

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 687 971**

51 Int. Cl.:

G01N 33/50 (2006.01)

G01N 33/53 (2006.01)

G01N 33/487 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.09.2014 PCT/EP2014/070053**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.03.2015 WO15040190**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.09.2014 E 14772109 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.08.2018 EP 3047269**

54 Título: **Diagnóstico de sufrimiento fetal**

30 Prioridad:

19.09.2013 GB 201316668

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

30.10.2018

73 Titular/es:

**SALURATE LIMITED (100.0%)
Unit 17 Petersfield Business Park Bedford Road
Petersfield, Hampshire GU32 3QA, GB**

72 Inventor/es:

MAGUIRE, PATRICK MARTIN

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 687 971 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

Diagnóstico de sufrimiento fetal

5 La presente invención se refiere al diagnóstico o monitorización de sufrimiento fetal, en particular sufrimiento causado por condiciones en la madre diferentes a la preeclampsia.

10 Los embarazos a menudo se asocian con sufrimiento en el feto. Es importante monitorizar el sufrimiento fetal porque puede indicar que el embarazo o parto están en riesgo. Históricamente se han usado un número de signos de sufrimiento fetal tales como la sensación de la madre de un menor movimiento fetal, meconio en el fluido amniótico, indicaciones anormales en signos cardiotocográficos y bioquímicos evaluados típicamente recogiendo una pequeña muestra de la sangre del bebé a partir de un pinchazo en el pericráneo a través del cuello del útero abierto durante el parto.

15 Se piensa que el sufrimiento fetal es un indicador de una multitud de posibles problemas en el feto/embarazo como problemas respiratorios, trastornos del crecimiento, diabetes gestacional, una posición de fisura, problemas con el cordón umbilical, problemas con la placenta, problemas uterinos y preeclampsia.

20 El tratamiento de sufrimiento fetal depende de su severidad, pero puede oscilar desde la monitorización como parte de un plan de cuidado prenatal a la admisión en urgencias para parto inducido o un nacimiento por cesárea no planeado hasta el momento.

25 Los embarazos en riesgo de desarrollar problemas, que pueden causar sufrimiento fetal se identifican actualmente mediante mediciones de alta presión sanguínea gestacional y/o altos niveles de proteína en la orina. Sin embargo, estas mediciones han resultado ser predictores pobres de problemas en el embarazo. Como resultado una gran proporción de embarazos aparentemente de alto riesgo, a los que se les ha asignado un cuidado intensivo y caro, un plan de tratamiento y diagnóstico, finalmente no tienen problemas, y una gran proporción de embarazos aparentemente de bajo riesgo requieren intervención médica inesperada. Por consiguiente, la práctica médica actual no identifica de manera adecuada los embarazos en riesgo de desarrollar problemas que puedan causar sufrimiento fetal.

30 Many et al. (1996) Am J Obstet Gynecol 174(1 Pt 1):288-91 es un artículo crítica que analiza la asociación entre preeclampsia y alta concentración de ácido úrico en suero e hipotetiza sobre las posibles fuerzas impulsoras detrás de la hiperuricemia.

35 EP 1634082, originalmente publicada como WO 2004/113926, desvela un método para diagnóstico de preeclampsia en la madre que comprende medir urato en una muestra biológica de saliva materna. Esto posibilita la identificación de mujeres en riesgo de tener o que ya tienen preeclampsia mediante la presencia de un nivel elevado de urato en saliva materna.

40 El método de EP 1634082 se ha desarrollado específicamente para proporcionar una señal de advertencia para preeclampsia y la señal que monitorea, los niveles de urato salival, se somete a regulación de acuerdo con ritmos diurnos, la fase de embarazo y el estado médico/emocional de la madre.

45 JP 20062666721 se refiere al uso de urato salival para monitorizar la salud de un sujeto.

50 Soukup et al. (2012) Diabet. Metabol. Syndrome 4:14, que investiga las correlaciones entre urato salival y factores de riesgo cardiometabólico, sugiere que los niveles de ácido úrico en saliva y suero tienen una relación lineal. No se presentan datos para apoyar esta afirmación. En cualquier caso, este estudio no se relaciona con salud fetal.

