

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 609 070**

51 Int. Cl.:

A61K 38/57 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.02.2014 PCT/EP2014/053902**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.09.2014 WO14131865**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.02.2014 E 14707379 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.09.2016 EP 2961422**

54 Título: **Agente terapéutico para el embolismo de líquido amniótico**

30 Prioridad:

28.02.2013 JP 2013038170

10.04.2013 EP 13163205

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.04.2017

73 Titular/es:

CSL BEHRING GMBH (100.0%)

Emil-von-Behring-Strasse 76

35041 Marburg, DE

72 Inventor/es:

KANAYAMA, NAOHIRO;

IKEDA, TOMOAKI y

FURUHASHI, MADOKA

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 609 070 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

Agente terapéutico para el embolismo de líquido amniótico

Campo técnico al cual pertenece la invención

5 La presente invención se refiere a un agente terapéutico para el embolismo de líquido amniótico (AFE, por sus siglas en inglés). Además, la presente invención se refiere a un agente terapéutico para el AFE que comprende un inhibidor de C1, especialmente un inhibidor de C1 derivado del plasma humano.

Antecedentes técnicos

10 El embolismo de líquido amniótico (AFE) se define como una enfermedad acompañada por procesos patológicos de una hipertensión pulmonar provocada por la obstrucción de los capilares pulmonares y de una insuficiencia cardiorrespiratoria derivada de esta, las cuales están inducidas por una entrada de líquido amniótico en el torrente sanguíneo materno. Recientemente, se ha señalado como causa del AFE no solamente un embolismo provocado por el líquido amniótico sino también una reacción anafilactoide provocada por componentes del líquido amniótico. La incidencia del AFE es rara, pero una vez que ocurre provoca un estado potencialmente letal, tal como la muerte materna, en poco tiempo (remítase a los documentos no relacionados con patentes 1, 2).

15 El AFE se clasifica en dos categorías; una es el AFE establecido que está confirmado por un examen histopatológico después de la autopsia y otra es el AFE potencial que cumple tres de los siguientes criterios diagnósticos para el AFE:

Criterios diagnósticos para un AFE potencial:

- (1) Desarrollado durante el embarazo o en las 12 horas posteriores al parto;
- 20 (2) Tratamiento médico intensivo para uno o más de los siguientes síntomas o enfermedades:
 - (a) parada cardíaca,
 - (b) hemorragia masiva de causa desconocida en las 2 horas posteriores al parto,
 - (c) coagulación intravascular diseminada (DIC, por sus siglas en inglés),
 - (d) insuficiencia respiratoria,
- 25 (3) Las observaciones y síntomas observados no pueden ser explicados por otras enfermedades (remítase al documento no relacionado con patentes 1).

30 Además, el método serológico también se puede emplear como un diagnóstico complementario para el AFE. El objetivo del método es detectar una sustancia específica derivada del líquido amniótico o meconio en el torrente sanguíneo materno. A este efecto, se pueden utilizar la zinc coproporfirina 1 (Zn-CP1) y sialil TN (STN) (remítase al documento no relacionado con patentes 1).

35 Para el tratamiento del AFE, se han empleado básicamente la terapia antichoque (tal como abrir las vías respiratorias, asegurar los vasos sanguíneos, reemplazar fluidos, administrar un agente antichoque) y la terapia anti-DIC (tal como administrar antitrombina y/o plasma congelado reciente (FFP, por sus siglas en inglés)). Sin embargo, debido a que la tasa de mortalidad es todavía elevada, además de estos métodos terapéuticos convencionales resulta sumamente deseable un método terapéutico para el AFE más eficaz.

Por otra parte, respecto a la participación del sistema del complemento en la fisiopatología del AFE, se ha informado que los C3 y C4 del complemento sufren una disminución en el torrente sanguíneo materno de pacientes con DIC, pero no se ha realizado ningún informe sobre la participación del inhibidor de C1 en el AFE.

40 Por lo tanto, no se dispone de una descripción ni de una sugerencia sobre el uso del inhibidor de C1 para el tratamiento del AFE.

