



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 268 215**

51 Int. Cl.:
G01N 33/68 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03010818 .7**

86 Fecha de presentación : **14.05.2003**

87 Número de publicación de la solicitud: **1363128**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **19.11.2003**

54 Título: **Diagnóstico del infarto de miocardio y síndrome agudo coronario por combinación de marcadores.**

30 Prioridad: **14.05.2002 US 380413 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2007

73 Titular/es: **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.**
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es: **Hamm, Christian y**
Spanuth, Eberhard

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

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

DESCRIPCIÓN

Diagnóstico del infarto de miocardio y síndrome agudo coronario por combinación de marcadores.

5 La presente invención se refiere a un método para el diagnóstico del infarto de miocardio, en particular sin la elevación del segmento ST en ECG (NSTEMI) o bien y para la estratificación del riesgo del síndrome coronario agudo, por lo que se realiza una determinación de al menos tres marcadores en un paciente que va a ser investigado. Además se prepara un estuche para la realización del método de diagnóstico.

10 Para el diagnóstico de las enfermedades coronarias, como el NSTEMI y el síndrome coronario agudo, se conocen una serie de marcadores, como por ejemplo la Troponina T, la proteína C-reactiva (CRP) y el péptido natriurético cerebral (BNP). El incremento de la concentración de uno de estos marcadores está relacionado con un aumento de la probabilidad de los episodios isquémicos que incluyen la muerte. Esto se ha descrito, por ejemplo, en las publicaciones de Hamm y cols. (New Engl. J. Med. 327(1992), 146-150), Hamm y cols. (New Engl. J. Med. 340(1999), 1623-1629), Heesch y cols. (The Lancet 354(1999), 1757-1962), Klotwijk y Hamm (The Lancet 353, supl. II(1999), 10-15), Wei y cols. (Circulation 88(1993), 1004-1009), De Lemos (New Engl. J. Med. 345(2001), 1014-1021). En De Winter y cols. (Cardiovasc. Res. 42(1999), 240-245) y De Winter y cols. (Clin. Chem. 46(2000), 1957-1603) se ha establecido que la CRP y la Troponina I o bien Troponina T son dos marcadores independientes para la estratificación del riesgo de los pacientes con síndrome coronario agudo.

20 Sin embargo, el inconveniente del método de diagnóstico conocido que utiliza uno o dos marcadores, es que no se consigue un registro completo de los pacientes de riesgo. Uno de los cometidos en los que se basa la presente invención consta por tanto de un método para el diagnóstico del infarto de miocardio o bien /y para la estratificación del riesgo de que se desarrolle el síndrome coronario agudo, que facilite un mejor registro de los pacientes de riesgo.

25 Este cometido se resuelve realizando la determinación de al menos tres marcadores en una o varias muestras de suero o de sangre de uno de los pacientes a investigar, por lo que se determina al menos un marcador inflamatorio, un marcador isquémico y un NT-ProBNP.

30 Sorprendentemente se ha podido constatar que el N-ProBNP, el marcador isquémico y el marcador inflamatorio equivalen a los grupos de los indicadores de riesgo independientes, de manera que mediante la combinación conforme a la invención de estos grupos marcadores se obtiene una elevada sensibilidad y especificidad y por tanto también unos valores predictivos elevados y una elevada eficacia diagnóstica en la identificación de los pacientes con elevado riesgo y/o un diagnóstico poco favorable. Esto conduce a que en los pacientes analizados pueda realizarse un mejor diagnóstico para las medidas terapéuticas adecuadas.

35 Una ventaja que se obtiene de todo ello es que en presencia de enfermedades cardíacas, en particular de infarto de miocardio sin elevación del segmento ST en ECG (NSTEMI), una cifra elevada de pacientes con riesgo elevado o/y un pronóstico no favorable se pueden identificar y tratar de un modo más adecuado que en un procedimiento diagnóstico actual, que incluye una determinación de un único marcador. Mediante la combinación conforme a la invención de tres marcadores distintos en el diagnóstico, puede reducirse además la frecuencia de fallecimientos y otras complicaciones cardíacas.

40 El método conforme a la invención incluye la determinación de cómo mínimo tres marcadores, por lo que al menos se determina un marcador inflamatorio y al menos un marcador isquémico y al menos un NT-ProBNP.

Como marcadores isquémicos se pueden determinar por ejemplo la Troponina T o la Troponina I. Se prefiere especialmente la Troponina T como marcador isquémico.

50 El marcador inflamatorio se puede elegir, por ejemplo, de la proteína C reactiva (CPR), las interleucinas, en particular la IL-6, y las moléculas de adhesión, como VCAM e ICAM. Preferiblemente se determina la CRP o la IL-6 como marcador inflamatorio.