55 Gao et al. (2008) Prenatal Diagnosis 28:810-814 estudia si urato en fluido amniótico es predictivo de resultados en nacimiento de bebés. El muestreo de fluido amniótico como el usado en Gao et al es invasivo y por lo tanto hay riesgo de que dañen al feto.

Akahori et al. (2012) Gynecol. Obs. Invest. 73:162-167 correlaciona el urato en suero materno con crecimiento fetal y función del riñón materno. Se realizaron ensayos en la semana 36, que es demasiado tarde para proporcionar cualquier guía para cuidado prenatal.

60 Loughton et al. (2009) Am. J. Obs. Gynecol. 201:582.e1-582.e6 correlaciona urato en plasma materno con crecimiento fetal.

65 Algunos estudios conocidos se basan por consiguiente en muestreo de urato de suero o plasma. Los inventores han descubierto, en cambio, que los niveles de urato en saliva y suero no están relacionados (Figura 1 y 2).

Los inventores también señalan que el urato en saliva y suero no están relacionados en condiciones tales como gota o durante/después de ejercicio (Owen-Smith et al. (1998) The Lancet 351:1932). Sin estar ligado a ninguna teoría, la separación de urato en saliva y suero puede explicarse porque el urato salival es sensible a niveles de urato en fluidos intersticiales, que pueden variar dependiendo de los niveles de urato en sangre.

5 Sigue existiendo una necesidad de un método mejorado y alternativo para el diagnóstico de sufrimiento fetal independientemente de la causa.

10 Por consiguiente, la presente invención proporciona un método para diagnosticar y/o monitorizar sufrimiento fetal que consiste en medir niveles de ácido úrico en saliva en una o más muestras obtenidas de la mujer embarazada donde el sufrimiento es diferente al causado por preeclampsia.

15 El sufrimiento fetal se define de acuerdo con la invención como tensión en el feto que se manifiesta en tensión metabólica. Al realizar la invención, los inventores han descubierto que la tensión metabólica en el feto puede detectarse en la saliva de la madre, por ejemplo, en niveles elevados de ácido úrico, y que esta tensión metabólica es una señal de alarma para varios trastornos específicos.

20 La recogida de saliva no es invasiva, a diferencia por ejemplo del muestreo de sangre de la madre o del feto y no se asocia con miedo por ejemplo al dolor relacionado con proporcionar una muestra de sangre usando una aguja hipodérmica o una prueba de pinchazo en el dedo. La recogida de saliva es también más conveniente que la recogida de orina. El nivel de cumplimiento del paciente con la prueba de saliva es por lo tanto alto, lo que lleva a menores retrasos en las pruebas y a mejores resultados clínicos. Además, la recogida de saliva no requiere servicios de un profesional cualificado.

25 Mientras el diagnóstico y monitorización de sufrimiento fetal de acuerdo con la invención no proporciona un diagnóstico de la causa específica del sufrimiento, posibilita que a las madres se les asigne o se las transfiera a un cuidado más apropiado y un plan de tratamiento y diagnóstico.

30 El método de la invención proporciona por lo tanto una advertencia temprana de problemas potenciales en un embarazo y los cuidados más eficientes de madres y fetos en riesgo. El diagnóstico y la monitorización pueden basarse en una única muestra, en cuyo caso es preferente la monitorización de causas de picos en niveles de urato no asociados con sufrimiento fetal, por ejemplo, tensión severa en la madre. En el uso típico de la invención, dos o más muestras, más preferentemente cinco o más muestras, típicamente diez o más, o 20 o más muestras, se obtienen de la madre embarazada.

35 El diagnóstico y la monitorización puede usarse para producir un diagnóstico de mayor rango de las dificultades del embarazo/feto que el disponible hasta el momento. Es bien conocido en la técnica que se proporciona una prueba indicativa solamente de preeclampsia. La presente invención proporciona diagnóstico y monitorización de sufrimiento fetal cuando el sufrimiento es diferente al causado por preeclampsia. Así, por ejemplo, una madre que se conoce que no sufre preeclampsia puede ser evaluada para sufrimiento fetal diferente al causado por preeclampsia. El análisis de la invención puede realizarse con una mente abierta con respecto a la causa específica de sufrimiento fetal.

40 Otra realización de la invención proporciona un método donde se conoce que la madre no tiene una condición que podría causar sufrimiento fetal. Así, el método permite que madres, que de otra manera se consideraría que están teniendo un embarazo normal y que, por lo tanto, no se les haría ninguna prueba particular, sean transferidas a un cuidado más apropiado y a un plan de tratamiento y diagnóstico.