Documentos no relacionados con patentes

Documento no relacionado con patentes 1, Kanayama N *et al.*, "3) Massive bleeding during delivery (1) Amniotic fluid embolism", *Acta Obstetrica et Gynaecologica Japonica*, septiembre de 2012, vol. 64, n.º 9, n-407 a 411;

45 Documento no relacionado con patentes 2, Kanayama N *et al.*, "*J. Obstet. Gynaecol. Res.*", enero de 2011; 37(1):58-63, "Maternal death analysis from the Japanese autopsy registry for recent 16 years: significance of amniotic fluid embolism".

Compendio de la invención

El problema técnico que se quería resolver con la invención era proporcionar un agente terapéuticamente eficaz para el embolismo del líquido amniótico.

5 La solución para este problema técnico se logra proporcionando las realizaciones caracterizadas en las reivindicaciones.

10 En consecuencia, los inventores realizaron una investigación sobre agentes más eficaces para el tratamiento del AFE y observaron una disminución significativa de la actividad del inhibidor de C1 en los torrentes sanguíneos de los pacientes en comparación con el de mujeres embarazadas normales. Y a continuación, se demostró clínicamente el efecto terapéutico del inhibidor de C1 en un paciente con AFE potencial y, de esta manera, se ha completado la presente invención.

15 En concreto, la presente invención se resume como el suministro de un agente terapéutico para el AFE que comprende un inhibidor de C1 como principio activo, más específicamente el suministro de un agente terapéutico para el AFE que comprende un inhibidor de C1 humano y aún más específicamente, el suministro de un agente terapéutico para el AFE que comprende un inactivador de C1 derivado del plasma humano, es decir, un inhibidor de C1 derivado del plasma humano.

El agente terapéutico de la presente invención presenta una ventaja en lo que se refiere a un efecto para salvar vidas etc. en comparación con los métodos terapéuticos convencionales para el embolismo de líquido amniótico.

Descripción breve de las figuras

Figura 1

20 Muestra los resultados de medidas comparativas de la actividad del inhibidor de C1 en sueros en el parto entre un grupo de control constituido por mujeres embarazadas normales y un grupo de pacientes con AFE potencial. En ella se representan el valor medio y la desviación estándar. El símbolo “*” se refiere a la presencia de una diferencia significativa de $p < 0.01$.

Figura 2

25 Muestra los resultados de las medidas comparativas tal como se ha mencionado anteriormente según la distribución de datos individuales en cada grupo. Los valores inferiores a un 25% se tratan como un 25%. Los valores medios y las desviaciones estándar están representados por las barras horizontales más largas en el centro y dos barras horizontales más cortas arriba y abajo, respectivamente. El símbolo “*” se refiere a la presencia de una diferencia significativa de $p < 0.01$.

30 Descripción detallada de la invención

El inhibidor de C1 también se denomina inhibidor de la esterasa de C1 o C1-INH y es una glucoproteína constituida por 478 aminoácidos que pertenece a una superfamilia de inhibidores de las serín proteasas que se denominan de manera colectiva serpinas. Su denominación se origina en la descripción inicial como el único inhibidor fisiológico conocido de la ruta del complemento clásica en la sangre y el tejido. Sin embargo, el inhibidor de C1 también es un regulador importante del sistema de calicreína-cinina (KKS, por sus siglas en inglés) al bloquear FXIIa y la calicreína plasmática. Además de varias funciones diferentes (p. ej., inhibición de FXIa), es el único inhibidor fisiológico conocido de C1s y C1r, las serín proteasas homólogas activadas del primer componente del sistema del complemento.

40 De acuerdo con la presente invención, la expresión “inhibidor de C1” se refiere a las proteínas o los fragmentos de estas que actúan como inhibidores de las serín proteasas para inhibir las proteasas asociadas con el sistema del complemento, preferentemente las proteasas C1r y C1s, así como también MASP-1 y MASP-2, con el sistema de calicreína-cinina (KKS), preferentemente la calicreína plasmática y FXIIa y con el sistema de coagulación, preferentemente FXIa. Además, el inhibidor de C1 puede actuar como una molécula antiinflamatoria que reduce la adhesión de los leucocitos mediada por las selectinas a las células endoteliales. Tal como se utiliza en la presente, el “inhibidor de C1” puede ser un inhibidor natural de las serín proteasas o uno de sus fragmentos activos o puede comprender un péptido recombinante, un péptido sintético, un mimético de un péptido o un fragmento peptídico que proporcione propiedades funcionales similares, p. ej., la inhibición de las proteasas C1r y C1s y/o MASP-1 y MASP-2 y/o FXIIa y/o FXIa. Para consultar una descripción adicional respecto a la estructura y función del inhibidor de C1 remítase a la patente de EE. UU. 5 939 389; patente de EE. UU. 6 248 365; patente de EE. UU. 7 053 176 y el documento WO 2007/073186.

