

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 555 285**

51 Int. Cl.:

A61K 31/727 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.07.2012 E 12735296 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.09.2015 EP 2731616**

54 Título: **Método para la prevención y tratamiento de la sepsis**

30 Prioridad:

14.07.2011 EP 11174070

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.12.2015

73 Titular/es:

**UNIVERSITEIT MAASTRICHT (50.0%)
Minderbroedersberg 4-6
6211 LK Maastricht, NL y
ACADEMISCH ZIEKENHUIS MAASTRICHT
(50.0%)**

72 Inventor/es:

**NICOLAES, GERARDUS ANNA FRANCISCUS;
REUTELINGSPERGER, CHRISTIAAN PETER
MARIA y
HEMKER, HENDRIK COENRAAD**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 555 285 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

Método para la prevención y tratamiento de la sepsis

Campo de la invención

5 Esta invención está en el campo del tratamiento médico, en particular, la invención proporciona medios para prevenir o tratar la sepsis o choque séptico.

Antecedentes de la invención

10 La sepsis es una condición médica potencialmente mortal que se caracteriza por un estado inflamatorio de todo el cuerpo (llamado síndrome de respuesta inflamatoria sistémica o SIRS) y la presencia de una infección conocida o sospechada. El cuerpo puede desarrollar esta respuesta inflamatoria por el sistema inmune a los microbios en la sangre, orina, pulmones, piel u otros tejidos. Un término laico para la sepsis es envenenamiento de la sangre, se aplica más acertadamente a la septicemia, que figura a continuación. La sepsis grave es la respuesta inflamatoria sistémica, más la infección, más la presencia de disfunción de órganos.

15 La septicemia es un término relacionado con la medicina se refiere a la presencia de organismos patógenos en el torrente sanguíneo, dando lugar a sepsis. El término no ha sido claramente definido. Se ha utilizado de manera inconsistente en el pasado por profesionales de la medicina, por ejemplo como un sinónimo de bacteriemia, causando cierta confusión.

20 La sepsis grave se trata habitualmente en la unidad de cuidados intensivos con fluidos y antibióticos por vía intravenosa. Si la reposición de fluidos es insuficiente para mantener la presión arterial, se pueden utilizar medicamentos vasopresores específicos. Se puede necesitar ventilación mecánica y diálisis para apoyar la función de los pulmones y los riñones, respectivamente. Para guiar la terapia, pueden colocarse un catéter venoso central y un catéter arterial; también se puede utilizar la medición de otras variables hemodinámicas (tales como el gasto cardiaco, o la saturación de oxígeno venoso mixto). Pacientes con sepsis requieren medidas preventivas para la trombosis venosa profunda, úlceras de estrés y úlceras por presión, a menos que otras condiciones impiden esto. Algunos pacientes podrían beneficiarse de un control estricto de los niveles de azúcar en sangre con insulina (focalización de hiperglucemia de estrés), corticosteroides en dosis bajas o drotrecogina alfa activada (proteína C recombinante).

30 El Síndrome de la Respuesta Inflamatoria Sistémica o SIRS es la evidencia de respuesta inflamatoria en curso del cuerpo. Cuando se sospecha o se sabe que el SIRS es causado por una infección, esto es sepsis. La sepsis grave se produce cuando la sepsis conduce a la disfunción de órganos tales como dificultad para respirar, anomalías de la coagulación de la sangre o de otro tipo, producción disminuida de la orina, o estado mental alterado.

La sepsis puede conducir al síndrome de disfunción orgánica múltiple (MODS) (anteriormente conocida como insuficiencia orgánica múltiple), y la muerte. La disfunción de órganos puede resultar de cambios locales en el flujo sanguíneo, de la hipotensión inducida por sepsis (< 90 mm de Hg o una reducción de ≥ 40 mm de Hg desde la referencia) y de la coagulación intravascular difusa.

35 La sepsis se puede definir como la respuesta del cuerpo a una infección. Una infección es provocada por microorganismos o bacterias que invaden el cuerpo y puede limitarse a una región particular del cuerpo o puede ser generalizada en el torrente sanguíneo. La sepsis se adquiere más rápida con las infecciones desarrolladas en la cirugía y el contacto físico con una persona con sepsis.

40 La bacteriemia es la presencia de bacterias viables en el torrente sanguíneo. Del mismo modo, los términos viremia y fungemia simplemente se refieren a virus y hongos en el torrente sanguíneo. Estos términos no dicen nada sobre las consecuencias que esto tiene para el cuerpo. Por ejemplo, las bacterias pueden introducirse en el torrente sanguíneo durante el cepillado de los dientes. Esta forma de bacteremia casi nunca causa problemas en los individuos normales. Sin embargo, la bacteriemia asociada con ciertos procesos dentales puede causar una infección bacteriana de las válvulas del corazón (conocida como endocarditis) en pacientes de alto riesgo. A la inversa, un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica puede producirse en pacientes sin la presencia de infección, por ejemplo en aquellos con quemaduras, politraumatismos, o el estado inicial en la pancreatitis y neumonitis química.

