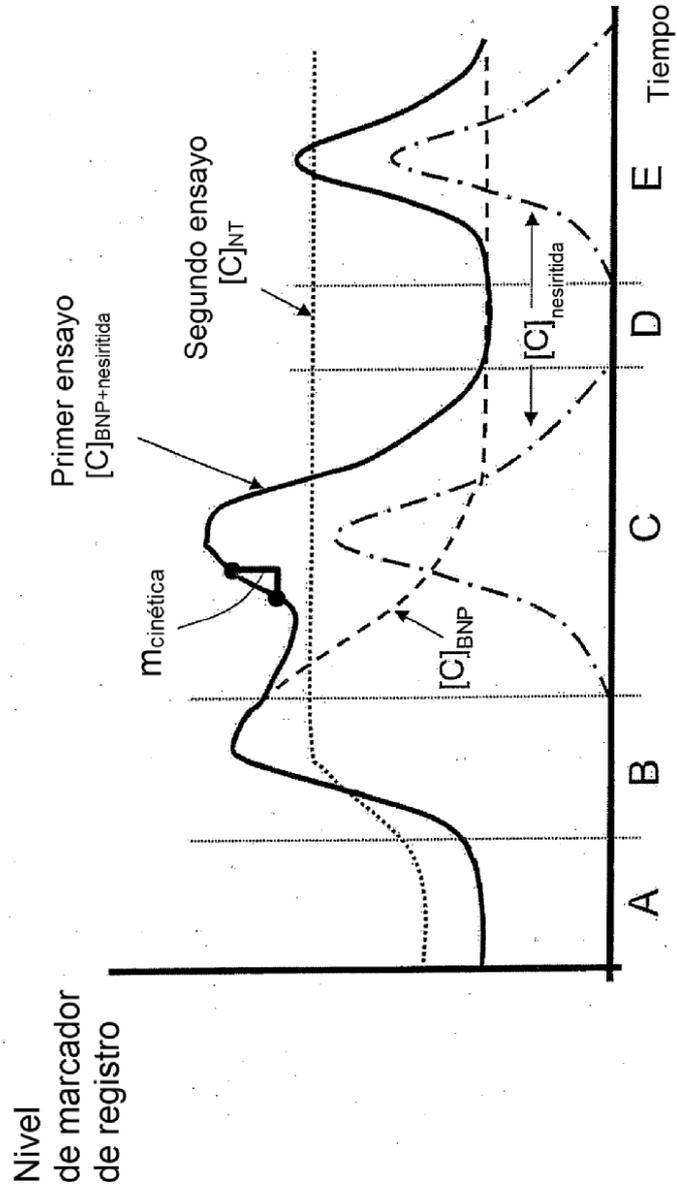


Fig. 1



**Fig. 2**

