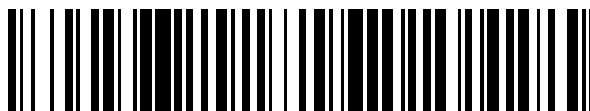


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 439 229**

51 Int. Cl.:

**G01N 33/68** (2006.01)

**G01N 33/92** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.10.2005 E 05803871 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.09.2013 EP 1809759**

54 Título: **Relevancia de niveles logrados de marcadores de inflamación sistémica tras el tratamiento**

30 Prioridad:

**06.10.2004 US 616467 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**22.01.2014**

73 Titular/es:

**THE BRIGHAM AND WOMEN'S HOSPITAL, INC.  
(100.0%)  
75 FRANCIS STREET  
BOSTON, MA 02115, US**

72 Inventor/es:

**RIDKER, PAUL M.**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 439 229 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**

Relevancia de niveles logrados de marcadores de inflamación sistémica tras el tratamiento

Campo de la invención

Esta invención se refiere, en parte, al uso de marcadores de inflamación sistémica para evaluar la terapia.

## 5 Antecedentes de la invención

A pesar de los avances significativos en el diagnóstico y terapia, los sucesos cardiovasculares siguen siendo una causa habitual principal de morbimortalidad. De este modo, la prevención de sucesos cardiovasculares, tales como infarto de miocardio y apoplejía, es un área de gran importancia de salud pública.

10 Se han descrito ensayos de identificación para varios factores de riesgo para sucesos cardiovasculares futuros, y están en uso clínico en la detección de sujetos humanos con riesgo elevado. Tales ensayos de identificación incluyen, por ejemplo, colesterol, colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDLC), y más recientemente, proteína C reactiva (CRP).

15 A los sujetos humanos con factores elevados de suceso o sucesos cardiovasculares se les prescriben terapias para reducir el riesgo de un suceso cardiovascular futuro. Por ejemplo, a los sujetos humanos con niveles de colesterol y/o LDLC anormalmente elevados se les prescribe frecuentemente una clase de fármacos denominados estatinas para reducir los niveles de colesterol para reducir el riesgo de un suceso cardiovascular futuro. Sin embargo, los efectos beneficiosos de tales agentes en sujetos humanos varían en magnitud entre diferentes sujetos humanos. La causa de esta variación en respuesta a la terapia entre sujetos humanos no es todavía claramente conocida.

20 Se han descrito niveles elevados de CRP entre sujetos humanos con isquemia aguda o infarto de miocardio, y episodios predichos de isquemia recurrente entre aquellos hospitalizados con angina inestable. Los niveles elevados de CRP también se han asociado con riesgo de infarto de miocardio entre sujetos humanos, tales como aquellos con angina de pecho sintomática. Subsiguientemente, se determinó que los niveles elevados de CRP predicen sucesos cardiovasculares futuros en sujetos humanos de otro modo sanos (véanse, por ejemplo, Ridker, Am Heart J 2004; 148 (1): S19-S26, Ridker et al., N Eng J Med 2001; 344 (26): 1959-1965 y patente US nº 6040147). También se determinó que la capacidad predictiva de CRP es independiente de la capacidad predictiva de lípidos tales como colesterol (véanse, por ejemplo, Ridker, Am Heart J 2004; 148 (1): S19-S26 y patente US nº 6040147). A pesar de que CRP y los lípidos son predictores independientes, se ha descubierto que la terapia con estatinas reductora de lípidos de sujetos humanos reduce no sólo el colesterol sino también reduce el nivel de CRP (véase, por ejemplo, Strandberg et al. Ann Med 2000; 32 (8): 579-583, que enseña que la terapia con estatinas redujo los niveles de CRP en pacientes coronarios hipercolesterolémicos. Ridker et al., N Eng J Med 2001; 344 (26): 1959-1965 enseña que la terapia con estatinas también puede reducir los niveles de CRP en ausencia de hiperlipidemia.

30 Sin embargo, no se conoce si la reducción de CRP hasta un nivel diana conduce a una reducción del riesgo de suceso cardiovascular futuro. En otras palabras, no se sabe si la terapia con estatinas lograría su beneficio completo si sólo reduce los niveles de colesterol, o si sólo se logra un beneficio completo reduciendo igualmente los niveles de CRP. Un estudio reciente de Kent et al. (Am J Cardiol 2003; 92:1227-1230) mostró que la probabilidad de regresión del grosor de la íntima-media de la carótida (CMIT) (una medida de la enfermedad aterosclerótica vascular) en sujetos humanos no estaba relacionada con los niveles de CRP cuando los niveles de LDLC estaban por debajo de 70 mg/dl o por encima de 100 mg/dl. Kent et al. no encontró ninguna relación entre el cambio en CMIT y la CRP de valor base o el cambio en CRP. Hasta la fecha, no hay estudios que muestren o sugieran el uso de niveles de CRP para guiar la terapia.

35 En este momento, sólo existen unos pocos ensayos para determinar si ciertas terapias con agentes cardiovasculares, tales como estatinas, son eficaces o se espera que sean más o menos beneficiosas reduciendo el suceso o sucesos cardiovasculares futuros. De este modo, existe la necesidad de ensayos y enfoques mejorados para evaluar la terapia en sujetos humanos.

## 45 Sumario de la invención

Esta invención se basa en el hallazgo sorprendente de que los sujetos humanos que se encuentran bajo terapia para reducir el riesgo de un suceso cardiovascular futuro, que lograron reducir niveles terapéuticos de un marcador o marcadores de inflamación sistémica, tuvieron una menor tasa de recurrencia de sucesos cardiovasculares. La invención se refiere a monitorizar el nivel de un marcador de inflamación sistémica en un sujeto humano bajo terapia para reducir el riesgo de un suceso cardiovascular futuro, a fin de determinar si el sujeto humano se beneficiará de la terapia continuada o se beneficiaría de un cambio en la terapia. La invención también se refiere a la monitorización del nivel de un marcador de inflamación sistémica en un sujeto humano bajo terapia para reducir el riesgo de un suceso cardiovascular futuro, a fin de evaluar la eficacia de la terapia y/o para ayudar a decidir en el curso de la terapia.

Según un aspecto de la invención, se proporciona un método *in vitro* para diagnosticar un sujeto humano. El método implica obtener un nivel de un marcador de inflamación sistémica en un sujeto humano bajo terapia con una estatina para reducir el riesgo de un suceso cardiovascular futuro. El método también implica obtener un nivel de LDLC en el sujeto humano. El nivel del marcador se compara con un valor predeterminado que corresponde a un nivel de control del marcador (por ejemplo, en una población aparentemente sana). Una determinación de si el nivel del marcador está por encima de un nivel predeterminado es indicativa de si el sujeto humano se beneficiaría de la terapia continuada con la estatina, o se beneficiaría de un cambio en la terapia con la estatina, cuando el nivel de LDLC está por debajo de 70 mg/dl. En algunas realizaciones, la obtención de un nivel del marcador y la obtención de un nivel del LDLC se repiten para monitorizar los niveles del marcador y de LDLC del sujeto humano a lo largo del tiempo. En algunas realizaciones, el sujeto humano puede haber estado bajo la terapia durante al menos un mes. En algunas realizaciones, el sujeto humano puede haber estado bajo la terapia durante al menos dos meses.

Un cambio en la terapia con la estatina se refiere a un incremento en la dosis de la estatina, un cambio de una estatina a otra estatina, un cambio de una estatina a un agente antilipémico no estatinico, la adición de otro agente antilipémico no estatinico al régimen terapéutico estatinico, o una combinación de los mismos.

Según otro aspecto de la invención, se proporciona un método *in vitro* para evaluar la eficacia de una terapia para reducir el riesgo de un trastorno cardiovascular futuro. El método implica obtener un nivel de un marcador de inflamación sistémica en un sujeto humano bajo terapia con una estatina para reducir el riesgo de un suceso cardiovascular futuro. El método también implica obtener un nivel de LDLC en el sujeto humano. El nivel del marcador se compara con un valor predeterminado que corresponde a un nivel de control del marcador (por ejemplo, en una población aparentemente sana). Una determinación de si el nivel del marcador está por encima de un nivel predeterminado es indicativa de si la terapia es eficaz, cuando el nivel de LDLC obtenido está por debajo de 70 mg/dl. En algunas realizaciones, la obtención de un nivel del marcador y la obtención de un nivel del LDLC se repiten para monitorizar los niveles del marcador y de LDLC del sujeto humano a lo largo del tiempo. En algunas realizaciones, el sujeto humano puede haber estado bajo la terapia durante al menos un mes. En algunas realizaciones, el sujeto humano puede haber estado bajo la terapia durante al menos dos meses.

Según todavía otro aspecto de la invención, se proporciona un método *in vitro* para decidir sobre el curso de una terapia en un sujeto humano. El método implica obtener un nivel de un marcador de inflamación sistémica en un sujeto humano bajo terapia con una estatina para reducir el riesgo de un suceso cardiovascular adverso futuro tras el síndrome coronario agudo. El nivel del marcador se compara con un nivel predeterminado que corresponde a un nivel de control del marcador (por ejemplo, en una población aparentemente sana). Se determina si el nivel del marcador obtenido está por encima de un nivel predeterminado, y se decide el curso de la terapia basándose en tal determinación. En algunas realizaciones, la obtención de un nivel del marcador se repite para monitorizar el nivel del marcador del sujeto humano a lo largo del tiempo. En algunas realizaciones de este aspecto de la invención, el método comprende además medir un nivel de un lípido en el individuo, en el que la decisión del curso de la terapia también se basa en el nivel de lípido medido en el sujeto humano.

El valor predeterminado de CRP es alrededor de 2 mg/l o inferior. En algunas realizaciones, el valor predeterminado es alrededor de 1,75 mg/l o inferior. En otras realizaciones, el valor predeterminado es alrededor de 1 mg/l o inferior.

Los ejemplos de lípidos que se pueden usar en medidas descritas aquí incluyen: colesterol, LDLC, colesterol de lipoproteínas de densidad muy baja (VLDLC), colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL), y triglicéridos. En realizaciones importantes, el lípido es LDLC.

#### Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es una gráfica de la relación de los niveles de colesterol de lipoproteínas de baja densidad logrado (LDLC) (mg/dl) y los niveles de CRP lograda (mg/l) después de 30 días de terapia con estatinas. En conjunto, menos del 3 por ciento de la variación en CRP lograda se explicó por la variación en LDLC logrado ( $r = 0,016$ ,  $P = 0,001$ ).

La Figura 2 es una gráfica de la incidencia acumulativa de infarto de miocardio recurrente o muerte coronaria según niveles logrados de LDLC por encima o por debajo del valor de la mediana del estudio de 70 mg/dl (izquierda), y según los niveles logrados de CRP por encima o por debajo de la mediana del estudio de 2 mg/l (derecha).

La Figura 3 es una gráfica de la incidencia acumulativa de infarto de miocardio recurrente o muerte coronaria según los niveles logrados de LDLC y los niveles logrados de CRP.

La Figura 4 es una gráfica de los niveles de la mediana de CRP en la aleatorización, a los 30 días, a los 4 meses, y al final del estudio, según la asignación de atorvastatina 80 mg o pravastatina 40 mg.

#### Descripción detallada de la invención

Esta invención se refiere a la medición de marcadores de inflamación sistémica para guiar terapias a fin de mejorar los resultados en sujetos humanos. En un aspecto sorprendente de la invención, se ha descubierto que, en la

terapia, los niveles de marcadores de inflamación sistémica tienen valor predictivo para el riesgo de sucesos cardiovasculares futuros. Los niveles en terapia de marcadores de inflamación sistémica son aditivos a predictores de la técnica anterior. Esto se ilustra en la Figura 2 y en la Figura 3, en las que los datos de la presente invención muestran la tasa de recurrencia de sucesos cardiovasculares adversos en sujetos humanos, teniendo en cuenta los niveles de LDLC y los niveles de CRP. La Figura 2 muestra la tasa de recurrencia de sucesos cardiovasculares asociados con niveles en terapia de LDLC o CRP. La Figura 3 muestra la tasa de recurrencia de sucesos cardiovasculares asociados tanto con niveles de LDLC como con niveles de CRP. Como es abundantemente claro, la tasa de recurrencia de sucesos cardiovasculares asociados tanto con niveles de LDLC como con niveles de CRP es claramente aditiva.

5 Los sujetos humanos que se beneficiarían de esta invención son sujetos humanos que están bajo terapia para reducir el riesgo de un suceso cardiovascular futuro (es decir, un sujeto humano "en terapia"). Un sujeto humano en terapia es un sujeto humano que ya ha sido diagnosticado y está en el curso de tratamiento con una terapia para reducir el riesgo de un suceso cardiovascular futuro. La terapia puede ser cualquiera de los agentes terapéuticos citados más abajo. La terapia también puede ser tratamientos no farmacéuticos, tales como dieta y/o ejercicio. La terapia puede ser aquella que reduzca los niveles de CRP. En la invención reivindicada, la terapia es una terapia con una estatina. El sujeto humano que se beneficiará muy probablemente de esta invención es un sujeto humano en terapia y que tiene un nivel de CRP por encima de 1 mg/l.

10 En algunas realizaciones, el sujeto humano ya ha tenido un (primer) suceso cardiovascular primario, al como, por ejemplo, un infarto de miocardio, o ha tenido una angioplastia. Un sujeto humano que ha tenido un suceso cardiovascular primario tiene un riesgo elevado de un (segundo) suceso cardiovascular secundario. En algunas realizaciones, el sujeto humano no ha tenido un suceso cardiovascular primario, pero tiene un riesgo elevado de tener un suceso cardiovascular debido a que el sujeto humano tiene uno o más factores de riesgo para tener un suceso cardiovascular. Los ejemplos de factores de riesgo para un suceso cardiovascular primario incluyen: hiperlipidemia, obesidad, diabetes mellitus, hipertensión, pre-hipertensión, nivel o niveles elevados de un marcador de inflamación sistémica, edad, antecedentes familiares de sucesos cardiovasculares, y tabaquismo. El grado de riesgo de un suceso cardiovascular depende de la multitud y de la gravedad o de la magnitud de los factores de riesgo que tiene el sujeto humano. Existen tablas de riesgo y algoritmos de predicción para evaluar el riesgo de sucesos cardiovasculares en un sujeto humano basándose en la presencia y gravedad de factores de riesgo. Uno de tales ejemplos es la puntuación de predicción de riesgo del Framingham Heart Study. El sujeto humano tiene un riesgo elevado de tener un suceso cardiovascular si la puntuación de riesgo del Framingham Heart Study calculada durante 10 años del sujeto es mayor que 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, o 20%.

20 Otro método para evaluar el riesgo de un suceso cardiovascular en un sujeto humano es una puntuación de riesgo global que incorpora una medida de un nivel de un marcador de inflamación sistémica, tal como CRP, en la puntuación de predicción de riesgo del Framingham Heart Study. Otros métodos para evaluar el riesgo de un suceso cardiovascular en un sujeto humano incluyen barrido de calcio coronario, formación de imágenes cardíacas mediante resonancia magnética, y/o angiografía por resonancia magnética.

25 En todavía otras realizaciones, el sujeto ha tenido un suceso cardiovascular primario y tiene uno o más factores de riesgo. En una realización importante, el sujeto humano está en terapia con estatinas para reducir los niveles de lípidos. En otra realización importante, el sujeto humano tiene niveles lipídicos sanos (es decir, el sujeto humano no es hiperlipidémico).

30 "Suceso cardiovascular", como se usa aquí, incluye síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, isquemia miocárdica, angina de pecho estable crónica, angina de pecho inestable, angioplastia, apoplejía, ataque isquémico transitorio, claudicación o claudicaciones, u oclusión u oclusiones vasculares.

