

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 383 150**

51 Int. Cl.:
G01N 33/68 (2006.01)
G01N 33/86 (2006.01)
A61B 5/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09804581 .8**
96 Fecha de presentación: **06.08.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2324361**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.05.2011**

54 Título: **Nuevo procedimiento de pronóstico asociado a los casos de hemorragia postparto**

30 Prioridad:
06.08.2008 FR 0855454

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
18.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
18.06.2012

73 Titular/es:
Assistance Publique Hôpitaux De Paris
3 Avenue Victoria
75001 Paris, FR

72 Inventor/es:
MEBAZAA, Alexandre;
GAYAT, Etienne;
RESCHE-RIGON, Matthieu;
MOREL, Olivier;
FARGEAUDOU, Yann;
ROSSIGNOL, Matthias y
PAYEN, Didier

74 Agente/Representante:
Curell Aguilá, Mireia

ES 2 383 150 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

Nuevo procedimiento de pronóstico asociado a los casos de hemorragias postparto.

5 La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento de pronóstico asociado a los casos de hemorragias postparto.

10 La hemorragia postparto, que se define como la pérdida de más de 500 ml de sangre después del alumbramiento, se observa todavía en casi el 18% de los nacimientos. La incidencia anual de las hemorragias postparto es así de 14 millones de casos en el mundo; las cuales son responsables de 124.000 fallecimientos maternos. En Francia, la incidencia anual de estas hemorragias es de 70.000 a 80.000 casos, que son responsables de cerca de 250 fallecimientos. A este respecto, un informe francés explica que cerca del 75% de estos fallecimientos serían a causa de una falta de atención respecto a las recomendaciones de uso que incluyen, en particular, el tiempo de transfusión, el procedimiento hemostático, etc.

15 Sin embargo, siendo múltiples las causas de estas hemorragias, es difícil, hoy en día, definir un protocolo de atención que permita limitar los fallecimientos relacionados con las consecuencias de las hemorragias postparto.

20 Existe por lo tanto una necesidad urgente de desarrollar una prueba predictiva que permita a los profesionales gestionar mejor la atención a las pacientes que sufren de hemorragia postparto.

25 Después de un análisis exhaustivo de diferentes cohortes de parturientas que han sufrido hemorragias postparto, los inventores han puesto en evidencia la existencia de diferentes factores de riesgo a partir de los cuales han desarrollado una puntuación que permite predecir la necesidad de efectuar un procedimiento invasivo con vistas a detener el sangrado.

30 En consecuencia, un primer objeto de la invención consiste en un procedimiento *in vitro* de pronóstico de una interrupción del sangrado en una paciente que padece hemorragia postparto en ausencia de procedimiento invasivo, que comprende las etapas siguientes:

- 35 a) determinar, a partir de una muestra biológica de dicha paciente, la concentración plasmática de fibrinógeno, la concentración sanguínea de troponina así como el tiempo de protrombina;
- b) estudiar por lo menos dos marcadores clínicos de dicha paciente, seleccionados de entre el grupo constituido por la frecuencia cardíaca y por la presencia de anomalías de placentación;
- 40 c) calcular una puntuación Z según la fórmula siguiente: $Z = a + b + c + d + e$,
- i) en la que a está asociada a la existencia de anomalías de placentación en dicha paciente, valiendo a 0 cuando no se observa ninguna anomalía de placentación en dicha paciente, y valiendo a 1 cuando se observan una o varias anomalías de placentación en dicha paciente;
- 45 ii) en la que b está asociada a la frecuencia cardíaca de dicha paciente, valiendo b 0 cuando la frecuencia cardíaca de dicha paciente es inferior o igual a 115 lpm (latidos por minuto), y valiendo b 1 cuando la frecuencia cardíaca es superior a 115 lpm;
- 50 iii) en la que c está asociada a la concentración plasmática de fibrinógeno de dicha paciente, valiendo c 0 cuando dicha concentración es superior o igual a 2 g/l, y valiendo c 1 cuando dicha concentración es inferior a 2 g/l;
- iv) en la que d está asociada a la concentración sanguínea en troponina de dicha paciente, valiendo d 0 cuando dicha concentración es inferior al umbral de detección y valiendo d 1 cuando dicha concentración es superior o igual a este mismo umbral de detección;
- 55 v) en la que e está asociada al tiempo de protrombina (TP) de dicha paciente, valiendo e 0 cuando dicho tiempo de protrombina es superior o igual a 50% y valiendo e 1 cuando dicho tiempo de protrombina es inferior a 50%;

60 en la que una puntuación Z superior o igual a un valor de 2 es indicativa de la necesidad de efectuar un procedimiento invasivo con vistas a detener el sangrado en dicha paciente que sufre una hemorragia postparto.

65 En efecto, los inventores han puesto en evidencia que una puntuación de 2 o más estaba asociada a una probabilidad de más del 70% de efectuar un procedimiento invasivo. Más específicamente, los inventores han puesto en evidencia que una puntuación de 2 está asociada a una probabilidad de cerca del 50% de efectuar un procedimiento invasivo, que una puntuación de 3 está asociada a una probabilidad de más del 75%, y por último que una puntuación de 4 está asociada a una probabilidad del orden del 90% de efectuar un procedimiento invasivo.

