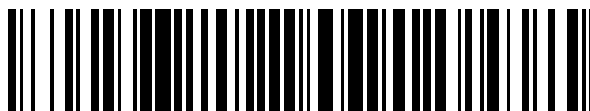


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 653 801**

51 Int. Cl.:

A61K 31/165 (2006.01)

A61P 9/02 (2006.01)

A61K 31/137 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.07.2015 E 15306251 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.10.2017 EP 3124019**

54 Título: **Sustancia seleccionada entre midodrina, una sal farmacéutica y el metabolito activo de la misma, para uso en el tratamiento de cardiopatía obstructiva**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.02.2018

73 Titular/es:

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX (50.0%)

35 Place Pey Berland

33000 Bordeaux, FR y

**CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE
BORDEAUX (50.0%)**

72 Inventor/es:

LAFITTE, STÉPHANE

74 Agente/Representante:

STEPHANN, Valérie

ES 2 653 801 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

Sustancia seleccionada entre midodrina, una sal farmacéutica y el metabolito activo de la misma, para uso en el tratamiento de cardiopatía obstructiva

5

CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere a una sustancia para uso en el tratamiento de cardiopatía obstructiva.

10

Por lo tanto, la presente invención tiene utilidad en los campos médicos y farmacéuticos.

En la descripción adelante, las referencias en corchetes ([]) se refiere al listado de referencias situado al final del texto.

15

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La cardiomiopatía hipertrófica (HCM) es el trastorno cardiovascular hereditario más común, que afecta de 0.2% a 0.5% de la población general, y es una causa principal de muerte cardíaca súbita en atletas jóvenes (Maron BJ.: "Contemporary insights and strategies for risk stratification and prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy", Circulation 2010; 121:445-56 [1]). La aparición de la cardiomiopatía hipertrófica es una causa importante de muerte cardíaca súbita inesperada en cualquier grupo de edad y también una causa de la desactivación de los síntomas cardíacos. Las personas más jóvenes son propensas a tener una forma más grave de miocardiopatía hipertrófica.

20

25

La HCM es con frecuencia asintomática hasta la muerte cardíaca repentina, y por esta razón algunos sugieren revisiones de rutina para ciertas poblaciones con esta enfermedad.

30

Con HCM, los miocitos en el corazón aumentan de tamaño, lo que resulta en el engrosamiento del músculo del corazón. Este aumento de grosor del músculo del corazón consiste normalmente de hipertrofia septal asimétrica, y movimiento anterior sistólico (SAM) de la válvula mitral. Adicionalmente, se interrumpe la alineación normal de las células musculares, un fenómeno conocido como desorden del miocardio. La HCM también provoca alteraciones de las funciones eléctricas del corazón.

35

La HCM es más común debido a una mutación en uno de los 9 genes sarcoméricos que resulta en una proteína mutada en el sarcómero, el componente principal del miocito (la célula del músculo del corazón). Estas son predominantemente mutaciones de sentido erróneo de un solo punto en los genes de cadena pesada de beta-miosina (MHC), proteína C que se une a miosina, troponina T cardíaca, o tropomiosina. Estas mutaciones provocan anomalías de miofibrillas y miocitos estructurales y las posibles deficiencias en la generación de fuerza.

40

45

El curso clínico de la HCM es variable. Muchos pacientes son asintomáticos o con síntomas leves. Los síntomas de HCM incluyen disnea (falta de aire) debido a la rigidez y la disminución de llenado de sangre de los ventrículos, dolor de pecho de esfuerzo (a veces conocido como angina) debido a la reducción o restricción del flujo de sangre a las arterias coronarias, conciencia incómoda de los latidos del corazón (palpitaciones) debido a la isquemia anteriormente mencionada, así como la interrupción del sistema eléctrico que se ejecuta a través del músculo cardíaco anormal, mareo, fatiga, desmayo (llamado síncope) y muerte cardíaca súbita. Como se mencionó, la disnea se debe en gran parte al aumento de la rigidez del ventrículo izquierdo, lo que perjudica de llenado de los ventrículos, pero también conduce a presión elevada en el ventrículo izquierdo y la aurícula izquierda, provocando de nuevo la presión y la congestión intersticial en los pulmones. Los síntomas no están estrechamente relacionados con la presencia o severidad de una obstrucción del tracto de salida. A menudo, los síntomas son similares a los de la insuficiencia cardíaca congestiva (especialmente intolerancia a la actividad y disnea), pero el tratamiento de cada uno es diferente.

