(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 579 753**

(51) Int. CI.:

A61K 38/48 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.02.2005 E 05707943 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.04.2016 EP 1713497**

(54) Título: **Uso del Factor VIIA para tratamiento de complicaciones tardías de traumatismo**

(30) Prioridad:

05.02.2004 DK 200400178
01.03.2004 DK 200400339
01.03.2004 DK 200400341
16.08.2004 DK 200401240
16.08.2004 DK 200401239
08.10.2004 DK 200401552
08.10.2004 DK 200401553

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.08.2016

(73) Titular/es:

NOVO NORDISK HEALTH CARE AG (100.0%)
Thurgauerstrasse 36/38
8050 Zürich, CH

(72) Inventor/es:

AXELSEN, MADS;
ERHARDTSEN, ELISABETH y
SKOLNICK, BRETT, E.

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

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

Uso del Factor VIIA para tratamiento de complicaciones tardías de traumatismo

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La invención se refiere a la prevención de, o minimización de la gravedad de, complicaciones tardías en pacientes de traumatismo.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La hemostasis es un proceso fisiológico complejo que da finalmente como resultado la detención de las hemorragias. Ésta es dependiente de la función apropiada de tres componentes principales: los vasos sanguíneos (especialmente el revestimiento endotelial), los factores de coagulación, y las plaquetas. Una vez que se forma un tapón hemostásico, la activación oportuna del sistema fibrinolítico es igualmente importante para prevenir una activación hemostásica innecesaria. Cualquier malfuncionamiento de este sistema (debido a un número reducido, o disfunción molecular, de los componentes hemostásicos o la activación incrementada de los componentes fibrinolíticos) pueden conducir a hemorragia clínica tal como, v.g., diátesis hemorrágica de gravedad variable.

En la mayoría de las situaciones fisiológicas, la hemostasis se desencadena por la interacción del factor de coagulación circulante activado VII (FVIIa) con el factor tisular (TF) subsiguiente a la exposición del TF en el sitio de una lesión. El FVIIa endógeno se hace proteolíticamente activo sólo después de formar un complejo con TF. Normalmente, TF se expresa en las capas profundas de la pared de los vasos y queda expuesto después de una lesión. Esto asegura una activación muy localizada de la coagulación y previene la coagulación diseminada. TF parece existir también en una forma inactiva, denominada TF encriptado. La regulación del TF encriptado frente a TF activo se desconoce todavía.

En los últimos años recientes se ha manifestado el TF en la sangre circulante en una diversidad de situaciones tales como traumatismo, sepsis, y cirugía abdominal. Estos estudios utilizaron métodos basados en inmunoquímica para la determinación de TF (ELISA). Tales métodos determinan tanto TF activo como TF inactivo, así como TF en forma compleja con cualesquiera otras proteínas (tales como FVIIa, TFPI, etc.) y por consiguiente no indican si el TF encontrado es o no activo. Los individuos respectivos se sometieron a cirugía para escoliosis torácica idiopática, un traumatismo quirúrgico extenso asociado con lesión tisular importante. Otro estudio no logró manifestar cantidad alguna de TF en la circulación después de cirugía ortopédica mayor (reemplazamiento total de la cadera y reemplazamiento de rodilla) que se sabe está asociada con una frecuencia elevada de trombosis venosa profunda posoperativa (DVT).

El factor VII humano recombinante activado (rFVIIa) está indicado para tratamiento de episodios hemorrágicos en individuos hemofílicos A o B con inhibidores para Factor VIII o Factor IX. Cuando se administra en dosis altas (farmacológicas), rFVIIa puede fijarse independientemente de TF a las plaquetas activadas e iniciar la generación local de trombina, que es importante para la formación del tapón hemostásico inicial.

La hemorragia incontrolada es la causa principal de muerte (31%) en las víctimas civiles de traumatismo. El sesenta y cinco por ciento (65%) de las muertes ocurre después del ingreso en el hospital y el desangramiento es responsable de entre 15 y 40% de las muertes hospitalarias en individuos que sufren traumatismo. En individuos con lesiones hepáticas complejas, la mortalidad excede del 40%. Existe una correlación entre la transfusión con productos de sangre y la mortalidad. Muchos individuos críticamente enfermos que sufren traumatismo tienen una coagulopatía profunda que está correlacionada con la gravedad de la lesión.

La hemorragia incontrolada amenazante para la vida y la coagulopatía adquirida secundaria a transfusión, hipotermia y otras causas afines enfrentadas por estos individuos pueden conducir adicionalmente a las denominadas complicaciones tardías que incluyen embolia pulmonar, Coagulación Intravascular Diseminada (DIC), Infarto Agudo de Miocardio, Trombosis Cerebral, fallo multiorgánico (MOF), Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS), y Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (ARDS), complicaciones que contribuyen significativamente a las muertes tardías de victimas de traumatismo.

Sapsford W. *et al.* da a conocer el uso de rFVIIa como procoagulante, su mecanismo de acción y su papel potencial en los traumatismos romos y penetrantes.

Dutton Richard P. *et al.* da a conocer el Factor Recombinante VIIa para control de la hemorragia en pacientes críticamente enfermos por traumatismo.

WO 2003/039590 da a conocer una composición que comprende Factor VII o un polipéptido afín a Factor VII y aprotinina o un polipéptido afín a aprotinina, y el uso de la misma para tratamiento de episodios hemorrágicos.

WO 2003/039582 da a conocer una composición que comprende Factor VII o un polipéptido afín a Factor VII y ácido épsilon-aminocaprónico, y el uso de la misma para tratamiento de episodios hemorrágicos.

WO 2003/39581 da a conocer composiciones que comprenden Factor VII o un polipéptido afín a Factor VII y ácido tranexámico, y el uso de las mismas para tratamiento de episodios hemorrágicos.

WO 2003/007983 da a conocer composiciones que comprenden Factor VII o un polipéptido afín a Factor VII y Factor XI o polipéptido afín a Factor XI, y el uso de las mismas para tratamiento de episodios hemorrágicos.

WO 2003/039584 da a conocer una composición farmacéutica que comprende Factor VII o un polipéptido afín a Factor VII, y Factor V o polipéptido afín a Factor V, y el uso de la misma para tratamiento de episodios hemorrágicos.

Así pues, existe necesidad en la técnica de métodos y composiciones mejorados para tratamiento agudo de traumatismo, así como para prevención y atenuación de las complicaciones tardías que son resultado de traumatismos propiamente dichos y de modalidades convencionales que se utilizan para tratamiento de víctimas de traumatismo.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

La invención proporciona el uso de Factor VIIa o un equivalente de Factor VIIa para la fabricación de un medicamento para prevención o atenuación de complicaciones tardías en pacientes de traumatismo. Los pacientes típicos para los cuales se utiliza el medicamento son aquéllos que sufren hemorragias coagulopáticas, incluyendo, sin limitación, pacientes que han sufrido un traumatismo romo o penetrante.

En otra realización, el medicamento se utiliza para reducir la gravedad de las complicaciones tardías. En una realización, las complicaciones tardías incluyen una o más de: fallo orgánico, Embolia Pulmonar (PE), Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (ARDS), Coagulación Intravascular Diseminada (DIC), Infarto Agudo de Miocardio (AMI), Trombosis Cerebral (CT), Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS), Infección, fallo multiorgánico(MOF), Lesión Pulmonar Aguda (ALI), con inclusión de muerte causada por uno o más de estos síndromes.

La invención proporciona también el uso de Factor VIIa o un equivalente de Factor VIIa para la fabricación de un medicamento para prolongar la supervivencia global de un paciente el día 20, preferiblemente el día 30 después del comienzo del tratamiento. En otro aspecto, la invención proporciona el uso de Factor VIIa o un equivalente de Factor VIIa para la fabricación de un medicamento para reducción del número de días de hospitalización de un paciente de traumatismo, que incluye días en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), confinamiento en cama, y/o en un respirador en el periodo desde el comienzo del tratamiento (SOT) hasta el día 20, preferiblemente el día 30 después del comienzo del tratamiento, o para reducción del riesgo de muerte en un paciente de traumatismo. En otro aspecto adicional, la invención proporciona el uso de Factor VIIa o un equivalente de Factor VIIa para la fabricación de un medicamento para mejora de la función pulmonar en un paciente de traumatismo. En una realización, (i) se administra al paciente una cantidad de 200 µg/kg de Factor VIIa o equivalente de Factor VIIa al comienzo del tratamiento; (ii) aproximadamente 1 hora más tarde, se administra al paciente una cantidad de aproximadamente 100 µg/kg de Factor VIIa o equivalente de Factor VIIa; y (iii) aproximadamente 2 horas más tarde, se administra al paciente una cantidad de aproximadamente 100 µg/kg de Factor VIIa o equivalente de Factor VIIa.

La invención proporciona también el uso de Factor VIIa, o un polipéptido de Factor VIIa que exhibe al menos 70% de la actividad biológica específica de FVIIa para la fabricación de un medicamento para prevención o atenuación del fallo multiorgánico(MOF) o Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (ARDS) en pacientes de traumatismo que han recibido transfusiones inferiores a 10 unidades de glóbulos rojos compactados (PRBC), y en donde dichas transfusiones se realizan entre el momento de la lesión traumática del paciente y el momento de administración de Factor VIIa o equivalente de Factor VIIa.

LISTA DE LAS FIGURAS

La Figura 1 muestra la distribución de los requerimientos de RBC dentro del periodo de observación de 48 horas que sigue a la primera dosis del producto de prueba.

La Figura 2 muestra el porcentaje de pacientes vivos a las 48 horas de recepción de > 12 unidades de RBC dentro de las 48 horas de la primera dosis, que es igual a > 20 unidades de RBC con inclusión de las 8 unidades pre-dosificación.

La Figura 3 muestra las curvas de supervivencia para poblaciones con traumatismos romos y penetrantes.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona usos y composiciones que pueden utilizarse ventajosamente para prevención o atenuación de complicaciones tardías que pueden experimentar los pacientes de traumatismo subsiguientemente a su lesión y/o como resultado de intervenciones médicas que pueden utilizarse para tratar sus lesiones. Los métodos se llevan a cabo por administración de Factor VII a o un equivalente de Factor VIIa a un paciente de traumatismo, de una manera que es eficaz para prevenir o atenuar una o más complicaciones tardías del traumatismo. Una manera eficaz para prevención o atenuación de las complicaciones tardías pueden comprender administrar una cantidad predeterminada de Factor VIIa o un equivalente de Factor VIIa, y/o utilizar un régimen de dosificación, formulación, modo de administración, combinación con otros tratamientos particulares, etcétera. La eficacia de los métodos de la invención en la prevención de complicaciones tardías de traumatismo puede evaluarse utilizando uno o más parámetros de complicaciones tardías utilizados convencionalmente (véase más adelante).Complicaciones tardías que pueden ser prevenidas por los métodos de la invención, o cuya gravedad puede atenuarse, incluyen, sin limitación, Embolia Pulmonar (PE), Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (ARDS), Coagulación Intravascular Diseminada (DIC), Infarto Agudo de Miocardio (AMI), Trombosis Cerebral (CT), Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS), infecciones, fallo multiorgánico(MOF), y Lesión Pulmonar Aguda (ALI), con inclusión de muerte causada por uno o más de estos síndromes.

Selección de los pacientes:

Los pacientes que pueden beneficiarse por el uso de los métodos de la presente invención incluyen, sin limitación, pacientes que han sufrido traumatismo romo y/o traumatismo penetrante. El traumatismo romo incluye lesiones romas, tales como, v.g., causadas por accidentes de tráfico o caídas, que podrían dar como resultado una o más de lesiones hepáticas, fracturas múltiples, contusiones cerebrales, así como laceraciones del bazo, los pulmones, o el diafragma. El traumatismo romo va acompañado generalmente por deterioro tisular más extenso en comparación con el traumatismo penetrante y, por consiguiente, más hemorragia de pequeños vasos. El traumatismo penetrante incluye lesiones penetrantes, tales como v.g., las causadas por heridas de disparos o puñaladas, que podrían dar como resultado penetración de la vena cava inferior, deterioro hepático, lesión pulmonar, lesión de la próstata, vejiga urinaria, laceraciones en tórax y hepáticas, y heridas en la pelvis o la caja torácica.