45 Mientras el método de la invención puede ser útil para pacientes con problemas conocidos en el pasado o en el presente con el embarazo, es particularmente adecuado para madres a las que se consideran generalmente que tienen poco riesgo de experimentar complicaciones con su embarazo. Se puede considerar que tales madres tienen desde alrededor de 12 o 16 años, generalmente entre alrededor de 16 y 50 años, preferentemente entre alrededor de 18 y 40 años, y tienen una presión sanguínea clínicamente normal y/o un nivel clínicamente normal de proteína en la orina.

50 Una presión sanguínea clínicamente normal de acuerdo con la invención está definida de la manera habitual por los médicos de acuerdo con prácticas locales, y puede comprender una presión arterial sistólica de 140 mmHg o menos y/o una presión arterial diastólica de 90 mmHg o menos.

55 Un nivel clínicamente normal de proteína de acuerdo con la invención está definido de la manera habitual por los médicos de acuerdo con prácticas locales, y puede comprender menos de 300 mg, preferentemente menos de 150 mg de proteína en una muestra de orina de 24 horas.

60 Por consiguiente, el método de la invención trabaja en base al principio de que un nivel de ácido úrico clínicamente alto en la muestra indica sufrimiento fetal.

- 5 Un nivel de ácido úrico clínicamente alto de acuerdo con la invención puede calibrarse de acuerdo con un nivel de referencia (normal) al inicio del embarazo, o en otro hito adecuado, cuya referencia puede ser estable o puede variar en tiempo/desarrollo. El nivel normal puede determinarse a nivel individual, de grupo o población. Típicamente, un nivel de ácido úrico clínicamente alto en saliva está por encima de 275 $\mu\text{mol/l}$, preferentemente por encima de 350 $\mu\text{mol/l}$, más preferentemente por encima de 400 $\mu\text{mol/l}$. Generalmente, un patrón de niveles altos de ácido úrico en la muestra indica sufrimiento fetal.
- 10 La sensibilidad del análisis puede ajustarse poniendo el nivel al que se considera el ácido úrico clínicamente alto. Hay una compensación entre sensibilidad y especificidad de tal manera que un umbral más bajo para considerar el nivel como clínicamente alto proporciona un análisis más sensible, que tendrá una baja especificidad (esto es, más falsos positivos) debido a la detección de variaciones normales en los niveles, por ejemplo, variaciones diurnas. Sin embargo, un umbral más alto proporcionará por el contrario una sensibilidad más abajo con una mayor especificidad.
- 15 Para diagnóstico o monitorización de sufrimiento fetal, una realización de la invención requiere que el nivel de ácido úrico sea clínicamente alto en dos o más muestras, preferentemente tres o más muestra, opcionalmente cuatro o más muestras, donde las muestras se obtienen en días diferentes.
- 20 Al incorporar un requisito para la detección de niveles altos repetidos de ácido úrico para provocar un diagnóstico o indicación de sufrimiento fetal, una realización de la invención posibilita un incremento en la especificidad del diagnóstico al filtrar casos donde menos del número requerido de muestras tienen un nivel alto de ácido úrico.
- 25 En una realización de la invención, la muestra se obtiene una vez a la semana. Esto además mejora el cumplimiento del paciente al establecer una rutina predecible.
- 30 En otra realización de la invención, la muestra se obtiene con más frecuencia que una vez a la semana, por ejemplo, una vez al día durante un periodo de, por ejemplo, 4 días o más, una semana o dos, dos semanas o más, o incluso más tiempo. La frecuencia del muestreo puede variar a lo largo del periodo de monitorización de acuerdo con la necesidad o el interés clínico.
- 35 En otra realización de la invención, la muestra se obtiene aproximadamente en el mismo momento del día, lo que ventajosamente evita mediciones positivas falsas o negativas falsas, por ejemplo, debido a los ritmos diurnos naturales.
- 40 A finales del segundo trimestre y en el tercer trimestre de los embarazos pueden ocurrir muchas complicaciones. Por consiguiente, en una realización de la invención, la muestra se obtiene desde la semana 30, preferentemente desde la semana 20, opcionalmente desde la semana 10 del embarazo hasta el nacimiento. Típicamente, la muestra se obtiene desde la semana 20 del embarazo hasta el nacimiento, opcionalmente con una mayor frecuencia, por ejemplo, diariamente, aproximadamente en el periodo previo al nacimiento. Limitar muestreos y análisis a fases particulares del embarazo reduce costes, lo que permite que una monitorización a gran escala sea financieramente viable.
- 45 La recogida de muestras de saliva de la madre puede hacerse de manera económica sin equipos técnicamente sofisticados, usando por ejemplo un tubo, donde la madre puede escupir, o una torunda absorbente, que puede masticarse o simplemente colocarse bajo la lengua. Preferentemente, la muestra es una muestra salival sublingual.
- 50 La presente invención puede usarse para detectar señales de alarma para todas las condiciones del embarazo que causan sufrimiento fetal, y puede indicar uno o más de síndrome de HELLP, eclampsia, diabetes gestacional, hipertensión gestacional, amniorraxis prematura, placenta adherida y restricción de crecimiento intrauterino. Además, la presente invención puede proporcionar una alarma temprana de la posibilidad de nacimiento prematuro u otro nacimiento de urgencia.
- 55 Otro aspecto de la invención proporciona el uso de niveles de ácido úrico en saliva materna como un indicador de sufrimiento fetal donde el sufrimiento fetal no está causado por preeclampsia, en particular sufrimiento causado por uno o más de síndrome de HELLP, eclampsia, diabetes gestacional, hipertensión gestacional, amniorraxis prematura, placenta adherida y restricción de crecimiento intrauterino. El indicador es adecuado para uso con fines de monitorización o diagnóstico.
- 60 Otras realizaciones opcionales y preferentes del uso son como las descritas en relación generalmente con el método de diagnóstico y monitorización de la invención.
- 65 Las realizaciones específicas de la invención ahora se describirán en los siguientes ejemplos, con referencia a los dibujos acompañantes, donde:

La Fig. 1 muestra niveles de urato en saliva y sangre medidos cada 2 horas durante un periodo de 50 horas; y

5 La Fig. 2 traza los niveles de urato salival contra urato en sangre usando los datos mostrados en la Figura 1.

Ejemplo 1 – Recogida de muestra y medición de ácido úrico

10 Se recogió una muestra de saliva de un conjunto de mujeres embarazadas que asistían a una clínica prenatal colocándoles una torunda absorbente bajo la lengua. Una gota de saliva se sacó de cada torunda en una tira de ensayo para un medidor de ácido úrico manual estándar para medir ácido úrico en muestras de sangre total. La muestra después se analizó de acuerdo con las instrucciones del fabricante y el nivel de ácido úrico medido se indicó en el medidor y se anotó.

15 El nivel de ácido úrico indicado se calibró para proporcionar la concentración de ácido úrico de una muestra de sangre total. Por lo tanto, el nivel de ácido úrico salival se calculó a partir del nivel de ácido úrico indicado usando un factor de corrección.

20 La concentración de ácido úrico salival se determinó a partir de muestras recogidas una vez a la semana aproximadamente a la misma hora del día desde la semana seis a la semana 20 de embarazo hasta el nacimiento.

Ejemplo 2 – Análisis de datos y diagnóstico

25 Las concentraciones de ácido úrico se determinaron de acuerdo con el Ejemplo 1 desde la semana seis de embarazo a partir de una muestra aleatoria de 149 mujeres. Estos datos muestran que el ácido úrico salival medio aumentó de manera no lineal con la edad de la gestación desde aproximadamente 100 $\mu\text{mol/l}$ a las seis semanas a aproximadamente 250 $\mu\text{mol/l}$ a las 40 semanas, aumentando la velocidad de incremento de la semana 30 a la semana 40.

30 Por lo tanto, el análisis para este ejemplo asume que los niveles de ácido úrico salival inferiores a 350 $\mu\text{mol/l}$ son normales, niveles en el rango de 350 a 400 $\mu\text{mol/l}$ son marginales, y niveles superiores a 400 $\mu\text{mol/l}$ son anormalmente altos.

35 En 135 sujetos, las concentraciones de ácido úrico salival se midieron de acuerdo con el Ejemplo 1 semanalmente desde la semana 20 de embarazo hasta el nacimiento y se anotó el resultado clínico de cada embarazo. Los resultados de este estudio se exponen más abajo.