55 La determinación de la combinación conforme a la invención se realiza preferiblemente de manera que en una o varias muestras de sangre o suero de un paciente que se va a investigar se realizan determinaciones paralelas del marcador. Preferiblemente se analizan una o varias muestras de sangre o de suero procedentes del paciente, en uno o varios ensayos realizados al mismo tiempo o uno tras otro. Las determinaciones se realizan preferiblemente en una única muestra del paciente.

60 La determinación combinada de marcadores puede realizarse fundamentalmente según cualquier método conocido con las pruebas que se encuentran actualmente en el comercio. Para la determinación se pueden emplear analizadores automáticos. Alternativamente, se pueden emplear también pruebas rápidas, por ejemplo, para su aplicación en urgencias, en la unidad de cuidados intensivos, en la ambulancia o en el consultorio médico o como prueba para ser realizada por el propio paciente.

65 La determinación del marcador se efectúa habitualmente mediante un inmunoanálisis utilizando los anticuerpos que actúan contra el marcador. Para la detección de la proteína C reactiva como marcador inflamatorio se remite por ejemplo a Liuzzo y cols. (N. Engl. J. Med. 331(1994), 417-424), Kuller y cols. (Am. J. Epidem. 144(1996), 537-547),

Price y cols. (J. Immunol. Methods. 99(1987), 205-211) o bien Eda y cols. (J. Clin. Lab. Anal. 12(1998), 137-144). Un ensayo especialmente preferido para detectar la proteína C reactiva es una prueba inmunoturbidimétrica, por ejemplo, la prueba Tina-Quant® de Roche Diagnostics GMBH, Mannheim.

La detección de NT-ProBNP como marcador neurohormonal se ha descrito, por ejemplo, en Richards y cols. (Circulation 97(1998), 1921-1929), Struthers (Eur. Heart J. 20(1999), 1374-1375), Hunt y cols. (Clin. Endocrinol. 47(1997), 287-296), Talwar y cols. (Eur. Heart J. 20(1999), 1376-1744), Darbar y cols. (Am. J. Cardiol. 78(1996), 284-287) así como en EP-A-O 648 228 y WO 00/45176. Una prueba especialmente preferida es un inmunoanálisis de electroquimioluminiscencia, por ejemplo, el formato de prueba "ECLIA" de Roche Diagnostics GMBH, Mannheim.

Respecto a la determinación de la Troponina T como ejemplo de un marcador isquémico nos remitimos a Katus y cols. (Mol. Cell. Cardiol. 21(1989), 1349-1353), Hamm y cols. (N. Engl. J. Med. 327(1992), 146-150), Omán y cols. (N. Engl. J. Med. 335(1996), 1333-1334), Christenson y cols. (Clin. Chem. 44(1998), 494-501) y a numerosas publicaciones así como a EP-A-O 394 819. Las pruebas especialmente preferidas para la detección de la Troponina T son los inmunoanálisis de electroquimioluminiscencia, por ejemplo, los formatos de prueba Elecsys® Troponina T- y Elecsys® Troponina T STAT de Roche Diagnostics GMBH.

Otro aspecto de la invención es un estuche de reactivos para el diagnóstico del síndrome coronario agudo, que contiene reactivos de detección para la determinación de cómo mínimo tres marcadores, al menos un reactivo de detección para NT-ProBNP, al menos un reactivo de detección para un marcador isquémico y al menos un reactivo de detección para un marcador inflamatorio.

El kit de reactivos se ha configurado preferiblemente de manera que es adecuado para realizar determinaciones paralelas de marcadores y en particular para realizar determinaciones en una única muestra de paciente. Para ello es conveniente emplear reactivos de detección que faciliten una determinación de los tres marcadores mediante un único formato de prueba, por ejemplo, un enzoinmunoanálisis, una prueba de electroquimioluminiscencia, una prueba turbidimétrica o una prueba rápida en una tira reactiva.

El estuche de reactivos puede ser empleado para la identificación de pacientes con síndrome coronario agudo, que presenten un riesgo elevado o/y un pronóstico poco favorable. El estuche de reactivos puede estar configurado de forma que sea apropiado para realizar las determinaciones en un analizador automático o prueba rápida.

Además la invención puede aclararse mediante ejemplos y figuras.

Ejemplos

Ejemplo 1

Se han realizado estudios de los tres marcadores de Troponina T, NT-ProBNP y CRP en 500 pacientes con síndrome coronario agudo (NSTEMI). Para la determinación de la Troponina T se ha empleado la prueba STAT de Troponina T de Roche Diagnostics GMBH, Mannheim, para la determinación de CRP, la prueba de Tina-Quant®-CRP de Roche Diagnostics GMBH, Mannheim y para la determinación de NT-ProBNP la prueba ECLIA de Roche Diagnostics, Mannheim, respectivamente, según los datos del fabricante.