35 La hiperlipidemia es hipercolesterolemia y/o hipertrigliceridemia. Los sujetos humanos hipercolesterolémicos y los sujetos humanos hipertrigliceridémicos están asociados con una incidencia mayor de sucesos cardiovasculares. Un sujeto humano hipercolesterolémico es aquel que se ajusta a los criterios actuales establecidos para un sujeto humano hipercolesterolémico. Un sujeto humano hipertrigliceridémico es aquel que se ajusta a los criterios actuales establecidos para un sujeto hipertrigliceridémico. Un sujeto hipercolesterolémico tiene un nivel LDL de  $> 160$  mg/dl, o un nivel LDL  $> 130$  mg/dl y al menos dos factores de riesgo seleccionados del grupo que consiste en: género masculino, antecedentes familiares de cardiopatía coronaria prematura, tabaquismo, hipertensión, HDL bajo ( $< 35$  mg/dl), diabetes mellitus, hiperinsulinemia, obesidad abdominal, lipoproteína elevada, y anamnesis de un suceso cardiovascular. Un sujeto humano hipertrigliceridémico tiene un nivel de triglicéridos (TG) de  $\geq 250$  mg/dl.

40 La hipertensión se define como una tensión arterial sistólica  $> 140$  mm Hg, y/o una tensión arterial diastólica  $> 90$  mm Hg, o ambas. La pre-hipertensión se define como una tensión arterial sistólica entre 115 y 140 mm Hg, y/o una tensión arterial diastólica entre 80 y 90 mm Hg.

45 La obesidad es un estado de exceso de masa de tejido adiposo. Aunque no es una medida directa de la adiposidad, el método más ampliamente usado para calibrar la obesidad es el índice de masa corporal (BMI), que es igual a  $\text{peso}/\text{altura}^2$  (en  $\text{kg}/\text{m}^2$ ) (véase, por ejemplo, Harrison's Principles of Experimental Medicine, 15ª Edición, McGraw-

Hill, Inc., N.Y.- en lo sucesivo "Harrison's"). Basándose en datos de morbilidad sustancial, un BMI de 30 se usa muy habitualmente como umbral para la obesidad tanto en hombres como en mujeres. Un BMI entre 25 y 30 debería ser observado como médicamente significativo y que merece intervención terapéutica, especialmente en presencia de factores de riesgo que están influidos por adiposidad, tales como hipertensión e intolerancia a la glucosa. Aunque visto a menudo como equivalente a mayor peso corporal, éste no necesita ser el caso. Los individuos magros pero muy musculares pueden tener sobrepeso por patrones arbitrarios sin que tengan aumento de la adiposidad. Otros enfoques para cuantificar la obesidad incluyen antropometría (grosor de los pliegues de la piel), densitometría (peso bajo el agua), tomografía computerizada (CT) o formación de imágenes mediante resonancia magnética (MRI), y/o impedancia eléctrica.

La diabetes mellitus se establece en un sujeto humano con un nivel de glucosa plasmática en ayunas de 125 mg/dl o mayor.

Un nivel o niveles elevados de un marcador de inflamación sistémica es un nivel que está por encima de la media para una población de sujetos humanos sanos (es decir, sujetos humanos que no tienen signos ni síntomas de enfermedad). Cuando el marcador de inflamación sistémica es CRP, un nivel de CRP de  $\geq 1$  se considera un nivel elevado.

Las terapias para reducir el riesgo de un suceso cardiovascular futuro incluyen, pero no se limitan a, dieta y/o ejercicio y/o terapias con: agentes antilipémicos, agentes antiinflamatorios, agentes antitrombóticos, agentes fibrinolíticos, agentes antiplaquetarios, inhibidores directos de la trombina, inhibidores del receptor de glucoproteína IIb/IIIa, agentes que se unen a moléculas de adhesión celular e inhiben la capacidad de los glóbulos blancos para unirse a tales moléculas (por ejemplo, anticuerpos anti-moléculas de adhesión celular), bloqueadores alfa-adrenérgicos, bloqueadores beta-adrenérgicos, inhibidores de ciclooxigenasa-2, inhibidor del sistema de angiotensina, antiarrítmicos, bloqueadores de los canales de calcio, diuréticos, agentes inotrópicos, vasodilatadores, vasopresores, tiazolidindionas, bloqueadores del receptor de cannabinoide-1, y/o cualesquiera combinaciones de los mismos.

Los agentes antilipémicos son agentes que reducen el colesterol total, reducen LDLC, reducen triglicéridos, y/o incrementan HDLC. Los agentes antilipémicos incluyen estatinas y agentes antilipémicos no estatínicos, y/o sus combinaciones. Las estatinas son una clase de medicamentos que han demostrado ser eficaces reduciendo el colesterol total humano, LDLC y los niveles de triglicéridos. Las estatinas actúan en la etapa de la síntesis del colesterol sintetizada por la célula, a través de la inhibición del gen HMG-CoA reductasa, las estatinas inician un ciclo de sucesos que culmina en el incremento de la captación de LDLC por hepatocitos. Puesto que se incrementa la captación de LDLC, disminuyen los niveles de colesterol total y de LDLC en la sangre. Los menores niveles sanguíneos de ambos factores están asociados con un menor riesgo de aterosclerosis y enfermedad cardíaca, y las estatinas se usan ampliamente para reducir la morbimortalidad aterosclerótica.

Los ejemplos de estatinas incluyen, pero no se limitan a: simvastatina (Zocor), lovastatina (Mevacor), pravastatina (Pravachol), fluvastatina (Lescol), atorvastatina (Lipitor), cerivastatina (Baycol), rosuvastatina (Crestor), pitivastatina y muchas otras descritas en la patente U.S. nº 4.444.784, patente U.S. nº 4.231.938, patente U.S. nº 4.346.227, patente U.S. nº 4.739.073, patente U.S. nº 5.273.995, patente U.S. nº 5.622.985, patente U.S. nº 5.135.935, patente U.S. nº 5.356.896, patente U.S. nº 4.920.109, patente U.S. nº 5.286.895, patente U.S. nº 5.262.435, patente U.S. nº 5.260.332, patente U.S. nº 5.317.031, patente U.S. nº 5.283.256, patente U.S. nº 5.256.689, patente U.S. nº 5.182.298, patente U.S. nº 5.369.125, patente U.S. nº 5.302.604, patente U.S. nº 5.166.171, patente U.S. nº 5.202.327, patente U.S. nº 5.276.021, patente U.S. nº 5.196.440, patente U.S. nº 5.091.386, patente U.S. nº 5.091.378, patente U.S. nº 4.904.646, patente U.S. nº 5.385.932, patente U.S. nº 5.250.435, patente U.S. nº 5.132.312, patente U.S. nº 5.130.306, patente U.S. nº 5.116.870, patente U.S. nº 5.112.857, patente U.S. nº 5.102.911, patente U.S. nº 5.098.931, patente U.S. nº 5.081.136, patente U.S. nº 5.025.000, patente U.S. nº 5.021.453, patente U.S. nº 5.017.716, patente U.S. nº 5.001.144, patente U.S. nº 5.001.128, patente U.S. nº 4.997.837, patente U.S. nº 4.996.234, patente U.S. nº 4.994.494, patente U.S. nº 4.992.429, patente U.S. nº 4.970.231, patente U.S. nº 4.968.693, patente U.S. nº 4.963.538, patente U.S. nº 4.957.940, patente U.S. nº 4.950.675, patente U.S. nº 4.946.864, patente U.S. nº 4.946.860, patente U.S. nº 4.940.800, patente U.S. nº 4.940.727, patente U.S. nº 4.939.143, patente U.S. nº 4.929.620, patente U.S. nº 4.923.861, patente U.S. nº 4.906.657, patente U.S. nº 4.906.624 y patente U.S. nº 4.897.402.

Los ejemplos de estatinas ya aprobadas para uso en seres humanos incluyen atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, pravastatina, simvastatina y rosuvastatina. Refiérase el lector a las siguientes referencias para información adicional sobre inhibidores de HMG-CoA reductasa: Drugs and Therapy Perspectives (12 de mayo de 1997), 9: 1-6; Chong (1997) Pharmacotherapy 17: 1157-1177; Kellick (1997) Formulary 32: 352; Kathawala (1991) Medicinal Research Reviews, 11: 121-146; Jahng (1995) Drugs of the Future 20: 387-404, y Current Opinion in Lipidology, (1997), 8, 362-368. Otro fármaco estatínico a señalar es el compuesto 3a (S-4522) en Watanabe (1997) Bioorganic and Medicinal Chemistry 5: 437-444.

Los agentes antilipémicos no estatínicos incluyen, pero no se limitan a, derivados de ácido fibríco (fibratos), secuestradores o resinas para ácidos biliares, agentes de ácido nicotínico, inhibidores de la absorción del colesterol, inhibidores de acil-coenzima A:colesterol acil transferasa (ACAT), inhibidores de la proteína de transferencia de éster

colesterílico (CETP), antagonistas del receptor de LDL, antagonistas del receptor de farnesoide X (FXR), activadores de la proteína activante de la escisión de la proteína de unión reguladora de esterol (SCAP), inhibidores de la proteína de transferencia de triglicéridos microsómicos (MTP), inhibidores de escualeno sintasa, y agonistas de receptores del proliferador activado de peroxisoma (PPAR).

- 5 Los ejemplos de derivados de ácido fibríco incluyen, pero no se limitan a, gemfibrozilo (Lopid), fenofibrato (Tricor), clofibrato (Atromid) y bezafibrato.

Los ejemplos de secuestradores o resinas de ácidos biliares incluyen pero no se limitan a colesevelam (WelChol), colestiramina (Questran o Prevalite) y colestipol (Colestid), DMD-504, GT-102279, HBS-107 y S-8921.

Los ejemplos de agentes de ácido nicotínico incluyen, pero no se limitan a, niacina y probucol.

- 10 Los ejemplos de inhibidores de la absorción del colesterol incluyen, pero no se limitan a, ezetimibe (Zetia).

Los ejemplos de inhibidores de ACAT incluyen, pero no se limitan a, Avasimibe, CI-976 (Parke Davis), CP-113818 (Pfizer), PD-138142-15 (Parke Davis), F1394, y otros muchos descritos en las patentes U.S. n<sup>os</sup> 6.204.278, 6.165.984, 6.127.403, 6.063.806, 6.040.339, 5.880.147, 5.621.010, 5.597.835, 5.576.335, 5.321.031, 5.238.935, 5.180.717, 5.149.709, y 5.124.337.

- 15 Los ejemplos de inhibidores de CETP incluyen, pero no se limitan a, Torcetrapib, CP-529414, CETi-1, JTT-705, y muchos otros descritos en las patentes U.S. n<sup>os</sup> 6.727.277, 6.723.753, 6.723.752, 6.710.089, 6.699.898, 6.696.472, 6.696.435, 6.683.099, 6.677.382, 6.677.380, 6.677.379, 6.677.375, 6.677.353, 6.677.341, 6.605.624, 6.586.448, 6.521.607, 6.482.862, 6.479.552, 6.476.075, 6.476.057, 6.462.092, 6.458.852, 6.458.851, 6.458.850, 6.458.849, 6.458.803, 6.455.519, 6.451.830, 6.451.823, 6.448.295, 5.512.548.

- 20 Un ejemplo de un antagonista de FXR es Guggulsterona. Un ejemplo de un activador de SCAP es GW532 (Glaxo-SmithKline).

Los ejemplos de inhibidores de MTP incluyen, pero no se limitan a, Implitapida y R-103757.

Los ejemplos de inhibidores de escualeno sintasa incluyen, pero no se limitan a ácidos zaragóxicos.

Los ejemplos de agonistas de PPAR incluyen, pero no se limitan a, GW-409544, GW-501516, y LY-510929.

- 25 Los agentes antiinflamatorios incluyen Alclufenaco, Dipropionato de Alclometasona, Acetónido de Algestona, Alfa Amilasa, Amcinafal, Amcinafida, Amfenaco Sódico, Hidrocloruro de Amiprilosa, Anakinra, Aniolaco, Anitrazafeno, Apazona, Balsalazida Disódica, Bendazaco, Benoxaprofeno; Hidrocloruro de Bencidamina, Bromelaínas, Broperamol, Budesonida, Carprofeno, Cicloprofeno, Cintazona, Cliprofeno, Propionato de Clobetasol, Butirato de Clobetasona, Clopiraco, Propionato de Cloticasona, Acetato de Cormetasona, Cortodoxona, Deflazacort, Desonida, Desoximetasona, Dipropionato de Dexametasona, Diclofenaco Potásico, Diclofenaco Sódico, Diaceto de Diflorasona, Diflumidona Sódica, Diflunisal, Difluprednato, Diftalona, Dimetil Sulfóxido, Drocinnonida, Endrisona, Enlimomab, Enolicam Sódico, Epirizol, Etodolaco, Etofenamato, Felbinaco, Fenamol, Fenbufeno, Fenclofenaco, Fencloraco, Fendosal, Fenpipalona, Fentiazaco, Flazalona, Fluazacort, Ácido Flufenámico, Flumizol, Acetato de Flunisolida, Flunixinina, Flunixinina Meglumina, Fluocortin Butilo, Acetato de Fluorometolona, Fluquazona, Flurbiprofeno, Fluretofeno, Propionato de Fluticasona, Furaprofeno, Furobufeno, Halcinonida, Propionato de Halobetasol, Acetato de Halopredona, Ibufenaco, Ibuprofeno, Ibuprofeno Aluminio, Ibuprofeno Piconol, Ilonidap, Indometacina, Indomethacina Sódico, Indoprofeno, Indoxol, Intrazol, Acetato de Isoflupredona, Isoxepac, Isoxicam, Ketoprofeno, Hidrocloruro de Lofemizol, Lornoxicam, Etabonato de Loteprednol, Meclofenamato Sódico, Ácido Meclofenámico, Dibutirato de Meclorisona, Ácido Mefenámico, Mesalamina, Meseclazona, Suleptanato de Metilprednisolona, Morniflumato, Nabumetona, Naproxeno, Naproxeno Sódico, Naproxol, Nimazona, Olsalazina Sódica, Orgoteína, Orpanoxina, Oxaprozina, Oxifenbutazona, Hidrocloruro de Paranalina, Pentosan Polisulfato de Sodio, Glicerato de Fenbutazona Sódica, Pirfenidona, Piroxicam, Cinamato de Piroxicam, Piroxicam Olamina, Pirprofeno, Prednazato, Prifelona, Ácido Prodólico, Proquazona, Proxazol, Citrato de Proxazol, Rimexolona, Romazarit, Salcolex, Salnacedina, Salsalata, Salicilatos, Cloruro Sanguinario, Seclazona, Sermetacina, Sudoxicam, Sulindaco, Suprofeno, Talmecacina, Talniflumato, Talosalato, Tebufelona, Tenidap, Tenidap Sódico, Tenoxicam, Tesicam, Tesimida, Tetridamina, Tiopinac, Pivalato de Tixocortol, Tolmetina, Tolmetina Sódica, Triclonida, Triflumidato, Zidometacina, Glucocorticoides, Zomepiraco Sódico.

- Los agentes antitrombóticos y/o agentes fibrinolíticos incluyen activador de plasminógeno tisular (por ejemplo, activasa, alteplasa) (cataliza la conversión de plasminógeno inactivo en plasmina. Esto puede suceder vía interacciones de precalicreína, quininógenos, Factores XII, XIIIa, proactivador de plasminógeno, y activador de plasminógeno tisular (TPA) Estreptocinasa, Urocinasa, Complejo Activador de Plasminógeno-Estreptocinasa Anisolado, Pro-Urocinasa, (Pro-UK), rTPA (alteplasa o activasa; r representa recombinante) , rPro-UK, Abbocinasa, Eminasa, Esreptasa Anagrelida Hidrocloruro, Bivalirudina, Dalteparina Sódica, Danaparoid Sodio, Hidrocloruro de Dazoxibeno, Sulfato de Efgatrán, Enoxaparina Sódica, Ifetrobán, Ifetrobán Sódico, Tinzaparina Sódica, retaplasa, Trifenagrel, Warfarina; Dextranos, ácido aminocaproico (Amicar), y ácido tranexámico (Amstat).