Por lo tanto, en una realización preferida de la presente invención, el inhibidor de C1 es un inhibidor de C1 derivado del plasma o recombinante. En una realización más preferida, el inhibidor de C1 es la proteína humana con un origen natural o una de sus variantes. El inhibidor de C1 abarcará todos los alelos con un origen natural que tienen

la misma función que el inhibidor de C1. En la realización más preferida, dicho inhibidor es el inhibidor de la esterasa de C1 humana.

5 En otra realización preferida, el inhibidor de C1 de acuerdo con la presente invención está modificado para mejorar la biodisponibilidad y/o semivida, para mejorar la eficacia y/o para reducir posibles efectos secundarios. La modificación se puede realizar mediante etapas recombinantes o de otro tipo. Los ejemplos de una modificación de este tipo podrían ser una glucosilación o una fusión con albúmina del inhibidor de C1 descrito. Para consultar una descripción adicional respecto a la glucosilación y la fusión con albúmina de proteínas remítase al documento WO 01/79271.

10 En varias realizaciones, se puede producir el inhibidor de C1 de acuerdo con métodos conocidos por el experto en la materia. Por ejemplo, el inhibidor de C1 derivado del plasma se puede preparar recogiendo plasma sanguíneo de varios donantes. Los donantes de plasma deberán estar sanos según se define en la materia. Preferentemente, se combina el plasma de varios (1000 o más) donantes sanos y, opcionalmente, se procesa adicionalmente. Un proceso ilustrativo para preparar el inhibidor de C1 con fines terapéuticos se describe en la patente de EE. UU. 4 915 945. Como alternativa, en algunas realizaciones el inhibidor de C1 se puede recoger y concentrar a partir de
15 fuentes tisulares naturales utilizando técnicas conocidas en la materia. Los productos comercializados que comprenden un inhibidor de C1 son, p. ej., Cinryze[®] derivado del plasma (Viropharma), Rhucin[®] o Ruconest[®] recombinante (ambos de Pharming) y Berinert[®] derivado del plasma (CSL Behring). Berinert[®] está indicado para el tratamiento del angioedema hereditario y deficiencias congénitas. El inhibidor de C1 recombinante se puede preparar mediante métodos conocidos.

20 En ciertas realizaciones, se prepara una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de C1 para su uso en el tratamiento del embolismo de líquido amniótico. En la materia existe constancia de métodos para formular composiciones farmacéuticas que comprenden un inhibidor de C1. Por ejemplo, si se proporciona una forma en polvo o liofilizada de un inhibidor de C1 (p. ej., criodesecando) y se desea un producto farmacéutico acuoso, el polvo se puede disolver mezclando con componentes acuosos de la formulación farmacéutica y agitando mediante el uso
25 de técnicas adecuadas tales como la agitación vorticial o la agitación suave. En otras realizaciones, se proporciona el inhibidor de C1 en forma liofilizada y se combina con componentes farmacéuticos acuosos (p. ej., componentes activos o componentes inactivos adicionales tales como materiales de relleno, estabilizantes, disolventes o portadores) antes de la administración.

30 En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica puede comprender al menos un aditivo tal como un material de relleno, agente espesante, tampón, estabilizante o excipiente. Los expertos en la materia están muy familiarizados con las técnicas habituales de la formulación farmacéutica (remítase a, p. ej., 2005 Physicians' Desk Reference[®], Thomson Healthcare: Montvale, NJ, 2004; Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20.^a ed., Gennado *et al.*, eds. Lippincott Williams & Wilkins: Filadelfia, PA 2000). Los aditivos farmacéuticos adecuados incluyen, p. ej., manitol, almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, creta, gel de sílice,
35 estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche desnatada en polvo, glicerol, propileno, glicol, agua, etanol y similares. En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas también pueden contener reactivos tamponantes del pH y agentes humectantes o emulsionantes. En realizaciones adicionales, las composiciones pueden contener conservantes o estabilizantes.