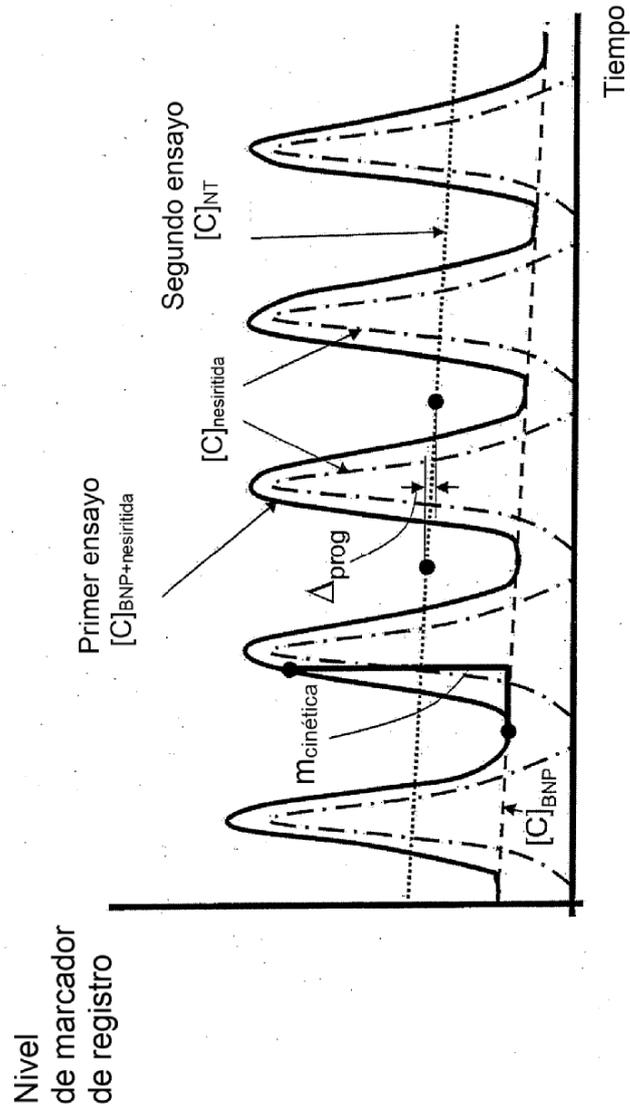


Fig. 3

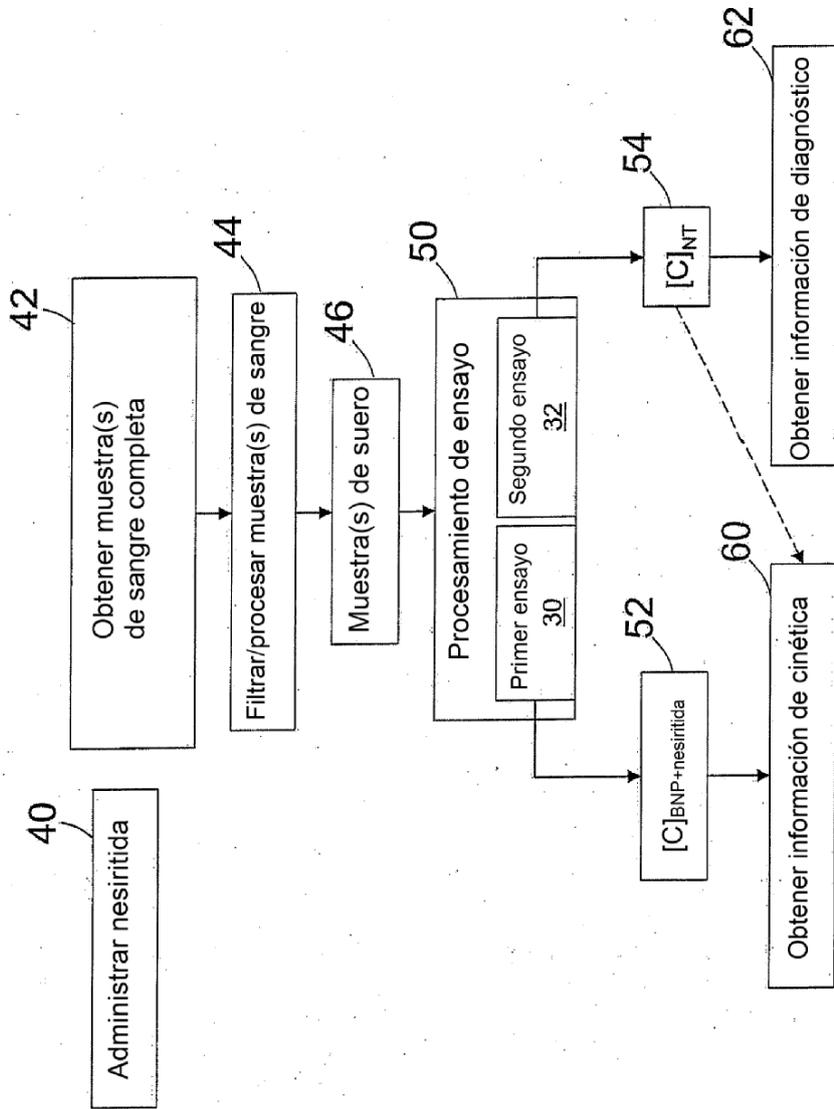