Los agentes antiplaquetarios incluyen Clopidogrel, Sulfinpirazona, Aspirina, Dipyridamol, Clofibrato, Carbamato de Piridinol, PGE, Glucagón, fármacos antiserotoninicos, Cafeína, Teofilina Pentoxifilina, Ticlopidina, Anagrelida.

Los inhibidores directos de trombina incluyen hirudina, hirugeno, hirulog, agatrobán, PPACK, aptámeros de trombina.

- 5 Los inhibidores del receptor de glucoproteína IIb/IIIa son tanto anticuerpos como no anticuerpos, e incluyen, pero sin limitarse a, ReoPro (abcixamab), lamifibán, tirofiban.

Los agentes que se unen a moléculas de adhesión celular e inhiben la capacidad de los glóbulos blancos para unirse a tales moléculas incluyen agentes polipeptídicos. Tales polipéptidos incluyen anticuerpos policlonales y monoclonales, preparados según metodología convencional. Tales anticuerpos ya se conocen en la técnica, e incluyen anticuerpos anti-ICAM 1, así como otros anticuerpos. De forma significativa, como es bien conocido en la técnica, sólo una pequeña porción de una molécula de anticuerpo, el paratopo, está implicada en la unión del anticuerpo a su epítipo (véase, en general, Clark, W.R. (1986) *The Experimental Foundations of Modern Immunology*, Wiley & Sons, Inc., Nueva York; Roitt, I. (1991) *Essential Immunology*, 7ª Ed., Blackwell Scientific Publications, Oxford). Las regiones pFc' y Fc, por ejemplo, son efectoras de la cascada del complemento, pero no están implicadas en la unión al antígeno. Un anticuerpo del que se ha escindido enzimáticamente la región pFc', o que se ha producido sin la región pFc', denominado un fragmento F(ab')<sub>2</sub>, retiene ambos sitios de unión a antígeno de un anticuerpo intacto. De forma similar, un anticuerpo del que se ha escindido enzimáticamente la región Fc, o que se ha producido sin la región Fc, denominado un fragmento Fab, retiene uno de los sitios de unión a antígeno de una molécula de anticuerpo intacta. Procediendo adicionalmente, los fragmentos Fab consisten en una cadena ligera de anticuerpo unida covalentemente y una porción de la cadena pesada del anticuerpo representada Fd. Los fragmentos Fd son el determinante principal de la especificidad del anticuerpo (un único fragmento Fd puede estar asociado con hasta diez cadenas ligeras diferentes sin alterar la especificidad del anticuerpo), y los fragmentos Fd retienen la capacidad de unión al epítipo al aislarlos.

25 Dentro de la porción de unión a antígeno de un anticuerpo, como es bien conocido en la técnica, hay regiones que determinan la complementariedad (CDRs), que interaccionan directamente con el epítipo del antígeno, y regiones de armazón (Frs), que mantienen la estructura terciaria del paratopo (véase, en general, Clar, 1986; Roitt, 1991). Tanto en el fragmento Fd de cadena pesada como la cadena ligera de inmunoglobulinas IgG hay cuatro regiones de armazón (FR1 a FR<sub>4</sub>) separadas respectivamente por tres regiones que determinan la complementariedad (CDR<sub>1</sub> a CDR<sub>3</sub>). Las CDRs, y en particular la región CDR<sub>3</sub>, y más particularmente la CDR<sub>3</sub> de cadena pesada, son enormemente responsables de la especificidad de los anticuerpos.

Ahora está bien establecido en la técnica que las regiones no CDR de un anticuerpo de mamífero se pueden sustituir por regiones similares de anticuerpos no específicos o heteroespecíficos a la vez que retienen la especificidad epitópica del anticuerpo original. Esto se manifiesta más claramente en el desarrollo y uso de anticuerpos "humanizados", en los que CDRs no humanas están unidas covalentemente a regiones FR y/o Fc/pFc' humanas para producir un anticuerpo funcional. De este modo, por ejemplo, la Publicación Internacional PCT Número WO 92/04381 enseña la producción y uso de anticuerpos RSV murinos humanizados en los que al menos una porción de las regiones FR murinas se han sustituido por regiones FR de origen humano. Tales anticuerpos, incluyendo fragmentos de anticuerpos intactos con capacidad para unirse a antígenos, se denominan a menudo como anticuerpos "quiméricos".

40 De este modo, como será manifiesto por el experto normal en la técnica, en algunas realizaciones la presente invención también se refiere a fragmentos F(ab')<sub>2</sub>, Fab, Fv y Fd, a anticuerpos quiméricos en los que las regiones Fc y/o Fr y/o CDR<sub>1</sub> y/o CDR<sub>2</sub> y/o CDR<sub>3</sub> de la cadena ligera se han sustituido por secuencias humanas o no humanas homólogas; a anticuerpos de fragmentos F(ab')<sub>2</sub> quiméricos en los que las regiones FR y/o CDR<sub>1</sub> y/o CDR<sub>2</sub> y/o CDR<sub>3</sub> de cadena ligera se han sustituido por secuencias humanas o no humanas homólogas; a anticuerpos de fragmento Fab quiméricos en los que las regiones FR y/o CDR<sub>1</sub> y/o CDR<sub>2</sub> y/o CDR<sub>3</sub> de cadena ligera se han sustituido por secuencias humanas o no humanas homólogas; y a anticuerpos de fragmento Fd quiméricos en los que las regiones FR y/o CDR<sub>1</sub> y/o CDR<sub>2</sub> se han sustituido por secuencias humanas o no humanas homólogas. La presente invención también se refiere a los denominados anticuerpos monocatenarios.

50 De este modo, la invención se refiere a polipéptidos de numeroso tamaño y tipo que se unen específicamente a moléculas de adhesión celular. Estos polipéptidos pueden derivar también de fuentes distintas de la tecnología de anticuerpos. Por ejemplo, tales agentes de unión polipeptídicos se pueden proporcionar mediante librerías peptídicas degeneradas que se pueden preparar fácilmente en disolución, en forma inmovilizada o como librerías de presentación de fagos. Las librerías combinatorias también se pueden sintetizar de péptidos que contienen uno o más aminoácidos. Las librerías se pueden sintetizar además de peptoides y restos sintéticos no peptídicos.

- 55 Los ejemplos de bloqueadores alfa-adrenérgicos incluyen: doxazocina, prazocina, tamsulosina, y tarazosina.

Los agentes bloqueadores del receptor beta-adrenérgico son una clase de fármacos que antagonizan los efectos cardiovasculares de catecolaminas en angina de pecho, hipertensión, y arritmias cardíacas. Los bloqueadores del receptor beta-adrenérgico incluyen, pero no se limitan a, atenolol, acebutolol, alprenolol, befunolol, betaxolol,

bunitrolol, carteolol, celiprolol, hedroxalol, indenolol, labetalol, levobunolol, mepindolol, metipranol, metindol, metoprolol, metrizoranolol, oxprenolol, pindolol, propranolol, practolol, sotalolnadolol, tiprenolol, tomalolol, timolol, bupranolol, penbutolol, trimepranol, 2-(3-(1,1-dimetiletil)-amino-2-hidroxiopropoxi)-3-piridencarbonitrilo HCl, 1-butilamino-3-(2,5-diclorofenoxi)-2-propanol, 1-isopropilamino-3-(4-(2-ciclopropilmetoxietil)fenoxi)-2-propanol, 3-isopropilamino-1-(7-metilindan-4-iloxi)-2-butanol, 2-(3-t-butilamino-2-hidroxi-propiltio)-4-(5-carbamoiol-2-tienil)tiazol, 7-(2-hidroxi-3-t-butilaminpropoxi)ftalida. Los compuestos identificados anteriormente se pueden usar como mezclas isoméricas, o en su forma levorrotatoria o dextrorrotatoria respectiva.

La ciclooxigenasa-2 (COX-2) es una nueva forma recientemente identificada de una ciclooxigenasa. La ciclooxigenasa es un complejo enzimático presente en la mayoría de los tejidos que produce diversas prostaglandinas y tromboxanos a partir de ácido araquidónico. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos ejercen la mayoría de su actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética e inhiben las contracciones uterinas inducidas por hormonas ciertos tipos de crecimiento canceroso a través de la inhibición de la ciclooxigenasa (también conocida como *prostaglandina G/H sintasa* y/o *prostaglandin-endoperóxido sintasa*). Inicialmente, sólo se conocía una forma de ciclooxigenasa, la "enzima constitutiva" o ciclooxigenasa-1 (COX-1). Originalmente se identificó en vesículas seminales bovinas.

La ciclooxigenasa-2 (COX-2) se ha clonado, secuenciado y caracterizado inicialmente a partir de fuentes de pollo, murinas y humanas (véase, por ejemplo, la patente U.S. 5.543.297, presentada el 6 de agosto de 1996 de Cromlish, et al., y asignada a Merck Frosst Canada, Inc., Kirkland, CA, titulada: "ADNc de ciclooxigenasa-2 humana, y ensayos para evaluar la actividad de ciclooxigenasa-2"). Esta enzima es diferente de la COX-1. La COX-2 es rápida y fácilmente inducible por un número de agentes que incluyen mitógenos, endotoxina, hormonas, citocinas y factores de crecimiento. Ya que las prostaglandinas tienen tanto papeles fisiológicos como patológicos, se cree que la enzima constitutiva, COX-1, es responsable, en gran medida, de la liberación basal endógena de prostaglandinas, y por tanto es importante en sus funciones fisiológicas tales como el mantenimiento de la integridad gastrointestinal y el flujo sanguíneo renal. Por el contrario, se cree que la forma inducible, COX-2, es principalmente responsable de los efectos patológicos de prostaglandinas, en los que la inducción rápida de la enzima aparecería en respuesta a agentes tales como agentes inflamatorios, hormonas, factores de crecimiento, y citocinas. Por lo tanto, se cree que un inhibidor selectivo de COX-2 tiene propiedades antiinflamatorias, antipiréticas y analgésicas similares a un fármaco antiinflamatorio no esteroideo convencional, y además inhibe las contracciones uterinas inducidas por hormonas y también tiene efectos anticancerosos potenciales, pero con efectos secundarios reducidos. En particular, se cree que tales inhibidores de COX-2 tienen un potencial reducido para toxicidad gastrointestinal, un potencial reducido para efectos secundarios renales, un efecto reducido en tiempos de hemorragias, y posiblemente un potencial reducido para inducir ataques de asma en sujetos asmáticos sensibles a la aspirina, y por lo tanto son útiles según la presente invención.

En la técnica se conoce un gran número de inhibidores de COX-2 selectivos. Estos incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de COX-2 descritos en la patente U.S. 5.474.995 "Heterociclos fenílicos como inhibidores de cox-2"; patente U.S. 5.521.213 "Heterociclos bicíclicos diarílicos como inhibidores de ciclooxigenasa-2"; patente U.S. 5.536.752 "Heterociclos fenílicos como inhibidores de COX-2"; patente U.S. 5.550.142 "Heterociclos fenílicos como inhibidores de COX-2"; patente U.S. 5.552.422 "Compuestos nitrogenados aromáticos 5,5 condensados arilsustituídos como agentes antiinflamatorios"; patente U.S. 5.604.253 "Derivados del ácido N-bencilindol-3-ilpropanoico como inhibidores de ciclooxigenasa"; patente U.S. 5.604.260 "5-metanosulfonamido-1-indanonas como un inhibidor de ciclooxigenasa-2"; patente U.S. 5.639.780 "Derivados del ácido N-bencilindol-3-ilbutanoico como inhibidores de ciclooxigenasa"; patente U.S. 5.677.318 "Difenil-1,2-3-tiadiazoles como agentes antiinflamatorios"; patente U.S. 5.691.374 "Diaril-5-oxigenado-2-(5H)-furanonas como inhibidores de COX-2"; patente U.S. 5.698.584 "3,4-Diaril-2-hidroxi-2,5-dihidrofuranos como profármacos para inhibidores de COX-2"; patente U.S. 5.710.140 "Heterociclos fenílicos como inhibidores de COX-2"; patente U.S. 5.733.909 "Difenil estilbenos como profármacos para inhibidores de COX-2"; patente U.S. 5.789.413 "Estirenos alquilados como profármacos para inhibidores de COX-2"; patente U.S. 5.817.700 "Derivados de bisaril ciclobutenos como inhibidores de ciclooxigenasa"; patente U.S. 5.849.943 "Derivados de estilbeno útiles como inhibidores de ciclooxigenasa-2"; patente U.S. 5.861.419 "Piridinas sustituidas como inhibidores selectivos de ciclooxigenasa-2"; patente U.S. 5.922.742 "Piridinil-2-ciclopenten-1-onas como inhibidores selectivos de ciclooxigenasa-2"; patente U.S. 5.925.631 "Estirenos alquilados como profármacos para inhibidores de COX-2"; todos los cuales están asignados normalmente a Merck Frosst Canada, Inc. (Kirkland, CA). Inhibidores de COX-2 adicionales también se describen en la patente U.S. 5.643.933, asignada a G. D. Searle & Co. (Skokie, IL), titulada: "Sulfonilfenilheterociclos sustituidos como inhibidores de ciclooxigenasa-2 y 5-lipoxigenasa".

Un número de los inhibidores de COX-2 identificados anteriormente son profármacos de inhibidores selectivos de COX-2, y ejercen su acción mediante conversión in vivo a los inhibidores de COX-2 activos y selectivos. Los inhibidores de COX-2 activos y selectivos formados a partir de los profármacos de inhibidores de COX-2 identificados anteriormente se describen con detalle en los documentos WO 95/00501, publicado el 5 de enero de 1995, WO 95/18799, publicado el 13 de julio de 1995 y en la patente U.S. 5.474.995, presentada el 12 de diciembre de 1995. Dada las enseñanzas de la patente U.S. 5.543.297, titulada: "ADNc de ciclooxigenasa-2 humana, y ensayos para evaluar la actividad de ciclooxigenasa-2", una persona de pericia normal en la técnica sería capaz de determinar si un agente es un inhibidor selectivo de COX-2 o un precursor de un inhibidor de COX-2.



Un inhibidor del sistema de angiotensina es un agente que interfiere con la función, síntesis o catabolismo de angiotensina II. Estos agentes incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), antagonistas de angiotensina II, antagonistas del receptor de angiotensina II, agentes que activan el catabolismo de angiotensina II, y agentes que evitan la síntesis de angiotensina I a partir de la cual deriva finalmente la angiotensina II. El sistema de renina-angiotensina está implicado en la regulación de la hemodinámica y el equilibrio electrolítico y del agua. Los factores que reducen el volumen sanguíneo, la presión de perfusión renal, o la concentración de Na<sup>+</sup> en plasma tienden a activar el sistema, mientras que los factores que incrementan estos parámetros tienden a suprimir su función.

La angiotensina I y la angiotensina II se sintetizan mediante la ruta enzimática de renina-angiotensina. El proceso sintético se inicia cuando la enzima renina actúa sobre angiotensinógeno, una pseudoglobulina en plasma sanguíneo, para producir el decapeptido angiotensina I. La angiotensina I se convierte mediante la enzima convertidora de angiotensina (ACE), en angiotensina II (angiotensin-[1-8]octapéptido). Esta última es una sustancia presora activa que se ha visto implicada como agente etiológico en varias formas de hipertensión en diversas especies de mamíferos, por ejemplo seres humanos.

Los inhibidores del sistema de angiotensina (renina-angiotensina) son compuestos que actúan para interferir con la producción de angiotensina II a partir de angiotensinógeno o angiotensina I, o para interferir con la actividad de angiotensina II. Tales inhibidores son bien conocidos por los de pericia normal en la técnica, e incluyen compuestos que actúan para inhibir las enzimas implicadas en la producción final de angiotensina II, incluyendo renina y ACE. También incluyen compuestos que interfieren con la actividad de angiotensina II, una vez producida. Los ejemplos de clases de tales compuestos incluyen anticuerpos (por ejemplo, contra renina), aminoácidos y sus análogos (incluyendo aquellos conjugados a moléculas más grandes), péptidos (incluyendo análogos peptídicos de angiotensina y angiotensina I), análogos relacionados con pro-renina, etc. Entre los inhibidores del sistema de renina-angiotensina más potentes y útiles están los inhibidores de renina, inhibidores de ACE, y antagonistas de angiotensina II.