40 Los resultados del estudio se tabularon en cuatro grupos de acuerdo con los hechos clínicos en el embarazo de la siguiente manera:

- Tabla 1. Sujetos diagnosticados con preeclampsia (no reivindicada)
- Tabla 2. Bebés pequeños (≈ 2500 g o menos) y admisiones en la unidad neonatal
- Tabla 3. Sujetos con otras condiciones médicas que incluyen diabetes
- Tabla 4. Embarazos normales con resultados anormales de ácido úrico salival.

Tabla 1 – Sujetos diagnosticados con preeclampsia

Nº de sujetos	135
Sensibilidad de ácido úrico salival	15 sujetos fueron clasificados con preeclampsia. Los 15 mostraron resultados repetidos de alto ácido úrico salival.
Potencial de diagnóstico	Número de lecturas anormales de ácido úrico salival por sujeto diagnosticado con preeclampsia = 6,6 ocasiones separadas en una media de los 15 "positivos".
Potencial predictivo	Semana media del la primera marca de ácido úrico salival = semana 24

60 En referencia a la Tabla 1, 15 sujetos fueron clasificados por los médicos por tener preeclampsia. De estos quince, diez mostraron hipertensión gestacional y proteína urinaria, mientras cinco mostraron solamente hipertensión. Los quince se marcaron por un patrón de niveles elevados de urato salival que aparecieron en seis a siete ocasiones de media. En once de los quince sujetos con preeclampsia, la primera lectura anormal de ácido úrico salival apareció de media a las 13 semanas antes del primer marcador convencional (hipertensión/proteinuria). El

patrón de ácido úrico salival en preeclampsia también lo mostraron dos sujetos que habían tenido preeclampsia severa en un embarazo anterior, pero no mostraron hipertensión ni proteína urinaria en esta ocasión.

5 No hubo falsos negativos. Se descubrió que no hubo sujetos que mostraron el patrón “normal” de ácido úrico salival con preeclampsia u otras anomalías gestacionales.

Tabla 2 - Bebés pequeños (≈2500 g o menos) y admisiones en la unidad neonatal

10
15
20
25
30
35
40
45

Sujeto N°	Peso del bebé	Marcado por ácido urico salival	Marcado por CMA	Macado por técnicas clínicas	Sin diagnosticar	Comentarios
1	2490g	✓	✓	✓		HELLP previo; cesárea de urgencia por preeclampsia.
49	1730g	✓	✓	✓		Síndrome de HELLP; admitido en unidad neonatal.
104	1610g	✓	✓	✓		Cesárea por preeclampsia severa a las 32 semanas; admitido en unidad neonatal.
37	2370g	✓		✓		Prematuro; ROM; parto a las 34 semanas.
45	1940g	✓		✓		Placenta adherida fragmentada; parto espontáneo a las 32 semanas
64	2308g	✓		✓		IUGR diagnosticado por ultrasonido
20	2000g	✓			X	Parto en casa planeado; sufrimiento fetal; admisión de urgencia en unidad neonatal.
129	2540g	✓			X	Parto en casa precipitado a las 38 semanas; dificultad para respirar; admisión en unidad neonatal.
CMA : Anormalidad marcadora de preeclampsia convencional (hipertensión gestacional o proteinuria); HELLP: Hemólisis, enzimas elevadas en el hígado y bajo conteo de plaquetas; ROM: Ruptura de membranas (amniorrexis); IUGR: Restricción de crecimiento intrauterino						

En referencia a la Tabla 2, ocho sujetos dieron a luz bebés pequeños. Los ocho fueron identificables por sus patrones de ácido úrico salival elevado. Sólo tres de estos mostraron anomalías marcadoras de preeclampsia convencionales. Otros tres no mostraron ni hipertensión ni proteinuria, pero fueron diagnosticadas por los expertos profesionales del equipo de cuidado prenatal.

55 Dos de los ocho sujetos no fueron diagnosticados. Ambos sujetos mostraron niveles elevados de ácido úrico salival que comenzaron en la semana 24. A ambos se le programaron partos en casa, y esto dio como resultado una admisión de urgencia en la unidad neonatal. Uno de estos sujetos que no tenía marcadores convencionales de preeclampsia fue programado para parto en casa pero en la semana 38 necesitó admisión de urgencia en la unidad neonatal.