Los tres parámetros establecen diferencias entre los pacientes con un mal pronóstico de 30 días en lo que se refiere a muerte e infarto de miocardio (MI) y los pacientes con una evolución o proceso de 30 días sin acontecimientos.

Figura 1 muestra la evolución para la Troponina T (TnT)

Figura 2 muestra la evolución para la NT-ProBNP

Figura 3 muestra la evolución para la CRP.

Además mediante una diversidad de análisis se ha descubierto que los tres parámetros son independientes uno de otro.

Figura 4 muestra la correlación entre el valor NT-ProBNP y el valor de la Troponina T. Puede diagnosticarse que algunos de los pacientes investigados únicamente presentan valores elevados respecto a uno de los parámetros.

Ejemplo 2

Se han realizado estudios de los tres marcadores Troponina T, NT-ProBNP y CRP en 1848 pacientes. Para la determinación de los tres parámetros se empleaba la correspondiente prueba ELISA. Podían confirmarse los resultados del ejemplo 1. Para la prueba de la Troponina T (límite de detección 0,01 pg/l) se utilizaba un valor umbral o discriminatorio (distinción entre positivo y negativo) de 0,1 pg/l. Para la prueba NT-ProBNP (límite de detección 5 ng/l) se empleaba un valor umbral de 400 ng/l y para la prueba de la CRP (límite de detección 0,5 mg/l) se empleaba un valor umbral de 15,0 mg/l. El valor NT-ProBNP tiene una gran importancia especialmente para un pronóstico a corto plazo, por ejemplo, para la evolución de las próximas 72 horas.

ES 2 268 215 T3

Figura 5 muestra la correlación entre el valor de la NT-ProBNP y el valor de la Troponina T.

Figura 6 muestra el resultado de un control de una evolución de 30 días para el porcentaje de todos los pacientes (a) y de los pacientes con NSTEMI (b) con muerte o bien infarto de miocardio (MI) respecto a los parámetros NT-ProBNP y Troponina T así como a su combinación.

Abreviaciones empleadas

NSTEMI: Infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (síndrome coronario agudo)

VCAM: molécula de adherencia vc

ICAM: molécula de adherencia ic

ECLIA: inmunoanálisis de electroquimioluminiscencia.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Método para el diagnóstico del infarto de miocardio o/y para la estratificación del riesgo del síndrome coronario agudo, que se **caracteriza** porque
se realiza una determinación de al menos tres marcadores en una muestra de sangre o de suero de un paciente que va a ser analizado, por lo que al menos se determina un marcador isquémico, al menos un marcador inflamatorio y el NT-ProBNP como marcador neurohormonal.
- 10 2. Método conforme a la reivindicación 1, que se **caracteriza** porque el marcador isquémico se elige de la Troponina T y la Troponina I.
- 15 3. Método conforme a la reivindicación 2, que se **caracteriza** porque se determina la Troponina T como marcador isquémico.
- 20 4. Método conforme a la reivindicación 1, que se **caracteriza** porque el marcador inflamatorio se elige de la proteína C reactiva (CRP), las interleucinas, como por ejemplo IL-6, y las moléculas de adherencia, como VCAM o ICAM.
- 25 5. Método conforme a la reivindicación 4, que se **caracteriza** porque la CRP o/y la IL-6 se eligen como marcador inflamatorio.
- 30 6. Método conforme a una de las reivindicaciones 1 hasta 5 para la identificación de pacientes con un riesgo elevado o/y un mal pronóstico.
- 35 7. Método conforme a una de las reivindicaciones 1 hasta 6, que se **caracteriza** porque se realizan determinaciones paralelas del marcador.
- 40 8. Método conforme a una de las reivindicaciones 1 hasta 7, que se **caracteriza** porque las determinaciones se efectúan en una única muestra del paciente.
- 45 9. Método conforme a una de las reivindicaciones 1 hasta 8, que se **caracteriza** porque las determinaciones se realizan en un analizador automático.
- 50 10. Método conforme a una de las reivindicaciones 1 hasta 8, que se **caracteriza** porque las determinaciones se realizan como una prueba rápida.
- 55 11. Estuche de reactivos para el diagnóstico del infarto de miocardio o/y para la estratificación del riesgo del síndrome coronario agudo, que se **caracteriza** porque contiene unos reactivos de detección para determinar al menos tres marcadores, por lo que presenta al menos un reactivo de detección para el marcador neurohormonal NT-ProBNP, al menos un reactivo de detección para un marcador isquémico y al menos un reactivo de detección para un marcador inflamatorio.
- 60 12. Utilización de un estuche de reactivos conforme a la reivindicación 11 para realizar las determinaciones paralelas del marcador en una o varias muestras de sangre o suero de un paciente que va a ser analizado.
- 65 13. Utilización de un estuche de reactivos conforme a la reivindicación 11 ó 12 para realizar las determinaciones en una única muestra de sangre o suero del paciente.
14. Utilización de un estuche de reactivos conforme a una de las reivindicaciones 11 a 13 para realizar las determinaciones en un analizador automático en una o varias de las muestras de suero o sangre de un paciente que va a ser analizado.
15. Utilización de un estuche de reactivos conforme a una de las reivindicaciones 11 a 14 para realizar las determinaciones como pruebas rápidas en una o varias de las muestras de suero o sangre de un paciente que va a ser analizado.
16. Utilización de un estuche de reactivos conforme a una de las reivindicaciones 11 a 15 para la identificación de los pacientes con síndrome coronario agudo que presenten un riesgo elevado o/y un mal pronóstico.