Los antagonistas de angiotensina II son compuestos que interfieren con la actividad de angiotensina II mediante la unión a receptores de angiotensina II y mediante la interferencia con su actividad. Los antagonistas de angiotensina II son bien conocidos, e incluyen compuestos peptídicos y compuestos no peptídicos. La mayoría de los antagonistas de angiotensina II son congéneres ligeramente modificados en los que la actividad agonista está atenuada por sustituciones de fenilalanina en la posición 8 por algún otro aminoácido. La estabilidad se puede mejorar mediante otras sustituciones que ralentizan la degradación *in vivo*. Los ejemplos de antagonistas del receptor de angiotensina II incluyen, pero no se limitan a: candesartán (Alacand), irbesartán (Avapro), losartán (Cozaar), telmisartán (Micardis), y valsartán (Diovan). Otros ejemplos de antagonistas de angiotensina II incluyen: compuestos peptídicos (por ejemplo, saralasin, [(Sar<sup>1</sup>)(Val<sup>5</sup>)(Ala<sup>8</sup>)] angiotensin-(1-8)octapéptido y análogos relacionados); N-imidazol sustituido-2-ona (patente U.S. número 5.087.634); derivados de acetato de imidazol, incluyendo ácido 2-N-butil-4-cloro-1-(2-clorobencil)imidazol-5-acético (véase Long et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 247 (1), 1-7 (1988)); ácido 4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-carboxílico y derivados análogos (patente U.S. número 4.816.463); análogos de N2-tetrazol beta-glucurónido (patente U.S. número 5.085.992); pirroles, pirazoles, y triazoles sustituidos (patente U.S. número 5.081.127); fenol y derivados heterocíclicos tales como 1,3-imidazoles (patente U.S. número 5.073.566); heterociclos de anillos de 7 miembros imidazo-condensados (patente U.S. número 5.064.825); péptidos (por ejemplo, patente U.S. número 4.772.684); anticuerpos contra angiotensina II (por ejemplo, patente U.S. número 4.302.386); y compuestos de aralkil imidazol, tales como imidazoles sustituidos con bifenil metilo (por ejemplo, EP número 253.310, 20 de enero de 1988); ES8891 (N-morfolinoacetil-(-1-naftil)-L-alanil-(4,tiazolil)-L-alanil(35,45)-4-amino-3-hidroxi-5-ciclo-hexapentanoil-N-hexilamida, Sankyo Company, Ltd., Tokio, Japón); SKF 108566 (ácido E-alfa-2-[2-butil-1-(carboxifenil)metil]-1H-imidazol-5-il[metilano]-2-tiofenpropanoico, Smith Kline Beecham Pharmaceuticals, PA); losartán (DUP753/MK954, DuPont Merck Pharmaceutical Company); Remikirin (RO42-5892, F. Hoffman LaRoche AG); agonistas de A2 (Marion Merrill Dow) y ciertos heterociclos no peptídicos (G.D. Searle and Company).

La enzima convertidora de angiotensina (ACE) es una enzima que cataliza la conversión de angiotensina I en angiotensina II. Los inhibidores de ACE incluyen aminoácidos y sus derivados, péptidos, incluyendo di- y tripéptidos, y anticuerpos contra ACE que intervienen en el sistema de renina-angiotensina inhibiendo la actividad de ACE, reduciendo o eliminando de ese modo la formación de la sustancia presora angiotensina II. Los inhibidores de ACE se han usado médicamente para tratar hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio y enfermedad renal. Las clases de compuestos que se sabe que son útiles como inhibidores de ACE incluyen alquilmercapto- y mercaptoalcanoilprolinas tales como captoprilo (patente U.S. número 4.105.776) y zofenopril (patente U.S. número 4.316.906), dipéptidos carboxialquílicos tales como enalapril (patente U.S. número 4.374.829), lisinopril (patente U.S. número 4.374.829), quinapril (patente U.S. número 4.344.949), ramipril (patente U.S. número 4.587.258), y perindopril (patente U.S. número 4.508.729), miméticos de dipéptidos carboxialquílicos tales como cilozapril (patente U.S. número 4.512.924) y benazapril (patente U.S. número 4.410.520), fosfinilalcanoil prolinas tales como fosinopril (patente U.S. número 4.337, 201) y trandolopril.

Los inhibidores de renina son compuestos que interfieren con la actividad de renina. Los inhibidores de renina incluyen aminoácidos y sus derivados, péptidos y sus derivados, y anticuerpos contra renina. Los ejemplos de inhibidores de renina que son el objeto de las patentes de los Estados Unidos de América son los siguientes:

5 derivados de urea de péptidos (patente U.S. número 5.116.835); aminoácidos conectados mediante enlaces no peptídicos (patente U.S. número 5.114.937); derivados de di- y tripéptidos (patente U.S. número 5.106.835); aminoácidos y sus derivados (patentes U.S. números 5.104.869 y 5.095.119); diol sulfonamidas y sulfinilos (patente U.S. número 5.098.924); péptidos modificados (patente U.S. número 5.095.006); peptidil beta-aminoacil aminodiol carbamatos (patente U.S. número 5.089.471); pirrolimidazonas (patente U.S. número 5.075.451); péptidos que contienen estatina o estatona con flúor y cloro (patente U.S. número 5.066.643); peptidil amino dioles (patentes U.S. números 5.063.208 y 4.845.079); derivados N-morfolínicos (patente U.S. número 5.055.466); derivados de pepstatina (patente U.S. número 4.980.283); alcoholes N-heterocíclicos (patente U.S. número 4.885.292); anticuerpos monoclonales contra renina (patente U.S. número 4.780.401); y una variedad de otros péptidos y sus análogos (patentes U.S. números 5.071.837, 5.064.965, 5.063.207, 5.036.054, 5.036.053, 5.034.512, y 4.894.437).

15 Los bloqueadores de canales de calcio son una clase químicamente diversa de compuestos que tienen valor terapéutico importante en el control de una variedad de enfermedades, incluyendo varios trastornos cardiovasculares, tales como hipertensión, angina, y arritmias cardíacas (Fleckenstein, Cir. Res. v. 52, (supl. 1), p. 13-16 (1983); Fleckenstein, Experimental Facts y Therapeutic Prospects, John Wiley, Nueva York (1983); McCall, D., Curr Pract Cardiol, v. 10, p. 1-11 (1985)). Los bloqueadores de canales de calcio son un grupo heterogéneo de fármacos que evitan o ralentizan la entrada de calcio en células al regular los canales de calcio celulares. (Remington, The Science y Practice of Pharmacy, Decimonovena Edición, Mack Publishing Company, Eaton, PA, p. 963 (1995)). La mayoría de los bloqueadores de canales de calcio actualmente disponibles, y útiles según la presente invención, corresponden a uno de tres grupos químicos importantes de fármacos, las dihidropiridinas, tales como, nifedipina, las fenil alquil aminas, tales como verapamilo, y las benzotiazepinas, tales como diltiazem. Otros bloqueadores de canales de calcio útiles según la invención incluyen, pero no se limitan a, amrinona, amlodipina, benciclano, felodipina, feridilina, flunarizina, isradipina, nicardipina, nimodipina, perhexileno, galopamilo, tiapamilo y análogos de tiapamilo (tales como 1993RO-11-2933), fenitoína, barbituratos, y los péptidos dinorfina, omega-conotoxina, y omega-agatoxina, y similares, y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

25 Los diuréticos incluyen, pero no se limitan a: inhibidores de anhidrasa carbónica, diuréticos de las asas, diuréticos parcos en potasio, tiazidas y diuréticos relacionados.

Los vasodilatadores incluyen, pero no se limitan a, vasodilatadores coronarios y vasodilatadores periféricos.

30 Los vasopresores son agentes que producen vasoconstricción y/o una elevación de la tensión arterial. Los vasopresores incluyen, pero no se limitan a: dopamina, efedrina, epinefrina, metoxamina HCl (Vasoxyl), fenilefrina, fenilefrina HCl (Neo-Synefrina), y metaraminol.

Las tiazolidindionas incluyen pero no se limitan a: rosiglitazona (Avandia), pioglitazona (Actos), troglitazona (Rezulin). Las terapias de combinación de tiazolidindionas y otros agentes tales como rosiglitazona y metformina (Avandamet) están englobadas por esta invención.

Un ejemplo de un bloqueador del receptor de cannabinoide-1 es rimonabant.

35 En la puesta en práctica de los métodos de la presente invención, se requiere obtener un nivel de un marcador de inflamación sistémica en un individuo. Los marcadores de inflamación sistémica son bien conocidos por aquellos de pericia normal en la técnica, e incluyen CRP, citocinas, y moléculas de adhesión celular. Las citocinas son bien conocidas para aquellos de pericia normal en la técnica, e incluyen interleucinas 1-17 humanas. Las moléculas de adhesión celular son bien conocidas para aquellos de pericia normal en la técnica, e incluyen integrinas, molécula de adhesión intercelular soluble (sICAM-1), ICAM-3, BL-CAM, LFA-2, VCAM-1, NCAM, PECAM, fibrinógeno, amiloide A sérico (SAA), fosfolipasa A2 asociada a lipoproteínas (LpPIA2), ligando sCD40, mieloperoxidasa, interleucina-6 (IL-6) e interleucina-8 (IL-8).

45 Para poner en práctica el método, se obtiene un nivel de un marcador de inflamación sistémica en un sujeto humano en terapia. Este nivel se compara entonces con un valor predeterminado, en el que el nivel del marcador de inflamación sistémica, en comparación con el valor predeterminado, es indicativo de la probabilidad de que el individuo se beneficiará de la terapia continuada. El individuo se puede caracterizar entonces en términos del beneficio neto a obtener probablemente de un cambio de terapia.

50 El nivel del marcador de inflamación sistémica para el individuo se puede obtener mediante cualquier método reconocido en la técnica. Típicamente, el nivel se determina midiendo el nivel del marcador en un fluido corporal, por ejemplo sangre, linfa, saliva, orina y similar. El nivel se puede determinar mediante ELISA, o inmunoensayos u otras técnicas convencionales para determinar la presencia del marcador. Los métodos convencionales incluyen enviar una muestra o muestras de un fluido corporal del paciente a un laboratorio comercial para su medida.

55 La invención también implica comparar el nivel de marcador para el individuo con un valor predeterminado. El valor predeterminado puede tomar una variedad de formas. Puede ser un único valor de corte, tal como una mediana o una media. Se puede establecer basándose en grupos comparativos, tal como cuando el riesgo en un grupo definido es doble del riesgo en otro grupo definido. Puede ser un intervalo, por ejemplo cuando la población ensayada se divide por igual (o de forma desigual) en grupos, tal como un grupo de bajo riesgo, un grupo de riesgo medio y un grupo de riesgo elevado, o en cuartiles, siendo el cuartil más bajo los individuos con el riesgo más bajo, y siendo el

cuartil más elevado los individuos con el riesgo más elevado, o en terciles, siendo el tercil más bajo los individuos con el riesgo más bajo, y siendo el tercil más elevado los individuos con el riesgo más elevado.

El valor predeterminado puede depender de la población particular de sujetos humanos seleccionada. Por ejemplo, una población aparentemente sana tendrá un intervalo "normal" diferente de marcadores de inflamación sistémica que el que tendrán, como población, los sujetos humanos que han tenido un suceso cardiovascular previo. En consecuencia, los valores predeterminados seleccionados pueden tener en cuenta la categoría en la que cae un sujeto humano. Los intervalos y categorías apropiados se pueden seleccionar con una experimentación no más allá de la habitual por aquellos de pericia normal en la técnica.

El fluido corporal preferido es sangre, y el marcador es CRP. El valor predeterminado preferido es alrededor de 2 mg/l de sangre. Cuando se emplean intervalos, la pluralidad preferida de intervalos está por debajo de alrededor de 2 mg/l de sangre, y otro de los intervalos está por encima de alrededor de 2 mg/l de sangre. CRP es un predictor del riesgo de un suceso cardiovascular.

Un valor predeterminado importante de un marcador de inflamación sistémica es un valor que es el promedio de una población de sujetos humanos sanos (es decir, sujetos humanos que no tienen signos ni síntomas de enfermedad). El valor predeterminado dependerá, por supuesto, del marcador particular seleccionado, e incluso de las características de la población de pacientes en la que se encuentra el individuo. Para caracterizar el riesgo, se pueden establecer numerosos valores predeterminados.

Actualmente hay fuentes comerciales que producen reactivos para ensayos para CRP. Estos incluyen, pero no se limitan a, Dade-Behring (Deerfield, Illinois), Abbott Pharmaceuticals (Abbott Park, Illinois), CalBiochem (San Diego, CA) y Behringwerke (Marburg, Alemania). Las fuentes comerciales para las medidas de citocina inflamatoria y de moléculas de adhesión celular incluyen, pero no se limitan a, R&D Systems (Minneapolis, MN), Genzyme (Cambridge, MA) e Immunotech (Westbrook, ME).

Los agentes que se unen a moléculas de adhesión celular e inhiben la capacidad de los glóbulos blancos para unirse a tales moléculas incluyen agentes polipeptídicos. Tales polipéptidos incluyen anticuerpos policlonales y monoclonales, preparados según metodología convencional. Tales anticuerpos ya se conocen en la técnica, e incluyen anticuerpos anti-ICAM 1 así como otros de tales anticuerpos.

La invención comprende además medir el nivel de un marcador de inflamación sistémica junto con el nivel de un lípido, tal como, por ejemplo, un nivel de colesterol o un nivel de fracción de colesterol tal como LDLC, para caracterizar el riesgo de un sujeto humano a desarrollar un suceso cardiovascular futuro. Se obtiene un nivel de un marcador de inflamación sistémica en el sujeto humano. El nivel del marcador se compara con un valor predeterminado para establecer un primer valor de riesgo. También se obtiene un nivel de lípido en el sujeto humano. El nivel del lípido en el sujeto humano se compara con un segundo valor predeterminado para establecer un segundo valor de riesgo. Entonces se caracteriza el perfil de riesgo del sujeto humano para desarrollar el suceso cardiovascular basándose en la combinación del primer valor de riesgo y del segundo valor de riesgo, en el que la combinación del primer valor de riesgo y del segundo valor de riesgo establece un tercer valor de riesgo, diferente de los valores de riesgo primero y segundo. En algunas realizaciones, el tercer valor de riesgo es mayor que cualquiera de los valores de riesgo primero y segundo. Los sujetos humanos preferidos para ensayar marcadores y valores predeterminados son como se describen anteriormente. El suceso cardiovascular puede ser cualquier suceso cardiovascular tal como se describe anteriormente.

La invención proporciona métodos para determinar si un sujeto humano se beneficiará de terapia continuada o se beneficiará de un cambio en la terapia. El beneficio es típicamente una reducción en la tasa de aparición de sucesos cardiovasculares. La determinación de si un sujeto humano se beneficiará de una terapia continuada o se beneficiará de un cambio en la terapia es clínicamente útil. Un ejemplo de la utilidad clínica de los métodos de esta invención incluye identificar sujetos humanos que tienen menos probabilidad o más probabilidad para responder a una terapia. Los métodos de la invención también son útiles a la hora de predecir o determinar que un sujeto humano se beneficiaría de una terapia continuada o se beneficiaría de un cambio en la terapia. Otro ejemplo de utilidad clínica incluye ayudar a los investigadores clínicos en la selección de ensayos clínicos de sujetos humanos con una elevada probabilidad para obtener un beneficio neto. Se espera que los investigadores clínicos usarán ahora la presente invención para determinar los criterios de entrada para ensayos clínicos.