Por último, el procedimiento desarrollado por los inventores permite definir simplemente y con una sensibilidad importante, las pacientes que padecen hemorragias postparto que necesitan un procedimiento invasivo con vistas a detener el sangrado y, así, considerar una atención más adaptada con mejores plazos.

5 Preferentemente, se entiende por "muestra biológica" una muestra sanguínea.

10 Se entiende por "fibrinógeno" o "factor I" una glicoproteína del plasma sanguíneo que se transforma en fibrina bajo la acción de la trombina durante la coagulación sanguínea. Esta glicoproteína es soluble y está presente a una concentración normal comprendida entre 1,8 y 4,0 g/l en el plasma humano. La concentración plasmática de fibrinógeno se puede determinar simplemente mediante unos métodos de medición bien conocidos por el experto en la materia. Como método de medición de la concentración de fibrinógeno, se puede citar el método ELISA tal como se utiliza en el kit STA FIBRINOGEN (DIAGNOSTICA STAGO).

15 Se entiende por "troponina" un complejo proteico que actúa en la sensibilización de las células musculares al calcio.

20 Por "umbral de detección" y para la troponina, se entiende una concentración superior a la concentración detectable mediante el método utilizado. A título de ejemplo, se entiende por umbral de detección, generalmente un valor de 1 pg/l, preferentemente de 10 pg/l y de manera particularmente preferida de 0,02 ng/l.

Así, d vale 0 cuando dicha concentración es inferior a 1 pg/l, preferentemente inferior a 10 pg/l, y de manera particularmente preferida inferior a 0,02 ng/l.

25 Preferentemente, la troponina es la troponina I.

Se entiende por "troponina I" o "TnI" la subunidad proteica responsable de la inhibición de la unión entre la miosina y la actina (ocultando el sitio de la actina que sirve para la unión con la miosina).

30 Más preferentemente aún, dicha troponina I es la troponina I cardíaca (SEC ID nº 1), la cual presenta una función inhibidora que permite iniciar la relajación muscular.

35 La troponina y, en particular la troponina I, están normalmente ausentes en la sangre y su detección en la sangre es provocada por un estrés, y su concentración sanguínea normal debe ser considerada como nula. La detección de troponina o de troponina I se puede realizar con la ayuda de métodos bien conocidos por el experto en la materia. A título de ejemplo, se puede citar, en particular, la inmunofluorescencia, particularmente, con los kits STAT Troponin-I (Architect i2000SR Abbott®), TROPONIN I ELISA kit (CALBIOTECH), o CLEARVIEW TROPONIN 1 (INVERNESS MEDICAL INTERNATIONAL).

40 Por "tiempo de protrombina" o "TP" se habla asimismo de "tiempo de Quick", y se hace referencia al tiempo de coagulación de un plasma sanguíneo citratado en presencia de un extracto de tejido humano, animal o sintético denominado tromboplastina, citocima o tromboquinasa que comprende un conjunto de enzimas necesarias para la coagulación de la sangre y permite transformar la protrombina en trombina. Más específicamente, el tiempo de Quick corresponde a este tiempo de coagulación medido y expresado en segundos con respecto al tiempo obtenido para un plasma control (de hecho, la media de una cincuentaena de pacientes normales) y el tiempo de protrombina
45 corresponde a un valor en porcentaje obtenido reportando el tiempo de Quick obtenido para el plasma a ensayar en la recta de Thivolle (obtenida ensayando unas diluciones sucesivas de un plasma control normal). A título de ejemplo, el tiempo de protrombina del plasma normal es, por definición, de 100%, el del plasma normal diluido a la mitad de 50%, y este tiempo de protrombina está comprendido normalmente entre 70 y 100%.

50 Este tiempo de protrombina se puede medir simplemente con la ayuda de kits muy numerosos o aparatos disponibles en el mercado, tales como los kits STA NEOPLASTINE (DIAGNOSTICA STAGO) o IMMEDIA™ PT System (FARALLON MEDICAL).

55 Sin embargo, este porcentaje de protrombina tiene el principal defecto de variar según el agente reactivo utilizado, por ello a veces se prefiere basarse en el INR (International Normalized Ratio o relación internacional normalizada) para poder comparar unas mediciones repetidas en un mismo paciente. El INR, que no presenta unidad, tiene en cuenta la sensibilidad del agente reactivo tromboplastina según un índice determinado internacionalmente. A título de ejemplo, un tiempo de protrombina inferior al 50% corresponde a un INR superior a 1,6 (para un TP medido mediante el kit STA NEOPLASTINE (DIAGNOSTICO STAGO)).

60 Por "anomalías de placentación" se entiende una anomalía de la inserción placentaria. A título de ejemplo de anomalías de placentación, se puede citar la placenta previa, la placenta acreta, la placenta increta y la placenta percreta.

65 La placenta previa se caracteriza por una inserción baja de la placenta (segmento inferior del útero), que obstruye por lo tanto parcial o completamente la vía de expulsión natural, lo cual constituye un obstáculo mecánico para el

parto por vía vaginal.