Figura 1

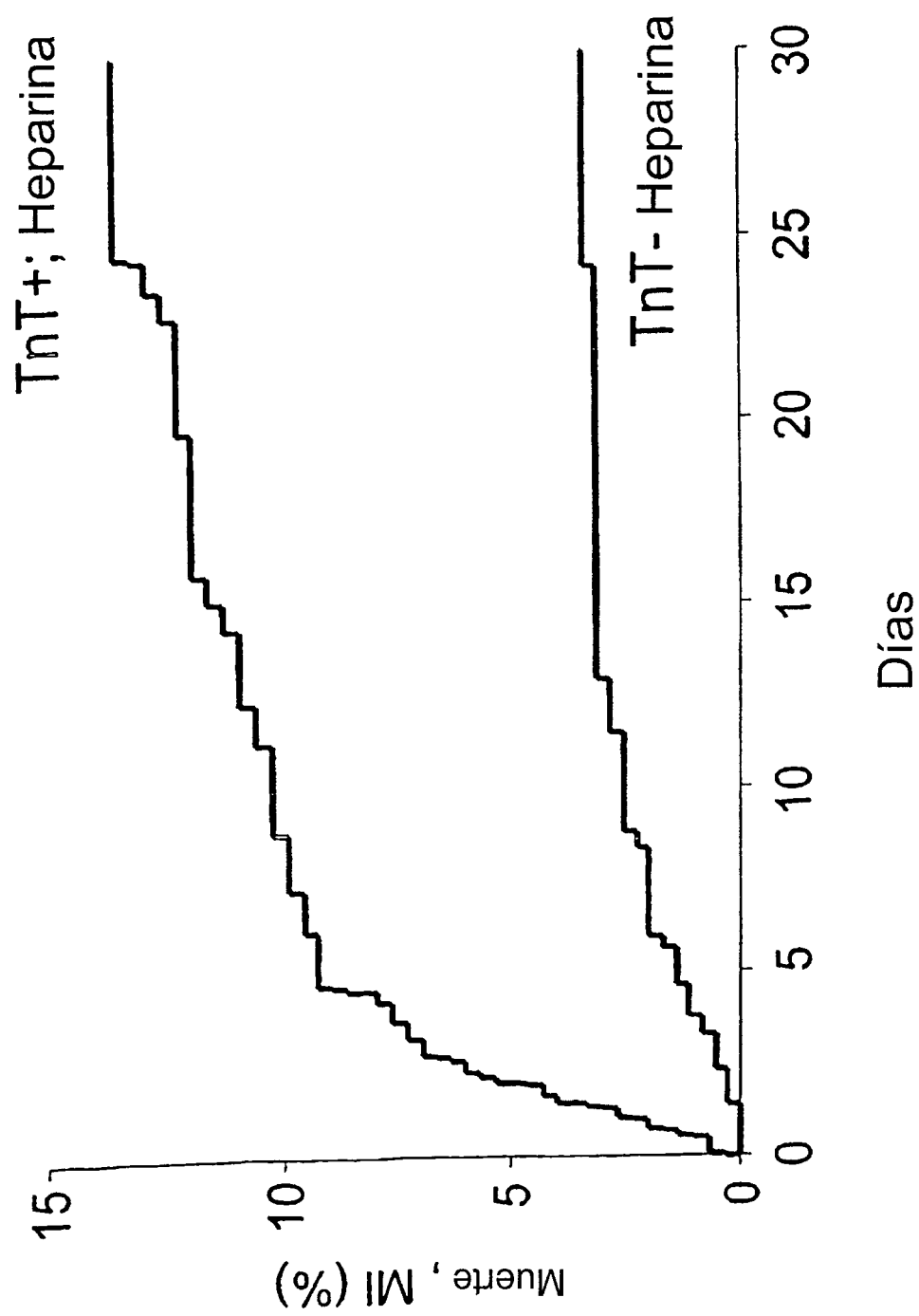


Figura 2