Además de los síntomas relacionados con la infección que provoca, la sepsis se caracteriza por la presencia de inflamación aguda presente en todo el cuerpo y está, por lo tanto, frecuentemente asociada con fiebre y elevada cantidad de glóbulos blancos (leucocitosis) o bajo recuento de glóbulos blancos y temperatura inferior a la media, y vómitos. El concepto actual de sepsis es que la respuesta inmune del huésped a la infección provoca la mayoría de los síntomas de sepsis, lo que resulta en consecuencias hemodinámicas y daños en los órganos. Esta respuesta de acogida se ha denominado síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y se caracteriza por un ritmo cardíaco elevado (por encima de 90 latidos por minuto), alta frecuencia respiratoria (por encima de 20 respiraciones por minuto o una presión parcial de dióxido de carbono en la sangre de menos de 32), recuento anormal de glóbulos blancos (por encima de 12 000, inferior a 4.000, o mayor que 10% de formas de banda) y la temperatura corporal elevada o reducida, es decir, por debajo de 36°C (97°F) o más de 38°C (100°F). La sepsis se diferencia del SIRS por la presencia de un patógeno conocido o sospechado. Por ejemplo, el SIRS y un hemocultivo positivo para un patógeno indican la presencia de sepsis. Sin embargo, en muchos casos de sepsis no se identifica patógeno específico alguno.

Esta respuesta inmunológica provoca la activación generalizada de proteínas de fase aguda, afectando al sistema del complemento y las vías de la coagulación, que luego provocan daño a la vasculatura, así como a los órganos. Diversos sistemas contra-reguladores neuroendocrinos se activan también, con frecuencia agravando el problema. Incluso con tratamiento inmediato y agresivo, que puede progresar a síndrome de disfunción orgánica múltiple y finalmente la muerte.

De acuerdo con el American College of Chest Physicians y la Society of Critical Care Medicine existen diferentes niveles de sepsis:

- Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). Definido por la presencia de dos o más de los siguientes hallazgos:
 - Temperatura corporal < 36°C (97°F) o > 38°C (100°F) (hipotermia o fiebre).
 - Frecuencia cardíaca > 90 latidos por minuto.
 - Frecuencia respiratoria > 20 respiraciones por minuto o, en gases en sangre, una P_aCO_2 menor que 32 mm de Hg (4,3 kPa) (taquipnea o hipocapnia debido a hiperventilación).
 - Recuento de glóbulos blancos < 4.000 células/mm³ o > 12.000 células/mm³ (< 4 x 10⁹ o > 12 x 10⁹ células/L), o superior al 10% de formas de banda (glóbulos blancos inmaduros), (leucopenia, leucocitosis o bandemia).
- Sepsis. Definida como SIRS en respuesta a un proceso infeccioso confirmado. La infección puede ser sospechada o comprobada (mediante cultivo, tinción o reacción en cadena de la polimerasa (PCR)), o un síndrome clínico patognomónico de la infección. Evidencia específica para la infección incluye WBCs (siglas inglesas de glóbulos blancos) en el fluido normalmente estéril (tal como orina o líquido cefalorraquídeo (CSF)); evidencia de una visera perforada (aire libre en la radiografía abdominal o tomografía computarizada; signos de peritonitis aguda); tórax anormal de rayos X (CXR - radiografía de tórax) consistente con la neumonía (con opacificación focal); o petequias, púrpura o púrpura fulminante.
- Sepsis grave. Se define como sepsis con disfunción orgánica, hipoperfusión o hipotensión.
- Choque séptico. Se define como sepsis con hipotensión arterial refractaria o anomalías de hipoperfusión a pesar de la reanimación con líquidos adecuados. Los síntomas de hipoperfusión sistémica pueden ser la disfunción de órganos diana o lactato sérico superior a 4 mmol/dL. Otros síntomas incluyen oliguria y estado mental alterado. Los pacientes se definen por tener un choque séptico si tienen sepsis más hipotensión después de la reanimación con líquidos agresivos (típicamente más de 6 litros o 40 ml/kg de cristaloides).

Ejemplos de disfunción de órganos diana son los siguientes:

Pulmones

- lesión pulmonar aguda (ALI) ($PaO_2/FiO_2 < 300$) o síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) ($PaO_2/FiO_2 < 200$)

• Cerebro

- encefalopatía
 - síntomas:
 - agitación
 - confusión
 - coma
 - etiologías:
 - isquemia

- hemorragia
- microtrombos
- microabscesos
- leucoencefalopatía multifocal necrotizante