60
65

Tabla 3 – Condiciones misceláneas que muestran resultados elevados SaIU

Nº de sujetos	Condición
4	Diabetes (tipo 2 dependiente de insulina)
1	Esclerosis múltiple (en remisión)
1	Pancreatitis
1	Infección de campylobacter/Diarrea

En referencia a la Tabla 3, siete sujetos con trastornos médicos mostraron un patrón de resultados elevados de ácido úrico salival. El equipo de obstetricias ya conocía estas condiciones antes del parto.

Tabla 4 – Sujetos con resultados sin incidentes asociados con lecturas anormales de ácido úrico salival

Nº de sujetos	11
Frecuencia de lecturas anormales de ácido úrico salival	Media de 1,5 lecturas anormales por sujeto (comparado con 6,6 lecturas anormales por sujeto para sujetos con preeclampsia)
Tiempo elegido de lecturas anormales	El tiempo elegido de la última lectura anormal fue 8,4 semanas antes del parto (comparado con una semana antes del parto para sujetos con preeclampsia)

En once casos donde los partos no tuvieron incidentes, los resultados mostraron uno o dos casos de niveles anormales de ácido salival antes de la semana 30, un patrón reconociblemente menos marcado que en los casos de anomalía gestacional, donde el ácido úrico salival elevado ocurrió típicamente en seis/siete ocasiones desde la semana 24 hasta el parto.

Por lo tanto, la incorporación de un requisito de al menos dos lecturas anormales de ácido úrico salival en el criterio para diagnóstico de sufrimiento fetal redujo la detección de falsos positivos.

Ejemplo 3 – Análisis alternativo de datos y diagnóstico

Para desarrollar un método específico de diagnóstico, los datos expuestos en el Ejemplo 2 se volvieron a analizar. Los sujetos se incluyeron para el nuevo análisis si era el primer embarazo del sujeto, si había riesgo clínico bajo de problemas en el embarazo (definido como una ausencia de información al contrario en los registros médicos del sujeto) y si el sujeto tenía una edad de 18-40 años.

Los criterios de inclusión se formularon para excluir sujetos que ya habían tenido una historia conocida de problemas en el embarazo y/o se habrían seleccionado para una monitorización de mayor nivel mediante métodos más convencionales.

Se seleccionaron setenta y seis sujetos de acuerdo con los criterios establecidos. De estos, 26 sujetos proporcionaron dos o más muestras de saliva donde el nivel de ácido úrico fue 275 µmol/o superior. Los resultados clínicos de 17 de los 26 sujetos que mostraron indicaciones clínicas se enumeran en la Tabla 5.

Tabla 5 – Resultados clínicos

5	Preeclampsia clínica confirmada (no reivindicada)		Otras indicaciones clínicas	
	9 sujetos		8 sujetos	
10	Sujeto	Severidad	Sujeto	Condición
	A	2	J	Admisión de urgencia en la semana 39 después de nacimiento en casa planeado. Admisión en unidad neonatal. Restricción de crecimiento intrauterino con un peso al nacer de 2000g.*
	B	1		
	C	3		
	D	2		
15	E	3	K	Diabetes gestacional
	F	1	L	Admisión de urgencia en la semana 34 después de nacimiento en casa planeado. Admisión en unidad neonatal. Peso al nacer de 2370g.*
	G	3		
	H	1		
20	I	1	M	Cesárea de urgencia debido a posición de fisura en la semana 37.
			N	Pancreatitis.
			O	Restricción de crecimiento intrauterino con un peso al nacer en la semana 38 de 2308g.
25			P	Cesárea de urgencia. Cardiopatía subóptima.
			Q	Admisión de urgencia en la semana 38. Admisión a unidad de cuidados intensivos neonatales. Restricción de crecimiento intrauterino con un peso al nacer de 2540g.
				*No detectado mediante indicadores de diagnóstico convencionales
30	La clasificación de severidad de preeclampsia la realizó un obstetra especialista (retirado), y los códigos indican la siguiente severidad: 3 = severa; 2 = moderada; 1 = leve.			