Para la placenta acreta, es la placenta la que se adhiere de manera patológica sobre la pared de la cavidad uterina, en esta anomalía, la decidua desaparece y las vellosidades trofoblásticas se insertan directamente sobre la capa muscular de la pared uterina (el miómetro). Según el grado de penetración de las vellosidades trofoblásticas placentarias en el miómetro, se describen tres niveles de gravedad:

* la placenta acreta: la penetración de las vellosidades trofoblásticas se limita a la capa superficial del miómetro;

* la placenta increta: las vellosidades trofoblásticas penetran en el grosor del miómetro;

* la placenta percreta: las vellosidades trofoblásticas atraviesan la totalidad del grosor del miómetro para alcanzar la serosa e incluso los órganos próximos (en particular la vejiga).

Por "procedimiento invasivo" se entiende una cirugía de hemostasis o una embolización arterial invasiva.

A título de cirugía de hemostasis, se puede citar la histerectomía, la ligadura vascular y/o el "packing" intra-abdominal. Dichas operaciones de cirugía de hemostasis están descritas en particular en el artículo de SERGENT *et al.* (Ann. Chir., vol. 131(4), p. 236-43, 2006).

El procedimiento según la invención podrá, paralelamente al cálculo de la puntuación, comprender una etapa de determinación de otros parámetros biológicos, tales como la concentración sanguínea en hemoglobina, cuyos parámetros no intervienen en el cálculo de la puntuación.

La presente invención se describirá ahora con mayor detalle con la ayuda de los ejemplos que ilustran la invención, sin limitar de ninguna manera su ámbito.

Ejemplos

1) Elaboración de una puntuación de hemorragia postparto para predecir el rendimiento de un procedimiento invasivo:

Se ha seleccionado una cohorte de 257 pacientes de 31 años de edad media (28-35) que padecen hemorragias postparto, las cuales han sido ingresadas entre el 1 de enero de 2004 y el 31 de diciembre de 2005 en el hospital Lariboisière (Paris, Francia). Entre estas 257 pacientes, 30 de ellas ya estaban inicialmente en el hospital Lariboisière, y las otras 227 han sido ingresadas después de su transferencia desde otro centro hospitalario, después de que los diferentes tratamientos administrados para reducir los sangrados hayan demostrado su ineficacia. El tiempo medio para la transferencia era de 4,8 horas (3,4-7,2), transferencia durante la cual la mayoría de las parturientas (87%) han recibido unas infusiones continuas de sulprostona. Más específicamente, 12 han sufrido entonces una historectomía y 11 una ligadura vascular.

A partir del momento de su entrada en el servicio, las pacientes han sido atendidas con un seguimiento y una corrección de los desórdenes hemodinámicos inmediatos que ponen en peligro a estas últimas. La persistencia e intensidad del sangrado de la vagina y/o del peritoneo se evaluaron mediante un examen físico, simultáneamente con una ultrasonografía.

En el ingreso, las parturientas han revelado unas señales severas con niveles de hemoglobina de 9,2 g/l y de hematocrito de 27%, a pesar de una transfusión de dos paquetes globulares y de un plasma fresco congelado por término medio antes del ingreso. Las parturientas mostraban asimismo otras señales de hemorragia que incluyen una taquicardia (frecuencia cardíaca media de 107 lpm), una coagulopatía (tiempo de protrombina (TP) media de 67%) y trombocitopenia (número medio de plaquetas de 118.000 por mm³). Así, la puntuación de SAPS II ("Simplified Acute Physiology Score") era de 18 para las 257 pacientes.

Estos primeros análisis han mostrado que la causa principal de hemorragia postparto era una atonía uterina (69%), unas lesiones del tracto genital (22%) y finalmente unas anomalías de placentación (8%).

En función de los resultados obtenidos, eran posibles dos opciones terapéuticas 1) un procedimiento invasivo para controlar el sangrado genital que incluye i) una cirugía para una hemostasis quirúrgica o ii) una angiografía con una embolización uterina; y 2) si ninguna de las dos era indicada inmediatamente, en la medida en la que el sangrado se hubiera paralizado o fuese mínimo, las parturientas serían mantenidas en observación.

Después de la evaluación inicial, 110 parturientas han sufrido unos procedimientos invasivos hemostáticos debido a sangrados persistentes, después de los cuales las parturientas han sido mantenidas en la unidad de cuidados intensivos o intermedios.

Estos procedimientos incluyeron 85 embolizaciones arteriales solas (mayoritariamente unas arterias uterinas), 14

5 cirugías de hemostasis solas, y 11 embolizaciones y cirugías combinadas. Las cirugías de hemostasis (n=25) incluyen unas histerectomías, unas ligaduras vasculares y unas vendas peritoneales, efectuadas de manera combinada o no. Más específicamente, las embolizaciones arteriales se efectuaron 1,9 horas (1,2-2,5) después del ingreso y los procedimientos invasivos se efectuaron 2,1 horas (1,4-4,6) después del ingreso.