El traumatismo puede causar lesión de, y hemorragia subsiguiente de, vasos tanto mayores como menores. La hemorragia excesiva o masiva en la mayoría de los casos de traumatismo presente una combinación de hemorragia de vasos que precisa tratamiento quirúrgico ("hemorragia quirúrgica") y hemorragia difusa incontrolada de vasos pequeños ("hemorragia coagulopática"). Adicionalmente, los individuos con traumatismo que reciben transfusiones masivas sufren a menudo coagulopatía y continúan sangrando profusamente a pesar de la intervención con procedimientos quirúrgicos, taponamiento, y embolización de vasos mayores.

El término hemorragia se refiere a la extravasación de sangre de cualquier componente del sistema circulatorio y abarca cualquier hemorragia (incluyendo, sin limitación, sangrado excesivo incontrolado, es decir, sangrado hemorrágico) en conexión con traumatismos. En una serie de realizaciones, el sangrado excesivo está causado por lesión roma; en otra, el mismo está causado por lesión penetrante. En una serie de realizaciones, la o las lesiones está/están localizadas en el hígado, bazo, pulmones, diafragma, y/o cabeza, con inclusión del cerebro. En otra serie de realizaciones, la o las lesiones está/están situada(s) en la vena cava inferior, o son daños en el hígado, lesión pulmonar, lesión prostática, vejiga urinaria, laceraciones torácicas y hepáticas, la pelvis o la caja torácica, o en la cabeza, con inclusión del cerebro.

La coagulopatía en los traumatismos es multifactorial, abarcando anormalidades de la coagulación que se asemejan a DIC, causadas por activación sistémica de la coagulación y fibrinólisis; fibrinólisis excesiva, que puede ser evidente en el primer día en algunos individuos traumatizados; y coagulopatía por dilución, que está causada por administración excesiva de fluidos. Algunos fluidos tales como preparaciones de hidroxietil-almidón (HES) pueden poner directamente en compromiso la coagulación. El síndrome de transfusión masiva da como resultado un agotamiento de factores de la coagulación y deterioro de la función de las plaquetas. La hipotermia causa una actividad enzimática más lenta de la cascada de coagulación y plaquetas disfuncionales. Las anormalidades metabólicas, tales como acidosis, ponen también en compromiso la coagulación, especialmente cuando está asociada con hipotermia.

Ejemplos no limitantes de pacientes que precisan tratamiento conforme a la invención incluyen aquéllos que exhiben uno o más de los fenómenos siguientes:

- Anormalidades de la coagulación que se asemejan a DIC, causadas por activación sistémica de coagulación y fibrinólisis
- Fibrinólisis excesiva
- Coagulopatía dilucional causada por tratamiento excesivo con fluidos, que incluyen, sin limitación, un número limitado de plaquetas y/o una función deteriorada de las plaquetas comparados con el recuento de plaquetas y la actividad plaquetaria de la reserva de sangre normal
- Recepción de preparaciones de hidroxietil-almidón (HES)

- Hipotermia, que incluye una temperatura corporal inferior a aproximadamente 37º, tal como, v.g., inferior a aproximadamente 36º, inferior a aproximadamente 35ºC, o inferior a aproximadamente 34ºC
- Al menos una indicación de anormalidades metabólicas, que incluyen, sin limitación, acidosis con un pH sanguíneo inferior a aproximadamente 7,5, tal como, v.g., inferior a aproximadamente 7,4, inferior a aproximadamente 7,3, inferior a aproximadamente 7,2, o inferior a aproximadamente 7,1.

Los usos de la presente invención pueden aplicarse ventajosamente a cualquier paciente que haya sufrido un traumatismo romo y/o penetrante que, si se deja sin tratar, podría dar como resultado una pérdida importante de sangre, tal como, v.g., más del 10% del volumen total de sangre del paciente (la pérdida de más del 40% del volumen de sangre es inmediatamente amenazante para la vida). Un volumen normal de sangre representa aproximadamente 7% del peso corporal ideal de un adulto y aproximadamente 8-9% del peso corporal ideal de un niño.

En una serie de realizaciones, pacientes tratados conforme a la invención son aquéllos que han recibido menos de aproximadamente 10 unidades de sangre entera (WB), glóbulos rojos compactados (pRBC), o plasma reciente congelado (FFP), entre el momento de su lesión traumática y el momento de administración del Factor VIIa o equivalente de Factor VIIa. Una unidad de WB contiene típicamente alrededor de 450 ml de sangre y 63 ml de anticoagulante/conservante convencional (que tiene un hematócrito de 36-44%). Una unidad de pRBC contiene típicamente 200-250 ml de glóbulos rojos, plasma, y anticoagulante/conservante convencional (que tiene un hematócrito de 70-80%). En otras realizaciones, pacientes tratados conforme a la invención han recibido menos de aproximadamente 8 unidades de WB, pRBC, o FFP, tal como, v.g., menos de aproximadamente 5 unidades, o menos de aproximadamente 2 unidades, o no han recibido producto sanguíneo alguno antes de la administración del Factor VIIa o equivalente de Factor VIIa.

Una serie de realizaciones, los pacientes tratados conforme a la invención no sufren trastorno hemorrágico alguno, sea congénito o adquirido, tal como, v.g., Hemofilia A, B, o C.

En diferentes realizaciones de la invención, los pacientes pueden *excluirse* del tratamiento si los mismos han recibido transfusión de 10 unidades o más de pRBC, tal como, v.g., más de 15, 20, 25, ó 30 unidades, o si han sido diagnosticados con un trastorno hemorrágico congénito.

Factor VIIa y equivalentes de Factor VIIa:

En la práctica de la presente invención, puede utilizarse cualquier Factor VIIa o equivalente que sea eficaz en la prevención de complicaciones tardías cuando se administra a un paciente de traumatismo. En algunas realizaciones, el Factor es Factor VIIa humano, como se describe, v.g., en la Patente U.S. No. 4.784.950 (Factor VII tipo salvaje). El término " Factor VII" tiene por objeto abarcar polipéptidos de Factor VII en su forma no escindida (zimógeno), así como aquéllos que han sido procesados proteolíticamente para producir sus formas bioactivas respectivas, que pueden designarse Factor VIIa. Típicamente, el Factor VII se escinde entre los residuos 152 y 153 para producir Factor VIIa.

Equivalentes del Factor VIIa incluyen, sin limitación, polipéptidos del Factor VII que han sido modificados químicamente con relación al Factor VIIa y/o contienen una o más alteraciones de la secuencia de aminoácidos con relación al Factor VIIa humano. Tales equivalentes pueden exhibir propiedades diferentes con relación al Factor VIIa humano, con inclusión de estabilidad, fijación de fosfolípidos, actividad específica alterada, etcétera.

En una serie de realizaciones, un equivalente de Factor VIIa incluye polipéptidos que exhiben al menos aproximadamente 10%, con preferencia al menos aproximadamente 30%, de modo más preferible al menos aproximadamente 50%, y de modo muy preferible al menos aproximadamente 70%, de la actividad biológica específica del Factor VIIa humano. Para los propósitos de la invención, la actividad biológica del Factor VIIa puede cuantificarse por medida de la capacidad de una preparación para promover la coagulación de la sangre utilizando plasma deficiente en Factor VII y tromboplastina, como se describe, v.g., en la Patente U.S. No. 5.997.864. En este ensayo, la actividad biológica se expresa como la reducción en el tiempo de coagulación con relación a una muestra de control y se convierte en "unidades de Factor VII" por comparación con un estándar de suero humano acumulado que contiene 1 unidad/ml de actividad de Factor VII. Alternativamente, la actividad biológica del Factor VIIa puede cuantificarse por (i) medida de la capacidad de Factor VIIa o un equivalente de Factor VIIa para producción de Factor Xa en un sistema que comprende TF embebido en una membrana lipídica y Factor X. (Persson et al., J. Biol. Chem. 272: 19919-19924, 1997); (ii) medida de la hidrólisis del Factor X en un sistema acuoso (véase Ejemplo 5 más adelante); (iii) medida de la fijación física de Factor VIIa o un equivalente de Factor VIIa a TF utilizando un instrumento basado en resonancia de plasmones de superficie (Persson, FEBS Letts. 413: 359-363, 1997) y (iv) medida de la hidrólisis de un sustrato sintético por Factor VIIa y/o un equivalente de Factor VIIa.

Ejemplos de equivalentes de Factor VII incluyen, sin limitación, Factor VII tipo salvaje, L305V-FVII, L305V/M306D/D309S-FVII, L305I-FVII, L305T-FVII, F374P-FVII, V158T/M298Q-FVII, V158D/E296V/M298Q-FVII, K337A-FVII, M298Q-FVII, V158D/M298Q-FVII, L305V/K337A-FVII, V158D/E296V/M298Q/L305V-FVII,

V158D/E296V/M298Q/K337A-FVII, V158D/E296V/M298Q/L305V/K337A-FVII, K157A-FVII, E296V-FVII, E296V/M298Q-FVII, V158D/E296V-FVII, V158D/M298K-FVII, and S336G-FVII, L305V/K337A-FVII, L305V/V158D-FVII, L305V/E296V-FVII, L305V/M298Q-FVII, L305V/V158T-FVII, L305V/K337A/V158T-FVII, L305V/K337A/M298Q-FVII, L305V/K337A/E296V-FVII, L305V/K337A/V158D-FVII, L305V/V158D/M298Q-FVII, L305V/V158D/E296V-FVII, L305V/V158T/M298Q-FVII, L305V/V158T/E296V-FVII, L305V/E296V/M298Q-FVII, L305V/V158D/E296V/M298Q-FVII, L305V/V158T/E296V/M298Q-FVII, L305V/V158T/K337A/M298Q-FVII, L305V/V158T/E296V/K337A-FVII, L305V/V158D/K337A/M298Q-FVII, L305V/V158D/E296V/K337A-FVII, L305V/V158D/E296V/M298Q/K337A-FVII, L305V/V158T/E296V/M298Q/K337A-FVII, S314E/K316H-FVII, S314E/K316Q-FVII, S314E/L305V-FVII, S314E/K337A-FVII, S314E/V158D-FVII, S314E/E296V-FVII, S314E/M298Q-FVII, S314E/V158T-FVII, K316H/L305V-FVII, K316H/K337A-FVII, K316H/V158D-FVII, K316H/E296V-FVII, K316H/M298Q-FVII, K316H/V158T-FVII, K316Q/L305V-FVII, K316Q/K337A-FVII, K316Q/V158D-FVII, K316Q/E296V-FVII, K316Q/M298Q-FVII, K316Q/V158T-FVII, S314E/L305V/K337A-FVII, S314E/L305V/V158D-FVII, S314E/L305V/E296V-FVII, S314E/L305V/M298Q-FVII, S314E/L305V/V158T-FVII, S314E/L305V/K337A/V158T-FVII, S314E/L305V/K337A/M298Q-FVII, S314E/L305V/K337A/E296V-FVII, S314E/L305V/K337A/V158D-FVII, S314E/L305V/V158D/M298Q-FVII, S314E/L305V/V158D/E296V-FVII, S314E/L305V/V158T/M298Q-FVII, S314E/L305V/V158T/E296V-FVII, S314E/L305V/E296V/M298Q-FVII, S314E/L305V/V158D/E296V/M298Q-FVII, S314E/L305V/V158T/E296V/M298Q-FVII, S314E/L305V/V158T/K337A/M298Q-FVII, S314E/L305V/V158T/E296V/K337A-FVII, S314E/L305V/V158D/K337A/M298Q-FVII, S314E/L305V/V158D/E296V/K337A-FVII, S314E/L305V/V158D/E296V/M298Q/K337A-FVII, S314E/L305V/V158T/E296V/M298Q/K337A-FVII, K316H/L305V/K337A-FVII, K316H/L305V/V158D-FVII, K316H/L305V/E296V-FVII, K316H/L305V/M298Q-FVII, K316H/L305V/V158T-FVII, K316H/L305V/K337A/V158T-FVII, K316H/L305V/K337A/M298Q-FVII, K316H/L305V/K337A/E296V-FVII, K316H/L305V/K337A/V158D-FVII, K316H/L305V/V158D/M298Q-FVII, K316H/L305V/V158D/E296V-FVII, K316H/L305V/V158T/M298Q-FVII, K316H/L305V/V158T/E296V-FVII, K316H/L305V/E296V/M298Q-FVII, K316H/L305V/V158D/E296V/M298Q-FVII, K316H/L305V/V158T/E296V/M298Q-FVII, K316H/L305V/V158T/K337A/M298Q-FVII, K316H/L305V/V158T/E296V/K337A-FVII, K316H/L305V/V158D/K337A/M298Q-FVII, K316H/L305V/V158D/E296V/K337A-FVII, K316H/L305V/V158D/E296V/M298Q/K337A-FVII, K316H/L305V/V158T/E296V/M298Q/K337A-FVII, K316Q/L305V/K337A-FVII, K316Q/L305V/V158D-FVII, K316Q/L305V/E296V-FVII, K316Q/L305V/M298Q-FVII, K316Q/L305V/V158T-FVII, K316Q/L305V/K337A/V158T-FVII, K316Q/L305V/K337A/M298Q-FVII, K316Q/L305V/K337A/E296V-FVII, K316Q/L305V/K337A/V158D-FVII, K316Q/L305V/V158D/M298Q-FVII, K316Q/L305V/V158D/E296V-FVII, K316Q/L305V/V158T/M298Q-FVII, K316Q/L305V/V158T/E296V-FVII, K316Q/L305V/E296V/M298Q-FVII, K316Q/L305V/V158D/E296V/M298Q-FVII, K316Q/L305V/V158T/E296V/M298Q-FVII, K316Q/L305V/V158T/K337A/M298Q-FVII, K316Q/L305V/V158T/E296V/K337A-FVII, K316Q/L305V/V158D/K337A/M298Q-FVII, K316Q/L305V/V158D/E296V/K337A-FVII, K316Q/L305V/V158D/E296V/M298Q/K337A-FVII, y K316Q/L305V/V158T/E296V/M298Q/K337A-FVII. En algunas realizaciones, el equivalente de Factor VII es V158D/E296V/M298Q-FVII.