35 No hubo resultados negativos falsos, lo que significa que ningún sujeto que proporcionó una o ninguna muestra de saliva donde el nivel de ácido úrico fue 275 $\mu\text{mol/l}$ o superior mostró indicaciones clínicas detectadas mediante indicadores diagnósticos convencionales. Así, el diagnóstico detectó 100% de sujetos donde hubo problemas clínicos específicos con los embarazos. El método muestra, por lo tanto, una mayor sensibilidad que la práctica clínica actual conocida, que se presenta que tiene una sensibilidad del 46%.

40 Hubo cinco resultados positivos falsos, lo que significa que siete sujetos proporcionaron dos o más muestras de saliva donde el nivel de ácido úrico fue 275 $\mu\text{mol/l}$ o superior, indicando así un aparente sufrimiento fetal, aunque no mostraron indicaciones clínicas detectadas mediante indicadores convencionales de diagnóstico. Así, la especificidad del método de la invención es tal que una alta proporción (85%) de sujetos donde hubo un indicador de sufrimiento fetal tuvo problemas clínicos con los embarazos. Este nivel de especificidad es más alto que la práctica clínica actual, que se presenta que tiene una especificidad del 83%.

El método de la invención identificó de manera precisa 46 de los 46 resultados clínicos negativos.

50 Ejemplo Comparativo 2 – Urato en sangre no predice urato salival

55 Las concentraciones de urato salival se determinaron de acuerdo con el Ejemplo 1 y las concentraciones de urato en sangre se determinaron mediante métodos estándares. Los niveles de urato en saliva y sangre se midieron en un sujeto cada 2 horas durante un periodo de 50 horas. El urato tanto en saliva como en sangre varió durante el periodo de monitorización (Figura 1). Sin embargo, un aumento o descenso en el nivel de urato salivar no siempre se asoció con un aumento o descenso correspondiente en el nivel de urato en sangre (Figura 1). Un gráfico de urato en sangre contra urato en saliva revela que no hay una correlación útil entre las dos mediciones de urato con los datos que son bastante dispersos (Figura 2; lineal $r^2 = 0,1028$). Así, el urato en sangre no predijo el urato en saliva.

60 Por consiguiente, la invención proporciona diagnóstico de sufrimiento fetal diferente a la preeclampsia y usos del mismo.

65

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Un método de diagnóstico y/o monitorización de sufrimiento fetal que comprende medir niveles de ácido úrico en saliva en una o más muestras obtenidas de la madre embarazada donde el sufrimiento es diferente al causado por preeclampsia.
- 10 **2.** Un método de acuerdo con la reivindicación 1, donde no se conoce que la madre tenga una condición que podría causar sufrimiento fetal.
- 3.** Un método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde la madre tiene entre 18 y 40 años.
- 15 **4.** Un método de acuerdo con cualquiera reivindicación precedente, donde la madre tiene a) una presión arterial sistólica de 140 mmHg o menos y una presión arterial diastólica de 90 mmHg o menos y/o b) menos de 300 mg, preferentemente menos de 150 mg, de proteína en una muestra de orina de 24 horas.
- 5.** Un método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente donde un nivel de ácido úrico clínicamente alto en la muestra indica sufrimiento fetal.
- 20 **6.** Un método de acuerdo con la reivindicación 5 donde el nivel de ácido úrico está por encima de 275 $\mu\text{mol/l}$, preferentemente por encima de 350 $\mu\text{mol/l}$, más preferentemente por encima de 400 $\mu\text{mol/l}$.
- 25 **7.** Un método de acuerdo con la reivindicación 5 o reivindicación 6, donde el nivel de ácido úrico que es alto en dos o más muestra, preferentemente tres o más muestras, opcionalmente cuatro o más muestras, donde las muestra se obtienen en días diferentes, indica sufrimiento fetal.
- 8.** Un método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente donde la muestra se obtiene una vez a la semana.
- 30 **9.** Un método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente donde la muestra se obtiene desde la semana 20 del embarazo hasta el nacimiento.
- 10.** Un método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente donde la muestra es una muestra salival sublingual.
- 35 **11.** Un método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, donde el sufrimiento fetal está causado por uno o más de síndrome de HELLP, eclampsia, diabetes gestacional, hipertensión gestacional, amniorraxis prematura, placenta adherida y restricción de crecimiento intrauterino.
- 40 **12.** Uso de niveles de ácido úrico en una muestra de saliva materna como un indicador de sufrimiento fetal, donde el sufrimiento fetal no está causado por preeclampsia.
- 45 **13.** Uso de niveles de ácido úrico en saliva materna de acuerdo con la reivindicación 12 como un indicador de uno o más de síndrome de HELLP, eclampsia, diabetes gestacional, hipertensión gestacional, amniorraxis prematura, placenta adherida y restricción de crecimiento intrauterino.