Un sujeto humano que se beneficiaría de una terapia continuada es un sujeto humano cuyo nivel en terapia del marcador de inflamación sistémica alcanza un cierto valor predeterminado. El marcador de inflamación sistémica es CRP. Los valores predeterminados de CRP se describen anteriormente. Un sujeto humano que se beneficiaría de un cambio en la terapia es un sujeto humano cuyo nivel en terapia del marcador de inflamación sistémica no alcanzó un cierto valor predeterminado.

Como se usa aquí, un "cambio en terapia" se refiere a un incremento o disminución en la dosis de la terapia existente, un cambio de una terapia a otra terapia, una adición de una terapia a la terapia existente, o una combinación de los mismos. Un cambio de una terapia a otra puede implicar un cambio a una terapia con un perfil de riesgo elevado pero en el que se incrementa la probabilidad del beneficio esperado. En algunas realizaciones, las

5 terapias preferidas son terapias que reducen los niveles de CRP. Un sujeto humano que se beneficiaría de un cambio en la terapia al aumentar la dosis de la terapia existente es un sujeto humano que, por ejemplo, estuvo en la terapia pero que no estuvo recibiendo la dosis tolerada máxima o la dosis máxima permitida de la terapia y cuyo nivel del marcador de inflamación sistémica no alcanzó un cierto valor predeterminado. En tales casos, la dosis de la terapia existente se incrementa hasta que el nivel del marcador de inflamación sistémica alcanza un cierto valor predeterminado. En algunos casos, la dosis de la terapia existente se incrementa desde la dosis existente hasta una mayor dosis que no es la dosis máxima tolerada ni la dosis máxima permitida de la terapia. En otros casos, la dosis se incrementa hasta la dosis máxima tolerada o hasta la dosis máxima permitida de la terapia. Un sujeto humano que se beneficiaría de un cambio en la terapia al disminuir la dosis de la terapia existente es, por ejemplo, un sujeto humano cuyo nivel en terapia de marcador de inflamación alcanza o puede alcanzar un cierto valor predeterminado con una menor dosis de la terapia.

15 Un sujeto humano que se beneficiaría de un cambio de una terapia a otra terapia es, por ejemplo, un sujeto humano que estuvo en la dosis máxima tolerada o en la dosis máxima permitida de la terapia y cuyo nivel de marcador de inflamación sistémica no alcanzó un cierto valor predeterminado. Otro ejemplo es un sujeto humano que no estuvo en la dosis máxima tolerada o en la dosis máxima permitida de la terapia pero se determinó por un personal sanitario que se beneficiaría muy probablemente de otra terapia. Tales determinaciones se basan, por ejemplo, en el desarrollo en el sujeto humano de efectos secundarios indeseados en la terapia inicial, o una falta de respuesta a la terapia inicial.

20 Un sujeto humano que se beneficiaría de un cambio en la terapia mediante la adición de otra terapia a la terapia existente es, por ejemplo, un sujeto humano que estaba en una terapia pero cuyo nivel de un marcador de inflamación sistémica no alcanzó un cierto valor predeterminado. En tales casos, se añade otra terapia a la terapia existente. La terapia que se añade a la terapia existente puede tener un mecanismo de acción diferente a la hora de reducir el nivel del marcador de inflamación sistémica que la terapia existente. En algunos casos, se puede usar una combinación de los cambios en terapia mencionados anteriormente.

25 Cuando la terapia es con una estatina, un cambio en terapia se refiere a un incremento en la dosis de la estatina, un cambio de una estatina a otra estatina, un cambio de una estatina a un agente antilipémico no estatínico, la adición de otro agente antilipémico no estatínico a la estatina en la que estaba el sujeto humano, o una combinación de los mismos. Las estatinas y los agentes antilipémicos no estatínicos se describen anteriormente.

30 La invención también proporciona métodos para determinar la eficacia de una terapia. La eficacia es típicamente la eficacia de la terapia reduciendo el nivel de un marcador de inflamación sistémica (por ejemplo, reduciendo CRP). Esto se denomina también algunas veces como una respuesta positiva o una respuesta favorable. La eficacia se puede determinar mediante un ensayo o ensayos en sangre de CRP para determinar si los niveles de CRP se reducen como resultado de la terapia. En algunas realizaciones, la determinación de la eficacia se basa en la eficacia de una terapia a la hora de reducir tanto los niveles de CRP como de lípido (por ejemplo, colesterol o LDLC). Actualmente, en la práctica clínica, se usan ampliamente ensayos y métodos para medir los niveles de CRP y de lípido en sangre, especialmente muestras de suero, y para interpretar resultados de tales ensayos.

40 A menudo, se lleva a cabo un ensayo de lípidos (por ejemplo colesterol) para evaluar los riesgos de cardiopatía. Como se sabe en la técnica, el colesterol es un constituyente corporal normal importante, usado en la estructura de membranas celulares, en la síntesis de ácidos biliares, y en la síntesis de hormonas esteroideas. Puesto que el colesterol es insoluble en agua, la mayoría del colesterol sérico es portado por lipoproteínas (quilomicrones, VLDL, LDL, y HDL). El exceso de colesterol en la sangre se ha correlacionado con sucesos cardiovasculares. LDL se denomina algunas veces como colesterol "malo", debido a que los niveles elevados de LDL se correlacionan muy directamente con sucesos cardiovasculares tales como cardiopatía coronaria. HDL se denomina algunas veces como colesterol "bueno", puesto que niveles elevados de HDL están correlacionados con un riesgo reducido de sucesos cardiovasculares tales como cardiopatía coronaria. El término colesterol significa colesterol "total", es decir VLDL + LDL + HDL.

50 Preferiblemente, los niveles de CRP y de colesterol se miden después de que un paciente ha ayunado. La medida del colesterol se da típicamente en miligramos por decilitro (mg/dl). Típicamente, cuanto mayor es el colesterol total, mayor es el riesgo de un sujeto humano para un suceso cardiovascular. Un valor de colesterol total menor que 200 mg/dl es un nivel "deseable", y coloca al sujeto humano en un grupo con menos riesgo de suceso o sucesos cardiovasculares. Los niveles por encima de 240 mg/dl, por ejemplo, pueden colocar a un sujeto humano en casi el doble de riesgo de suceso cardiovascular, tal como cardiopatía coronaria, en comparación con cualquiera con un nivel menor que 200 mg/dl.

55 Los niveles de LDLC son predictivos del riesgo de suceso cardiovascular. Típicamente, cuanto mayor es el LDLC, mayor riesgo de que un sujeto humano tenga un suceso cardiovascular. Los niveles de LDLC por encima de 160 mg/dl pueden colocar a un sujeto humano en mayores riesgos de un suceso o sucesos cardiovasculares en comparación con cualquiera con un nivel menor que 160 mg/dl. Los niveles de LDLC por encima de 130 mg/dl en un sujeto humano con uno o más factores de riesgo de un suceso cardiovascular futuro pueden colocar a un sujeto humano en mayores riesgos de un suceso o sucesos cardiovasculares en comparación con cualquiera con un nivel menor que 130 mg/dl. Un nivel de LDLC menor que 100 mg/dl es deseable en un sujeto humano que ha tenido un

suceso cardiovascular previo y está en terapia para reducir el riesgo de un suceso cardiovascular futuro, y coloca al sujeto humano en un grupo con menos riesgo de un suceso cardiovascular. Un nivel de LDLC menor que 70 mg/dl es incluso más deseable en tal sujeto humano para reducir el riesgo de un suceso cardiovascular futuro.

5 La invención también proporciona métodos para decidir sobre el curso de una terapia en un sujeto humano que se encuentra en terapia para reducir el riesgo de un suceso cardiovascular adverso futuro. Tal curso de terapia se decide en base al nivel de un marcador de inflamación sistémica. Las terapias para reducir el riesgo de sucesos cardiovasculares futuros se describen anteriormente. En algunas realizaciones, el sujeto humano ya ha tenido un suceso cardiovascular, tal como, por ejemplo, un infarto de miocardio, o ha tenido una angioplastia. Un sujeto humano que ha tenido un (primer) suceso cardiovascular primario tiene un riesgo elevado de un (segundo) suceso cardiovascular secundario debido al suceso cardiovascular primario.

10 En algunas realizaciones, el sujeto humano tiene un riesgo elevado de un suceso cardiovascular debido a que el sujeto humano tiene uno o más factores de riesgo para tener un suceso cardiovascular. Los ejemplos de factores de riesgo para tener un suceso cardiovascular se describen anteriormente. En algunas realizaciones, el sujeto humano que tiene un riesgo elevado de un suceso cardiovascular puede ser un sujeto humano aparentemente sano. Un sujeto humano aparentemente sano se describe anteriormente.

15 Estos métodos tienen implicaciones importantes para el tratamiento del paciente y también para el desarrollo clínico de nuevas terapias. También se espera que los investigadores clínicos usarán ahora los presentes métodos para determinar los criterios de entrada de sujetos humanos en ensayos clínicos. El personal sanitario selecciona regímenes terapéuticos para el tratamiento basándose en el beneficio neto esperado para el sujeto humano. El beneficio neto deriva de la relación riesgo a beneficio. La presente invención permite la determinación de si un sujeto humano se beneficiará de una terapia continuada o se beneficiaría de un cambio en la terapia, ayudando de ese modo al médico a seleccionar una terapia.

20 Cuando se administra un agente terapéutico, se administra en una cantidad eficaz para reducir el riesgo de un suceso cardiovascular adverso futuro. Una cantidad eficaz es una dosis del agente terapéutico suficiente para proporcionar un resultado médicamente deseable.

25 La cantidad eficaz variará con la afección particular que se esté tratando, con la edad y el estado físico del sujeto que se trate, con la gravedad de la afección, con la duración del tratamiento, con la naturaleza de la terapia concurrente (si la hay), con la vía específica de administración y con factores similares dentro del conocimiento y experiencia del personal sanitario. Por ejemplo, una cantidad eficaz puede depender del grado al que un individuo tiene niveles anormalmente elevados de marcadores de inflamación sistémica. Se debería entender que los agentes terapéuticos usados con la invención se usan para prevenir sucesos cardiovasculares, esto es, se usan profilácticamente en sujetos humanos con riesgo de desarrollar un suceso cardiovascular. De este modo, una cantidad eficaz es aquella cantidad que puede reducir el riesgo de, ralentizar o quizás prevenir totalmente el desarrollo de un suceso cardiovascular. Cuando el agente terapéutico es aquel que se une a moléculas de adhesión celular e inhibe la capacidad de los glóbulos blancos para unirse a tales moléculas, entonces el agente se puede usar profilácticamente o se puede usar en circunstancias agudas, por ejemplo tras infarto de miocardio o tras angioplastia. Se reconocerá de que cuando el agente terapéutico se usa en circunstancias agudas, se usa para prevenir uno o más resultados médicamente indeseables que siguen típicamente de tales sucesos adversos. En el caso de infarto de miocardio, el agente terapéutico se puede usar para limitar la lesión al tejido cardiovascular que se desarrolla como resultado del infarto de miocardio, y en el caso de restenosis, el agente terapéutico se puede usar en cantidades eficaces para inhibir, prevenir o ralentizar la reaparición del bloqueo. En cualquier caso, es una cantidad suficiente para inhibir la infiltración de glóbulos blancos y la transmigración de glóbulos blancos al tejido dañado, glóbulos blancos los cuales pueden dar como resultado daño adicional y/o complicaciones relacionadas con la lesión.

30 35 40 45 Generalmente, las dosis de los compuestos o agentes activos serían de alrededor de 0,01 mg/kg por día a 1000 mg/kg por día. Se espera que las dosis que oscilan de 50-500 mg/kg serán adecuadas, preferiblemente de forma oral y en una o varias administraciones por día. Las dosis más bajas resultarán de otras formas de administración, tales como la administración intravenosa. En el caso de que una respuesta en un sujeto humano sea insuficiente a las dosis iniciales aplicadas, se pueden emplear dosis más elevadas (o dosis eficazmente más elevadas mediante una vía de suministro diferente, más localizada) hasta el grado en que lo permita la tolerancia del paciente. Para lograr niveles sistémicos apropiados de compuestos, se contemplan múltiples dosis por día.

50 55 Cuando se administran, las preparaciones farmacéuticas usadas con la invención se aplican en cantidades farmacéuticamente aceptables y en composiciones farmacéuticamente aceptables. Tales preparaciones pueden contener de forma habitual sal, agentes tamponantes, conservantes, vehículos compatibles, y opcionalmente otros agentes terapéuticos. Cuando se usan en medicina, las sales deberían ser farmacéuticamente aceptables, pero convenientemente se pueden usar sales no farmacéuticamente aceptables para preparar las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, y no se excluyen del alcance de la invención. Tales sales farmacológica y farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, aquellas preparadas a partir de los siguientes ácidos: clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, maleico, acético, salicílico, cítrico, fórmico,

malónico, succínico, y similares. También, se pueden preparar sales farmacéuticamente aceptables como sales de metales alcalinos o metales alcalino-térreos, tales como sales de sodio, de potasio o de calcio.

5 Los agentes terapéuticos se pueden combinar, opcionalmente, con un vehículo farmacéuticamente aceptable. La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable", como se usa aquí, significa una o más cargas sólidas o líquidas compatibles, diluyentes o sustancias encapsulantes que son adecuadas para la administración a un sujeto humano. El término "vehículo" representa un ingrediente orgánico o inorgánico, natural o sintético, con el que se combina el ingrediente activo para facilitar la aplicación. Los componentes de las composiciones farmacéuticas también son capaces de ser mezclados entre sí, en una manera tal que no haya interacción que alteraría sustancialmente la eficacia farmacéutica deseada.

10 Las composiciones farmacéuticas pueden contener agentes tamponantes adecuados, incluyendo: ácido acético en una sal; ácido cítrico en una sal; ácido bórico en una sal; y ácido fosfórico en una sal.

Las composiciones farmacéuticas también pueden contener, opcionalmente, conservantes adecuados, tales como: cloruro de benzalconio; clorobutanol; parabenos y timerosal.

15 Las composiciones adecuadas para administración parenteral comprenden convenientemente una preparación acuosa estéril del agente terapéutico, que es preferiblemente isotónica con la sangre del sujeto. Esta preparación acuosa se puede formular según métodos conocidos usando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están agua, disolución de Ringer, y disolución de cloruro de sodio isotónica. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, se puede emplear cualquier aceite fijo blando, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, en la preparación de inyectables, se pueden usar ácidos grasos tales como ácido oleico. La formulación de vehículos adecuada para las administraciones oral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, etc., se pueden encontrar en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA.

20 Existe una variedad de vías de administración. El modo particular seleccionado dependerá, por supuesto, del agente terapéutico particular seleccionado, de la gravedad de la afección que se esté tratando, y de la dosis requerida para la eficacia terapéutica. Los métodos que hacen uso de la invención, hablando de forma general, se pueden poner en práctica usando cualquier modo de administración que sea médicamente aceptable, esto es, cualquier modo que produzca niveles eficaces de los compuestos o agentes activos sin provocar efectos secundarios clínicamente inaceptables. Tales modos de administración incluyen las vías oral, rectal, tópica, nasal, interdérmica, o parenteral. El término "parenteral" incluye subcutánea, intravenosa, intramuscular, o por infusión. Las vías intravenosa o intramuscular no son particularmente adecuadas para la terapia y profilaxis a largo plazo. Sin embargo, se podrían preferir en situaciones de emergencia. Para el tratamiento profiláctico, se preferirá la administración oral, debido a la conveniencia para el paciente así como al programa de dosificación.

25 Las composiciones farmacéuticas se pueden presentar convenientemente en forma de dosis unitaria, y se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia. Todos los métodos incluyen la etapa de asociar el agente terapéutico con un vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las composiciones se preparan asociando uniforme e íntimamente el agente terapéutico con un vehículo líquido, un vehículo sólido finamente dividido, o ambos, y después, si es necesario, dándole forma al producto.

30 Las composiciones adecuadas para administración oral se pueden presentar como unidades discretas, tales como cápsulas, comprimidos, tabletas, conteniendo cada una de ellas una cantidad predeterminada del agente terapéutico. Otras composiciones incluyen suspensiones en líquidos acuosos o líquidos no acuosos, tales como jarabe, elixir, o una emulsión.