40 La formulación de las composiciones farmacéuticas puede variar dependiendo de las vías de administración previstas y de otros parámetros (remítase a, p. ej., Rowe *et al.*, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 4.^a ed., APhA Publications, 2003). En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede ser un polvo liofilizado para suspensión o un polvo. La composición liofilizada puede reconstituirse para su administración por inyección intravenosa, por ejemplo, con agua estéril para inyección, USP. En otras realizaciones, la composición puede ser una solución estéril no pirógena. En otras realizaciones diferentes, la composición se suministra en forma de polvo
45 en una píldora o comprimido.

Las composiciones farmacéuticas descritas pueden comprender el inhibidor de C1 como el único compuesto activo o se pueden suministrar combinadas con al menos otro compuesto, composición o material biológico. Los ejemplos de tales compuestos incluyen vitaminas, antibióticos o compuestos destinados a eliminar o inhibir la formación de un coágulo sanguíneo en el tejido (p. ej., activador tisular del plasminógeno, ácido acetilsalicílico, clopidogrel o dipiridamol).
50

También se describen kits para el tratamiento del embolismo de líquido amniótico. En ciertas realizaciones, los kits comprenden (a) un inhibidor de C1, (b) instrucciones para su uso en el tratamiento del embolismo de líquido amniótico y, opcionalmente, (c) al menos un fármaco o compuesto terapéuticamente activo adicional. El componente que es un inhibidor de C1 puede estar en forma líquida o sólida (p. ej., después de la liofilización). Si está en forma
55 líquida, el C1-INH puede comprender aditivos tales como estabilizantes y/o conservantes tales como prolina, glicina, o sacarosa u otros aditivos que prolongan la vida útil.

En ciertas realizaciones, el kit puede comprender compuestos adicionales tales como fármacos o compuestos

terapéuticamente activos que se administrarán antes, a la vez o después de la administración del inhibidor de C1. Los ejemplos de tales compuestos incluyen vitaminas, antibióticos, agentes antivirales, etc. En otras realizaciones, se pueden incluir en el kit los compuestos destinados a eliminar o inhibir la formación de un coágulo sanguíneo en el tejido (p. ej., activador tisular del plasminógeno, ácido acetilsalicílico, clopidogrel o dipiridamol).

- 5 En varias realizaciones, las instrucciones para el uso de los kits incluirán directrices para utilizar los componentes del kit en el tratamiento del embolismo de líquido amniótico. Las instrucciones pueden contener además información respecto a cómo preparar (p. ej., diluir o reconstituir en el caso de una proteína criodesecada) el inhibidor de C1. Las instrucciones pueden incluir además una orientación respecto a la dosificación y frecuencia de administración.

10 Se puede suministrar una formulación del inhibidor de C1 al individuo mediante cualquier medio de administración farmacéuticamente adecuado. Existe constancia de varios sistemas de suministro y estos se pueden utilizar para administrar la composición mediante cualquier vía conveniente. En una realización preferida, la formulación del inhibidor de C1 se administra sistémicamente. Para el uso sistémico, la proteína terapéutica se formula para un suministro parenteral o enteral (p. ej., oral, vaginal o rectal) de acuerdo con métodos convencionales. Una administración parenteral puede incluir, sin carácter limitante, la administración intravenosa, subcutánea, intramuscular, intraperitoneal o mediante una inyección directamente en el tejido, intrapulmonar, transdérmica o intranasal. La vía de administración más preferida es la administración intravenosa. Las formulaciones se pueden administrar de manera continua mediante venoclisis o inyección intravenosa rápida. Algunas formulaciones abarcan sistemas de liberación lenta.

20 Se puede administrar una formulación del inhibidor de C1 a un paciente para el tratamiento del embolismo de líquido amniótico con una frecuencia y programación terapéuticamente eficaces. Un médico puede determinar la programación y frecuencia de administración de acuerdo con la edad, estado general y gravedad de la afección médica del paciente.