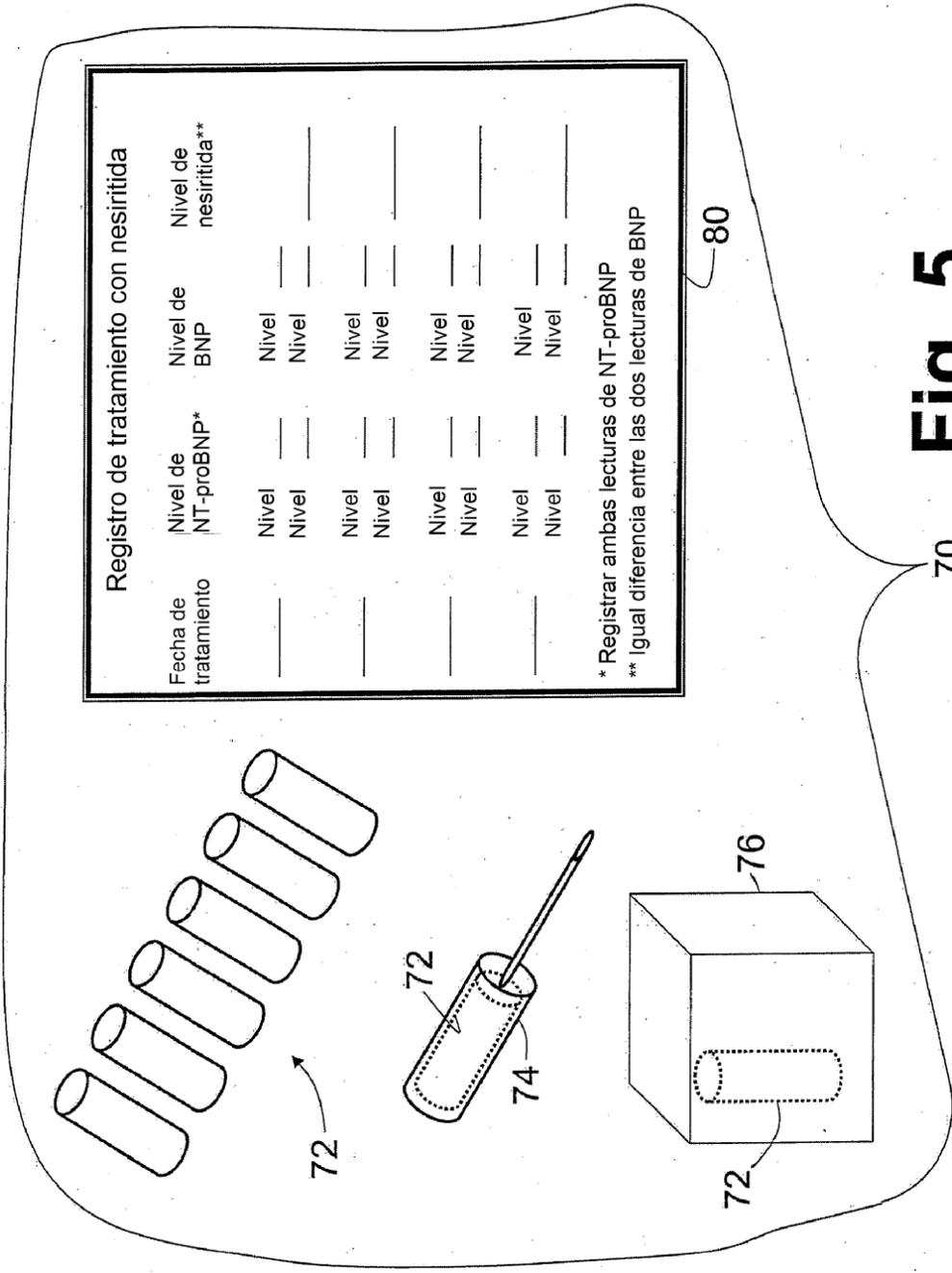


Fig. 4



**Fig. 5**