35 Otros sistemas de suministro pueden incluir sistemas de suministro de liberación con el tiempo, de liberación retrasada o de liberación sostenida. Tales sistemas pueden evitar las administraciones repetidas del agente terapéutico, incrementando la conveniencia para el sujeto y para el personal sanitario. Existen muchos tipos de sistemas de suministro de liberación y son conocidos por aquellos de pericia normal en la técnica. Incluyen sistemas a base de polímeros tales como poli(lactida-glicolida), copolioxalatos, policaprolactonas, poliesteramidas, poliortoésteres, poliácido hidroxibutírico, y polianhídridos. Las microcápsulas de los polímeros anteriores que contienen fármacos se describen, por ejemplo, en la patente U.S. 5.075.109. Los sistemas de suministro también incluyen sistemas no poliméricos que son: lípidos que incluyen esteroides tales como colesterol, ésteres de colesterol y ácidos grasos o grasas naturales tales como mono-, di- y triglicéridos; sistemas de liberación de hidrogel; sistemas silásticos; sistemas a base de péptidos; revestimientos de ceras; comprimidos prensados que usan aglutinantes y excipientes convencionales; implantes parcialmente fusionados; y similares. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a: (a) sistemas de erosión en los que el agente terapéutico está contenido en una forma dentro de una matriz, tal como se describe en las patentes U.S. n<sup>os</sup> 4.452.775, 4.667.014, 4.748.034 y 5.239.660, y (b) sistemas de difusión en los que un componente activo permea a una velocidad controlada desde un polímero, tal como se

describe en las patentes U.S. n<sup>os</sup> 3.832.253, y 3.854.480. Además, se pueden usar sistemas de suministro con hardware a base de bombas, algunos de los cuales están adaptados para el implante.

5 El uso de un implante de liberación sostenida a largo plazo puede ser particularmente adecuado para terapia de afecciones crónicas. Liberación a largo plazo, como se usa aquí, significa que el implante se construye y dispone para suministrar niveles terapéuticos del ingrediente activo durante al menos 30 días, y preferiblemente 60 días. Los implantes de liberación sostenida a largo plazo son bien conocidos por aquellos de pericia normal en la técnica, e incluyen algunos de los sistemas de liberación descritos anteriormente.

10 En algunas realizaciones, la invención proporciona nuevos kits o ensayos que son específicos para, y tienen sensibilidad apropiada con respecto a, valores predeterminados seleccionados en base a la presente invención. Por lo tanto, los kits preferidos diferirían de aquellos actualmente disponibles en el comercio, al incluir, por ejemplo, cortes diferentes, sensibilidades diferentes a cortes particulares, así como instrucciones u otro material impreso para caracterizar el riesgo basado en el resultado del ensayo.

La invención se ilustrará ahora pero no se limitará mediante referencia al siguiente Ejemplo.

### Ejemplo

15 Este estudio aborda las relaciones entre los niveles de LDLC logrados, los niveles de CRP logrados, y el infarto de miocardio recurrente o muerte coronaria entre 3.745 pacientes con síndrome coronario agudo tratados con atorvastatina 80 mg o pravastatina 40 mg durante 24 meses.

20 La terapia con estatinas reduce el riesgo de sucesos cardiovasculares al reducir el colesterol plasmático, y las directrices de la práctica para pacientes con enfermedad cardiovascular conocida enfatizan la importancia de alcanzar metas diana para LDLC (1). Sin embargo, se ha mostrado que la terapia con estatinas da como resultado un mayor beneficio clínico cuando los niveles del biomarcador inflamatorio CRP son elevados (2, 3), y que las estatinas reducen los niveles de CRP de una manera muy independiente de LDLC (3-6). Estos hallazgos, junto con pruebas de laboratorio básicas, han conducido a la hipótesis de que, además de ser potentes agentes reductores de lípidos, las estatinas también pueden tener propiedades antiinflamatorias que son importantes para el pronóstico y tratamiento. Si es así, entonces el nivel de CRP logrado tras el tratamiento con terapia con estatinas puede tener importancia clínica de una manera análoga a la de los niveles de LDLC logrados.

25 Se abordó de forma posible este aspecto entre 3.745 pacientes con síndrome coronario agudo que se distribuyeron aleatoriamente en un régimen con estatinas reductor de lípidos intensivo o moderado. Específicamente, en una base *a priori*, se teorizó de que los pacientes con síndrome coronario agudo que lograron menores niveles de CRP tendrían un mejor resultado en términos de infarto de miocardio o muerte coronaria recurrente que aquellos que lograron mayores niveles de CRP, incluso tras controlar niveles de LDLC logrado. También se buscaron pruebas de la modificación del efecto mediante elección del régimen de estatinas.

### Métodos

35 La población del estudio derivó del estudio de Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy – Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT - TIMI 22), un ensayo aleatorizado llevado a cabo entre noviembre del año 2000 y febrero del año 2004 que usó un diseño factorial de 2 por 2 para evaluar el efecto de la terapia con estatinas intensiva (atorvastatina 80 mg/día oralmente) frente a moderada (pravastatina 40 mg/día oralmente) y de gatifloxicina frente a placebo en la prevención de sucesos coronarios recurrentes tras síndrome coronario agudo (7). En total, 4.162 pacientes que habían sido hospitalizados en los 10 días anteriores en busca de síndrome coronario agudo y que dieron su consentimiento firmado se enrolaron en 349 sitios en ocho países. Aproximadamente dos tercios tuvieron infarto de miocardio agudo, y el resto tuvo un riesgo elevado de angina inestable. Las descripciones de los criterios de inclusión y exclusión del estudio se han presentado previamente (8).

40 Como parte del protocolo PROVE IT - TIMI 22, se buscaron muestras de plasma en la aleatorización y en el día 30, a los 4 meses, y al final del estudio (media 24 meses). Para este análisis, se definieron a los niveles alcanzados de LDLC y a los niveles alcanzados de CRP como aquellos valores obtenidos en el seguimiento del día 30, un período de tiempo adecuado para que se vea el efecto de la terapia con estatinas tanto para LDLC como para CRP, y un tiempo cuando ya no serían evidentes los efectos residuales de la isquemia en cada parámetro. De la cohorte total, 3.745 participantes (90,0 por ciento) estaban vivos y libres de un suceso recurrente en el día 30, y se sometieron a evaluación tanto para LDLC como para CRP en ese momento. Todas las medidas de laboratorio se realizaron en instalaciones centrales, y se usó un ensayo validado para CRP de sensibilidad elevada (Denka Seiken).

45 Para evaluar la relación entre LDLC logrado y CRP lograda, se usaron coeficientes de correlación de Spearman. Después se usó un proceso de múltiples etapas para abordar el impacto de los niveles logrados de LDLC y los niveles logrados de CRP sobre las tasas de infarto de miocardio recurrente o sucesos coronarios mortales que se produjeron después del día 30 en el estudio. En primer lugar, la población del estudio se dividió en cuartiles crecientes de LDLC logrado y CRP lograda, y se buscaron pruebas de que estos niveles estaban asociados con un mayor riesgo de infarto de miocardio recurrente o muerte coronaria, tanto en análisis ajustados para la edad como después del ajuste posterior para el género, estado de tabaquismo (actual/no fumador), diabetes, índice de masa

corporal ( $\text{kg/m}^2$ ), e historial de hipertensión. En segundo lugar, la población del estudio se dividió al LDLC logrado mediana aproximada de 70 mg/dl, y se abordó si aquellos por encima y por debajo de este valor tuvieron tasas diferenciales de sucesos recurrentes. De manera similar, la población del estudio se dividió a la CRP lograda mediana aproximada de 2,0 mg/l, y se abordó si aquellos por encima o por debajo de este valor tuvieron tasas diferenciales de sucesos recurrentes. Para abordar el impacto relativo de estratos de CRP lograda a lo largo de LDLC, este proceso se repitió después de dividir la cohorte del estudio en cuatro grupos en base a los niveles logrados de LDLC y los niveles logrados de CRP por encima o por debajo de los valores respectivos de 70 mg/dl y 2,0 mg/l. Se llevó a cabo un ensayo de la tendencia a lo largo de los grupos, asignando una puntuación de 0 a aquellos con bajos niveles de ambos, una puntuación de 1 a los dos grupos intermedios, y una puntuación de 2 a aquellos con niveles elevados de ambos. Se realizaron análisis similares tras la estratificación del grupo del estudio según la asignación en atorvastatina o pravastatina. Se obtuvieron estimaciones de relaciones de riesgo usando modelos de riesgos proporcionales de Cox. Todos los análisis principales se especificaron previamente en el protocolo PROVE IT- TIMI 22 (8). Todos los valores P son de dos colas, todos los intervalos de confianza computaron al nivel de 95 por ciento, y todos los análisis se ajustaron para la asignación en gatifloxicina.

## 15 Resultados

La edad media de los 3.745 participantes en la entrada al estudio fue 58 años, y el 22 por ciento fueron mujeres. El 49 por ciento tuvieron un historial de hipertensión, el 17 por ciento fueron diabéticos, y el 36 por ciento fueron fumadores actuales.

20 Aunque tanto LDLC como CRP se redujeron por la terapia con estatinas a los 30 días, la correlación entre LDLC logrado y CRP lograda fue pequeña ( $r = 0,16$ ,  $P < 0,001$ ), de manera que <3 por ciento de la varianza en la CRP lograda se explicó por LDLC logrado (Figura 1). Este nivel mínimo de correlación también se observó en el subgrupo de pacientes que sufrieron subsiguientemente sucesos coronarios recurrentes ( $r = 0,18$ ,  $P = 0,004$ ).

25 Hubo una relación lineal entre los niveles logrados de LDLC tras la terapia con estatinas y el riesgo de infarto de miocardio recurrente o muerte coronaria. Los riesgos relativos completamente ajustados para aquellos con los cuartiles más bajos (referente) a más altos de LDLC logrado fueron 1,0, 1,1, 1,2, y 1,7 respectivamente ( $P$  que compara el cuartil más elevado con el más bajo = 0,006) (Tabla 1). Sin embargo, a pesar de la independencia casi completa de CRP lograda y LDLC logrado, también hubo una relación lineal entre los niveles logrados de CRP tras la terapia con estatinas y el riesgo de infarto de miocardio recurrente o muerte coronaria, de manera que los riesgos relativos completamente ajustados para aquellos con los cuartiles más bajos (referente) a más elevados de CRP lograda fueron 1,0, 1,5, 1,3, y 1,7 ( $P$  que compara el cuartil más elevado con el más bajo = 0,01). El ajuste adicional para medicaciones concomitantes no tuvo ningún efecto en estas estimaciones.

TABLA 1

	Cuartil			
	1	2	3	4
LDLC logrado (mg/dl)	(<54)	(54-72)	(72-94)	(>94)
RR (ajustado para la edad)	1,0	1,1	1,3	1,8
95%CI	--	0,75-1,6	0,92-1,9	1,2-2,5
P	--	0,6	0,1	0,002
RR (ajustado para la edad, CRP lograda)	1,0	1,1	1,3	1,7
95%CI	--	0,73-1,6	0,87-1,8	1,2-2,4
P	--	0,7	0,2	0,006
RR (ajustada para la edad, factores de riesgo*)	1,0	1,1	1,3	1,7
95%CI	--	0,73-1,6	0,88-1,9	1,2-2,5
P	--	0,7	0,2	0,003
RR (completamente ajustada)	1,0	1,1	1,2	1,7
95%CI	--	0,71-1,6	0,84-1,8	1,2-2,4
P	--	0,8	0,3	0,006
CRP lograda(mg/l)	(<0,9)	(0,9-1,9)	(1,9-4,2)	(> 4,2)



RR (ajustada para la edad)	1,0	1,5	1,5	1,9
95%CI	--	1,0-2,3	1,0-2,3	1,3-2,8
P	--	0,04	0,04	<0,001
RR (ajustada para la edad, LDLC logrado)	1,0	1,5	1,4	1,8
95%CI	--	0,98-2,2	0,97-2,1	1,2-2,6
P	--	0,06	0,07	0,004
RR (ajustada para la edad, factores de riesgo*)	1,0	1,5	1,4	1,8
95%CI	--	1,0-2,3	0,94-2,1	1,2-2,7
P	--	0,04	0,09	0,003
RR (completamente ajustada)	1,0	1,5	1,3	1,7
95%CI	--	0,99-2,2	0,89-2,0	1,1-2,5
P	--	0,06	0,15	0,01

\* Todos los modelos controlados para la edad (años). Modelos ajustados para el factor de riesgo controlados adicionalmente para género, estado de tabaquismo (actual/no fumador), diabetes (sí/no), historial de hipertensión (sí/no), índice de masa corporal (kg/m<sup>2</sup>) y asignación al azar a gatifloxicina. Además de las covariables anteriores, el modelo completamente ajustado para LDLC logrado también se ajustó para CRP lograda, mientras que el modelo completamente ajustado para CRP lograda también se ajustó para LDLC logrado.

Las tasas ajustadas para la edad de infarto de miocardio recurrente o muerte coronaria se muestran en la Tabla 2 según los niveles logrados de LDLC por encima o por debajo de 70 mg/dl, los niveles logrados de CRP por encima o por debajo de 2 mg/l, y en estratos que combinan tanto LDLC como CRP logrados.

5

TABLA 2

Grupo de paciente	Pacientes (N)	Personas Años	Sucesos Recurrentes (N)	Tasa de Sucesos Ajustada para la Edad/100 personas-años	
LDLC ≥ 70 mg/dl	1985	3850,7	148	4,0	P = 0,008
LDLC < 70 mg/dl	1760	3511,5	95	2,7	
CRP ≥ 2 mg/l	1828	3559,3	139	3,9	P = 0,006
CRP < 2 mg/l	1917	3802,9	104	2,8	
LDL ≥ 70 mg/dl, CRP > 2 mg/l	1086	2086,2	92	4,6	P <0,001
LDL ≥ 70 mg/dl, CRP > 2 mg/l	742	1473,0	47	3,1	
LDL ≥ 70 mg/dl, CRP < 2 mg/l	899	1764,5	56	3,2	
LDL < 70 mg/dl, CRP < 2 mg/l	1018	2038,4	48	2,4	
CRP ≥ 1 mg/l	2699	5250,7	200	3,8	P<0,001
CRP < 1 mg/l	1046	2111,5	43	2,1	

Grupo de paciente	Pacientes (N)	Personas Años	Sucesos Recurrentes (N)	Tasa de Sucesos Ajustada para la Edad/100 personas-años	P
LDL $\geq$ 70 mg/dl, CRP $\geq$ 1 mg/l	1536	2952,3	128	4,5	P<0,001
LDL < 70 mg/dl, CRP $\geq$ 1 mg/l	1163	2298,4	72	3,1	
LDL $\geq$ 70 mg/dl, CRP < 1 mg/l	449	898,4	20	2,3	
LDL < 70 mg/dl, CRP < 1 mg/l	597	1213,0	23	1,9	

Los pacientes que lograron niveles de LDLC logrados <70 mg/dl tuvieron menores tasas ajustadas para la edad de infarto de miocardio recurrente o muerte coronaria en comparación con aquellos que no lograron esta meta (2,7 frente a 4,0 sucesos/100 personas-años, P = 0,008) (Figura 2, izquierda). Sin embargo, a pesar de la correlación mínima entre LDLC logrado y CRP lograda, también se observó una diferencia virtualmente idéntica en tasas de sucesos ajustadas para la edad para pacientes que lograron niveles de CRP <2,0 mg/l en comparación con aquellos que no lo obtuvieron (2,8 frente a 3,9 sucesos/100 personas-años, P = 0,006) (Figura 2, derecha).