10 Para la continuación del análisis, la cohorte de 257 pacientes se subdividió en subgrupos según si la paciente había sufrido o no un procedimiento invasivo, siendo un procedimiento invasivo (PI) definido como una cirugía de hemostasis (histerectomía y/o ligadura vascular y/o "packing" intra-abdominal) y/o una embolización arterial uterina. Así, las 257 pacientes fueron subdivididas en un grupo "PI", que incluyen las pacientes que necesitan una PI y un grupo de "seguimiento médico" (SM) que incluye unas pacientes de las cuales ninguna ha sufrido uno de los procedimientos mencionados anteriormente.

15 Para las 110 parturientas del grupo PI, se lamentaron dos fallecimientos y el tiempo medio de estancia de las demás parturientas de este grupo ha sido de 3,2 días (2,3-6,2), habiendo parado el sangrado en todas las parturientas y no habiendo sido observada ninguna re-hospitalización.

20 Para las 147 parturientas del grupo SM, el sangrado se consideró como bajo tanto durante el ingreso como después. No se lamentó ningún fallecimiento en este grupo y el tiempo medio de hospitalización de estas pacientes fue de 0,9 días (0,65-2,1) sin ninguna re-hospitalización.

25 Las características precisas de estos dos sub-grupos con respecto a la cohorte global se detallan en la tabla I siguiente.

Tabla I

		Cohorte (n=257)	Sub-grupo SM	Sub-grupo PI
Embolización arterial (n=96)	Una sesión única	96 (37%)	-	96 (37%)
	Necesidad de una segunda sesión	7 (2,7%)		7 (2,7%)
Cirugía de hemostasis (n=25)	Histerectomía	7 (2,8%)	-	7 (2,8%)
	"Packing" intra- abdominal	17 (6,7%)	-	17 (6,7%)
	Ligadura vascular	6 (2,4%)	-	6 (2,4%)
Gravedad y pronóstico	S APS II	18 (12-24)	15 (12-21)	22 (16,5-32)
	APACHE II	10 (6-13)	7 (6-11)	12 (8-16)
	Pronóstico reanimación	37 (14,4%)	6 (4%)	31 (28%)
	Duración de la estancia (días)	1,97 (0,8-4,0)	0,94 (0,65-2,1)	3,22 (2,3-6,17)
	Mortalidad	2 (0,8%)	0 (0%)	2 (1,8%)

Más específicamente, los diferentes parámetros reunidos sobre los pacientes previamente al ingreso y durante el ingreso se presentan respectivamente en las tablas II y III siguientes

Tabla II

	Total (n=257)	Grupo SM (n=147)	Grupo PI (n=110)	Valor p
Edad	31 [29-35]	31 [27-35]	32 [30-36]	0,019
<i>Parámetros obstétricos</i>				
Primiparidad	109 (46)	49	41	0,23
Primigesta	85(35)	39	29	0,51
Hemorragia anterior	8(3)	4	2	0,48
<i>Postparto</i>				
Fibroma uterino	12 (5)	9 (6)	3 (3)	0,37
Útero cicatricial	30 (12)	14 (8)	16 (16)	0,07
Toxemia	30 (12)	18 (12)	12 (12)	0,92
A término (semanas)	39 [37-40]	39 [38-40]	39 [37-40]	0,042
Gemelaridad	15 (6)	7 (6)	8 (7)	1
Parto en un hospital universitario	57 (22)	25 (15)	32 (32)	0,0016
<i>Detalles del parto</i>				
Activación del parto	49 (20)	37 (25)	12 (13)	0,034
Parto vaginal	175 (70)	110 (75)	65 (65)	0,21
Duración del trabajo (horas)	5 [4-8]	6 [4-8]	4 [2-6]	0,016
Maniobras instrumentales	51 (21)	33 (22)	18 (19)	0,63
Liberación artificial	124 (49)	71 (48)	53 (53)	0,31
Revisión uterina	174 (70)	106 (72)	68 (68)	0,57
<i>Anestesia obstétrica</i>				
- Anestesia general	27 (10)	13 (9)	14 (14)	

Tabla II (continuación)

	Total (n=257)	Grupo SM (n=147)	Grupo PI (n=110)	Valor p
- Anestesia epidural	162 (65)	98 (66)	64 (62)	
- Anestesia espinal	30 (12)	18 (12)	12 (13)	
- Sin anestesia	31 (13)	20 (14)	11 (11)	
<i>Causas de hemorragia</i>				0,0034
- Atonía uterina primaria	178 (69)	109 (74)	69 (61)	
- Lesión genital	56 (22)	34 (23)	22 (20)	
- Anomalia placentaria	20 (8)	4 (3)	16 (14)	
- Ruptura uterina	3 (1)	0 (0)	3 (3)	
<i>Intervención quirúrgica antes de la transferencia</i>				
- Examen vaginal (separadores)	90 (36)	61 (41)	29 (30)	0,11
- Histerectomía	12 (5)	4 (3)	8 (8)	0,079
- "packing" intra- abdominal	5 (2)	0 (0)	5 (5)	0,012
- Ligadura vascular	11 (4)	7 (5)	4 (4)	1
<i>Seguimiento médico antes del ingreso</i>				
Infusión de sulprostona	217 (87)	131 (89)	86 (85)	0,44
Catecolamina	5 (2)	0 (0)	5 (5)	0,011
Ventilación mecánica	35 (14)	13 (9)	22 (20)	0,028
Paquete globular	1,8+/-3,2	1,2+/-2,0	2,8+/-4,1	0,00042
Plasma fresco congelado	1,0+/-2,4	0,6+/-1,7	1,6+/-3,1	0,0026
UCP	0,2+/-1,3	0,1+/-0,4	0,4+/-1,9	0,11
Tiempo entre el parto y el ingreso (horas)	5 [3-7]	5 [4-7]	4 [3-7]	
Duración del transporte (horas)	0,5 [0,2-0,7]	0,5 [0,2-0,7]	0,5 [0,2-0,7]	1