50

Existen diferentes tratamientos para mejorar los síntomas de HCM. El objetivo principal de los medicamentos es aliviar los síntomas tales como dolor de pecho, falta de aire y palpitaciones.

55

Los bloqueadores beta se consideran como agentes de primera línea, ya que pueden ralentizar el ritmo cardíaco.

60

Para los pacientes que no pueden tolerar los bloqueadores beta o que no tienen un buen control de los síntomas con bloqueadores beta, se puede utilizar bloqueadores de los canales de calcio no dihidropiridínicos como verapamilo. Estos medicamentos también reducen la frecuencia cardíaca, aunque su uso en pacientes con obstrucción de flujo severa, la presión de enclavamiento arterial pulmonar elevada y presiones de sangre bajas se debe hacer con precaución.

65

Para los pacientes que continúan teniendo síntomas a pesar de los tratamientos anteriores, se puede considerar la disopiramida para un mayor alivio de los síntomas. Se pueden considerar los diuréticos para pacientes con evidencia de sobrecarga de líquidos, aunque se utilizan con precaución en pacientes con evidencia de obstrucción. Los

pacientes que continúan teniendo síntomas a pesar de la terapia con medicamentos pueden considerar terapias más invasivas.

En este propósito, la miectomía septal quirúrgica es una operación a corazón abierto realizada para aliviar los síntomas en pacientes que permanecen gravemente sintomáticos a pesar de la terapia médica. Se ha realizado durante más de 25 años. La miectomía septal quirúrgica disminuye de manera uniforme la obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo y mejora los síntomas, y en centros con experiencia tiene una mortalidad quirúrgica de menos de 1%, así como la tasa de éxito del 85%. Sin embargo, las complicaciones de la cirugía miectomía septal incluyen posible muerte, arritmias, infecciones, sangrado incesante, perforación/defecto septal, apoplejía.

Otra forma de tratamiento es ablación septal por alcohol, que es una técnica percutánea que implica la inyección de alcohol en una o más ramas septales de la arteria descendente anterior izquierda. Esta es una técnica con resultados similares al procedimiento de miectomía septal quirúrgica pero es menos invasiva, ya que no implica anestesia general y la apertura de la pared del pecho y el pericardio (lo que se realiza en una miomectomía septal).

En una población seleccionada con síntomas secundarios a un alto gradiente del tracto de flujo de salida, la ablación septal con alcohol puede reducir los síntomas de HCM. Adicionalmente, las personas mayores y aquellos con otros problemas médicos, para quienes la miectomía quirúrgica supondría un aumento de riesgo de procedimiento, probablemente se beneficiarían del procedimiento de ablación septal invasiva menor. Cuando se realiza correctamente, una ablación septal con alcohol induce un ataque al corazón controlado, en el que la porción del septo interventricular que involucra el tracto de salida ventricular izquierdo se infarta y se contraerá en una cicatriz. Sin embargo, que los pacientes se beneficien por la miectomía quirúrgica, la ablación septal con alcohol, o la terapia médica es un tema importante y uno que se debate intensamente en los círculos científicos médicos.

Otro tratamiento alternativo es el uso de un marcapasos que se ha defendido en un subgrupo de individuos, con el fin de provocar la contracción asincrónica del ventrículo izquierdo. Debido a que el marcapasos activa el septum interventricular antes de la pared libre del ventrículo izquierdo, puede disminuir el gradiente a través del tracto de salida ventricular izquierdo. Se ha demostrado que esta forma de tratamiento proporciona menos alivio de los síntomas y menos reducción en el gradiente del tracto de salida del ventrículo izquierdo cuando se compara con la miectomía quirúrgica. Los avances tecnológicos también han llevado al desarrollo de un marcapasos de doble cámara, que sólo se activa cuando es necesario (en contraste con un marcapasos regular que proporciona un estímulo constante). Aunque el marcapasos bicameral ha demostrado que disminuye la obstrucción del tracto de salida del ventrículo, los ensayos experimentales sólo se han encontrado unos pocos individuos con mejoría de los síntomas. Infortunadamente, los investigadores sospechan que estos informes de síntomas "mejorados" se deben a un efecto placebo.

En los casos en que son recurrentes a otras formas de tratamiento, el trasplante cardíaco es una opción. También es el único tratamiento disponible para la insuficiencia cardíaca terminal. Sin embargo, el trasplante debe ocurrir antes de la aparición de síntomas tales como hipertensión de vaso pulmonar, mal funcionamiento del riñón, y tromboembolismo en orden para que sea un éxito. Los estudios han indicado una tasa de supervivencia de siete años de 94% en los pacientes después del trasplante.