- 5 • Hígado
- alteración de la función de síntesis de proteínas: se manifiesta de forma aguda como coagulopatía progresiva debido a la incapacidad para sintetizar factores de coagulación
 - interrupción de las funciones metabólicas: se manifiesta como el cese del metabolismo de la bilirrubina, lo que resulta en niveles elevados de bilirrubina sérica no conjugada (bilirrubina indirecta)
- 10
- Riñón
- oliguria y anuria
 - anomalías electrolíticas
 - sobrecarga de volumen
- 15 • Corazón
- insuficiencia cardíaca sistólica y diastólica, probablemente debido a citoquinas que deprimen la función del miocito
 - daño celular, se manifiesta como una fuga de troponina (aunque no necesariamente de naturaleza isquémica)
- 20
- Existen definiciones más específicas de la disfunción de órganos diana de SIRS en pediatría.
- Disfunción cardiovascular (después de la reanimación con líquidos con al menos 40 ml/kg de cristaloides)
- hipotensión con presión arterial < 5º percentil para la edad o presión arterial sistólica < 2 desviaciones estándar por debajo de lo normal para la edad, O
 - requerimiento de vasopresores, O
 - dos de los siguientes criterios:
 - acidosis metabólica inexplicable con déficit base > 5 mEq/L
 - acidosis láctica: lactato sérico 2 veces el límite superior de la normal
 - oliguria (diuresis < 0,5 ml/kg/h)
 - relleno prolongado de capilares > 5 segundos
 - diferencia de temperatura de núcleo a periferia > 3°C
- 25
- 30
- Disfunción respiratoria (en ausencia de cardiopatía cianótica o enfermedad pulmonar crónica conocida)
- la relación de la presión parcial arterial de oxígeno a la fracción de oxígeno en los gases inspirados (P_aO_2/FiO_2) < 300 (la definición de la lesión pulmonar aguda), O
 - presión parcial arterial de dióxido de carbono (P_aCO_2) > 65 mm de Hg (20 mm de Hg) frente a P_aCO_2 de referencia (evidencia de insuficiencia respiratoria hipercápnica), O
 - necesidad de oxígeno suplementario mayor que FiO_2 0,5 para mantener la saturación de oxígeno en $\geq 92\%$
- 35
- Disfunción neurológica
- Escala de Coma de Glasgow (GCS) ≤ 11 , O
 - estado mental alterado con la caída de la GCS de 3 o más puntos en un paciente con retraso del desarrollo/mental
- 40
- Disfunción hematológica
- recuento de plaquetas < 80.000/mm³ o 50% de caída desde el máximo en pacientes crónicos con trombocitopenia, O
 - relación normalizada internacional (INR) > 2
 - coagulación intravascular diseminada
- 45
- Disfunción renal
- creatinina en suero ≥ 2 veces el límite superior de lo normal para la edad o el aumento de 2 veces en la creatinina de referencia en pacientes con enfermedad renal crónica
- 50
- Disfunción hepática (sólo aplicable a niños > 1 mes)

- bilirrubina total en suero ≥ 4 mg/dl, O
- alanina aminotransferasa (ALT) ≥ 2 veces el límite superior de lo normal

5 En el uso clínico común, sepsis se refiere específicamente a la presencia de una infección bacteriana grave (SBI) tal como meningitis, neumonía, pielonefritis o gastroenteritis, en el contexto de la fiebre. Criterios con respecto al compromiso hemodinámico o insuficiencia respiratoria no son clínicamente útiles en los recién nacidos, ya que estos síntomas a menudo no se presentan en los recién nacidos hasta que la muerte es inminente e irremediable.

10 La terapia de la sepsis se basa en antibióticos, drenaje quirúrgico de colecciones de fluidos infectados, reposición de fluidos y el apoyo adecuado para la disfunción de órganos. Esto puede incluir hemodiálisis en la insuficiencia renal, la ventilación mecánica en la disfunción pulmonar, la transfusión de productos de la sangre y medicamentos y terapia de fluidos para la insuficiencia circulatoria. Asegurar una nutrición adecuada – preferiblemente por alimentación enteral, pero si es necesario por nutrición parenteral, es importante durante una enfermedad prolongada.

15 Un problema en el manejo adecuado de los pacientes sépticos ha sido el retraso en la administración de la terapia después de haber reconocido la sepsis. Los estudios publicados han demostrado que por cada hora de retraso en la administración de la terapia con antibióticos apropiada hay un aumento asociado del 7% en la mortalidad. Se estableció una gran colaboración internacional para educar a la gente acerca de la sepsis y para mejorar los resultados del paciente con sepsis, titulada "Surviving Sepsis Campaign. La Campaign ha publicado una revisión basada en la evidencia de las estrategias de manejo de la sepsis grave, con el objetivo de publicar un conjunto completo de directrices en los años siguientes.

20 Terapia Temprana Dirigida por Metas (EGDT), desarrollada en el Henry Ford Hospital por Emanuele Rivers, MD, es un enfoque sistemático para la reanimación que ha sido validada en el tratamiento de la sepsis grave y choque séptico. Está destinada a ser iniciada en el Departamento de Urgencias. La teoría es que se debe utilizar un enfoque paso a paso, teniendo el paciente que cumplir metas fisiológicas, para optimizar la precarga cardíaca, la post-carga y la contractilidad, optimizando así el aporte de oxígeno a los tejidos. Un meta-análisis reciente demostró que la EGDT proporciona un beneficio sobre la mortalidad en pacientes con sepsis. Desde diciembre de 2008 existe una cierta controversia en torno a sus usos y sigue habiendo una serie de ensayos en curso en un intento de resolver esto.