También como se muestra en la Tabla 2, aquellos que lograron niveles más bajos de CRP tuvieron resultados clínicos mejores tanto en niveles elevados como bajos de LDLC logrado. Por ejemplo, entre pacientes con LDLC logrados  $\geq$ 70 mg/dl, las tasas de sucesos recurrentes fueron 4,6 y 3,2 por 100 personas-años respectivamente para aquellos con niveles logrados de CRP por encima o por debajo de 2,0 mg/l, mientras que para pacientes que lograron LDLC <70 mg/dl, las tasas de sucesos recurrentes fueron 3,1 y 2,4 por 100 personas-años respectivamente para aquellos con niveles logrados de CRP por encima o por debajo de 2,0 mg/l. Estas diferencias se representan gráficamente en términos de incidencia acumulativa de infarto de miocardio recurrente o muerte coronaria en la Figura 3. Las relaciones de riesgo para sucesos coronarios recurrentes entre aquellos en los grupos de LDLC por debajo de la mediana/CRP por debajo de la mediana, LDLC por encima de la mediana/CRP por encima de la mediana, LDLC por debajo de la mediana/CRP por encima de la mediana, y LDLC por encima de la mediana/CRP por encima de la mediana fueron 1,0 (referente), 1,3, 1,4, y 1,9, respectivamente (P para tendencia a lo largo de los grupos < 0,001). Se observaron resultados casi idénticos en análisis que eliminaron pacientes con uso previo de estatinas.

Debido a que los participantes del estudio se asignaron aleatoriamente entre atorvastatina 80 mg y pravastatina 40 mg, se tuvo la oportunidad adicional de abordar el impacto relativo de estos dos agentes sobre la reducción de CRP, y de abordar si los efectos principales observados en la cohorte total según los niveles logrados de LDLC y los niveles logrados de CRP se modificaron mediante la elección de la terapia con estatinas.

Con respecto a CRP, los niveles de la mediana fueron similares en los grupos de atorvastatina 80 mg y pravastatina 40 mg en la aleatorización (12,2 frente a 11,9 mg/l, P = 0,6), pero fueron significativamente menores en los grupos de atorvastatina en comparación con pravastatina en el día 30 (1,6 frente a 2,3 mg/l), 4 meses (1,3 frente a 2,1 g/l), y al final del estudio (1,3 frente a 2,1 mg/l) (todos los valores de P < 0,001) (Figura 4). A pesar de estas diferencias, hubo un solapamiento sustancial entre pacientes tratados con atorvastatina y con pravastatina en términos de niveles de CRP logrados; 57,5 por ciento de aquellos tratados con atorvastatina lograron niveles de CRP por debajo de 2,0 en el día 30, mientras que la proporción comparable para pravastatina fue 44,9 por ciento (P < 0,001). Con respecto a LDLC, los niveles fueron idénticos en los grupos de atorvastatina y pravastatina en la aleatorización, y, como se esperaba, fueron significativamente menores en el grupo tratado con atorvastatina en el día 30, 4 meses, y al final del estudio. En el día 30, el 72,3 por ciento de aquellos asignados a atorvastatina lograron una meta de LDLC de <70 mg/dl, en comparación con el 21,7 por ciento de aquellos asignados a pravastatina (P < 0,001). La magnitud de correlación entre LDLC logrado y CRP lograda fue pequeña para ambos agentes (r = 0,04, P = 0,07 para pravastatina; r = 0,15, P = 0,001 para atorvastatina).

A pesar de la mayor capacidad de la atorvastatina 80 mg, en comparación con pravastatina 40 mg, para reducir LDLC y CRP por debajo de los niveles de 70 mg/dl y 2,0 mg/l, había pocas pruebas de que cualquier agente específico condujo a resultados clínicos mejores una vez se lograron los niveles diana tanto de LDLC como de CRP. Específicamente, aunque atorvastatina fue superior a pravastatina en conjunto en el ensayo PROVE IT - TIMI 22 (7), no hubo ningún efecto residual observado de asignación de fármaco aleatorizada en resultados clínicos una vez se justificaron LDLC logrado y CRP lograda (para una relación de riesgo completamente ajustada para atorvastatina frente a pravastatina = 1,00, 95% CI 0,75 a 1,34, P = 0,9). De forma similar, para aquellos que recibieron niveles de

LDLC menores que 70 mg/dl en atorvastatina, las tasas de sucesos recurrentes fueron 3,1 y 2,3 por 100 personas-años respectivamente para aquellos con niveles de CRP logrados mayores que y menores que 2,0 mg/l, mientras que las tasas de sucesos correspondientes para aquellos asignados a pravastatina fueron 3,4 y 2,5 por 100 personas años (P para una diferencia entre agentes = 0,7). De este modo, el logro de niveles diana tanto de LDLC como de CRP fue de una importancia sustancialmente mayor para la supervivencia libre de sucesos subsiguiente que lo que lo fue la asignación específica ya sea a atorvastatina o a pravastatina.

En una base *post hoc*, se realizaron análisis adicionales para evaluar quiénes no sólo lograron una diana de LDLC de <70 mg/dl, sino también quiénes lograron una diana de CRP incluso menor, de <1,0 mg/l. Aunque sólo el 16 por ciento de la población del estudio alcanzó estas metas diana muy agresivas, este subgrupo tuvo la tasa de sucesos recurrentes ajustada para la edad más baja observada en cualquier análisis (1,9 sucesos por 100 personas-años) (Tabla 2, parte inferior). El 82 por ciento de aquellos en este subgrupo *post hoc* se habían asignado a atorvastatina.

Como se indicó anteriormente, todos los análisis se ajustaron para asignación a gatifloxicina, un agente que no tuvo ningún efecto significativo sobre los niveles de CRP en esta población.

#### Discusión

Estos datos indican que entre pacientes con síndrome coronario agudo tratados con una terapia con estatinas, el logro de un nivel diana de CRP menor que 2,0 mg/l está asociado con una supervivencia libre de sucesos significativamente mejorada, un efecto presente en todos los niveles de LDLC logrados. Estos datos también demuestran que la relación entre la reducción de LDLC y la reducción de CRP para pacientes individuales es muy variable, independientemente de la intensidad del régimen reductor de lípidos usado, un hallazgo consistente con estudios previos de individuos con isquemia aguda (3-6). En nuestros datos, menos del 3 por ciento de la variación en CRP lograda se explicó por la variación en LDLC logrado. De este modo, estos datos sugieren que las estrategias para reducir agresivamente el riesgo vascular con terapia con estatinas pueden necesitar monitorizar niveles de inflamación así como de colesterol.

Estos datos tienen relevancia clínica por varias razones. En primer lugar, mientras que el estudio PROVE IT-TIMI 22 demuestra la importancia de lograr niveles de LDLC <70 mg/dl tras el síndrome coronario agudo, los análisis actuales indican que la supervivencia libre de sucesos subsiguiente también está relacionada con el logro de niveles de CRP 2,0 mg/l. Este concepto está apoyado por observaciones usando ultrasonido intravascular, en el que se encontró que tanto la magnitud de cambio en CRP así como la magnitud de cambio en LDLC fueron predictores independientes de la regresión plaquetaria tras la terapia con estatinas (9). De este modo, mientras confirma la importancia de lograr niveles de LDLC <70 mg/dl en pacientes con riesgo muy elevado como se propuso recientemente (10), nuestras observaciones con respecto a la relevancia clínica de los niveles logrados de CRP pueden ser importantes para guías futuras diseñadas para enfocar el uso apropiado de la terapia con estatinas.

En segundo lugar, estos datos son de importancia patofisiológica ya que proporcionan pruebas de que la reducción de la inflamación en general, y quizás CRP en particular, puede muy bien tener un papel a la hora de alterar el proceso aterotrombótico. Hasta la fecha, una serie consistente de estudios epidemiológicos prospectivos demuestra que niveles de CRP predicen independientemente el riesgo de primeros sucesos coronarios en todos los niveles de LDLC y a lo largo de un amplio espectro de Riesgo de Framingham (11-16), y que los niveles de CRP tienen utilidad de pronóstico en síndromes coronarios agudos (17-20). Sin embargo, aunque se ha demostrado que la terapia con estatinas reduce los niveles de CRP de una manera enormemente independiente de LDLC (2-6, 21, 22), no ha habido pruebas previas que relacionen una mayor reducción de CRP con tasas de sucesos vasculares más bajas. En el análisis actual, se encontró que una terapia con estatinas más intensiva logra niveles de LDLC y de CRP significativamente menores, aunque había pruebas de un mayor beneficio para aquellos que lograron niveles de CRP <2,0 mg/l entre aquellos que redujeron y no redujeron los niveles de LDLC por debajo de 70 mg/l. A este respecto, estos datos son consistentes con el trabajo de laboratorio que indica la importancia de la inflamación como determinante de la inestabilidad plaquetaria (23), así como datos experimentales que indican que las estatinas proporcionan efectos reductores de lípidos y antiinflamatorios (24). Nuestros datos también apoyan los esfuerzos continuados para hallar agentes capaces de reducir CRP como un nuevo método potencial de reducción de riesgo vascular.

En tercer lugar, nuestros datos que demuestran la importancia concomitante tanto de la reducción de lípidos como de la reducción de CRP proporcionan un conocimiento en mecanismos mediante los cuales los regímenes más agresivos con estatinas aumentan la reducción del riesgo vascular. En los datos actuales, aquellos asignados a atorvastatina 80 mg fueron significativamente más probables para lograr niveles bajos tanto de LDLC como de CRP que aquellos asignados a pravastatina 40 mg, datos consistentes con otros estudios (25). No obstante, se encontraron pocas pruebas del resultado diferencial por fármaco una vez que se cumplieron los niveles diana, sugiriendo que los niveles logrados de LDLC y los niveles logrados de CRP fueron más importantes a la hora de determinar los resultados que la elección específica del agente. La observación de que el grupo de tratamiento no estaba asociado con el resultado tras controlar el LDLC logrado y la CRP lograda proporciona un apoyo fuerte a la hipótesis de que una terapia más agresiva cuando se necesite lograr estas dianas reducirá el riesgo. Para evaluar completamente este aspecto, se necesitarán ensayos clínicos que evalúen dos dosis de la misma estatina.

Los participantes en el ensayo de PROVE IT-TIMI 22 sufrieron un infarto de miocardio reciente o tuvieron angina inestable de alto riesgo, y de este modo tuvieron una indicación clara para la terapia con estatinas a largo plazo. Como tal, se cree que la interpretación de nuestros hallazgos no se deben generalizar más allá de la prevención secundaria. En la prevención primaria, el análisis *post hoc* a partir del ensayo AFCAPS/TeXCAPS sugiere que los individuos aparentemente sanos con niveles elevados de CRP pero niveles bajos de lípidos se beneficiarán de la terapia con estatinas (3). Sin embargo, tanto si la terapia con estatinas se debería usar o no en prevención primaria entre individuos con niveles elevados de CRP que no tienen hiperlipidemia, sigue siendo altamente controvertido, y es el sujeto de un ensayo multinacional en curso (26, 27).

En resumen, estos datos de prevención secundaria demuestran una supervivencia libre de sucesos cardiovasculares mejorada entre aquellos que lograron niveles diana agresivos tanto de LDLC como de CRP tras la terapia con estatinas. Estos datos también proporcionan pruebas fuertes que apoyan la hipótesis de que las terapias diseñadas para reducir la inflamación tras isquemia coronaria aguda pueden conducir a resultados mejorados en los pacientes.

#### Referencias

- 15 1. Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486-97.
- 20 2. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, *et al.* Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1998; 98:839-44.
3. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, *et al.* Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001; 344:1959-65.
4. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1999; 100:230-5.
- 25 5. Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001; 286:64-70.
6. Ridker PM, Rifai N, Lowenthal SP. Rapid reduction in C-reactive protein with cerivastatin among 785 patients with primary hypercholesterolemia. *Circulation* 2001; 103:1191-3.
- 30 7. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, *et al.* for the PROVE IT - TIMI 22 Investigators. Comparison of intensive and moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350:1495-504.
8. Cannon CP, McCabe CH, Belder R, Breen J, Braunwald E. Design of the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy (PROVE IT)-TIMI 22 trial. *Am J cardiol* 2002; 89:860-1.
9. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, *et al.* Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. *JAMA* 2004; 291:1071-80.
- 35 10. Grundy SM, Cleeman JI, Noel Bairey Merz C, *et al.* for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110:227-239.
11. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336:973-9.
- 40 12. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347:1557-65.
13. Koenig W, Lowel H, Baumert J, Meisinger C. C-reactive protein modulates risk prediction based on the Framingham Score: implications for future risk assessment: results from a large cohort study in southern Germany. *Circulation* 2004; 109:1349-53.
- 45 14. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H, *et al.* Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident coronary heart disease in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2004; 109:837-42.
15. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, *et al.* C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004; 350:1387-97.
- 50 16. Ridker PM, Cook N. Clinical usefulness of very high and very low levels of C-reactive protein across the full range of Framingham Risk Scores. *Circulation* 2004; 109:1955-9.

17. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, *et al.* The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331:417-24.
18. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 1997; 349:462-6
19. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2000; 343:1139-47.
20. Morrow DA, Rifai N, Antman EM *et al.* C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:1460-5.
21. Kinlay S, Timms T, Clark M, *et al.* Comparison of effect of intensive lipid lowering with atorvastatin to less intensive lowering with lovastatin on C-reactive protein in patients with stable angina pectoris and inducible myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 2002; 89:1205-7.
22. Jialal I, Stein D, Balis D, *et al.* Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. *Circulation* 2001; 103:1933-5.
23. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420:868-74
24. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation* 2004; 109 [supl. III]: III- 39- III- 43.
25. Kinlay S, Schwartz GG, Olsson AG, *et al.* High-dose atorvastatin enhances the decline in inflammatory markers in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL study. *Circulation* 2003; 108:1560-6.
26. Ridker PM, Wilson PWF, Grundy SM. Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk? *Circulation* 2004; 109:2818-2825.
27. Ridker PM. Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: rationale and design of the JUPITER trial. *Circulation* 2003; 108:2292-7.

**REIVINDICACIONES**

1. Un método *in vitro* para diagnosticar si un sujeto humano, bajo terapia con una estatina para reducir el riesgo de un suceso cardiovascular futuro, se beneficiaría de una terapia continuada con la estatina, o se beneficiaría de un cambio en la terapia con la estatina, que comprende:
- 5           (i) obtener un nivel de proteína reactiva C (CRP) en el sujeto humano; y
- (ii) obtener un nivel de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDLC) en el sujeto humano;
- en el que un nivel de CRP obtenido en (i) por debajo de 2 mg/l indica que el sujeto se beneficiaría de la terapia continuada con la estatina, y un nivel de CRP obtenido en (i) por encima de 2 mg/l indica que el sujeto se beneficiaría de un cambio en la terapia con la estatina, cuando el nivel de LDLC obtenido en (ii) está por debajo de
- 10           70 mg/dl.
2. Un método *in vitro* para evaluar la eficacia de la terapia con una estatina, en un sujeto humano bajo terapia con la estatina para reducir el riesgo de un suceso cardiovascular futuro en un sujeto humano, que comprende:
- (i) obtener un nivel de proteína reactiva C (CRP) en el sujeto humano; y
- (ii) obtener un nivel de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDLC) en el sujeto humano;
- 15           en el que un nivel de CRP obtenido en (i) por debajo de 2 mg/l indica que la terapia es eficaz, cuando el nivel de LDLC obtenido en (ii) está por debajo de 70 mg/dl.
3. El método de la reivindicación 1 ó 2, en el que la etapa (i) y la etapa (ii) se repiten para monitorizar los niveles de CRP y LDLC del sujeto humano a lo largo del tiempo.
4. El método de la reivindicación 1 ó 2 ó 3, en el que el sujeto humano ha estado bajo la terapia durante al menos un
- 20           mes.
5. El método de la reivindicación 4, en el que el sujeto humano ha estado bajo la terapia durante al menos dos meses.
6. Un método *in vitro* para decidir sobre el curso de la terapia en un sujeto humano bajo terapia con una estatina para reducir el riesgo de un suceso cardiovascular adverso futuro tras síndrome coronario agudo, que comprende:
- 25           (i) obtener un nivel de proteína reactiva C (CRP) en el sujeto humano; y
- (iii) decidir sobre el curso de la terapia basándose en una determinación de si el nivel de CRP obtenido en (i) está por encima de 2 mg/l.
7. El método de la reivindicación 6, en el que la etapa (i) se repite para monitorizar el nivel de CRP del sujeto humano a lo largo del tiempo.
- 30           8. El método de la reivindicación 6 ó 7, en el que el sujeto humano ha estado bajo la terapia durante al menos un mes.
9. El método de la reivindicación 8, en el que el sujeto humano ha estado bajo la terapia durante al menos dos meses.
- 35           10. El método de cualquiera de las reivindicaciones 6-9, que comprende además medir un nivel de un lípido en el sujeto humano, en el que dicha decisión también se basa en el nivel de lípido medido en el sujeto humano.