Tabla III

5

	Total (n=257)	Grupo SM (n=147)	Grupo PI (n=110)	Valor p
<i>Estado hemodinámico</i>				
PAS (Presión arterial sistólica) (mmHg)	110 [95-120]	110 [100-120]	100 [87-115]	0,00069
PAD (Presión arterial diastólica) (mmHg)	55 [50-60]	60 [50-65]	50 [45-60]	0,00084
FC (frecuencia cardiaca) (bpm)	105 [90-120]	100 [90-115]	115 [100-130]	1,6 ^e -05
<i>Valores biológicos</i>				
pH	7,42 [7,37-7,44]	7,43 [7,4-7,45]	7,39 [7,32-7,43]	1,9 ^o -06
PaCO ₂ (mmHg)	32 [29-36]	32 [29-35]	33 [29,25-38]	0,1
PaO ₂ (mmHg)	161 [110-220,8]	138 [104-187]	195 [144-247]	9,1 ^o -06
Bicarbonato (mmol/l)	22 [21-24]	23 [22-24]	22 [20-23]	3,8 ^o -05
Proteínas (g/l)	42 [37-49]	45 [40-51]	38 [32,5-43]	1,7 ^o -10
Creatinina (µmol/l)	58 [50-69]	57,5 [50,75-67,25]	59 [48,5-70,5]	0,66
Lactato (mmol/l)	2,13 [1,56-2,76]	1,91 [1,39-2,5]	2,5 [1,92-3,73]	6,8 ^o -07
AST (U/ml)	22 [18-31]	23 [19,25-30]	21 [16-31]	0,094
ALT (U/ml)	13 [10-17]	12 [10-16]	13 [10-18]	0,13
Troponina 1 (ng/ml)	0 [0-0,2]	0 [0-0,03]	0,06 [0-0,4]	1,6 ^o -07
Bilirrubina (mmol/l)	7 [4-12]	7 [4-11]	8 [5-15]	0,17
Hb (g/dl)	9,2 [7,9-10,3]	9,5 [8,2-10,6]	8,7 [7,0-9,9]	0,0013
Hematocrito (%)	27 [23-30]	27 [24-31]	25 [20-30]	0,00064
Plaquetas (/mm ³)	118000 [80250-154000]	130500 [97750-161200]	92500 [63750-133000]	4,5 ^o -05
TP (%)	69 [55-79]	73 [64-85]	58,5 [38-73]	8,7 ^o -09
Fibrinógeno (g/l)	2,34 [1,55-3,12]	2,65 [2,08-3,46]	1,8 [1,09-2,52]	2,9 ^o -10
Factor V (%)	49 [31-61]	52 [39-66]	41 [23-56]	0,00057

10

Los resultados muestran que, entre los parámetros demográficos y obstétricos reunidos previamente al ingreso de los pacientes, se han podido identificar pocas diferencias entre los grupos PI y SM (véase la tabla II). Entre los parámetros significativos identificados, se pueden así citar una edad más avanzada, un plazo acortado, una duración del trabajo más corta, un uso más frecuente de la inducción al parto, una menor atonía uterina primaria y más anomalías de placentación (placenta previa, placenta acreta y placenta percreta) entre las pacientes del grupo PI con respecto a las del grupo SM. Ahora bien, se han podido observar diferencias importantes en las mediciones hemodinámicas y biológicas entre los grupos PI y SM durante el ingreso (véanse las tablas II y III). Las pacientes del grupo PI han mostrado así un estado hemodinámico inestable con una PAS y una PAD bajas, una frecuencia cardiaca elevada, un bajo nivel de hemoglobina, un nivel importante de troponina I plasmática y una acidosis

15

metabólica a pesar de una transfusión importante de glóbulos rojos y una administración más importante de catecolamina. La coagulopatía era asimismo más importante en el grupo PI con una baja cantidad de plaquetas, un bajo TP, un bajo nivel de factor V y de fibrinógeno a pesar de que más pacientes del grupo PI hayan recibido una transfusión con respecto a las del grupo SM.

5 Con vistas a identificar los parámetros pertinentes para elaborar un modelo predictivo del rendimiento invasivo, estos diferentes parámetros se han analizado más adelante. El objetivo del estudio es definir por lo menos la necesidad de una embolización, de un "packing" intra-abdominal, de una histerectomía o de una ligadura vascular, una asociación marginal entre unas variables solas, y el pronóstico se ha determinado mediante un ensayo WILCOXON para variables cuantitativas y mediante un ensayo exacto de FISCHER.