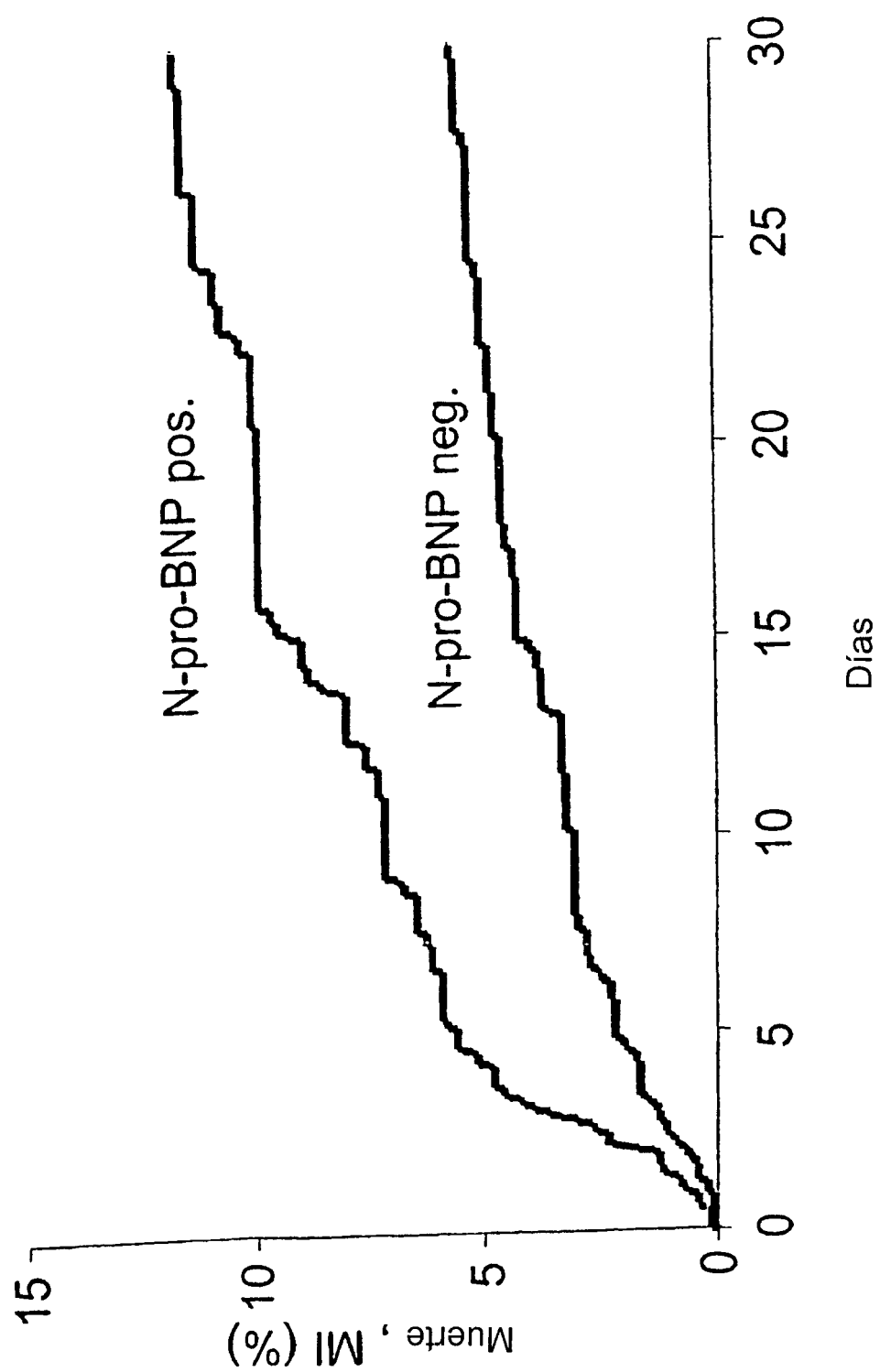


Figura 3