30 En la EGDT, los fluidos se administran hasta que la presión venosa central (CVP), medida por un catéter venoso central, alcanza los 8-12 cm de agua (o 10-15 cm de agua en pacientes con ventilación mecánica). Habitualmente se requiere una administración rápida de varios litros de disolución cristalóide isotónica para lograr esto. Si la presión arterial media es inferior a 65 mm de Hg o mayor que 90 mm de Hg, se administran vasopresores o vasodilatadores según se requiera para alcanzar el objetivo. Una vez que se cumplan estos objetivos, la saturación venosa mixta de oxígeno (SvO₂), es decir, la saturación de oxígeno de la sangre venosa, a medida que regresa al corazón, medida en la vena cava, se optimiza. Si la SvO₂ es menor que 70%, la sangre se da para llegar a una concentración de hemoglobina de 10 g/dl y luego se añaden inótrópos hasta que la SvO₂ esté optimizada. Se puede realizar una Intubación electiva para reducir la demanda de oxígeno si la SvO₂ sigue siendo baja a pesar de la optimización de la hemodinámica. La producción de orina también se controla, con un objetivo mínimo de 0,5 ml/kg/h. En el ensayo original, la mortalidad se redujo de 46,5% en el grupo control a 30,5% en el grupo de intervención. Las directrices de Surviving Sepsis Campaign recomiendan la EGDT para la reanimación inicial del paciente séptico con una fuerza de evidencia de nivel B (ensayo control aleatorio simple).

45 La mayoría de las terapias dirigidas al proceso de inflamación en sí no han logrado mejorar el resultado, sin embargo drotrecogina alfa (proteína C activada, uno de los factores de coagulación) ha demostrado que disminuye la mortalidad en aproximadamente de 31% a aproximadamente 25% en la sepsis grave. Para calificarse a la drotrecogina alfa, un paciente debe tener sepsis grave o choque séptico con una puntuación APACHE II de 25 o mayor y un bajo riesgo de sangrado. Sin embargo, ya que los ensayos adicionales han fracasado para replicar este resultado, el uso de la proteína C activada es controvertido y actualmente es objeto de un gran ensayo que fue demandado por el Regulador Europeo del Medicamento.

50 Durante la enfermedad crítica, puede producirse un estado de insuficiencia suprarrenal y la resistencia del tejido (debe evitarse la palabra resistencia "relativa") a los corticosteroides. Esto se ha denominado insuficiencia crítica a los corticosteroides relacionada con la enfermedad. El tratamiento con corticosteroides puede ser más beneficioso en los pacientes con choque séptico y síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) temprano, mientras que su papel en otros pacientes tales como aquellos con pancreatitis o neumonía grave no está claro. Estas

5 recomendaciones provienen de estudios que demuestran los beneficios del tratamiento con hidrocortisona a baja dosis en pacientes con choque séptico y metilprednisolona en pacientes con SDRA. Sin embargo, la manera exacta de determinar la insuficiencia corticosteroide sigue siendo problemática. Debe sospecharse en aquellos que responden mal a la reanimación con fluidos y vasopresores. El ensayo de estimulación con ACTH no se recomienda para confirmar el diagnóstico. El método de la cesación de fármacos glucocorticoides es variable, y no está claro si deben ser destetados o simplemente se detuvieron bruscamente.

En algunos casos, la sepsis puede conducir a una perfusión tisular inadecuada y a la necrosis. Dado que esto puede afectar a las extremidades, la amputación puede ser necesaria.

10 El pronóstico puede ser estimado con la puntuación MEDS. Aproximadamente el 20-35% de los pacientes con sepsis grave y el 40-60% de los pacientes con choque séptico mueren en el espacio de 30 días. Otros mueren en los 6 meses siguientes. Muertes tardías suelen ser consecuencia de una infección mal controlada, inmunosupresión, complicaciones del cuidado intensivo, la insuficiencia de múltiples órganos, o la enfermedad subyacente del paciente.

15 Sistemas de estratificación de pronóstico tal como APACHE II indican que la factorización en la edad del paciente, la condición subyacente y diversas variables fisiológicas puede producir estimaciones del riesgo de morir de sepsis grave. De las covariables individuales, la gravedad de la enfermedad subyacente influye más fuertemente el riesgo de morir. El choque séptico es también un fuerte predictor de mortalidad a corto y largo plazo. Las tasas de letalidad son similares para la sepsis grave con cultivo positivo y cultivo negativo.

20 Algunos pacientes pueden experimentar un deterioro cognitivo grave a largo plazo después de un episodio de sepsis grave, pero la ausencia de la línea de datos neuropsicológicos de referencia en la mayoría de los pacientes con sepsis hace difícil de cuantificar o de estudiar la incidencia. Un estudio preliminar de nueve pacientes con choque séptico mostró anomalías en siete pacientes por MRI.

25 En los Estados Unidos, la sepsis es la segunda causa de muerte en los pacientes no coronarios de la UCI, y la décima causa de muerte en general más común de acuerdo con datos de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (siendo la primera causa la enfermedad cardíaca). La sepsis es común y también más peligrosa en personas de edad avanzada, pacientes inmunocomprometidos y pacientes en estado crítico. Se presenta en el 1-2% de todas las hospitalizaciones y supone tanto como un 25% de utilización de cama en la unidad de cuidados intensivos (UCI) la cama. Es una causa principal de muerte en las unidades de cuidados intensivos en todo el mundo, con tasas de mortalidad que oscilan entre 20% para la sepsis y el 40% para la sepsis grave a > 60% para el choque séptico.