15 Para ello, se utilizó una regresión logística múltiple para determinar un conjunto de variables independientemente asociadas a cada pronóstico. Las variables asociadas a una intervención a un nivel de 0,15 y con menos del 5% de datos que faltan se consideraron en el modelo múltiple. Para la validez interna clínica, se han clasificado las covariables continuas, en particular la presión arterial sistólica (PAS) < a 90 mmHg, la presión arterial diastólica (PAD) < a 55 mmHg, una frecuencia cardíaca (FC) < a 115 latidos por minuto (lpm), el tiempo de protrombina (TP) < a 50%, una concentración en fibrinógeno < a 2 g/l, y un nivel de troponina I detectable o no.

20 Por último, el análisis multivariable permitió identificar 5 factores independientes predictivos del grupo PI, cuyos factores eran identificables a partir del ingreso de las pacientes. Estos factores eran los siguientes:

- 1) Anormalidad de placentación (OR: 7,05 [2,26-22,03], p=0,0007)
- 2) Frecuencia cardíaca (FC) >115 lpm (OR: 2,18 [1,03-4,62], p=0,04)
- 3) Tiempo de protrombina < 50% (OR: 3,55 [1,38-9,17], p=0,008)
- 25 4) Fibrinógeno < 2 g/l (OR: 2,75 [1,51-4,95], p=0,005)
- 5) Nivel detectable de troponina I (OR: 2,73 [1,51-4,95], p=0,0009)

30 Frente a estos factores, fue posible desarrollar una puntuación predictiva para una paciente dada, para la cual una puntuación de valor 1 está atribuida a cada uno de los anteriores a partir del momento en el que se observa en esta paciente. Para una paciente dada y en función de los factores identificados en ésta, se podrá determinar por lo tanto una puntuación, la cual presentará un valor comprendido entre 9 y 5 según que se observe o no uno o varios de los factores descritos anteriormente.

35 Al final, se desprendió de los resultados obtenidos que una paciente que presentaba por lo menos una puntuación de dos o más presentaba un riesgo superior a 70% de necesitar un procedimiento invasivo para detener el sangrado a consecuencia de una hemorragia postparto.

2) Validación del modelo predictivo

40 Para ello, se ha ensayado el modelo predictivo sobre una nueva cohorte de 150 pacientes que padecen hemorragias postparto ingresadas durante el año 2007. Los diferentes parámetros medidos en el ingreso sobre esta nueva cohorte con respecto a los de la cohorte anterior se describen en la tabla IV.

Tabla IV

	Cohorte 2004/2005 (n=257)	Cohorte 2007
DETALLES OBSTÉTRICOS		
Edad	31 (29-35)	32 (28-36)
Primiparidad	109 (46)	67 (44)
Primigesta	85 (35)	56 (37)
Toxemia	30 (12)	15 (11)
Que proviene de un hospital universitario	57 (22)	51 (34)
Gemelaridad	15 (6)	8 (5)
A término (semanas)	39 (37-40)	39 (38-40)
<i>Detalles del parto</i>		
Parto vaginal	175 (70)	83 (56)
Maniobra instrumental	51 (21)	20 (14)
Revisión uterina	174 (70)	83 (55)
<i>Causa de la hemorragia</i>		
Atonía uterina primaria	178 (69)	110 (73)
Lesión del tracto genital	56 (22)	28 (19)
Anormalidades de placentación	20 (8)	11 (7)
Ruptura uterina	3 (1)	1 (1)

Tabla IV

	Cohorte 2004/2005 (n=257)	Cohorte 2007
ATENCIÓN ANTES DE LA TRANSFERENCIA		
Tiempo antes de la transferencia	5 (3-7)	4,8 (3,4-7,2)
<i>Cirugía antes de la transferencia</i>		
Examen con retractor vaginal	90 (36)	75 (50)
Histerectomía	12 (5)	4 (3)
Ligadura vascular	11 (4)	8 (5)
<i>Atención médica</i>		
Infusión de sulprostona	217 (87)	141 (94)
Ventilación mecánica	35(14)	15(10)
Paquete globular	1,8±3,2	2,1±2,8
Plasma fresco congelado	1,0±2,4	1,1±2,3
VALORES DE INGRESO		
<i>Hemodinámica</i>		
PAS (mmHg)	110 (95-120)	120 (110-132)
PAD (mmHg)	55 (50-60)	70 (60-78)
FC (lpm)	105 (90-120)	100 (80-110)
<i>Valores biológicos</i>		
Troponina 1 (ng/ml)	0 (0-0,2)	0 (0-0,04)
Hb (g/dl)	9,2 (7,9-10,3)	9,0 (7,5-10,3)
Plaquetas (por mm ³)	118 000 (80 250-154 000)	130 000 (92 000-160 000)
TP (%)	69 (55-79)	67 (58-76)
Fibrinógeno (g/l)	2,34 (1,55-3,12)	2,7 (1,91-3,28)
ATENCIÓN EN EL CENTRO		
SAPS-2	18 (12-24)	13 (9,5-20)
Embolización arterial	96 (37%)	37 (25%)
Segunda embolización arterial	7 (2,7%)	2 (2%)
<i>Cirugía de hemostasis</i>		
Histerectomía	7 (2,8)	2 (1)
Ligadura vascular	6 (2,4)	2 (1)
Tiempo de estancia en reanimación	37 (14,4%)	10 (7%)
Fallecimiento	2 (0,8%)	0 (0%)

5 Los resultados han mostrado que las características de la cohorte 2007 son similares a las de la cohorte anterior con, sin embargo, más exámenes con retractor vaginal y menos procedimientos invasivos con respecto a la cohorte anterior.