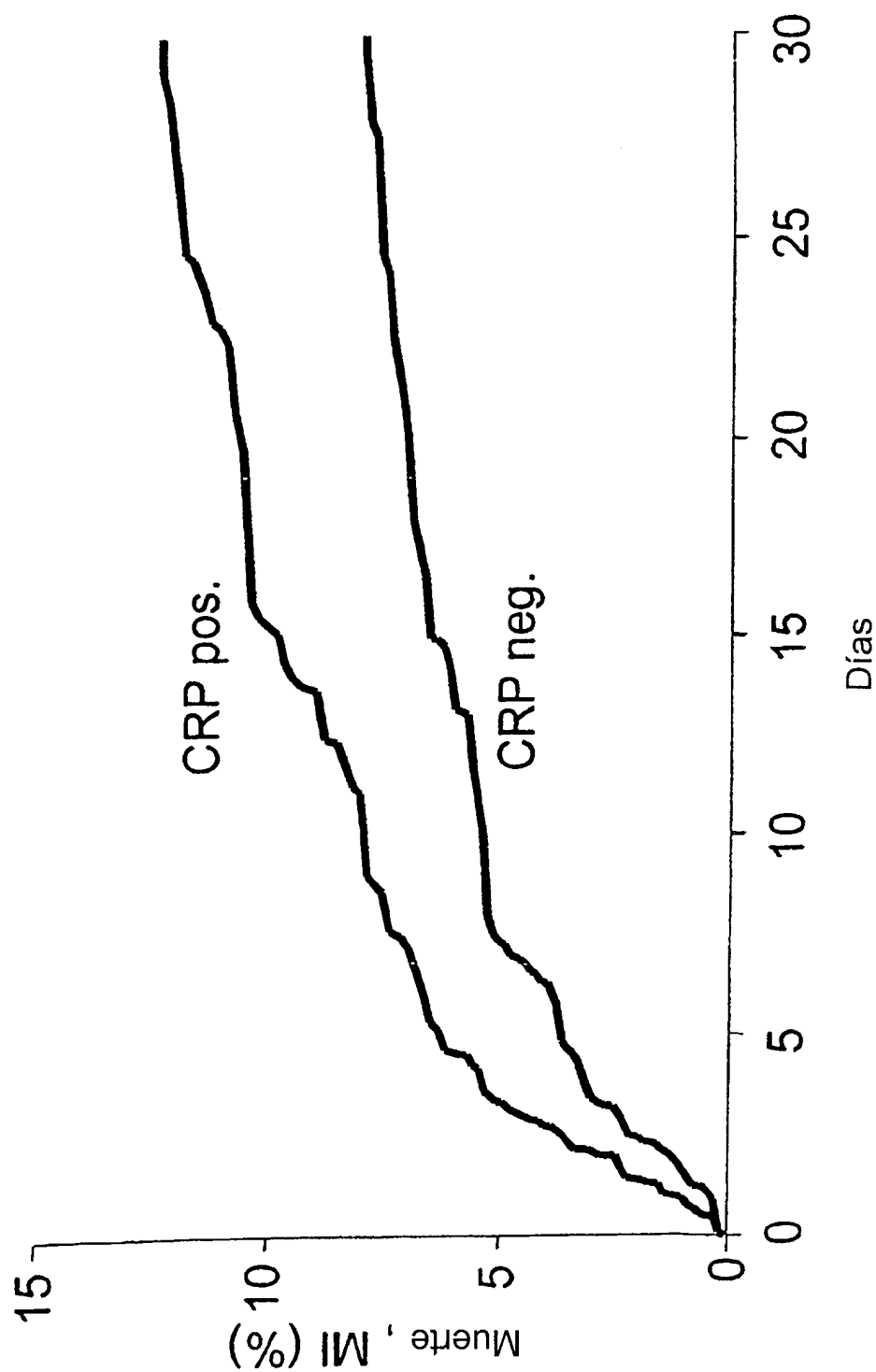


Figura 4

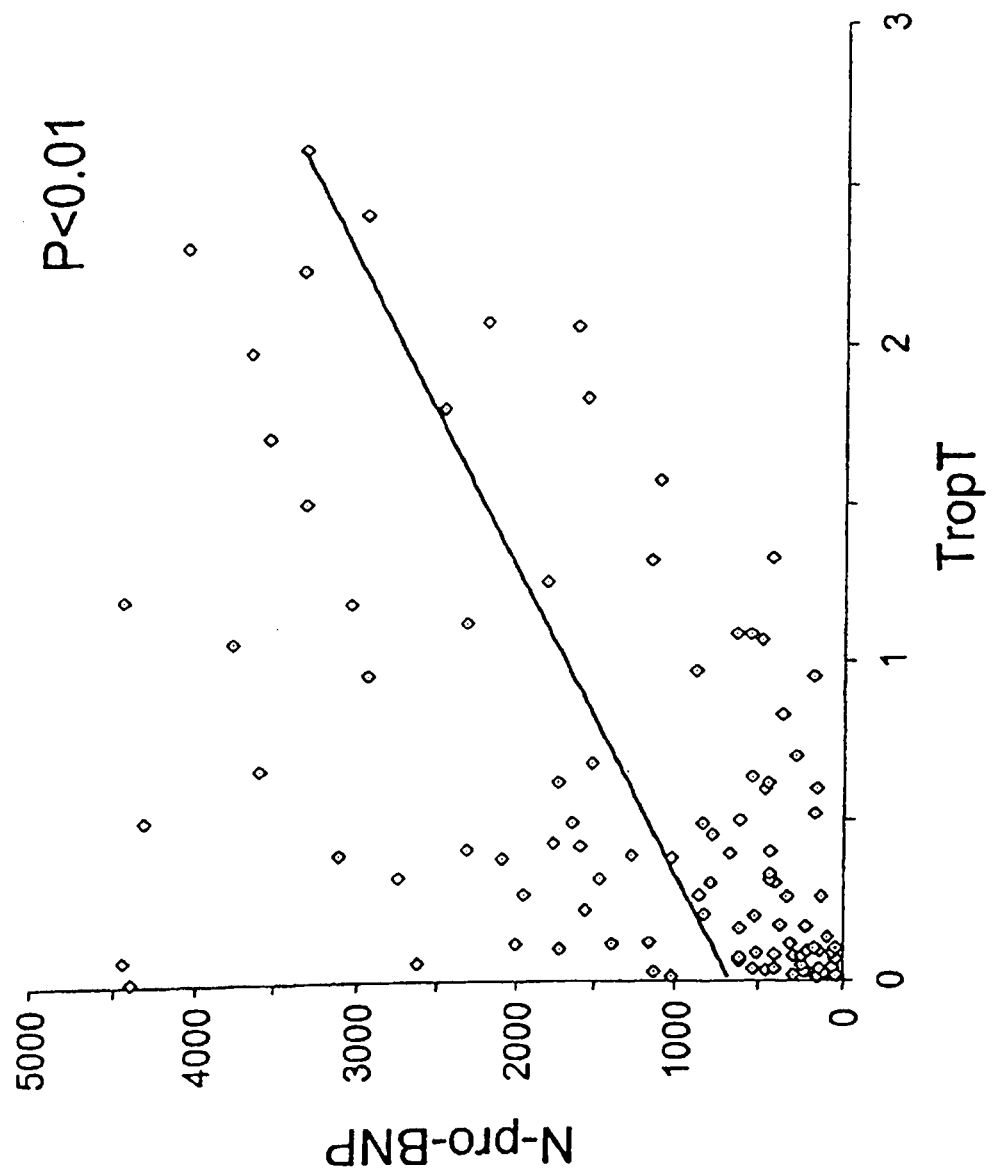