35 El choque séptico es una emergencia médica causada por la perfusión tisular disminuida y el suministro de oxígeno como resultado de una infección grave y sepsis, a pesar de que el microbio puede ser sistémica o estar localizado en un sitio particular. Puede causar el síndrome de disfunción orgánica múltiple (anteriormente conocido como insuficiencia orgánica múltiple) y la muerte. Sus víctimas más comunes son los niños, los individuos inmunocomprometidos y los ancianos, ya que sus sistemas inmunológicos no pueden hacer frente a la infección con la misma eficacia que los adultos sanos. Con frecuencia, los pacientes que padecen choque séptico son atendidos en las unidades de cuidados intensivos. La tasa de mortalidad por choque séptico es de aproximadamente 25%-50%.

En seres humanos, el choque séptico tiene una definición específica que requiere varios criterios para el diagnóstico:

- 40
- En primer lugar, debe cumplirse el SIRS (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica) mediante la búsqueda de al menos dos de los siguientes:
 - Taquipnea (alta frecuencia respiratoria) > 20 respiraciones por minuto o, por gases en sangre, una PCO_2 menor que 32 mm de Hg significa hiperventilación.
 - Recuento de glóbulos blancos significativamente bajo, < 4000 células/mm³ o elevado > 12000 células/mm³.
 - 45 Frecuencia cardíaca > 90 latidos por minuto
 - Temperatura: fiebre > 38,0°C (100,4°F) o hipotermia < 36,0°C (96,8°F)
 - En segundo lugar, debe existir sepsis y no una forma de causa alternativa de SIRS. La sepsis requiere evidencia de infección, que puede incluir el cultivo positivo de sangre, síntomas de neumonía, neumonía en la radiografía de tórax, u otra evidencia radiológica o de laboratorio de infección
 - 50 • En tercer lugar, se requieren síntomas de disfunción de órganos diana tales como insuficiencia renal, disfunción hepática, cambios en el estado mental, o lactato sérico elevado.

• Por último, el choque séptico se diagnostica si existe hipotensión refractaria (presión arterial baja que no responde al tratamiento). Esto significa que la administración de líquidos por vía intravenosa sola es insuficiente para mantener la presión arterial de un paciente que se convierta en hipotensor.

5 Una subclase de choque distributivo, el choque se refiere específicamente a la disminución de la perfusión tisular que resulta en isquemia y disfunción orgánica. Las citoquinas liberadas en una respuesta inflamatoria a gran escala resulta en una vasodilatación masiva, una permeabilidad capilar incrementada, una resistencia vascular sistémica disminuida e hipotensión. La hipotensión reduce la presión de perfusión del tejido, provocando hipoxia tisular. Finalmente, en un intento de compensar la disminución de la presión arterial, se producirá una dilatación ventricular y una disfunción miocárdica.

10 Cuando las bacterias o los virus penetran en el torrente sanguíneo, esto produce una afección conocida como bacteremia o viremia. Si los organismos son particularmente virulentos, o el huésped está inmunocomprometido, entonces el organismo huésped puede desarrollar una afección conocida como síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (o SIRS). La sepsis es, por definición, bacteriemia combinada con SIRS. Si la sepsis empeora hasta el punto de la disfunción final del órgano (insuficiencia renal, disfunción hepática, estado mental alterado o lesiones del corazón), entonces la afección se llama sepsis grave. Una vez que la sepsis grave empeora hasta el punto en el que la presión arterial ya no se puede mantener con fluidos intravenosos solo, entonces se han cumplido los criterios para el choque séptico. Las infecciones desencadenantes que pueden conducir a un choque séptico, si son graves, incluyen neumonía, bacteriemia, diverticulitis, pielonefritis, meningitis, pancreatitis y fascitis necrotizante.

20 La mayoría de los casos de choque séptico (aproximadamente 70%) son provocados por bacilos Gram-negativos productores de endotoxina. Las endotoxinas son lipopolisacáridos de la pared bacteriana (LPS) que consisten en un núcleo de ácido graso tóxico (lípidos A) común a todas las bacterias Gram-negativas, y una capa de polisacárido complejo (incluyendo antígeno O) único para cada una de las especies. Moléculas análogas en las paredes de bacterias Gram-positivas y hongos también pueden provocar un choque séptico. LPS libre se fija a una proteína de unión a LPS circulante, y el complejo se une a un receptor específico (CD14) en monocitos, macrófagos y neutrófilos. El acoplamiento de CD14 (incluso a dosis tan bajas como 10 pg/mL) resulta en la señalización intracelular a través de una proteína "receptor tipo Toll" 4 (TLR-4) asociada, lo que resulta en la activación profunda de células mononucleares y en la producción de citoquinas efectoras potentes tales como IL-1 y TNF- α . Estas citoquinas actúan sobre células endoteliales y tienen una diversidad de efectos que incluyen una síntesis reducida de factores de anticoagulación tales como el inhibidor de la vía del factor tisular y trombosmodulina. Los efectos de las citoquinas pueden ser amplificados por la aplicación de TLR-4 a células endoteliales. La activación mediada por TLR ayuda a activar el sistema inmune innato para erradicar de manera eficiente los microbios invasores. A altos niveles de LPS, sobreviene el síndrome de choque séptico; las mismas citoquinas y mediadores secundarios, ahora a niveles elevados, resultan en una vasodilatación sistémica (hipotensión), una contractilidad miocárdica disminuida, lesión endotelial generalizada y activación, provocando la adhesión de leucocitos sistémica y lesión capilar alveolar difusa en la activación de pulmón del sistema de coagulación, culminando en la coagulación intravascular diseminada (DIC). La hipoperfusión resultante de los efectos combinados de la vasodilatación generalizada, fallo de bombeo miocárdico y DIC provoca un fallo del sistema multiorgánico que afecta el hígado, los riñones y el sistema nervioso central, entre otros. A menos que la infección subyacente (y la sobrecarga de LPS) sea rápidamente controlada, el paciente generalmente muere.