La puntuación desarrollada anteriormente se utilizó en esta nueva cohorte.

10 La figura 1 muestra la evolución de la puntuación tal como se ha descrito anteriormente en el seno de la cohorte 2004/2005, la cohorte 2007 y del conjunto de los pacientes en función del riesgo de procedimiento invasivo.

15 Por último, los resultados obtenidos han permitido confirmar la especificidad importante de la puntuación, tal como se ha desarrollado, como herramienta predictiva de la necesidad de efectuar un procedimiento invasivo para detener el sangrado a consecuencia de una hemorragia postparto (véase la figura 1).

Listado de secuencias

20 <110> AP-HP (Assistance Publique des Hôpitaux de Paris)
 MEBAZAA, Alexandre
 GAYAT, Etienne
 RESCHE-RIGON, Matthieu
 MOREL, Olivier
 25 FARGEAUDOU, Yann
 ROSSIGNOL, Matthias
 PAYEN, Didier

<120> NUEVO PROCEDIMIENTO DE PRONÓSTICO ASOCIADO A LOS CASOS DE HEMORRAGIAS POSTPARTO

30 <130> 354976 D26813

<160> 1

ES 2 383 150 T3

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1

5 <211> 210

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

10

```

Met Ala Asp Gly Ser Ser Asp Ala Ala Arg Glu Pro Arg Pro Ala Pro
1          5          10          15

Ala Pro Ile Arg Arg Arg Ser Ser Asn Tyr Arg Ala Tyr Ala Thr Glu
20          25          30

Pro His Ala Lys Lys Lys Ser Lys Ile Ser Ala Ser Arg Lys Leu Gln
35          40          45

Leu Lys Thr Leu Leu Leu Gln Ile Ala Lys Gln Glu Leu Glu Arg Glu
50          55          60

Ala Glu Glu Arg Arg Gly Glu Lys Gly Arg Ala Leu Ser Thr Arg Cys
65          70          75          80

Gln Pro Leu Glu Leu Ala Gly Leu Gly Phe Ala Glu Leu Gln Asp Leu
85          90          95

Cys Arg Gln Leu His Ala Arg Val Asp Lys Val Asp Glu Glu Arg Tyr
100         105         110

Asp Ile Glu Ala Lys Val Thr Lys Asn Ile Thr Glu Ile Ala Asp Leu
115        120        125

Thr Gln Lys Ile Phe Asp Leu Arg Gly Lys Phe Lys Arg Pro Thr Leu
130        135        140

Arg Arg Val Arg Ile Ser Ala Asp Ala Met Met Gln Ala Leu Leu Gly
145        150        155        160

Ala Arg Ala Lys Glu Ser Leu Asp Leu Arg Ala His Leu Lys Gln Val
165        170        175

Lys Lys Glu Asp Thr Glu Lys Glu Asn Arg Glu Val Gly Asp Trp Arg
180        185        190

Lys Asn Ile Asp Ala Leu Ser Gly Met Glu Gly Arg Lys Lys Lys Phe
195        200        205

Glu Ser
210
    
```

REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento *in vitro* de pronóstico de una parada del sangrado en una paciente que padece hemorragia postparto en ausencia de procedimiento invasivo, que comprende las etapas siguientes:
- 10 a) determinar, a partir de una muestra biológica de dicha paciente, la concentración plasmática de fibrinógeno, la concentración sanguínea de troponina así como el tiempo de protrombina;
- 15 b) estudiar por lo menos dos marcadores clínicos de dicha paciente seleccionados de entre el grupo constituido por la frecuencia cardíaca y por la presencia de anomalías de placentación;
- 20 c) calcular una puntuación Z según la fórmula siguiente: $Z = a + b + c + d + e$,
- 25 i) en la que a está asociada a la existencia de anomalías de placentación en dicha paciente, valiendo a 0 cuando no se observa ninguna anomalía de placentación en dicha paciente y valiendo a 1 cuando se observan una o varias anomalías de placentación en dicha paciente;
- 30 ii) en la que b está asociado a la frecuencia cardíaca de dicha paciente, valiendo b 0 cuando la frecuencia cardíaca de dicha paciente es inferior o igual a 115 lpm (latidos por minuto) y valiendo b 1 cuando la frecuencia cardíaca es superior a 115 lpm;
- 35 iii) en la que c está asociado a la concentración plasmática de fibrinógeno de dicha paciente, valiendo c 0 cuando dicha concentración es superior o igual a 2 g/l, y valiendo c 1 cuando dicha concentración es inferior a 2 g/l;
- 40 iv) en la que d está asociado a la concentración sanguínea en troponina de dicha paciente, valiendo d 0 cuando dicha concentración es inferior al umbral de detección, y valiendo d 1 cuando dicha concentración es superior o igual al umbral de detección;
- 45 v) en la que e está asociado al tiempo de protrombina (TP) de dicha paciente, valiendo e 0 cuando dicho tiempo de protrombina es superior o igual a 50% y valiendo e 1 cuando dicho tiempo de protrombina es inferior a 50%;
- 50 en la que una puntuación Z superior o igual a un valor de 2 es indicativa de la necesidad de efectuar un procedimiento invasivo con vistas a detener el sangrado en dicha paciente que sufre una hemorragia postparto.
- 55 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dicha muestra biológica es una muestra sanguínea.
3. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque la troponina es la troponina I.
4. Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque la troponina I es la troponina I cardíaca.
5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque d vale 0 cuando la concentración sanguínea en troponina es inferior a 1 pg/l, preferentemente inferior a 10 pg/l.
6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque las anomalías de placentación se seleccionan de entre el grupo que comprende o que consiste en la placenta previa, la placenta acreta, la placenta increta y la placenta percreta.
7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque dicho procedimiento invasivo es una cirugía de hemostasis o una embolización arterial uterina.
8. Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque dicho procedimiento invasivo es una cirugía de hemostasis seleccionada de entre el grupo que comprende una histerectomía, una ligadura vascular y un "packing" intra-abdominal.
9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque podrá incluir asimismo la determinación de otros parámetros biológicos.