25 En ciertas realizaciones referidas al tratamiento del embolismo de líquido amniótico, la formulación del inhibidor de C1 se administra en cantidades terapéuticamente eficaces en los 5, 10, 15, 20, 30 o 45 minutos o 1, 2 o 3 horas después del inicio del embolismo de líquido amniótico clínicamente potencial. Preferentemente, la formulación del inhibidor de C1 se administra en los 5, 10 o 15 minutos después del inicio del embolismo de líquido amniótico clínicamente potencial y de la manera más preferida se administra directamente después del inicio (o en cualquier momento intermedio).

30 Además, la formulación del inhibidor de C1 se puede administrar en una única dosis o además en dosis adicionales, según lo determine un médico, es decir la administración a un paciente puede producirse en una única dosis o en administraciones repetidas y en cualquiera de varias formas salinas fisiológicamente aceptables y/o con un portador farmacéuticamente aceptable y/o un aditivo como parte de una composición farmacéutica. Por lo tanto, en ciertas realizaciones se administra el inhibidor de C1 (i) en una única dosis como una inyección o venoclisis o (ii) en múltiples dosis, preferentemente en dos dosis, cada una como una inyección o venoclisis o (iii) como una venoclisis o aplicación prolongada. La venoclisis/aplicación prolongada se administra a lo largo de un periodo de tiempo, preferentemente a lo largo de un periodo comprendido entre 30 minutos y 3 horas, más preferentemente 30 minutos y 2 horas, más preferentemente 30 minutos y 1 hora (o cualquier periodo de tiempo intermedio).

40 La composición que comprende el inhibidor de C1 se puede administrar a un paciente en cantidades terapéuticamente eficaces. Por lo general, una cantidad terapéuticamente eficaz puede variar con la edad y estado general del sujeto y con la gravedad de la afección médica del sujeto. Un médico puede determinar la dosificación y ajustarla según sea necesario para que se adapte a los efectos observados del tratamiento. En ciertas realizaciones, la dosis del inhibidor de C1 es 1, 5, 7.5, 10, 15, 20, 25, 30, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 450, 500 o 1000 U/kg de peso corporal (o cualquier valor intermedio). En la patente de EE. UU. 5 939 389, también se describen intervalos terapéuticos ilustrativos para la administración de C1-INH. Preferentemente, el inhibidor de C1 se administra en una dosis de 5 a 500 unidades por kg de peso corporal, más preferentemente de 10 a 200 unidades por kg de peso corporal y de la manera más preferida, en una dosis de 20 a 100 unidades por kg de peso corporal.

50 En 1979, se aprobó en Alemania un producto farmacéutico que contiene el inhibidor de C1 derivado del plasma humano como principio activo y se ha comercializado como un agente terapéutico para el angioedema hereditario (HAE, por sus siglas en inglés). Posteriormente, se aprobó y comercializó en muchos países. En Japón, también se aprobó en 1990 para el tratamiento del ataque agudo en HAE y se ha comercializado con el nombre de producto "Berinert[®] P Inyección I.V. 500". Un vial del producto comprende 500 veces o más del inhibidor de C1 humano contenido en 1 mL de plasma de donantes sanos (CSL, Behring KK., forma de encuesta farmacéutica "Formulación de fraccionamiento de plasma (concentrado inactivador de C1 humano liofilizado) Berinert[®] P Inyección I.V. 500", marzo de 2012 (4.^a edición revisada)).

Los presentes inventores han tratado de medir la actividad del inhibidor de C1 en pacientes con AFE potencial y han revelado por primera vez que la actividad del inhibidor de C1 disminuye en el suero de pacientes con AFE en el

parto, teniendo en cuenta los hechos de que los C3 y C4 del complemento disminuyen en la sangre materna de AFE con DIC y que el inhibidor de C1 es una sustancia defensiva importante biológicamente que inhibe el C1 y C3 del complemento, FXII, sistema del complemento clásico y bradicinina y actúa sobre el sistema inmunitario, permeabilidad vascular y sistema de coagulación-fibrinólisis y el descenso de la actividad del inhibidor de C1 da lugar al desarrollo del angioedema.