Figura 5

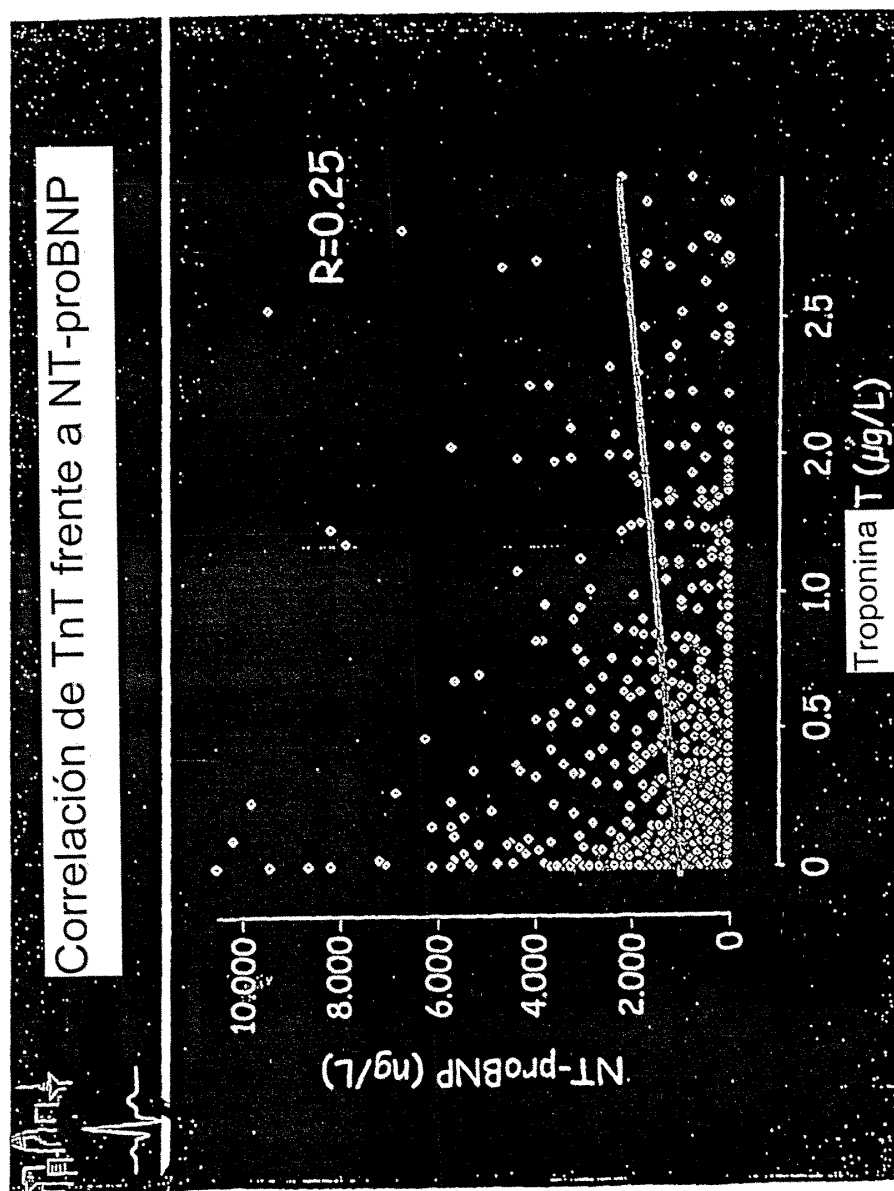