Preparaciones y formulaciones:

La presente invención abarca la administración terapéutica de Factor VIIa o equivalentes de Factor VIIa, que se consigue utilizando formulaciones que comprenden preparaciones de Factor VIIa. Como se utiliza en esta memoria, una "preparación de Factor VII" se refiere a una pluralidad de polipéptidos de Factor VIIa o polipéptidos equivalentes a Factor VIIa, que incluye variantes y formas químicamente modificadas, que se han separado de la célula en la cual se habían sintetizado, tanto si se trata de una célula originaria o una célula recombinante que ha sido programada para sintetizar Factor VIIa o un equivalente de Factor VIIa.

La separación de polipéptidos de su célula originaria puede realizarse por cualquier método conocido en la técnica, incluyendo, sin limitación, retirada del medio de cultivo de células que contiene el producto deseado a partir de un cultivo de células adherentes; centrifugación o filtración para retirar las células no adherentes; etcétera.

Opcionalmente, los polipéptidos de Factor VII pueden purificarse después. La purificación puede realizarse utilizando cualquier método conocido en la técnica, incluyendo, sin limitación, cromatografía de afinidad, tal como, v.g., en una columna de anticuerpos anti-Factor VII (véase, v.g., Wakabayashi et al., J. Biol. Chem. 261:11097, 1986; y Thim et al., Biochem. 27:7785, 1988); cromatografía de interacción hidrófoba; cromatografía de intercambio iónico; cromatografía de exclusión de tamaños; procedimientos electroforéticos (v.g., enfoque isoeléctrico preparativo (IEF), solubilidad diferencial (v.g. precipitación con sulfato de amonio), o extracción y análogos. Véase, generalmente, Scopes, Protein Purification, Springer-Verlag, Nueva York, 1982; y Protein Purification, J.-C. Janson y Lars Ryden, editores, VCH Publishers, Nueva York, 1989. Después de la purificación, la preparación contiene con preferencia menos de aproximadamente 10% en peso, con más preferencia menos de aproximadamente 5%, y muy preferiblemente menos de aproximadamente 1%, de proteínas distintas de Factor VII derivadas de la célula hospedadora.

El Factor VII y los polipéptidos afines al Factor VII pueden activarse por escisión proteolítica, utilizando Factor XIIa u otras proteasas que tienen especificidad afín a tripsina, tales como, v.g., Factor IXa, calicreína, Factor Xa, y

trombina. Véase, v.g., Osterud et al., Biochem. 11:2853 (1972); Thomas, Patente U.S. No. 4,456,591; y Hedner et al., J. Clin. Invest. 71:1836 (1983). Alternativamente, el Factor VII puede activarse haciéndolo pasar a través de una columna cromatográfica de intercambio iónico, tal como Mono Q® (Pharmacia) o análoga. El Factor VII activado resultante puede formularse y administrarse luego como se describe más adelante.

Las composiciones o formulaciones farmacéuticas para uso en la presente invención comprenden una preparación de Factor VIIa en combinación con, preferiblemente disuelta en, un portador farmacéuticamente aceptable, preferiblemente un portador o diluyente acuoso. Puede utilizarse una diversidad de portadores acuosos, tales como agua, agua tamponada, solución salina al 0,4%, glicina al 0,3% y análogas. Las preparaciones de la invención pueden formularse también en preparaciones de liposomas para suministro o direccionamiento a los sitios de lesión. Preparaciones de liposomas se describen generalmente en, v.g., las Patentes U.S. Núms. 4.837.028, 4.501.728, y 4.975.282. Las composiciones pueden esterilizarse por técnicas convencionales de esterilización bien conocidas. Las soluciones acuosas resultantes pueden envasarse para uso o filtrarse en condiciones asépticas y liofilizarse, combinándose la preparación liofilizada con una solución acuosa estéril antes de la administración.

Las composiciones pueden contener sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables o adyuvantes, que incluyen, sin limitación, agentes de ajuste y tamponamiento del pH y/o agentes de ajuste de la tonicidad, tales como, por ejemplo, acetato de sodio, lactato de sodio, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio, etc.

Régimen de tratamiento:

En la práctica de la presente invención, el Factor VIIa o el equivalente de Factor VIIa pueden administrarse a un paciente como una sola dosis que comprende una cantidad monodosis eficaz para prevención o tratamiento de complicaciones tardías, o en una serie escalonada de dosis que comprenden juntas una cantidad eficaz para prevención o tratamiento de complicaciones tardías. Una cantidad eficaz de Factor VIIa o el equivalente de Factor VIIa (véase más adelante) se refiere a la cantidad de Factor VIIa o equivalente que, cuando se administra en una sola dosis o en el agregado de dosis múltiples, o como parte de cualquier otro tipo de régimen de tratamiento definido, produce una mejora estadística medible en el resultado, como se evidencia por al menos un parámetro clínico asociado con las complicaciones tardías del traumatismo (véase más adelante). Cuando se administran equivalentes de Factor VIIa, puede determinarse una cantidad eficaz por comparación de la actividad coagulante del equivalente del Factor VIIa con la de Factor VIIa y ajuste de la cantidad a administrar proporcionalmente a la dosis efectiva del Factor VIIa predeterminada.

La administración de Factor VIIa o un equivalente de Factor VIIa conforme a la presente invención se inicia con preferencia dentro de aproximadamente 6 horas después del acaecimiento de la lesión traumática, tal como, v.g., dentro de aproximadamente 4 horas, dentro de aproximadamente 2 horas, o dentro de aproximadamente 1 hora.

La administración de una sola dosis se refiere a la administración de una dosis entera de Factor VIIa o el equivalente de Factor VIIa como bolus a lo largo de un periodo menor que aproximadamente 5 minutos. En algunas realizaciones, la administración tiene lugar a lo largo de un periodo menor que aproximadamente 2,5 minutos, y, en algunas, a lo largo de menos de aproximadamente 1 minuto. Típicamente, una cantidad monodosis eficaz comprende al menos aproximadamente 40 µg/kg de Factor VIIa humano o una actividad correspondiente de un equivalente de Factor VIIa, tal como, al menos aproximadamente 50 µg/kg, 75 µg/kg, o 90 µg/kg, o al menos 150 µg/kg de Factor VIIa.

En algunas realizaciones, después de la administración de una dosis simple de Factor VIIa o un equivalente de Factor VIIa conforme a la invención, el paciente no recibe cantidad alguna de Factor VIIa o equivalente de Factor VIIa durante un intervalo de al menos aproximadamente 15 minutos. En algunas realizaciones, el intervalo post-administración es al menos aproximadamente 30 minutos, tal como al menos aproximadamente 45 minutos, al menos aproximadamente 1 hora, al menos aproximadamente 1,5 horas, o al menos aproximadamente 2 horas.

En otras realizaciones, el paciente recibe Factor VIIa o equivalente de Factor VIIa conforme al régimen siguiente: (i) el paciente recibe una primera cantidad de Factor VIIa o equivalente de Factor VIIa que comprende al menos aproximadamente 40 µg/kg; (ii) después de un periodo de al menos aproximadamente 30 minutos, se administra una segunda cantidad de Factor VIIa o equivalente de Factor VIIa, comprendiendo la cantidad al menos aproximadamente 40 µg/kg; y (iii) después de un periodo de al menos aproximadamente 30 minutos desde la administración de la segunda dosis, se administra una tercera cantidad de Factor VIIa o equivalente de Factor VIIa, comprendiendo la cantidad al menos aproximadamente 40 µg/kg. Después de un periodo de al menos aproximadamente 30 minutos después de la administración de la tercera cantidad, el paciente puede recibir una cantidad ulterior (cuarta) de Factor VIIa o equivalente de Factor VIIa que comprende al menos aproximadamente 40 µg/kg.

En otras realizaciones, la primera cantidad de Factor VIIa o equivalente de Factor VIIa comprende al menos aproximadamente 100 µg/kg, tal como al menos aproximadamente 150 µg/kg o al menos aproximadamente 200 µg/kg; en otras realizaciones, la segunda cantidad de Factor VIIa o equivalente de Factor VIIa comprende al menos

aproximadamente 75 µg/kg, tal como al menos aproximadamente 90 µg/kg ; en otras realizaciones, la cantidad tercera (y opcionalmente la cuarta) cantidad de Factor VIIa o equivalente de Factor VIIa comprende al menos aproximadamente 75 µg/kg, tal como al menos aproximadamente 90 µg/kg.

En una realización, la primera dosis comprende aproximadamente 200 µg/kg, la segunda dosis aproximadamente 100 µg/kg, y la tercera (y opcionalmente la cuarta) dosis aproximadamente 100 µg/kg.

En otras realizaciones, el paciente recibe la segunda cantidad de Factor VIIa o equivalente de Factor VIIa después de un periodo de al menos aproximadamente 45 minutos desde la primera administración, tal como al menos aproximadamente 1 hora, al menos aproximadamente 1,5 horas, al menos aproximadamente 2 horas, al menos aproximadamente 2,5 horas, o al menos aproximadamente 3 horas.

En otras realizaciones, este paciente que tiene la tercera (y opcionalmente la cuarta) cantidad de Factor VIIa o equivalente de Factor VIIa después de un periodo de al menos aproximadamente 45 minutos de la administración previa, tal como al menos aproximadamente 1 hora, al menos aproximadamente 1,5 horas, al menos aproximadamente 2 horas, al menos aproximadamente 2,5 horas, o al menos aproximadamente 3 horas.

En una realización, el paciente recibe una primera dosis que comprende aproximadamente 200 µg/kg; después de un periodo de aproximadamente 1 hora, el paciente recibe una segunda dosis que comprende aproximadamente 100 µg/kg, y después de un periodo de aproximadamente 3 horas desde la primera dosis, el paciente recibe una tercera dosis que comprende aproximadamente 100 µg/kg.