Los inventores consideran que dicha disminución de la actividad del inhibidor de C1 en el suero de pacientes con AFE en el parto está originada por un consumo excesivo del inhibidor de C1 por parte del sistema del complemento potenciado en el cuerpo de la madre. Se administró clínicamente el inhibidor de C1 para tratar a un paciente con AFE potencial y se obtuvo con éxito el efecto terapéutico deseado.

La presente invención se explica concretamente mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1: Estudio de la actividad del inhibidor de C1 en AFE potencial

Método

Con un consentimiento informado se recogieron sueros en el parto de 40 mujeres embarazadas normales como grupo de control (edades: 31 ± 5.1 ; periodos de gestación: 273 ± 11 días; cantidad de hemorragia en el parto: 590 ± 367 mL) y 57 pacientes diagnosticadas con AFE potencial (edades: 34 ± 4.5 ; periodos de gestación: 267 ± 19 días; cantidad de hemorragia en el parto: 4489 ± 2900 mL). Se determinaron las actividades del inhibidor de C1 en el suero mediante un método que utilizaba un sustrato sintético cromogénico. El valor estándar de la actividad del inhibidor de C1 en el suero es de un 70 a un 130%, el límite de detección es un 25% y los valores inferiores a un 25% se trataron uniformemente como un 25%. Los resultados obtenidos en cada grupo se compararon entre sí mediante la prueba de Mann-Whitney.

Resultados

Las actividades del inhibidor de C1 en los sueros en el parto fueron de un $53 \pm 21.0\%$ en el grupo de control y de un $35.5 \pm 13.5\%$ en el grupo de AFE potencial. Existe una diferencia significativa ($p < 0.01$) entre ambos grupos. Los valores en el grupo de AFE potencial fueron significativamente menores en comparación con los del grupo de control (Figura 1). Además, cuando se compararon los datos individuales, el número de casos inferiores a un 25% del límite de detección fue de 4 (10%) en el grupo de control mientras que fue de 19 (33.3%) en el grupo de AFE potencial, donde existe una diferencia significativa entre ambos grupos (Figura 2).

Conclusión

Se demuestra que las actividades del inhibidor de C1 han disminuido en los sueros en el parto. Tal disminución de la actividad del inhibidor de C1 sugiere una posible participación de este en la inducción de la hemorragia de tipo DIC después del parto en AFE, ya que el inhibidor de C1 no solamente regula el sistema del complemento sino también el sistema de producción de cinina y el sistema de coagulación-fibrinólisis.

Ejemplo 2: Tratamiento del AFE potencial con el inhibidor de C1

Una mujer posparto (edad 34, periodo de gestación de 40 semanas) que tenía una laceración en el cuello uterino y cuya hemorragia uterina no cesó ni aun después de la sutura, fue transportada en ambulancia, diagnosticada con AFE potencial y tratada en la unidad de cuidados intensivos materno-fetal (MFICU, por sus siglas en inglés) de la siguiente manera.

No se registró la cantidad de hemorragia hasta su llegada en ambulancia, pero se estima que fue bastante grande a partir de una hemoglobina (Hb) de 2.6 g/dL y un nivel de consciencia de JCSII-10 a II-20 en la Escala Japonesa del Coma. Después de su ingreso en la MFICU, el nivel de consciencia se redujo hasta JCSIII-300 y surgió una hemorragia uterina atónica, para la cual se inició una venoclisis de masa que contenía oxitocina. Debido a que la respiración espontánea era superficial, se realizó ventilación manual con una máscara. Se realizó la intubación y se siguió con el control de la ventilación manual. A continuación, se iniciaron transfusiones de plasma congelado reciente (FFP) y concentrado de eritrocitos (RCC, por sus siglas en inglés) cuando la cantidad de hemorragia acumulada desde la llegada fue de 2934 g. Se administró noradrenalina secuencialmente. Debido a la hemorragia masiva en el útero, se inició una transfusión de concentrado de trombocitos (PC, por sus siglas en inglés). En ese momento, los diámetros de las pupilas izquierda y derecha eran de 6 mm sin reflejo fotomotor, la cantidad de hemorragia acumulada fue de 4310 g y la hemorragia no coagulable continuó.