50

55

60

65

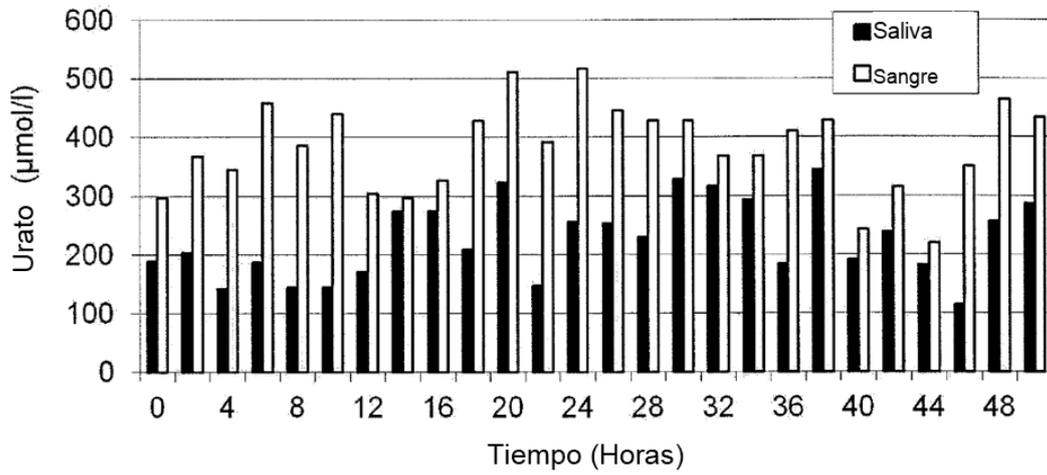


Fig. 1

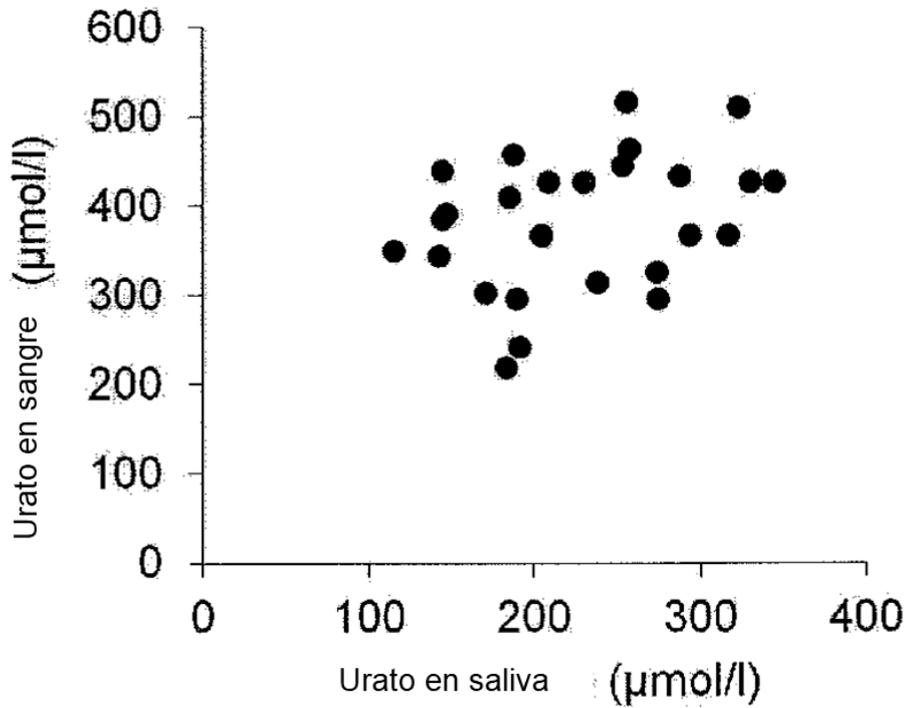


Fig. 2