La tabla siguiente ilustra diferentes realizaciones no limitantes de la invención:

Tiempo después de la lesión	1ª Dosis	Tiempo hasta la 2ª dosis	2ª Dosis (opcional)	Tiempo hasta la 3ª dosis	3ª Dosis (opcional)	Dosis Adicionales
0 - ≤1h	>40 mcg/kg	0-1h	>40mcg/kg	0-1h	>40mcg/kg	En caso necesario
		1-2h		1-2h		
		≥3 h		≥3 h		
	100 mcg/kg	0-1h	50-100 mcg/kg	0-1h	50-100 mcg/kg	
		1-2h		1-2h		
		≥3 h		≥3 h		
	≥150 mcg/kg	0-1h	50-100 mcg/kg	0-1h	50-100 mcg/kg	
		1-2h		1-2h		
		≥3 h		≥3 h		
> 1 - ≤3h	>40 mcg/kg	0-1h	>40mcg/kg	0-1h	>40mcg/kg	En caso necesario
		1-2h		1-2h		
		≥3 h		≥3 h		
	100 mcg/kg	0-1h	50-100 mcg/kg	0-1h	50-100 mcg/kg	
		1-2h		1-2h		
		≥3 h		≥3 h		
	≥150 mcg/kg	0-1h	50-100 mcg/kg	0-1h	50-100 mcg/kg	
		1-2h		1-2h		
		≥3 h		≥3 h		-
> 3 - > 6h	>50mcg/kg	0-1h	>50mcg/kg	0-1h	>50mcg/kg	En caso necesario
		1-2h		1-2h		
		≥3 h		≥3 h		

Tiempo después de la lesión	1ª Dosis	Tiempo hasta la 2ª dosis	2ª Dosis (opcional)	Tiempo hasta la 3ª dosis	3ª Dosis (opcional)	Dosis Adicionales
	100 mcg/kg	0-1h	50-100 mcg/kg	0-1h	50-100 mcg/kg	
		1-2h		1-2h		
		≥3 h		≥3 h		
	≥150 mcg/kg	0-1h	50-100 mcg/kg	0-1h	50-100 mcg/kg	
		1-2h		1-2h		
		≥3 h		≥3 h		
>6 - < 12h	>50mcg/kg	0-1h	>50mcg/kg	0-1h	>50mcg/kg	en caso necesario
		1-2h		1-2h		
		≥3 h		≥3 h		-
	100 mcg/kg	0-1h	50-100 mcg/kg	0-1h	50-100 mcg/kg	
		1-2h		1-2h		
		≥3 h		≥3 h		
	≥150 mcg/kg	0-1h	50-100 mcg/kg	0-1h	50-100 mcg/kg	
		1-2h		1-2h		
		≥3 h		≥3 h		
>12 h	>50mcg/kg	0-1h	>50mcg/kg	0-1h	>50mcg/kg	en caso necesario
		1-2h		1-2h		
		≥3 h		≥3 h		
	100 mcg/kg	0-1h	50-100 mcg/kg	0-1h	50-100 mcg/kg	
		1-2h		1-2h		
		≥3 h		≥3 h		
	≥150 mcg/kg	0-1h	50-100 mcg/kg	0-1h	50-100 mcg/kg	
		1-2h		1-2h		
		≥3 h		≥3 h		

Se comprenderá que la cantidad eficaz de Factor VIIa o equivalente de Factor VIIa, así como el régimen global de dosificación, pueden variar conforme al estado hemostásico del paciente, que, a su vez, puede reflejarse en uno o más parámetros clínicos, incluyendo, v.g., niveles relativos de factores de la coagulación circulantes; cantidad de sangre perdida; tasa de sangrado; hematócrito, y análogos. Se comprenderá además que la cantidad eficaz puede ser determinada por quienes poseen una experiencia ordinaria en la técnica por experimentación de rutina, por construcción de una matriz de valores y testado de puntos diferentes en la matriz.

Por ejemplo, en una serie de realizaciones, la invención abarca (i) administrar una primera dosis de Factor VIIa o un equivalente de Factor VIIa; (ii) evaluar el estado de coagulación del paciente después de un tiempo predeterminado; y (iii) basándose en la evaluación, administrar una dosis adicional de Factor VIIa o equivalente de Factor VIIa en caso necesario. Los pasos (ii) y (iii) pueden repetirse hasta que se consigue una hemostasis satisfactoria.

Conforme a la invención, el Factor VIIa o un equivalente de Factor VIIa puede administrarse por cualquier ruta eficaz, incluyendo, sin limitación, las rutas de administración intravenosa, intramuscular, subcutánea, mucosal, y pulmonar. Preferiblemente, la administración es por ruta intravenosa.

Tratamientos de combinación:

La presente invención abarca la administración combinada de un agente adicional en concierto con el Factor VIIa o un equivalente de Factor VIIa. En algunas realizaciones, el agente adicional comprende un coagulante, que incluye, sin limitación, un factor de coagulación tal como, v.g., Factor VIII, Factor IX, Factor V, Factor XI, o Factor XIII; o un inhibidor del sistema fibrinolítico, tal como, v.g., PAI-1, aprotinina, ácido ε-aminocaproico o ácido tranexámico.

Se comprenderá que, en realizaciones que comprenden la administración de combinaciones del Factor VIIa con otros agentes, la dosificación de Factor VIIa o equivalente de Factor VIIa puede comprender a su vez una cantidad eficaz y el o los agentes adicionales pueden aumentar adicionalmente el beneficio terapéutico para el paciente. Alternativamente, la combinación de Factor VIIa o equivalente y el segundo agente pueden comprender juntas una cantidad eficaz para prevención de complicaciones tardías asociadas con traumatismo. Se comprenderá también que las cantidades eficaces pueden definirse en el contexto de regímenes de tratamiento particulares, que incluyen, v.g., la temporización y el número de administraciones, modos de administración, formulaciones, etc.

Resultados del tratamiento:

La presente invención proporciona usos y composiciones para prevención y/o atenuación de una o más complicaciones tardías de traumatismo. Complicaciones tardías incluyen, sin limitación, Embolia Pulmonar (PE), Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (ARDS), Coagulación Intravascular Diseminada (DIC), Infarto Agudo de Miocardio (AMI), Trombosis Cerebral (CT), Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS), infecciones, fallo multiorgánico(MOF), y Lesión Pulmonar Aguda (ALI), con inclusión de muerte causada por uno o más de estos síndromes.

En la práctica de la presente invención, las complicaciones tardías pueden evaluarse utilizando métodos convencionales, tales como, v.g., los Registros descritos en las Tablas 1 a 5 de esta memoria. Las evaluaciones pueden realizarse al menos aproximadamente 20 días después del comienzo del tratamiento conforme a la invención, tales como, v.g., al menos aproximadamente 30 días, al menos aproximadamente 35 días, o al menos aproximadamente 40 días desde el comienzo del tratamiento.

El deterioro orgánico o fallo orgánico abarca, sin limitación, deterioro de la estructura y/o deterioro del funcionamiento del órgano en riñón, pulmón, cápsula suprarrenal, hígado, intestino, sistema cardiovascular, y/o sistema hemostásico. Ejemplos de deterioro orgánico incluyen pero sin carácter limitante, deterioro morfológico/estructural y/o deterioro del funcionamiento del órgano tal como, por ejemplo, acumulación de proteínas (por ejemplo surfactante) o fluidos debido a deterioro del aclaramiento pulmonar o deterioro de los mecanismos de cambio pulmonar o deterioro de la membrana alveolo-capilar. Los términos "lesión orgánica", "deterioro orgánico", y "fallo orgánico" pueden utilizarse intercambiablemente. Normalmente, el deterioro orgánico da como resultado fallo orgánico. Por fallo orgánico se entiende una disminución en la función orgánica comparada con el funcionamiento medio normal de un órgano correspondiente en una persona sana normal. El fallo orgánico puede ser una disminución menor en la función (v.g., 80-90% de la normal) o puede ser una disminución muy importante en la función (v.g., 10-20% de la normal); la disminución puede ser también un fallo total de la función del órgano. El fallo orgánico incluye, sin limitación, funcionamiento biológico reducido (v.g. producción de orina), v.g., debido a necrosis tisular, pérdida de glomérulos (riñón), deposición de fibrina, hemorragia, edema, o inflamación. El deterioro orgánico incluye, sin limitación, necrosis tisular, pérdida de glomérulos (riñón), deposición de fibrina, hemorragia, edema, o inflamación.

El deterioro pulmonar abarca, pero sin carácter limitante, deterioro morfológico/estructural y/o deterioro del funcionamiento del pulmón tal como, por ejemplo, acumulación de proteínas (por ejemplo surfactante) o fluidos debida a deterioro del aclaramiento pulmonar o deterioro de los mecanismos de intercambio pulmonares o deterioro de la membrana alveolo-capilar. Los términos "lesión pulmonar", "deterioro pulmonar" e "insuficiencia pulmonar" pueden utilizarse intercambiablemente.

Los métodos para ensayo de la función y eficiencia orgánica, y los parámetros bioquímicos o clínicos adecuados para dichos ensayos, son bien conocidos por un clínico experto.

Tales marcadores, o parámetros bioquímicos de la función de los órganos son, por ejemplo:

Respiración:	Ratio PaO2/FiO2
Coagulación:	Plaquetas
Hígado:	Bilirrubina
Cardiovascular:	Presión sanguínea y necesidad de tratamiento con vasopresores
Renal:	Creatinina y producción de orina

Otras evaluaciones clínicas comprenden días exentos de respirador, días exentos de fallo orgánico, días exentos de tratamiento con vasopresores, registro SOFA y evaluación del Registro de Lesión Pulmonar, así como signos vitales.

Los métodos para ensayo de coagulopatía o inflamación son también bien conocidos por un clínico experto. Tales marcadores del estado de la coagulación o estado de inflamación son, por ejemplo, PTT, agotamiento de fibrinógeno, elevación en complejos TAT, actividad de ATIII, IL-6, IL-8, o TNFR-1.

El deterioro orgánico crónico abarca, pero sin carácter limitante, el deterioro a largo plazo que puede ser resultado de ARDS. Este deterioro residual, en particular de la mecánica pulmonar, puede incluir, sin restricción, restricción suave, obstrucción, deterioro de la capacidad de difusión para monóxido de carbono, o anormalidades del intercambio de gases con el ejercicio, alveolitis fibrosante con hipoxemia persistente, espacio muerto alveolar incrementado, y una disminución ulterior en la adaptabilidad alveolar o pulmonar. La hipertensión pulmonar, debida a obliteración del lecho pulmonar-capilar, puede ser grave y conducir a fallo del ventrículo derecho.

En el contexto presente, la prevención incluye, sin limitación, la atenuación, eliminación, minimización, alivio o mejora de uno o más síntomas o condiciones asociados con complicaciones tardías asociadas con traumatismo, que incluyen, pero sin carácter limitante, la prevención del deterioro ulterior a y/o insuficiencia de órganos ya sometidos a cierto grado de insuficiencia y/o deterioro orgánico, así como la prevención del deterioro y/o insuficiencia de órganos ulteriores no sometidos todavía a insuficiencia y/o deterioro orgánico. Ejemplos de tales síntomas o condiciones incluyen, pero sin carácter limitante, deterioro morfológico/estructural y/o deterioro del funcionamiento de órganos tales como, pero sin carácter limitante, pulmón, riñón, cápsula suprarrenal, hígado, intestino, sistema cardiovascular, y/o sistema hemostásico. Ejemplos de tales síntomas o condiciones incluyen, pero sin carácter limitante, deterioro morfológico/estructural y/o deterioro del funcionamiento de los órganos tal como, por ejemplo, acumulación de proteínas (por ejemplo surfactante) o fluidos debida a empeoramiento del aclaramiento pulmonar o deterioro de los mecanismos de intercambio pulmonares o deterioro de la membrana alveolo-capilar, producción disminuida de orina (riñón), necrosis tisular, pérdida de glomérulos (riñón), deposición de fibrina, hemorragia, edema, o inflamación.

La atenuación del fallo o deterioro orgánico abarca cualquier mejora en la función de un órgano tal como se mide por al menos uno de los marcadores bien conocidos de función de dichos órganos (véanse Tablas 1 a 4) comparada con el o los valores correspondientes encontrados en pacientes de traumatismo que no están siendo tratados conforme a la presente invención.

La prevención incluye también prevención del desarrollo de Lesión Pulmonar Aguda (ALI) en ARDS. La ALI se define por los criterios siguientes (Bernard et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med. 149: 818-24, 1994): comienzo agudo, infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax; presión en cuña de la arteria pulmonar de ≤ 18 mmHg o ausencia de evidencia clínica de hipertensión auricular izquierda; y PaO_2:FiO_2 ≤ 300. El ARDS se define por los criterios siguientes (Bernard et al., Am.J.Respir.Crit.Care Med 149: 818-24, 1994): comienzo agudo, infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax; presión en cuña de la arteria pulmonar de ≤ 18 mmHg o ausencia de evidencia clínica de hipertensión auricular izquierda; y PaO_2:FiO_2 ≤ 200. (PaO_2 denota presión parcial de oxígeno arterial, y FiO_2 fracción de oxígeno inspirado).

Medida de las Complicaciones Tardías:

Los siguientes son ejemplos no limitantes de métodos para evaluación de la incidencia y gravedad de complicación es tardías de un traumatismo.