A continuación, se administraron por vía intravenosa 2 viales de un producto con inhibidor de C1 (Berinert® P I.V. 500, CSL Behring KK) y posteriormente se administraron por vía intravenosa 3 viales de productos con fibrinógeno. Poco después de la administración del producto con inhibidor de C1, se observó una mejora del nivel de consciencia. Asimismo, los diámetros de las pupilas izquierda y derecha pasaron a ser de 5 mm y se observó reflejo fotomotor en las pupilas, que en una ocasión no se había detectado. Además, la cantidad de hemorragia atónica,

5 que una vez no se había detenido, se redujo y también se observó coagulación sanguínea. Las cantidades totales de la transfusión fueron 20 unidades de RCC, 50 unidades de FFP y 50 unidades de PC. La cantidad medible total de la hemorragia alcanzó los 4811 g. La paciente se transfirió a la UCI y a la mañana siguiente, aunque se retiró la compresión con gasas en el útero, la hemorragia estuvo comprendida en el intervalo normal. Se siguió con el control de la ventilación artificial debido al desarrollo de un edema pulmonar. Sin embargo, el estado de la paciente posteriormente fue bueno y el tubo se retiró, la paciente se transfirió de la UCI a la MFICU en el día 3 y se le pudo dar el alta hospitalaria en el día 7.

Estos resultados sugieren una potente eficacia del inhibidor de C1 en el tratamiento del embolismo de líquido amniótico.

10

REIVINDICACIONES

1. Un agente terapéutico para su uso en el tratamiento del embolismo de líquido amniótico que comprende un inhibidor de C1 como principio activo.
- 5 2. El agente terapéutico para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el inhibidor de C1 es un inhibidor de C1 derivado del plasma o recombinante.
3. El agente terapéutico para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde el inhibidor de C1 es la proteína humana con un origen natural o una de sus variantes.
- 10 4. El agente terapéutico para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el inhibidor de C1 es un inhibidor de C1 humano.
5. El agente terapéutico para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde el inhibidor de C1 es un inhibidor de C1 derivado del plasma humano.
6. El agente terapéutico para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde el inhibidor de C1 se administra por vía intravenosa o subcutánea.
- 15 7. El agente terapéutico para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el inhibidor de C1 se administra en una dosis de 1 a 1000 unidades por kg de peso corporal, preferentemente de 5 a 500 unidades por kg de peso corporal.
- 20 8. El agente terapéutico para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde dicho inhibidor se administra (i) en una única dosis como una inyección o una venoclisis o (ii) en múltiples dosis, preferentemente en dos dosis, cada una como una inyección o una venoclisis o (iii) como una venoclisis o aplicación prolongada.
9. El agente terapéutico para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde dicho inhibidor se administra en las 3 horas, preferentemente en la 1 hora, más preferentemente en los 30 minutos, de la manera más preferida directamente después del inicio del embolismo de líquido amniótico clínicamente potencial.

Figura 1

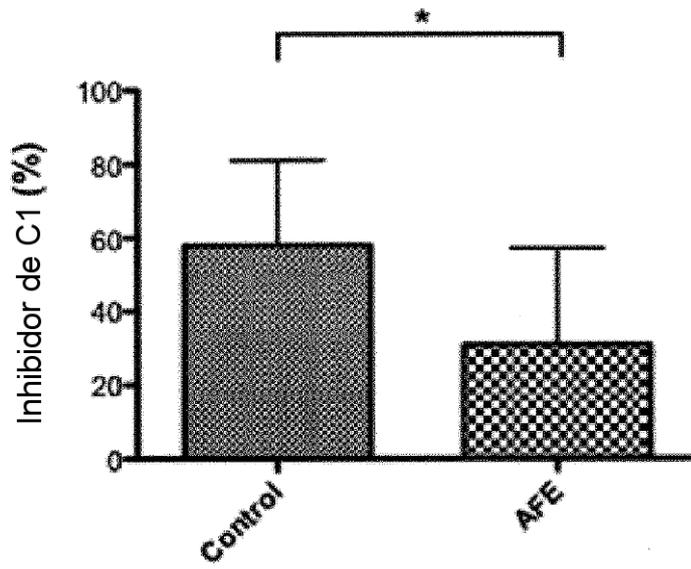


Figura 2