Figura 6a

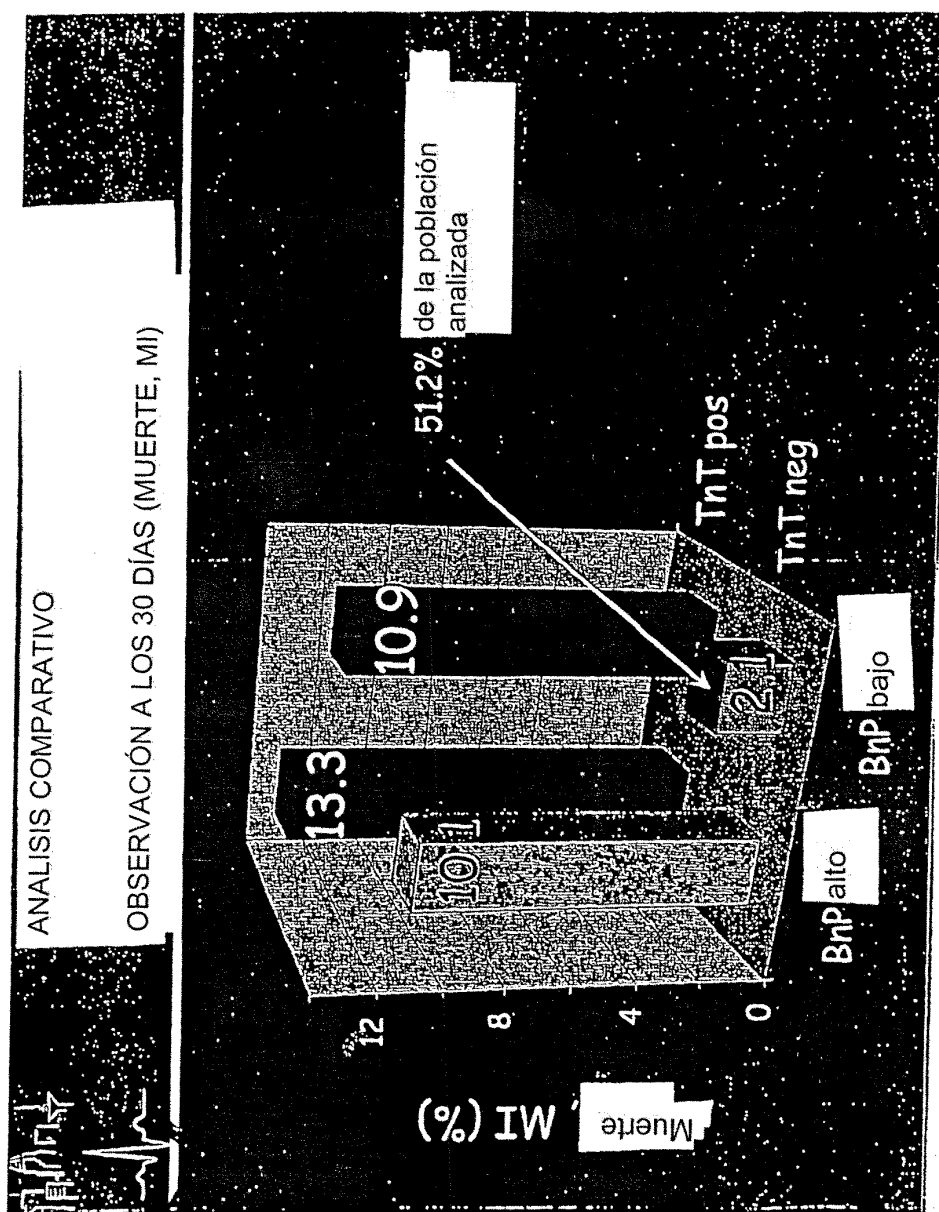


Figura 6b