1. El Registro de Coma de Glasgow se determina como sigue

Escala de Coma de Glasgow		
Apertura de los Ojos (E)	**Respuesta Verbal (V)**	**Respuesta Motora (M)**
4=Espontánea 3=A la voz 2=Al dolor 1=Ninguna	5=Conversación normal 4=Conversación desorientada 3=Palabras, pero no coherentes 2=Ausencia de palabras, sólo sonidos 1=Ninguna	6=Normal 5=Se localiza al dolor 4=Se retira al dolor 3=Postura descorticada 2=Descerebrada 1=Ninguna
		Total = E+V+M
Normal = 15 Vegetativa= 0		

2. El registro de fallo multiorgánico(MOF) se determina como sigue:

Registro de Fallo Multiorgánico

Fallo Multiorgánico		Un registro MOF de 4 o más		
	Grado 0	Disfunción de Grado 1	Disfunción de Grado 2	Disfunción de Grado 3
Pulmonar[a]	Normal	Registro ARDS >5	Registro ADRS >9	Registro ARDS >13
Renal	Normal	Creatinina > 1,8 mg/dL	Creatinina > 2,5 mg/dL	Creatinina > 5 mg/dL
Hepático[b]	Normal	Bilirrubina > 2 mg/dL	Bilirrubina > 4 mg/dL	Bilirrubina > 8 mg/dL
Cardiaco[c]	Normal	Inotropos mínimos	Inotropos moderados	Inotropos altos
[a]Registro ARDS =A+B+C+D+E, PCWP ≤ 18 cm H_2O, o situación clínica en la que no se prevé PCWP.				
[b]Exclusión de la obstrucción biliar y resolución del hematoma.				
[c]Índice cardiaco < 3,0 L/min/m^2 que requiere soporte inotrópico. Dosis mínima, dopamina o dobutamina < 5 µg/kg/min; dosis moderada, dopamina o dobutamina 5-15 µg/kg/min; dosis alta, mayor que las dosis moderadas de los agentes anteriores. Sano = 0 y Grave = 15%				

3. El registro ARDS se determina como sigue:

Registro ARDS	
A. Hallazgos pulmonares por radiografía ordinaria de tórax 0=Normal 1=Opacidades difusas con marcas intersticiales moderadas 3=Consolidación difusa moderada del espacio aéreo 4= Consolidación difusa severa del espacio aéreo	D. Presión positiva y espiratoria (cm H_2O) 0=<6 1=6-9 2=30-39 3=14-17 4=>17
B. Hipoxemia - PaO_2/FiO_2 (mmHg) 0=Normal 1=175-250 2=125-174 3=80-124 4=<80	E. Adaptabilidad estática (mL/cmH_2O) 0=>50 1=40-50 2=30-39 3=20-29 4=<20
C. Respiración mínima (L/min) 0=<11 1=<11-13 2=<14-16 3=<17-20 4=>20	
Normal =0 Severa= 20	

4. El Registro SIRS se determina como sigue:

Registro del síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica

Se calcula un registro SIRS (1 a 4) para cada individuo.
Un punto para cada componente presente: • fiebre o hipotermia • taquipnea • taquicardia

• leucocitosis
Existe SIRS cuando se cumplen dos o más de los criterios siguientes: • temperatura mayor que 38°C o menor que 36°C
Se calcula un registro SIRS (1 a 4) para cada individuo. • frecuencia cardiaca mayor que 90 latidos por minuto • recuento de glóbulos blancos mayor que 12.000/mm^3 o menor que 4.000/mm^3 o presencia de bandas de 10%
Normal = 0 Grave = 4

5. DIC se mide como sigue:

DIC

Término:	Definición:
Coagulación Intravascular Diseminada	Historia clínica de: un estímulo intenso de formación de coágulo y choque (infección, traumatismo, deterioro tisular, cirugía) seguido por hemorragia. Tests de sangre: fibrinógeno ≤ 150 mg/dL Recuento de plaquetas < 150.000/mm^3 o disminución de: 100000/mm^3 desde el dímero D de la última válvula > 500 µg/L

En una serie de realizaciones, la práctica de la presente invención conduce a uno o más de los resultados clínicos siguientes:

- Un Registro de Coma de Glasgow mayor que aproximadamente 9 cuando se mide 20 días después del comienzo del tratamiento;
- Un Registro de Coma de Glasgow mayor que aproximadamente 11 cuando se mide 30 días después del tratamiento;
- Un Registro de Coma de Glasgow mayor que aproximadamente 13 cuando se mide 40 días después del comienzo del tratamiento;
- Un Registro MOF menor que aproximadamente 4 cuando se mide 20 días después del comienzo del tratamiento;
- Un Registro MOF menor que aproximadamente 3 cuando se mide 30 días después del comienzo del tratamiento;
- Un Registro MOF menor que aproximadamente 2 cuando se mide 40 días después del comienzo del tratamiento;
- Un Registro ARDS menor que aproximadamente 8 cuando se mide 20 días después del comienzo del tratamiento;
- Un Registro ARDS menor que aproximadamente 6 cuando se mide 30 días después del comienzo del tratamiento;
- Un Registro ARDS menor que aproximadamente 4 cuando se mide 40 días después del comienzo del tratamiento;
- Un Registro SIRS menor que aproximadamente 3 cuando se mide 20 días después del comienzo del tratamiento;
- Un Registro SIRS menor que aproximadamente 2 cuando se mide 30 días después del comienzo del tratamiento;
- Un Registro SIRS menor que aproximadamente 1 cuando se mide 40 días después del comienzo del tratamiento:
- Cualquier combinación de cualquiera de los Registros de Coma de Glasgow, Registros MOF, Registros ARDS y/o Registros SIR.

Otros índices de tratamiento:

La eficacia de los métodos de la presente invención puede evaluarse también utilizando otros parámetros clínicos, que incluyen, sin limitación, reducción en uno cualquiera o más de los parámetros siguientes con relación a un paciente similar al que no se ha administrado Factor VIIa o un equivalente de Factor VIIa conforme a la invención: una reducción en las unidades de sangre, plasma, glóbulos rojos, glóbulos rojos compactados, o productos de reemplazo de volumen que precisan ser administrados; una disminución en el número de días de hospitalización después de sufrir un traumatismo, con inclusión de una disminución en el número de días que un paciente puede permanecer en una unidad de cuidados intensivos (UCI) y una disminución en el número de días en los cuales se requieren ciertas intervenciones (tales como, v.g., un respirador). Ejemplos no limitantes de resultados incluyen: (i) una reducción en las unidades de sangre, plasma, glóbulos rojos, glóbulos rojos compactados, o productos de reemplazo de volumen que precisan ser administrados en al menos aproximadamente 2 unidades, 4 unidades, o 6 unidades; (ii) una disminución en los días de UCI de 1 día, 2 días, o 4 días; (iii) una reducción en el número de días

en un respirador de 1 día, 2 días, o 4 días; (iv) una reducción en los días totales de hospitalización de 2 días, 4 días u 8 días.
Los ejemplos siguientes tienen por objeto ser ilustraciones no limitantes de la presente invención.

Ejemplo 1: Administración de Factor VIIa a víctimas de traumatismo

Se realizó el estudio siguiente a fin de evaluar la eficacia y seguridad de Factor VII de coagulación recombinante activado (rFVIIa, NovoSeven®) como terapia adjunta para control de hemorragias en traumatismo graves.

Métodos

Una prueba multicentro, aleatorizada, y de tipo doble ciego comparada de rFVIIa con placebo. El producto de estudio se administró como 3 inyecciones i.v. (200, 100 y 10 µg/kg en el tiempo 0, 1 y 3 horas después de la transfusión de 8 unidades de glóbulos rojos (RBC). Los pacientes se monitorizaron durante 48 horas después de su dosificación con seguimiento durante 30 días. El tratamiento estándar en el hospital local se aplicó a todo lo largo del ensayo. Los grupos romos y penetrantes se analizaron por separado.

Resultados

Se analizaron en total 143 pacientes con traumatismo romo y 134 pacientes con traumatismo penetrante. En los pacientes con traumatismo romo (Registro de Gravedad de Lesión medio ± SD: 33 ± 13), había cierta tendencia a la transfusión de RBC disminuida en el transcurso dentro de las 48 horas desde la dosificación (objetivo primario) en el grupo de rFVIIa frente a placebo cuando se ajustó para pacientes que fallecieron dentro de las 48 h (p = 0,07). Con exclusión de los pacientes fallecidos, la reducción en RBC era significativa (p = 0,02). En particular, menos pacientes en el grupo de rFVIIa recibieron transfusión masiva (> 20 unidades RBC). Se observaron menos pacientes con complicaciones críticas predefinidas con FVIIa en el caso de los traumatismos romos (Tabla). Para los pacientes con traumatismo penetrante, los resultados de transfusión eran similares pero no significativos estadísticamente. El número de eventos tromboembólicos era similar entre los grupos de tratamiento.

Conclusiones

rFVIIa exhibía un perfil de seguridad satisfactorio en esta población de traumatismo de alto riesgo. Los requerimientos RBC se reducían significativamente con rFVIIa en los casos de traumatismo romo. Las tendencias a complicaciones reducidas garantizan la investigación ulterior.

Tabla: Pacientes con eventos críticos dentro de 30 días (grupo romo)

	Placebo (N=74)	**rFVIIa (N=69)**
Fallo Multiorgánico	7 (9%)	3 (4%)
Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda	12 (16%)	3 (4%)
Muerte	22 (30%)	17 (25%)
Tiempo fuera de la UCI	Media 10,5 d	Media 12,6 d
Tiempo sin respirador	Media 13,7 d	Media 15,4 d

Los resultados de los traumatismos romos indican que los pacientes tratados con NovoSeven® sufren menos complicaciones y exigen menos tiempo en las unidades de cuidados intensivos que los pacientes que reciben tratamiento convencional, y también que la mortalidad global era menor en el grupo tratado con NovoSeven®.

Ejemplo 2: Eficacia del Factor VIIa administrado en conjunción con terapia estándar en el tratamiento de los traumatismos

DISEÑO DE LA PRUEBA

Se condujo una prueba multicentro, aleatorizada, de tipo doble ciego, grupos paralelos y controlada por placebo en individuos que padecían lesiones traumáticas graves romas y/o penetrantes. Los individuos se reclutaron para evaluación después del ingreso en el centro traumatológico. En conjunción con el producto de prueba, los mismos recibieron tratamientos estándar por lesiones y hemorragia y cualesquiera otros procedimientos considerados necesarios por el médico encargado de la coordinación del equipo traumatológico. La prueba está constituida por dos ramas de tratamiento. Los individuos elegibles, después de recibir 6 unidas PRBC dentro de un periodo de 4 horas, se asignarán por igual a una de las ramas siguientes:

- terapia estándar en conjunción con 3 dosis simples (volumen igual a 200 µg/kg + 100 µg/kg + 100 µg/kg) de placebo administrado a lo largo de un periodo de 3 horas
- terapia estándar en conjunción con 3 dosis simples (200 µg/kg + 100 µg/kg + 100 µg/kg) de rFVIIa administrado a lo largo de un periodo de 3 horas.

La primera dosis de rFVIIa o placebo (producto de prueba) se administró una vez que el individuo había recibido 8 unidades de PRBC y fue seguida 1 hora más tarde por la segunda dosis y una dosis adicional 2 horas después por la dosis tercera y última del producto de prueba. El fármaco de prueba se administró a individuos que, según la opinión del cirujano encargado del caso, requerían más de 8 unidades de transfusión de PRBC. Se condujeron un periodo de observación de 48 horas, que comenzó en el momento de la administración de la primera dosis, y una evaluación de seguimiento de 30 días. El producto de prueba se administró por vía intravenosa como una inyección de bolus lenta. Procedimientos específicos tales como examen físico, evaluación de laboratorio y evaluación de eventos adversos se condujeron a lo largo de toda la prueba. Los individuos se monitorizaron a lo largo del estudio respecto a diversos objetivos que incluían el número de unidades PRBC requeridas, eventos adversos, supervivencia, y cambios en los parámetros relacionados con la coagulación.
Con objeto de evaluar la mortalidad debida a hemorragia, se realizó un análisis secuencial de cada conjunto de 20 individuos tratados comenzando cuando estaban disponibles datos de mortalidad de los 100 primeros individuos. La seguridad se monitorizó y se evaluó continuamente, teniendo en cuenta todos los SAEs como se consignaron durante la prueba.

PRODUCTOS DE PRUEBA:

FVII humano recombinante activado (rFVIIa) y placebo se suministrarán como polvo liofilizado en viales de un solo uso de 2,4 mg para reconstitución con agua estéril para inyección Ph. Eur.

POBLACIÓN DE PRUEBA:

Se inscribieron aproximadamente 280 individuos (140 por rama de tratamiento), de 16 años o de mayor edad, con lesiones traumáticas graves romas y/o penetrantes.