40 Se encontró que PD-1 está supra-regulado en monocitos/macrófagos durante la sepsis en seres humanos y ratones. Esta supra-regulación se relaciona con la supra-regulación de los niveles de IL-10 en la sangre. Curiosamente, Said et al. demostraron que los monocitos activados, lo cual es el caso en la sepsis, expresan altos niveles de PD-1 y que la activación de PD-1 expresada por monocitos por su ligando PD-L1 induce la producción de IL-10 que inhibe la función de células CD4 T.

45 El tratamiento consiste principalmente en lo siguiente.

1. Administración de oxígeno y el apoyo de las vías respiratorias.
2. Reanimación de volumen.
3. Administración temprana de antibióticos.
4. Identificación rápida de la fuente y control.
- 50 5. Apoyo de la disfunción de órganos vitales.

Entre las opciones para presores, un ensayo controlado aleatorizado concluyó que no había diferencia alguna entre la norepinefrina (más dobutamina según sea necesario para el gasto cardíaco) frente a la epinefrina.

Sin embargo, la dopamina tiene más actividad beta-adrenérgica y, por lo tanto, es más probable que provoque arritmia o infarto de miocardio.

Agentes antimediadores pueden ser de alguna utilidad limitada en situaciones clínicas graves:

- 5 • Esteroides a dosis bajas (hidrocortisona) durante 5 - 7 días condujo a resultados mejorados.
- proteína C activada recombinante (drotrecogina alfa) ha demostrado en grandes ensayos clínicos aleatorios que está asociada a una menor mortalidad (número necesario a tratar (NNT) de 16) en pacientes con insuficiencia orgánica múltiple. Si esto se da, probablemente se debería interrumpir heparina.

10 De acuerdo con US CDC, el choque séptico es la 13^a principal causa de muerte en los Estados Unidos, y la causa n° 1 de las muertes en las unidades de cuidados intensivos. Ha habido un aumento en la tasa de muertes por choque séptico en las últimas décadas, que se atribuye a un aumento de los dispositivos y procesos médicos invasivos, los aumentos en los pacientes inmunocomprometidos, y un aumento general en los pacientes de edad avanzada. Centros de atención terciaria (tales como los centros de atención de cuidados paliativos) tienen 2-4 veces la tasa de bacteriemia que los centros de atención primaria, el 75% de las cuales son las infecciones nosocomiales.

15 El proceso de la infección por parte de bacterias u hongos puede resultar en signos y síntomas sistémicos que se describen de forma diversa. Aproximadamente el 70% de los casos de choque séptico fueron en su día identificables por tinción Gram en bacilos gram-negativos que producen endotoxinas; sin embargo, con la aparición de MRSA y el uso creciente de catéteres arteriales y venosos, cocos Gram-positivos están implicados aproximadamente tan comúnmente como los bacilos. En orden aproximado de gravedad creciente, estos son bacteriemia o fungemia;

20 septicemia; sepsis, sepsis grave o síndrome de sepsis; choque séptico; choque séptico refractario; síndrome de disfunción orgánica múltiple y muerte.

El 35% de los casos de choque séptico se derivan de infecciones del tracto urinario, el 15% de las vías respiratorias, el 15% de catéteres de la piel (tales como IVs); más del 30% de todos los casos son de origen idiopático.

25 La tasa de mortalidad por sepsis es de aproximadamente 40% en los adultos y de 25% en los niños, y es significativamente mayor cuando se deja sin tratamiento durante más de 7 días.

La sepsis tiene una incidencia mundial de más de 20 millones de casos al año, con la mortalidad por choque séptico que alcanza hasta el 70 por ciento, incluso en países industrializados. El documento WO2006/015171 describe heparina de bajo peso molecular para uso en la prevención y el tratamiento de la sepsis.

30 A pesar de la multiplicidad de diferentes terapias, existe una necesidad en la técnica de terapias fiables, seguras, asequibles y de fácil aplicación para la sepsis y los trastornos relacionados tal como se presentan anteriormente.

La presente invención aborda las deficiencias, los problemas y las preocupaciones anteriores al proporcionar medios para prevenir y/o tratar la sepsis, SIRS, sepsis grave o choque séptico.