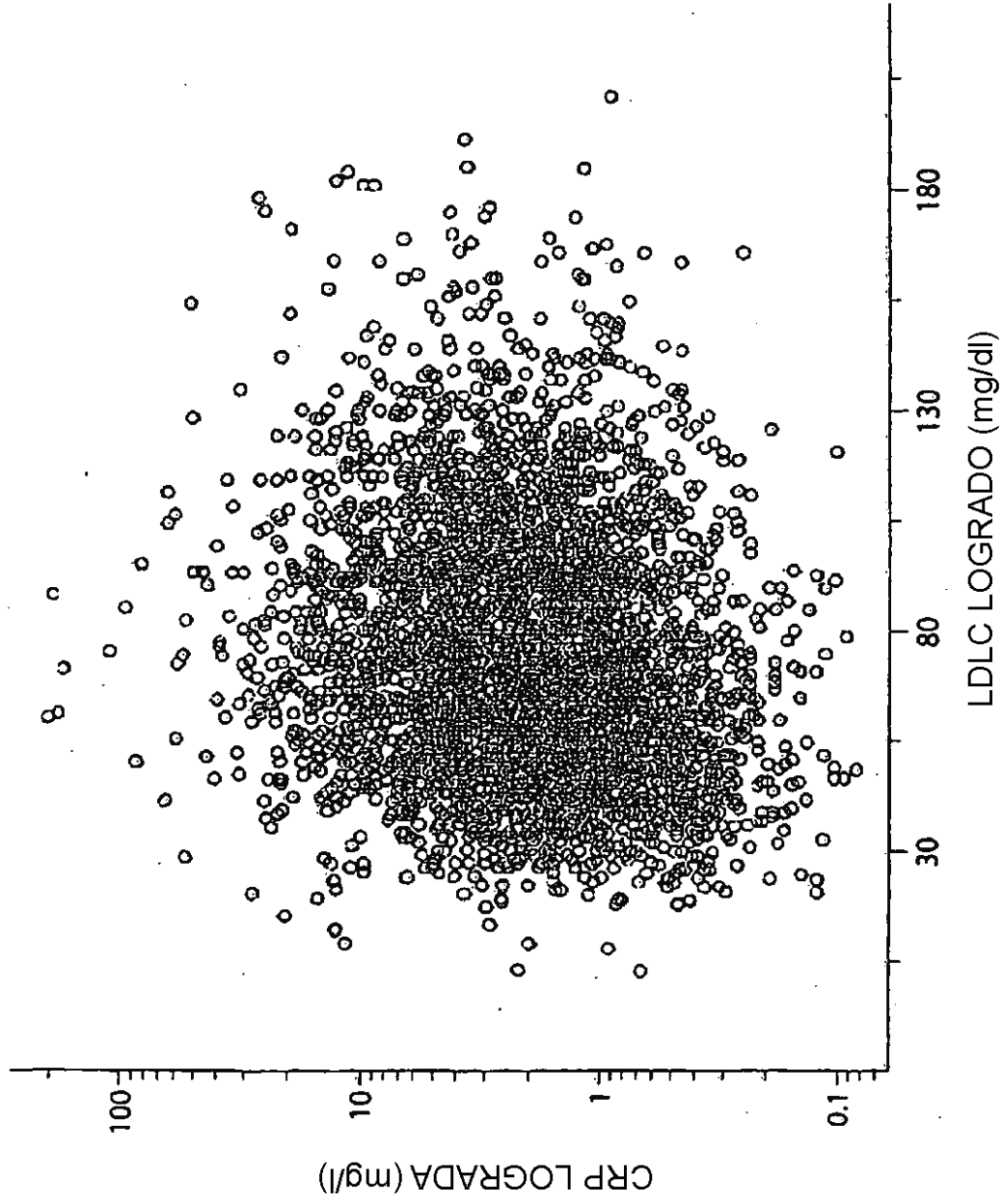


Fig.1

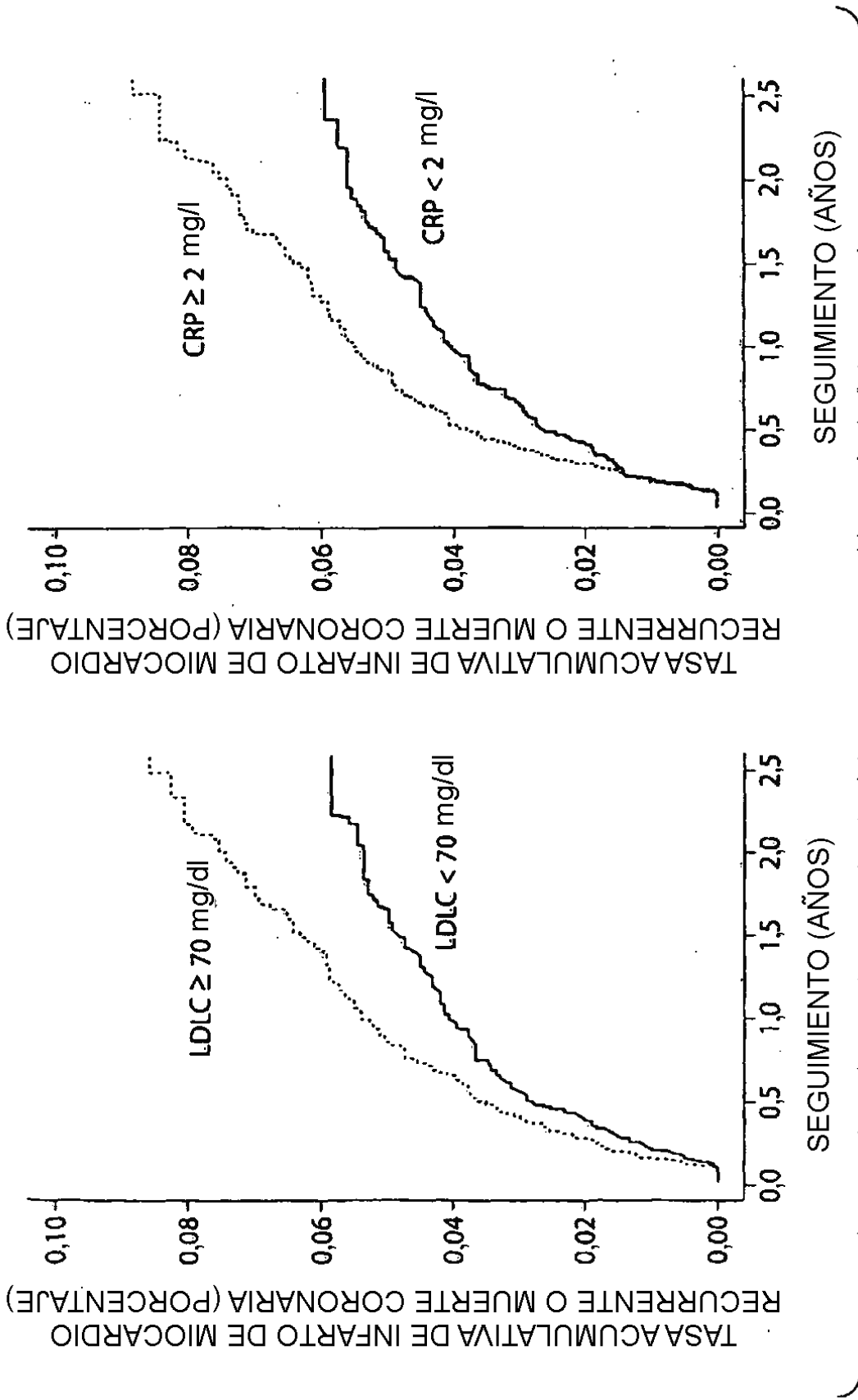


Fig.2



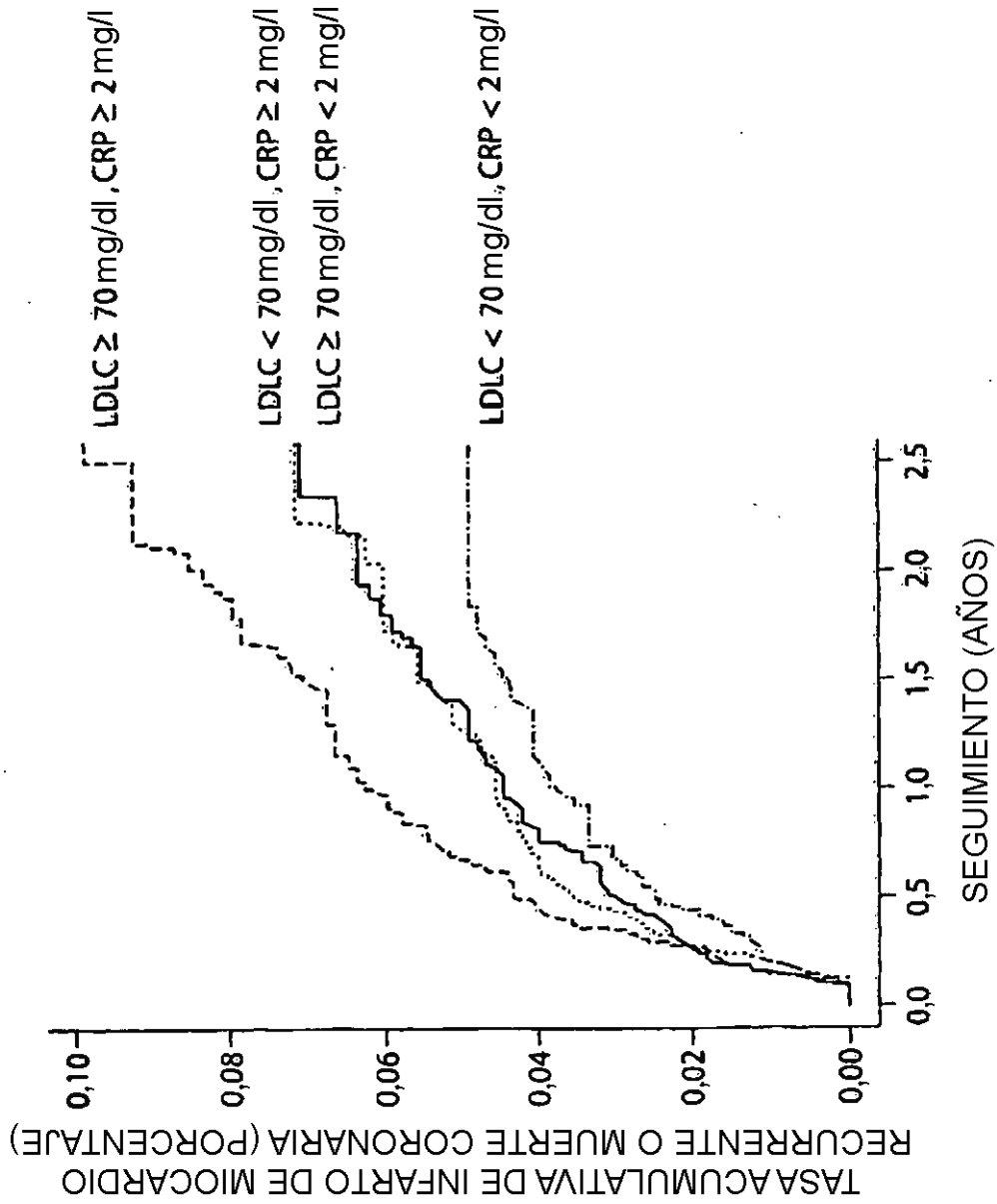


Fig.3

NIVELES DE CRP DE LA MEDIANA SEGÚN EL BRAZO DE TRATAMIENTO A LO LARGO DE LA DURACIÓN DEL ESTUDIO

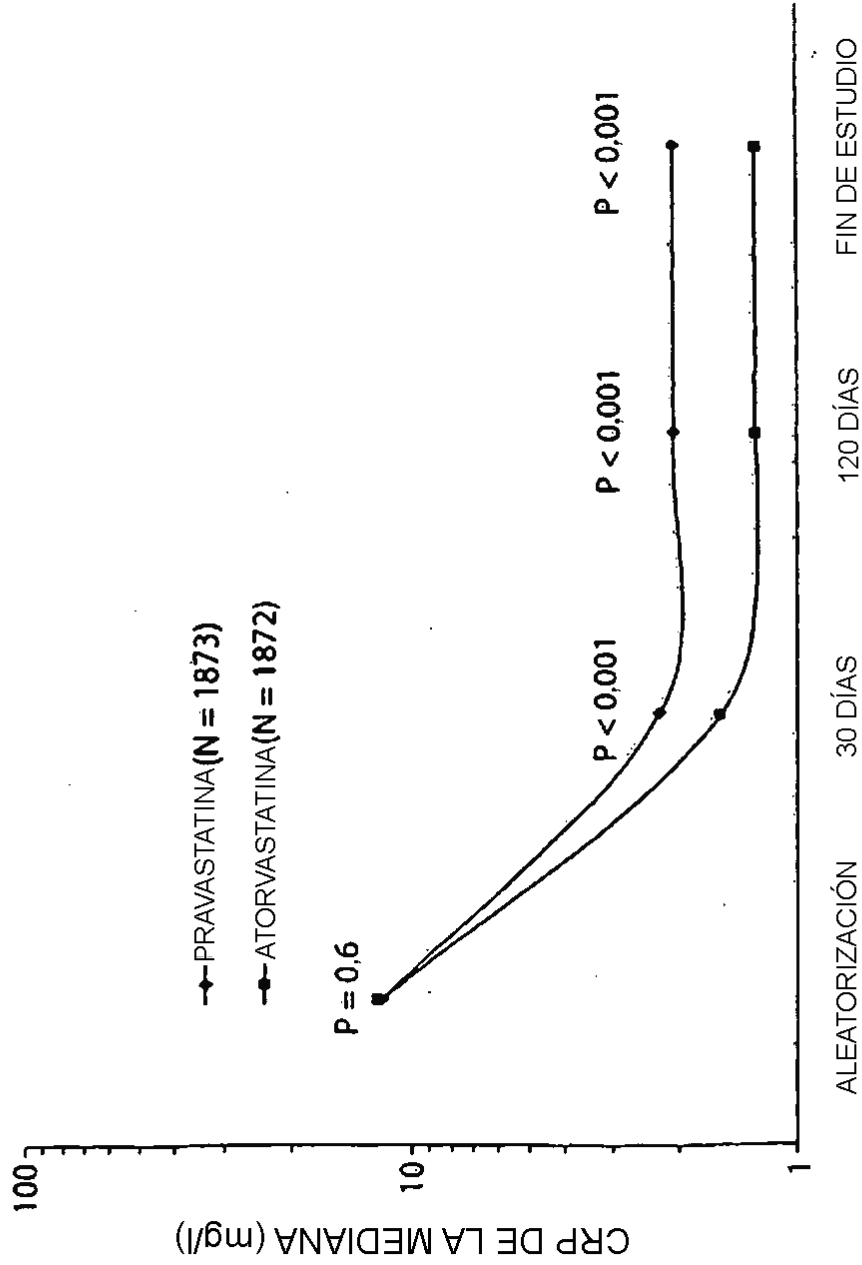


Fig.4