Criterios de Inclusión

Los individuos que participaron en la prueba cumplían los criterios de inclusión siguientes:

1. Lesión o lesiones debidas a un traumatismo romo y/o penetrante.
2. Recepción de 6 unidades de PRBC dentro de un periodo de 4 horas después del ingreso en el centro traumatológico.
3. Recepción de 8 unidades de PRBC después de la administración del fármaco de prueba.
4. Edad conocida de ≥ 16 o edad legal conforme a la ley local y ≤ 65.

Criterios de Exclusión:

Se excluyeron del estudio los individuos que cumplían los criterios siguientes:

1. Parada cardiaca prehospitalaria.
2. Parada cardiaca en el ER u OR.
3. Herida por balazo en la cabeza.
4. Escala de coma de Glasgow < 8.
5. Déficit de base de > 15 mEq/l o acidosis severa (pH < 7,0).
6. Transfusión de 8 unidades o más de PRBC antes de la llegada al centro traumatológico.
7. Trastorno hemorrágico congénito conocido.
8. Participante actualmente o que ha participado en otra prueba de fármacos de investigación dentro de los últimos 30 días.
9. Embarazo conocido o test de embarazo positivo en la inscripción.
10. Participación previa en esta prueba.
11. Tratamiento conocido con antagonista de vitamina K, heparina en dosis baja antes de la administración antes del fármaco de prueba.
12. Lesión mantenida ≥ 12 horas antes de la aleatorización.
13. Peso estimado > 130 kg.

EVALUACIONES:

La eficacia del tratamiento está basada en la evaluación de las variables siguientes durante el periodo desde SOT a las 48 horas:

- Temporización y número de muertes debidas a hemorragia y todas las restantes causas.
- Temporización y número de unidades de transfusión de los productos de sangre siguientes administrados: PRBC (temporización).

FFP

Plaquetas

Crioprecipitado

- Número de veces que el individuo que ha sido sometido a cirugía debido a hemorragia.
- Intervalo de tiempo entre la primera dosis del fármaco de estudio y el alcance del intervalo normal de PT de la coagulación, temperatura normal, y estado basal ácido.
- Evaluaciones farmacocinéticas y evaluación farmacocinética de la población.
- Supervivencia global el día 30.
- Temporización y número de complicaciones que incluían MOF, ARDS, e infecciones producidas desde SOT hasta el día 30.
- Número de días de hospitalización con inclusión de los días en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), confinamiento en cama y/o en un respirador en el periodo desde SOT hasta el día 30.

Antes del Comienzo del Tratamiento (Periodo de Tratamiento 0)

La toma de muestras de sangre se realizó para:

FVII:C (véase más adelante)
Parámetros relacionados con la coagulación y hematología (véase más adelante)
PT (véase más adelante)
Química de la sangre (véase más adelante).

Después de la primera administración del producto de prueba y las 24 horas siguientes:

Se registró y/o investigó lo siguiente:

Mortalidad y momento de la muerte
Signos vitales a los 30 min, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 18 y 24 horas (véase más adelante). Registro de Coma de Glasgow sólo a las 24 horas.
Número de unidades de productos de transfusión requeridas (véase más adelante).
Fluido I.V. que incluye la composición, v.g., coloide, cristaloides (véase más adelante).
Número de veces que el individuo requiere cirugía y razón para la cirugía (véase más adelante). Eventos adversos.
ARDS, infección, MOF.

Se realizó toma de muestras de sangre para:

Parámetros relacionados con la coagulación, a las 1, 4, 8, 12, y 24 horas (véase más adelante).
Hematología a las 1, 4, 8, 12, y 24 horas (véase más adelante).
FVII:C 2 a 4 muestras, una en cada uno de los intervalos de tiempo siguientes: 0-1 hora, 1-3 horas, 3-8 horas, y 8-12 horas (véase más adelante).
Muestreo frecuente: FVII:C a los 30 min, 1, 2, 3, 4, 6, 8, y 12 horas (véase más adelante).
PT a las 1, 4, 8, 12, y 24 horas (véase más adelante).
Toma de muestras frecuente: 30 min, y 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 18, y 24 horas (véase más adelante).
Química de la sangre a las 24 horas (véase más adelante).

Desde las 24 a las 48 horas

Mortalidad y hora de la muerte.
Signos vitales cada 6 horas.
Número de unidades de producto de transfusión requeridas.
Volumen de fluido I.V. con inclusión de la composición, v.g., coloide, cristaloide
Cambios de examen físico respecto a la línea base.
Número de veces que el individuo ha sido sometido a cirugía y razón para la cirugía.
ECG a las 48 horas.
ARDS, infección, MOF
Eventos adversos

Se realizará toma de muestras de sangre a las 38 y 48 horas para lo siguiente:

Parámetros relacionados con la coagulación
Hematología
PT
Química de la sangre - sólo a las 48 horas

Visita de seguimiento - día 30

Mortalidad y fecha y hora de la muerte
Días de hospitalización con inclusión del número de días en la Unidad de Cuidados Intensivos y de confinamiento en cama
Días en respirador
Eventos Adversos Graves
ARDS, infección, MOF

ANÁLISIS

Parámetros Relacionados con Coagulación y Hematología

Se extrajo sangre en los momentos siguientes: inmediatamente antes del primer tratamiento y al cabo de 1, 4, 8, 12, 24, 36 y 48 horas después del primer tratamiento para el análisis de:

Parámetros Relacionados con la Coagulación
APTT, fibrinógeno, dímeros D, anti-trombina-III, F1 + 2, TAT
Hematología
Plaquetas, Hematócrito, Hemoglobina y Glóbulos Blancos
Química de la sangre

Se extrajo sangre en los momentos siguientes: antes del primer tratamiento y a las 24 y 48 horas después del primer tratamiento para el análisis de:
S-bilirrubina, S-albúmina, S-creatinina, S-potasio, S-sodio, S-alanina-aminotransferasa.
FVII:C (Farmacocinética).
Se sometieron 50 individuos a toma de muestras frecuente para FVII:C, y se extrajo sangre en los momentos siguientes: inmediatamente antes del primer tratamiento y al cabo de 30 minutos, 1, 2, 3, 4, 6, 8, y 12 horas para el análisis de FVII:C.
Todos los restantes individuos se sometieron a extracción de sangre 2-4 veces, una muestra en 2 a 4 de los intervalos de tiempo siguientes: 0-1 hora (inmediatamente después de la primera dosis y antes de la administración de la dosis siguiente), 1-3 horas (inmediatamente después de la segunda dosis y antes de la administración de la dosis siguiente), 3-8 horas (inmediatamente después de la tercera dosis), y 8-12 horas. Las muestras pueden tomarse en cualquier momento dentro del intervalo de tiempo. Se registró el momento exacto de la toma de muestra.

Tiempo de protrombina

Para los 50 individuos sometidos a toma de muestras frecuente de FVII:C, se extrajo sangre en los momentos siguientes: inmediatamente antes del primer tratamiento y a los 30 minutos, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 18, 24, 36 y 48 horas para el análisis del Tiempo de Protrombina (PT).
Todos los individuos restantes se sometieron a extracción de sangre en los momentos siguientes: inmediatamente antes del primer tratamiento y a las 1, 4, 8, 12, 24, 36 y 48 horas.

Signos Vitales

Se registraron los signos vitales antes del tratamiento y a los 30 min, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16, 18 y luego cada 6 horas hasta las 48 horas desde la primera dosis después de la administración de la primera dosis del fármaco de estudio (o en caso contrario cuando el estado del individuo lo exigía).
Se registró lo siguiente:

Temperatura corporal (C [rectal, oral o en el oído])
Se registrará adicionalmente la presión sanguínea (mmHg) (sistólica/diastólica) en el lugar del accidente durante la fase pre-hospitalaria).
Se registrará adicionalmente el pulso (latidos/min) en la escena del accidente durante la fase pre-hospitalaria.
pH.
Se registrará adicionalmente la frecuencia de respiración (sólo fuera del respirador) en el lugar del accidente durante la fase pre-hospitalaria.
PaO2/FiO2, PaCO2 respiratoria.
Presión positiva y espiratoria (cm H2O).
Se evaluó el registro de coma de Glasgow (véase la presente memoria) en el lugar del accidente durante la fase pre-hospitalaria en el centro traumatológico: antes del tratamiento, 24 y 48 horas después de la primera dosis del fármaco de estudio. Si el paciente se encontraba en respirador, no se registró el GCS.

Ejemplo 3: Evaluación In Vitro del Impacto de la Hemodilución Coloidal, Acidosis, e Hipotermia sobre el Efecto del Factor VIIa Recombinante

Se realizaron los experimentos siguientes para evaluar el efecto del Factor VIIa sobre la formación de coágulo en condiciones fisiológicas que son clínicamente relevantes en los traumatismos, a saber, pH bajo (acidosis), temperatura baja (hipotermia), y hemodilución coloidal.

1. Métodos

Recogida de la Sangre: Se obtuvo WB de 6 voluntarios sanos utilizando una aguja de calibre 21. Las muestras se extrajeron en tubos que contenían citrato, mezclando una parte de citrato con nueve partes de sangre. El primer tubo de sangre recogida de cada participante se desechó. Después que las muestras de sangre se hubieron mantenido durante 30 minutos a la temperatura ambiente, se manipularon las mismas para mimetizar una situación clínica específica, como se reseña a continuación.

Para estimular la acidosis, se acidificó WB (2 ml) (pH 7) por la adición de 140 µl de ácido N-2-hidroxietilpiperazina-N'-2-etanosulfónico (HEPES), tampón 1 M, ajustado a pH 7.

Para simular hipotermia, la temperatura de las muestras de sangre se redujo a 32ºC. Para simular hemodilución, todas las soluciones se mezclaron con citrato (10% v/v) para asegurar la anticoagulación adecuada de la WB hemodiluida. Se diluyó luego la WB en 20%, 40%, y 60% (v/v) con una de tres soluciones coloidales diferentes: seroalbúmina humana 5%, MW = 68.000; Hetastarch 6% (Hespan®, duPont Merck, Wilmington, Del, EE.UU.), MW = 450.000; o hidroxietil-almidón (HES) 130/0.4 (Voluven®, Fresenius Kabi, Bad Homburg, Alemania), MW = 130.000.

Análisis por Tromboelastografía de Coagulación de Sangre Entera: La coagulación se inició por adición de factor tisular 1:50.000 (Innovin®, Dade Behring, Deerfield, Ill, EE.UU.) para WB y recalcificación con cloruro de calcio 15 mM ($CaCl_2$ libre ~ 2-3 mM). La concentración final de factor tisular en WB correspondía a 0,12 pM. Se realizaron experimentos en ausencia o presencia de rFVIIa 25 nM (25 nM ≈ 90 µg/kg). El proceso hemostásico se registró por el uso de un analizador de la coagulación TEG (analizador TEG Serie 5000, Haemoscope Corporation). La velocidad de formación de coágulo (CFR) se registró como el ángulo α TEG (Figura); un valor CFR mayor es indicativo de una formación de coágulo más resistente.

Análisis Estadístico: Los parámetros farmacodinámicos se resumieron como valores medios y desviaciones estándar (SD). Se realizó el test t de Student sobre los datos medios, con ajuste α de dos lados a 0,05.

2. Resultados

Acidosis: La disminución del pH a 7,0 reducía significativamente la CFR. La adición de rFVIIa daba como resultado un aumento significativo en la CFR.

Hipotermia: La disminución de la temperatura de WB a 32ºC daba como resultado tendencia hacia una reducción moderada de la CFR. La adición de rFVIIa 25 nM aumentaba significativamente la CFR.

Hemodilución:

- Albúmina: La hemodilución con albúmina no estaba asociada con deterioro de la formación de coágulo (Tabla). Para las diluciones de 20% y 40%, pero no para la dilución de 60%, la adición de rFVIIa aumentaba significativamente la CFR.
- Hetastarch: La hemodilución con hetastarch estaba asociada con la formación deteriorada del coágulo sólo para 40% y 60% (Tabla). Para la dilución de 20%, pero no para las diluciones de 40% y 60%, la adición de rFVIIa aumentaba significativamente la CFR. Para dilución de 60%, la CFR después de la adición de rFVIIa se mantenía significativamente reducida comparada con la CFR en WB normal.
- HES: Todas las diluciones de WB con HES estaban asociadas con CFRs reducidas con relación a la WB normal (Tabla). La adición de rFVIIa mejoraba la CFR únicamente al nivel de dilución de 20%. Para dilución de 40% y 60%, la CFR después de la adición de rFVIIa se mantenía significativamente reducida comparada con la CFR en WB normal. Merece indicarse que el aumento de la concentración de rFVIIa a 200 nM (correspondiente a la concentración en plasma después de administración de 720 µg/kg) aumentaba significativamente la CFR a dilución de /40% (48 ± 3) pero fallaba en lo respectivo a aumentar la CFR para dilución de 60%, que se mantenía significativamente reducida comparada con la CFR en WB normal.