Sumario de la invención

35 La presente invención proporciona un nuevo uso de un compuesto conocido en la prevención y el tratamiento de la sepsis y enfermedades similares o relacionadas. Los autores de la invención han demostrado que una fracción particular de heparina, es decir, heparina agotada en penta-sacáridos, es capaz de prevenir los síntomas clínicos de sepsis y trastornos relacionados. Han demostrado que la mortalidad se reduce en mamíferos con sepsis o trastornos relacionados. Mamíferos con sepsis o trastornos relacionados también mostraron una supervivencia prolongada.

Descripción detallada de la invención

40 La presente invención proporciona una heparina agotada en pentasacáridos para su uso en el tratamiento o la prevención de la sepsis, SIRS, sepsis grave o choque séptico.

La expresión agotada en pentasacáridos se utiliza en este contexto para referirse a una fracción de heparina en la que el contenido de pentasacáridos se reduce sustancialmente en comparación con la heparina disponible comercialmente.

La expresión sustancialmente reducida en este contexto significa reducida en al menos 10%, tal como 20% o 30%, más preferiblemente 40 o 50%, incluso más preferiblemente, más de 60% o 70% u 80%, tal como 90% o más de 98%, tal como más de 99% o incluso 100%. Lo más preferido es cuando la fracción agotada en pentasacáridos no contiene ningún pentasacárido detectable cuando fue ensayada para la generación de trombina tal como se describe por Hemker et al., (2003) infra. En la sección experimental se describe cómo se puede obtener una heparina agotada en pentasacáridos. Se llama LAM en el mismo, abreviatura inglesa de material de baja afinidad.

Los autores de la invención emplearon un modelo de ratón para la sepsis como se ha descrito previamente (Barton BE, Jackson JV, Infect Immun. abril de 1993; 61(4):1496-9). Una hora después de haber inducido la sepsis, los ratones recibieron una inyección intraperitoneal de control con solución salina o con 57 microgramos (10 unidades) o 114 microgramos (20 unidades) de LAM por ratón. Los resultados se ilustran en la figura 2. Los ratones tratados con una dosis baja (10 unidades) de LAM sobrevivieron a la exposición más tiempo, mientras que los ratones tratados con 20 unidades de LAM todos sobrevivieron a la exposición después de 96 horas de observación.

Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de material de baja afinidad a partir de heparina no fraccionada

Heparina no fraccionada (HNF) es una mezcla de cadenas de polisacáridos. Véase Casu, B. (1989). "Structure of heparin and heparin fragments". Ann N Y Acad Sci 556:1-17 para una revisión. La composición de las cadenas y su longitud varían. Sólo cadenas con una composición específica tienen actividad anti coagulante. Estas moléculas – los denominados dominios de pentasacáridos - pueden unirse fuertemente a antitrombina (AT) (Casu, B., P. Oreste, et al. (1981). "The structure of heparin oligosaccharide fragments with high anti-(factor Xa) activity containing the minimal antithrombin III-binding sequence and ¹³C nucleic-magnetic-resonance studies" Biochem J 197 (3):599-609).

Cuando UFH se hace pasar por una columna que contiene AT inmovilizada, las moléculas que contienen el dominio de pentasacárido se unen a la columna, mientras que otro material pasa. El material no unido se denomina material de baja afinidad (LAM), mientras que el material que se une se denomina material de alta afinidad (HAM). LAM está considerablemente reducido en pentasacáridos y en su actividad anticoagulante, mientras HAM tiene actividad anticoagulante.

Ejemplo 2: Preparación de una columna de AT

La columna de AT se preparó de acuerdo con el prospecto de una columna de 5 ml HiTrap (GE Healthcare®). Después de lavar el isopropanol de la columna, se aplicaron a la columna ~ 2,5 mg de AT en 5 ml de tampón de acoplamiento. A continuación, se empleó el procedimiento descrito para acoplar la proteína y para lavar la columna (de acuerdo con el prospecto del paquete). Finalmente, la columna se equilibró con NaCl 140 mM, Tris 20 mM (pH 7,4).

Ejemplo 3: Separación de UFH en LAM y HAM.

A la columna se aplicaron 2 mg de heparina. LAM se eluyó con NaCl 140 mM, Tris 20 mM (pH 7,4) y HAM con NaCl 2 M, Tris 20 mM (pH 7,4). El último tampón se aplicó en un gradiente de bloque. En la Fig. 1 se muestra un ejemplo del patrón de elución.

Para obtener una gran cantidad de LAM, el procedimiento descrito en la Figura 1 se repitió varias veces.

Para determinar si el LAM estaba libre de HAM se utilizaron dos ensayos. En primer lugar, HAM recogido se volvió a aplicar a la columna de AT y se procedió como se describe en la figura 1. No se encontró pico de HAM alguno. En segundo lugar se midió el efecto de LAM sobre la generación de trombina. La mezcla de reacción (120 µl) contenía plasma mezclado normal en una dilución de 1,5 x, 3 µl de LAM o tampón, 4 µM de DOPL (60% de DOPC, 20% de DOPC y 20% de DOPE), factor tisular 5 pM (Innovin), CaCl₂ 100 mM y 417 µM de ZGGR-AMC. La reacción se inició con CaCl₂ + ZGGR-AMC. La generación de trombina se midió como se describe por Hemker, H. C, Giesen P., et al. (2003). "Calibrated automated thrombin generation measurement in clotting plasma". Pathophysiol Haemost Thromb 33(1): 4-15. La generación de trombina no fue inhibida por los 3 µl de HAM añadidos.