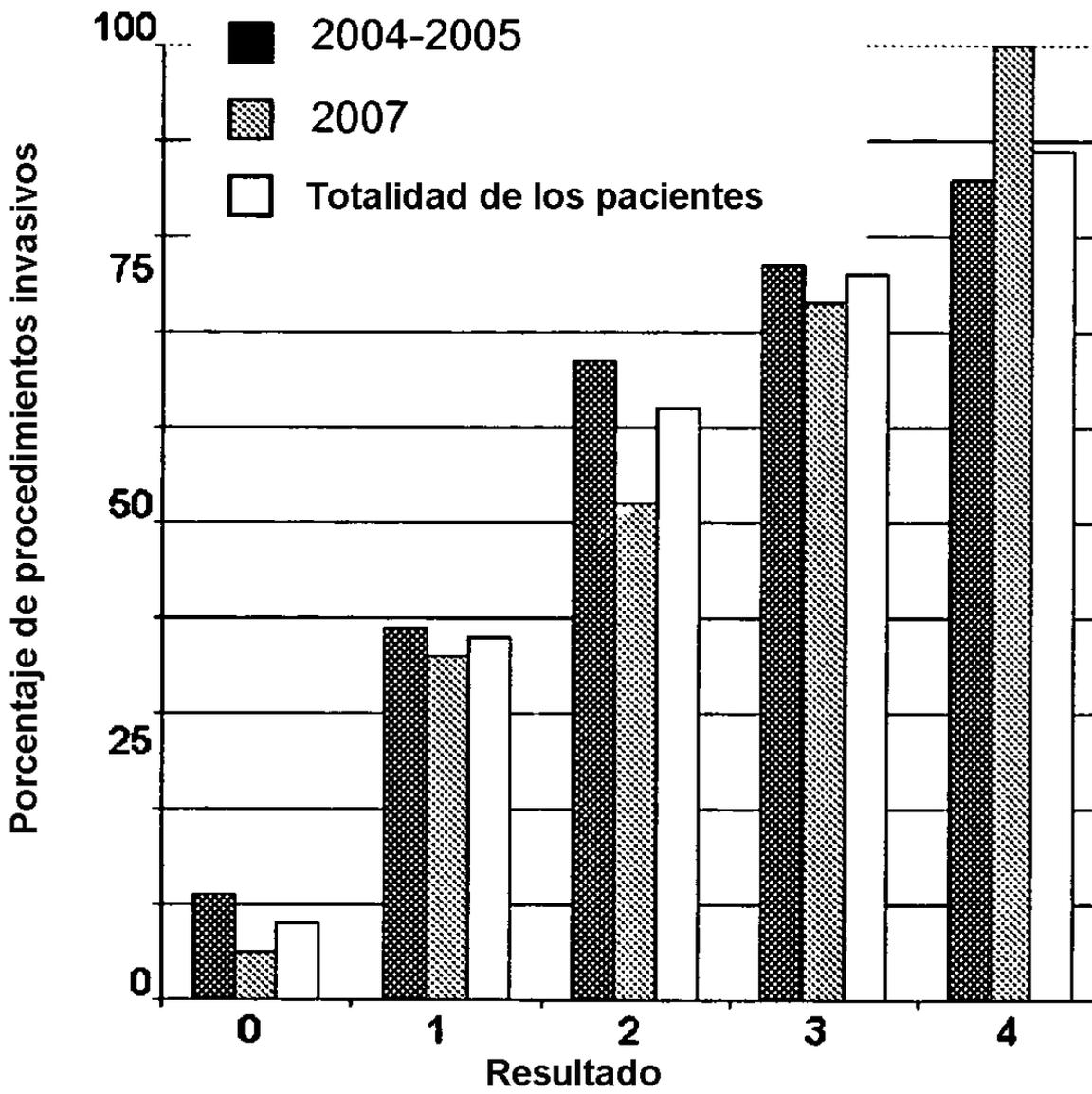


Figura 1