3. Conclusiones

- Los efectos promotores de la coagulación in vitro de rFVIIa no se veían afectados desfavorablemente por acidosis, hipotermia, o hemodilución por debajo de 40%. Sin embargo, grados más rigurosos de hemodilución

coloidal con 6% hetastarch y HES 130/0,4 deterioraban el efecto de rFVIIa sobre la formación de coágulo, como se midió in vitro por TEG.

	CFR	
	Sin adición	rFVIIa (25 nM)
Normal WB	52±8	
Acidosis (pH 7,0)	44±7	58±6
Hipotermia (32°C)	51±9	59±9
Hemodilución con albúmina 20%	54±8	65±4
Hemodilución con albúmina 40%	55±8	63±4
Hemodilución con albúmina 60%	49±7	49±7
Hemodilución con hetastarch 20%	51±±5	58±6
Hemodilución con hetastarch 40%	46±4	49±8
Hemodilución con hetastarch 60%	35±5	36±19
Hemodilución con HES 130/0.4 20%	35±4	49±6
Hemodilución con HES 130/0.4 40%	39±6	38±7
Hemodilución con HES 130/0.4 60%	32±6	31±4

Ejemplo 4: Eficacia del Factor VIIa dado en conjunción con terapia estándar en el tratamiento de los traumatismos

Se realizó el estudio siguiente con objeto de evaluar la eficacia y seguridad del factor de la coagulación VII recombinante activado (rFVIIa, NovoSeven®) como terapia adjunta para control de la hemorragia en traumatismos graves.

1. Métodos

Pacientes que sangraban gravemente con lesión grave por traumatismo romo y/o penetrante se distribuyeron aleatoriamente para rFVIIa (200 + 100 + 100 µg/kg) o placebo además del tratamiento estándar. La primera dosis siguió a la octava unidad de RBC (glóbulos rojos), con dosis adicionales 1 y 3 horas más tarde.
Los pacientes se monitorizaron estrechamente durante el periodo de 48 horas que seguía a la primera dosis del producto de prueba. Esto incluía el registro de los requisitos de transfusión e infusión, eventos adversos y procedimientos quirúrgicos. Se extrajo sangre a intervalos frecuentes para evaluar los cambios en los parámetros de coagulación y bioquímica de la sangre. La mortalidad, el tiempo en respirador, datos de hospitalización, y eventos adversos graves con inclusión de complicaciones críticas pre-definidas (MOF y síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (ARDS)) tal como fueron registrados por los sitios de prueba se registraron hasta el día 30.
Objetivos
Para evaluar el efecto hemostásico, el objetivo primario era el número de unidades RBC (RBC alogénicos, RBC autólogos y sangre entera) transfundidas durante el periodo de 48 horas siguiente a la primera dosis del producto de prueba. El resultado de la terapia se evaluó ulteriormente por requerimiento de otros productos de transfusión, mortalidad, días en el respirador, y datos de hospitalización. Los resultados de seguridad comprendían frecuencia y temporización de eventos adversos, y cambios en las variables de laboratorio relacionadas con la coagulación (tiempo de tromboplastina parcial activado (aPTT), plaquetas, fibrinógeno, D-dímero, antitrombina III, fragmentos 1+2 de protrombina, y complejo trombina-antitrombina). Dado que la mortalidad no es una variable sensible en una población de traumatismos romos, se estudió un objetivo compuesto que comprendía muerte, MOF, y ARDS. El informe de seguridad en cuanto a MOF y ARDS se basaba en definiciones pre-especificadas proporcionadas en el protocolo de estudio.

Análisis estadísticos

Se calculó el tamaño de muestra conforme a los datos de transfusión de un estudio retrospectivo en una población de pacientes con traumatismo romo grave. En 14 pacientes internos con un GCS inicial ≥ 8, se encontró un requerimiento de transfusión de RBC en 0-48 horas de 12,4 unidades (SD: 6,2). Se estimó que serían precisos 70 pacientes en cada grupo de tratamiento para detectar una reducción de 60% en el requerimiento de RBC en 0-48 horas de 4,4 unidades a 1,8 unidades además de las 8 unidades pre-dosificación, con 80% de potencia y un error

tipo 1 de 5%. Dado que la prueba implicaba dos poblaciones de traumatismos y dos grupos de tratamiento, se planificó un tamaño de muestra total de 280 pacientes. Las poblaciones con traumatismos romos y penetrantes se analizaron por separado. Los resultados se refieren a todos los pacientes que dieron su consentimiento y fueron aleatorizados que recibieron el fármaco de prueba. El error tipo 1 se ajustó a 5%. Todos los análisis se definieron a priori, a no ser que se indique otra cosa.

El número total de unidades RBC transfundidas dentro de 48 horas desde el comienzo del tratamiento con el producto de prueba (el producto final primario) se comparó entre los grupos de tratamiento por el uso del test de rangos Wilcoxon-Mann-Whitney de un solo lado. Se seleccionó un test de un solo lado porque no se esperaba que la administración de rFVIIa pudiera aumentar los requerimientos de transfusión. Se realizaron análisis separados en donde los pacientes que murieron dentro de las 48 horas fueron excluidos o asignados al grupo de peores resultados. Se dio prioridad al análisis en el que los pacientes que murieron dentro de las 48 horas se excluyeron debido a 1) que en una gran proporción de estos pacientes, la atención fue poco útil), 2) los requerimientos de transfusión a las 48 horas no pudieron evaluarse objetivamente para los pacientes que se mantenían vivos sólo durante unas cuantas horas. Se utilizó la estimación puntual de Hodges-Lehman para estimar la diferencia en las transfusiones de RBC. Los RBC totales se calcularon como la suma de RBC autólogos, RBC alogénicos y sangre entera, normalizándose cada componente a unidades estándar de RBC (iguales a un volumen de 295 mL con un hematócrito de 63%, dado que este era el valor medio de todos los sitios).

Se utilizó el test exacto de Fisher para comparar el número de pacientes que requerían transfusión masiva (definida después de ello como > 20 unidades de RBC con inclusión de las 8 unidades pre-dosificación) y número de pacientes que sufrieron MOF, ARDS, y/o muerte dentro de 30 días. Se calcularon la reducción relativa del riesgo de reducción masiva y su intervalo de confianza (CI) del 95%. Los efectos en cuanto a mortalidad a las 48 horas se analizaron utilizando el test chi-cuadrado.

2. Resultados

Entre 301 pacientes distribuidos aleatoriamente, 143 pacientes de traumatismo romo y 134 pacientes de traumatismo penetrante resultaron elegibles para el análisis. Los grupos de tratamiento coincidían satisfactoriamente en términos de características basales dentro de cada una de las poblaciones de traumatismo (Tabla 1). Los pacientes eran predominantemente varones jóvenes y se caracterizaban por ser coagulopáticos, acidóticos e hipotérmicos. Las causas de traumatismo penetrante eran fundamentalmente disparos (68%) y puñaladas (30%), mientras que 75% de los traumatismos romos era debido a lesiones relacionadas con el tráfico.

Control de la hemorragia

El objetivo primario, los requerimientos de RBC durante el periodo de observación de 48 horas después de la dosis inicial del producto de prueba, se muestra para pacientes vivos a las 48 horas en la Figura 1. En pacientes con traumatismo romo, rFVIIa reducía significativamente los requerimientos de RBC a las 48 horas en 2,6 unidades comparado con el placebo (p = 0,02). La necesidad de transfusión masiva se redujo desde 20/61 pacientes (33%) en el grupo de placebo a 8/56 (14%) en el grupo de rFVIIa, lo que representa una reducción relativa del riesgo de 56% (95% CI: [9%, 79%]; p = 0,03) (Figura 2). En los pacientes con traumatismo penetrante, no se observó efecto significativo alguno de rFVIIa con respecto a los requerimientos de RBC a las 48 horas con una reducción de RBC de 1,0 unidades (p = 0,10). La necesidad de transfusión masiva en el traumatismo penetrante se redujo desde 10/54 pacientes (19%) en el grupo de placebo a 4/58 (7%) en el grupo de rFVIIa, lo que representa una reducción relativa del riesgo de 63% (95% CI: [-12%; 88%]; p = 0,08) (**Figura 2**). Cuando se asignó el resultado peor a los pacientes fallecidos, no se alcanzó significación estadística en ninguna de las poblaciones de traumatismo (**Tabla 2**).
No se observaron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en ninguna de las poblaciones de traumatismo con respecto a la administración de plasma congelado fresco, plaquetas, crioprecipitado, cristaloides o coloides (datos no presentados).

Resultado clínico y seguridad

Los resultados en cuanto a eventos adversos, mortalidad, días sin respirador y días fuera de la UCI se resumen en la **Tabla 3**. Se observaron tendencias positivas en favor de rFVIIa para estos objetivos, especialmente los concernientes a complicaciones críticas (ARDS, MOF y/o muerte). Las curvas de supervivencia se representan en la **Figura 3**.

Los eventos adversos ocurrían con frecuencia y gravedad similares entre los grupos de tratamiento. Globalmente, el perfil de eventos adversos era similar entre los pacientes tratados con rFVIIa y los tratados con placebo, y no había patrones aparentes dependientes del tratamiento en los tipos de eventos adversos consignados. Como puede esperarse en esta población de pacientes gravemente lesionados, los tres eventos adversos graves consignados con mayor frecuencia eran ARDS, MOF y sepsis.

Un total de 12 eventos adversos tromboembólicos fueron consignados por los investigadores durante el periodo de prueba; 6 en pacientes dosificados con rFVIIa y 6 en pacientes dosificados con placebo. En los pacientes con traumatismo romo, se registraron dos incidencias de embolia pulmonar y una trombosis de vena subclavia (después de la línea central) en el grupo de placebo, mientras que se registraron una trombosis en la vena yugular (después de la línea central) y una trombosis arterial en un miembro en los pacientes tratados con rFVIIa. En los pacientes con traumatismo penetrante, se anotaron un infarto cerebral y una DVT en cada grupo de tratamiento. Adicionalmente, se registró una trombosis en la vena mesentérica en el grupo de placebo y un infarto intestinal (en el quirófano) y un evento de flebotrombosis en el grupo de rFVIIa. La totalidad de los 12 eventos tromboembólicos se consignaron como eventos adversos graves.

3. Conclusiones

rFVIIa servía de ayuda en el control de la hemorragia en los traumatismos romos graves y daba como resultado una reducción significativa en la transfusión de RBC. Se observaron tendencias similares en los traumatismos penetrantes. La seguridad de rFVIIa se estableció en esta población de traumatismos dentro del intervalo de dosis investigado.

Tabla 1: Características Basales

	Traumatismo Romo		**Traumatismo Penetrante**	
Variable	Placebo (N=74)	rFVIIa (N=69)	Placebo (N = 64)	rFVIIa (N=70)
Sexo masculino	52 (70%)	48 (70%)	60 (94%)	66 (94%)
Edad (años)	35 ± 13	33 ± 13	32 ± 10	29 ± 10
ISS	32 ± 13	34 ± 12	26 ± 11	26 ± 15
Número de regiones del cuerpo lesionadas*				
1	4 (5%)	6 (9%)	25 (39%)	21 (30%)
2-3	36 (49%)	29 (42%)	36 (56%)	43 (61%)
> 3	32 (43%)	33 (48%)	3 (5%)	6 (9%)
Registro de Coma de Glasgow				
≤ 8	8 (11%)	8 (12%)	5 (8%)	3 (4%)
9-12	18 (24%)	11 (16%)	8 (13%)	6 (9%)
13-15	48 (65%)	47 (68%)	51 (80%)	60 (86%)
Tiempo desde la lesión a la hospitalización				
0-1 horas	27 (36%)	21 (30%)	40 (63%)	41 (59%)
1-2 horas	23 (31%)	23 (33%)	10 (16%)	8 (11%)
2-4 horas	10 (14%)	11 (16%)	3 (5%)	3 (4%)
> 4 horas	7 (9%)	3 (4%)	1 (2%)	5 (7%)
Desconocido	7 (9%)	11 (16%)	10 (16%)	13 (19%)
Tiempo desde la hospitalización a la dosificación del producto de prueba				
0-2 horas	15 (20%)	19 (28%)	8 (13%)	11 (16%)
2-4 horas	24 (32%)	18 (26%)	23 (36%)	25 (36%)
4-6 horas	17 (23%)	12 (17%)	16 (25%)	15 (21%)
> 6 horas	17 (23%)	18 (26%)	17 (27%)	19 (27%)
Desconocido	1 (1%)	2 (3%)	0 (0%)	0 (0%)
Signos vitales				
Presión arterial sistólica (mmHg)	111 ± 27	102 ± 24	114 ± 25	111 ± 24
Temperatura corporal (°C)	35,3 ± 1,6	35,2 ± 1,6	35,2 ± 1,2	35,3 ± 1,3
Variables biológicas				

	Traumatismo Romo		Traumatismo Penetrante	
Variable	Placebo (N=74)	rFVIIa (N=69)	Placebo (N = 64)	rFVIIa (N=70)
Hemoglobina (g/dL)	9,1 ± 2,8	9,3 ± 2,5	8,8 ± 3,0	8,5 ± 2,8
pH	7,26 ± 0,11	7,24 ± 0,13	7,28 ± 0,11	7,27 ± 0,09
aPTT (segundos)	51 ± 28	49 ± 24	54 ± 26	49 ± 27
PT (segundos)	19 ± 6	20 ± 8	22 ± 6	18 ± 5
Los intervalos de los datos se refieren a valores medios ± SD. Otros datos se refieren a número (y porcentaje) de pacientes. * Regiones corporales como se definen por la Escala de Gravedad de Lesiones.				