Se recogieron las fracciones de columna que contienen LAM. El tampón se cambió a bicarbonato de amonio (pH 7,8) con medio Sephadex G-25 y las fracciones se liofilizaron. LAM seco se pesó y se disolvió en solución salina tamponada con fosfato para alcanzar la concentración deseada.

Ejemplo 4: Supervivencia después de sepsis inducida experimentalmente en ratones

- 5 Ratones machos C57BL6/J de 8 a 12 semanas de edad fueron enfrentados a 360 mg/kg de D-galactosamina (GAL) y 5 microgramos/kg de lipopolisacárido de Escherichia coli (LPS) y después de ello se estudió durante 96 horas. Una primera serie de 13 ratones recibió una inyección de solución salina después de 1 hora, una segunda serie de 8 ratones recibió 57 microgramos (10 unidades) de LAM después de 1 hora y una tercera serie de 5 ratones recibió 114 microgramos (20 unidades) de LAM después 1 hora.
- 10 La Figura 2 muestra que ratones en el grupo de control comenzaron a morir a las 12 horas, mientras que el primer ratón en el grupo tratado con 10 unidades de LAM murió después de 48 horas. Sorprendentemente, todos los ratones en el grupo tratado con 20 U de LAM sobrevivieron después de 96 horas.

Leyenda de las figuras

- 15 Figura 1. Separación de UFH en LAM y HAM. Se aplicaron 2 mg de UFH. La figura muestra la densidad óptica a 254 nm, en donde el primer pico representa el LAM recogido, el segundo pico contiene el HAM recogido. La segunda gráfica representa la conductividad del material eluido. LAM se eluyó con 1 ml/min y HAM con 4 ml/min.
- 20 Figura 2 Tasa de mortalidad (porcentaje) en sepsis inducida experimentalmente. Experimentalmente la sepsis inducida fue seguida después de 1 hora mediante inyección con solución salina (control, rombos), 10 unidades de LAM (cuadrados) y 20 unidades de LAM (triángulos). Está claro que 20 unidades LAM protegían a los ratones frente a la muerte por sepsis hasta 96 horas después de la inducción.

REIVINDICACIONES

1. Heparina agotada en pentasacáridos para uso en el tratamiento o la prevención de sepsis, SIRS, sepsis grave o choque séptico.

Figura 1

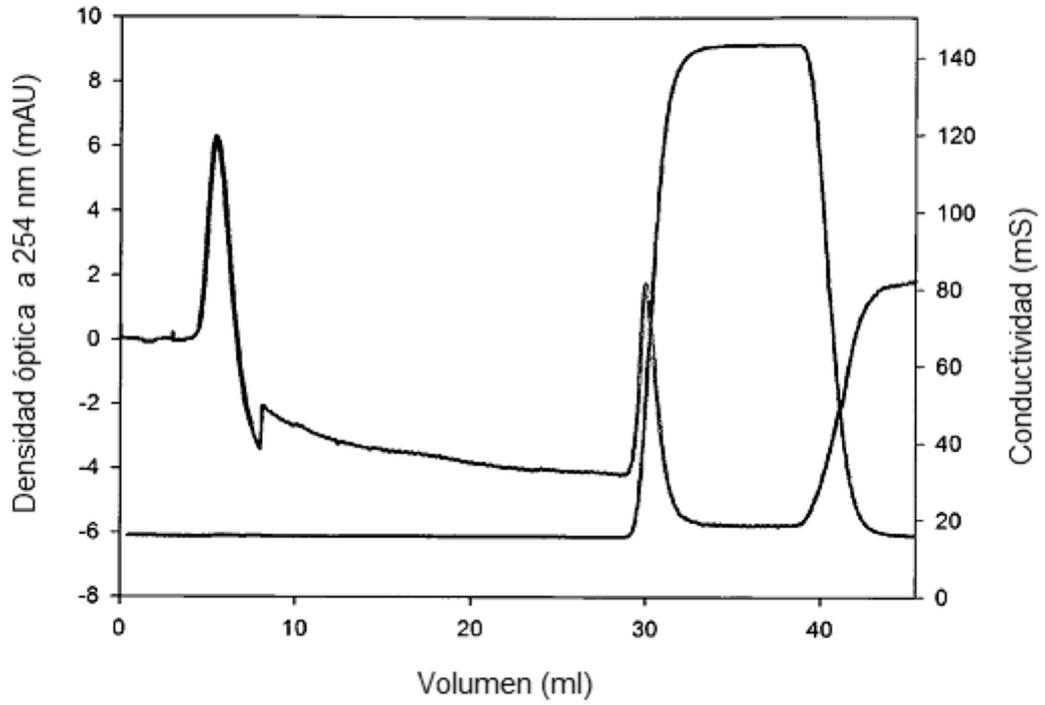


Figura 2