No se observaron diferencias significativas entre los grupos de rFVIIa y placebo, aPTT: tiempo parcial de tromboplastina activado; PT: tiempo de protrombina.

Tabla 2: Transfusiones de RBC totales (unidades) durante 48 horas después de la primera dosis del fármaco de prueba

	Placebo		rFVIIa			
	n	Mediana (intervalo)	n	Mediana (intervalo)	Reducción de RBC estimada *	*p*
Romos	N=74		N=69			
Total de pacientes	72	7,2 (0-35)	64	7,8 (0-48)	2,00†	0,07 †
Vivos a las 48 horas	59	7,5 (0-35)	52	7,0 (0-29)	2,60	0,02
Penetrantes	N=64		N=70			
Total de pacientes	61	4,8 (0-41)	69	4,0 (0-37)	0,20†	0,24 †
Vivos a las 48 horas	52	4,2 (0-41)	57	3,9 (0-30)	1,00	0,10
*Estimación puntual de Hodges-Lehman del cambio en la cantidad de transfusión desde placebo a grupo activo. †Los pacientes que murieron dentro de las 48 horas se asignaron al rango más alto.						

Tabla 3: Eventos adversos y resultados clínicos

	Traumatismo Romo			Traumatismo Penetrante		
	Placebo (N=74)	rFVIIa (N=69)		Placebo (N=64)	rFVIIa (N=70)	
Eventos adversos graves						
Pacientes con eventos	49 (66%)	44 (64%)		36 (56%)	36 (51%)	
Número de eventos	109	91		76	59	
Eventos adversos tromboembólicos						
Pacientes con eventos	3 (4%)	2 (3%)		3 (5%)	4 (6%)	
Número de eventos	3	2		3	4	
Mortalidad a las 48 horas	13 (18%)	13 (19%)	*p* = 0,84	10 (16%)	12 (17%)	*p* = 0,85
Pacientes con complicaciones críticas dentro de 30 días†						
ARDS	12 (16%)	3 (4%)	*p*=0,03	5 (8%)	4 (6%)	*p*=0,74
MOF	9 (12%)	5 (7%)	*p*=0,41	7 (11%)	2 (3%)	*p*=0,09
Muerte	22 (30%)	17 (25%)	*p*=0,58	18 (29%)	17 (25%)	*p*=0,69
Pacientes con ARDS, MOF y/o muerte	31 (42%)	20 (29%)	*p*=0,16	22 (34%)	20 (29%)	*p*=0,57

	Traumatismo Romo			**Traumatismo Penetrante**		
	Placebo (N=74)	rFVIIa (N=69)		Placebo (N=64)	rFVIIa (N=70)	
Días sin respirador (mediana e intervalo)	14 (0-30)	17(0-30)	*p*=0,53	21 (0-30)	26 (0-30)	*p*=0,18
Días fuera de la UCI (mediana e intervalo)	8 (0-29)	13 (0-30)	*p*=0,22	19 (0-30)	23 (0-30)	*p*=0,28
MOF: Fallo multiorgánico; ARDS síndrome de fatiga respiratoria aguda; UCI: unidad de cuidados intensivos						

REIVINDICACIONES

1. Uso de Factor VIIa, o un polipéptido de Factor VIIa que exhibe al menos 70% de la actividad biológica específica de FVIIA, para la fabricación de un medicamento para prevención o atenuación de un fallo multiorgánico (MOF) o síndrome de fatiga respiratoria aguda (ARDS) en pacientes de traumatismos que han recibido transfusiones menores que 10 unidades de glóbulos rojos compactados (PRBC), y en el cual dichas transfusiones se realizan entre el momento de la lesión traumática del paciente y el momento de administración de Factor VIIa o equivalente de Factor VIIa,

2. Uso conforme a la reivindicación 1, en el cual dicho polipéptido de FVIIa es V158D/E296V/M298Q-FVII(a).

3. Uso conforme a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el cual el paciente sufre un traumatismo romo.

4. Uso conforme a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el cual el paciente sufre un traumatismo penetrante.

5. Uso conforme a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el cual el medicamento comprende al menos 150 µg/kg de Factor VIIa, o una cantidad correspondiente de un polipéptido del Factor VIIa que exhibe al menos 70% de la actividad biológica específica de FVIIa,

6. Uso conforme a la reivindicación 5, en el cual el medicamento es para administración en una primera dosis que contiene al menos 150 µg/kg, preferiblemente 200 µg/kg de Factor VIIa, o una cantidad correspondiente de un polipéptido de Factor VIIa que exhibe al menos 70% de la actividad biológica específica de FVIIa, seguido por una segunda dosis que contiene 10 µg/kg de Factor VIIa, o una cantidad correspondiente de un polipéptido de Factor VIIa que exhibe al menos 70% de la actividad biológica específica de FVIIa, administrada 1 hora después del comienzo del tratamiento.

7. Uso conforme a la reivindicación 6, en el cual una tercera dosis adicional que contiene 100 µg/kg de Factor VIIa, o una cantidad correspondiente de un polipéptido de Factor VIIa que exhibe al menos 70% de la actividad biológica específica de FVIIa, se administra 3 horas después del comienzo del tratamiento,

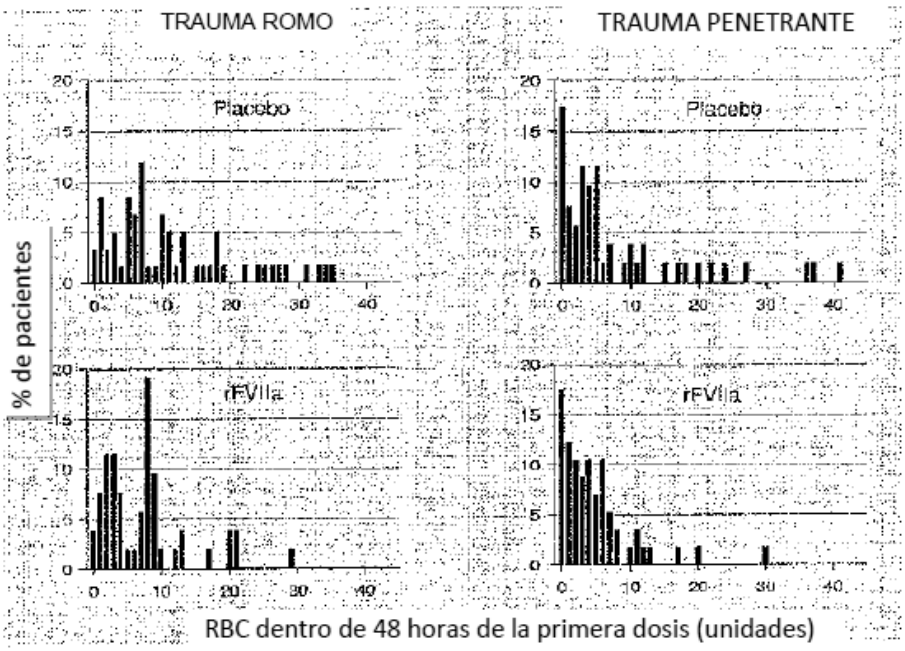

Figura 1. Distribución de los requerimientos de RBC dentro del periodo de observación de 48 horas siguiente a la primera dosis del producto de prueba. Se excluyen los datos para los pacientes que murieron dentro de las 48 horas.

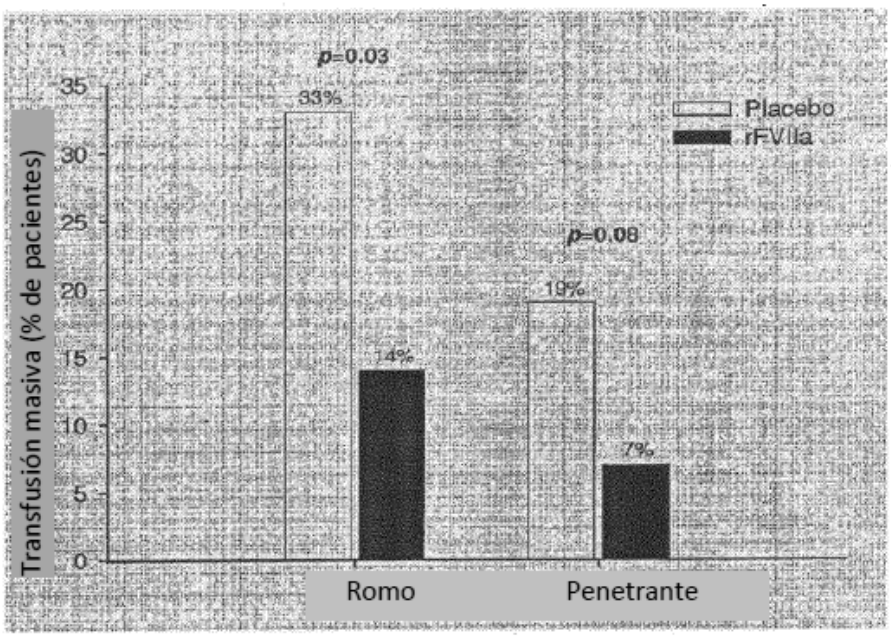

Figura 2. Transfusión masiva. Porcentaje de pacientes vivos a las 48 horas de recibir > 12 unidades de RBC dentro de 48 horas de la primera dosis, lo que es igual a > 20 unidades de RBC con inclusión de las 8 unidades pre-dosificación.

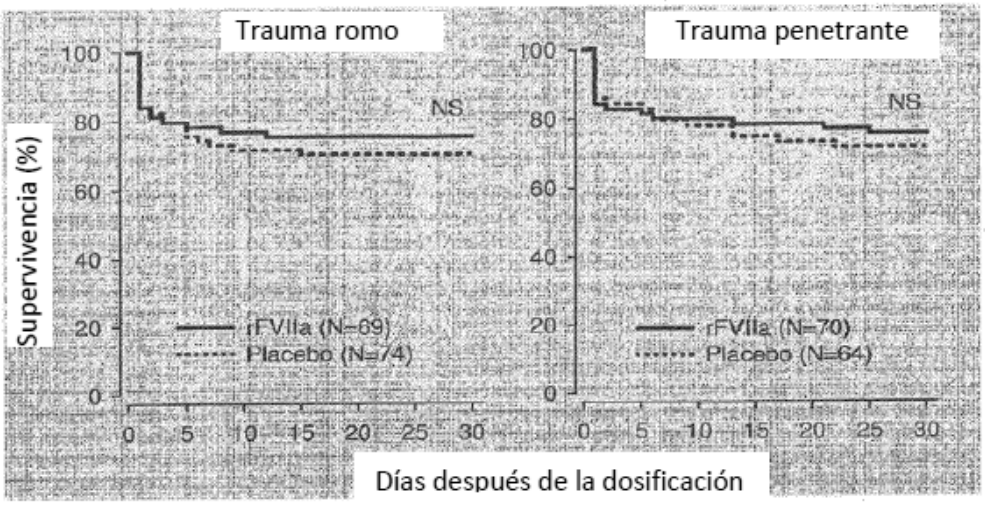

Figura 3. Curvas de supervivencia para poblaciones con traumas romos y penetrantes