En dos tercios de los pacientes con CMH, la CMH provoca una obstrucción para la eyección de sangre, ya sea en reposo o durante esfuerzo. Para aquellos pacientes, con obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo en reposo (LVOTO) debido a SAM se observa en 25% a 30% y, cuando la CMH es grave, puede provocar disnea, dolor torácico, síncope, y una predisposición a desarrollar arritmias auriculares (Wigle ED, Sasson Z, Henderson MA, et al.: "Hypertrophic cardiomyopathy. The importance of the site and the extent of hypertrophy. A review", Prog Cardiovasc Dis 1985;28:1-83 [2]). Para estos pacientes, todos los esfuerzos comunes de la vida rutinaria se vuelven insoportables.

Se han proporcionado recientemente acercamientos en fisiopatología de la LVOTO mediante ecocardiografía de ejercicio, que puede cuantificar el gradiente durante o después del ejercicio (Maron MS, Olivotto I, Zenovich AG, et al. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. Circulation 2006;114:2232-9 [3]; Shah JS, Esteban MT, Thaman R, et al. Prevalence of exercise-induced left ventricular outflow tract obstruction in symptomatic patients with non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Heart 2008;94:1288-94 [4]; Joshi S, Patel UK, Yao SS, et al. Standing and exercise Doppler echocardiography in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: the range of gradients with upright activity. J Am Soc Echocardiogr 2010; 24:75-82 [5]; Argulian E, Chaudhry FA. Stress testing in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Prog Cardiovasc Dis 2012;54:477-82 [6]). Aunque se consideraba que el efecto Venturi era responsable de SAM ([4]; Maron BJ, Gottdiener JS, Roberts WC, Henry WL, Savage DD, Epstein SE. Left ventricular outflow tract obstruction due to systolic anterior motion of the anterior mitral leaflet in patients with concentric left ventricular hypertrophy. Circulation 1978;57:527-33 [7]; Maron BJ, Harding AM, Spirito P, Roberts WC, Waller BF. Systolic anterior motion of the posterior mitral leaflet: a previously unrecognized cause of dynamic subaortic obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 1983;68:282-93 [8]), the most recent evidence for LV obstruction in HCM patients favors the flow drag mechanism causing the mitral valve to be pushed against the septum (Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: executive summary. A report of the

American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2011;58:2703-38 [9]). El mecanismo de obstrucción probablemente, también se relaciona con otras alteraciones producidas por HCM. Los datos experimentales y de observación sugieren que el desplazamiento anterior de los músculos papilares y el aparato submitral es necesario para crear suficiente holgura de valva para permitir el movimiento anterior de la valva mitral (Cavalcante JL, Barboza JS, Lever HM. Diversity of mitral valve abnormalities in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Prog Cardiovasc Dis 2012;54:517-22 [10]; Levine RA, Vlahakes GJ, Lefebvre X, et al. Papillary muscle displacement causes systolic anterior motion of the mitral valve. Experimental validation and insights into the mechanism of subaortic obstruction. Circulation 1995;91:1189-95 [11]). No obstante, también se deben considerar los principales efectos potenciales de la carga ventricular y la contractilidad miocárdica. Estos efectos pueden ser ejercidos tanto en sístole temprana, para que la fuerza de flujo, arrastre y empuje de flujo sean las fuerzas hidrodinámicas dominantes para SAM, y en midsístole, para la cual la fuerza de desplazamiento es más prominente ([5]). Por lo tanto, pequeñas variaciones en la precarga, la poscarga, o contractilidad, tal como la producida por el ejercicio, pueden conducir a grandes cambios en gradiente, por lo general que explican la amplificación de la obstrucción desde el reposo para ejercicio o del ejercicio para la recuperación.

Hasta la fecha, los tratamientos con fármacos tales como bloqueadores beta o bloqueadores del canal de calcio son moderadamente efectivos y algunas veces se asocian con efectos adversos inaceptables en pacientes HCM con obstrucción a la eyección de sangre, ya sea en reposo o durante esfuerzo. A este respecto, tradicionalmente se evitan los bloqueadores del canal de calcio de dihidropiridina en pacientes con evidencia de obstrucción.

Joao Cavalcante et al. ("Diversity of mitral valve abnormalities in obstructive hypertrophic cardiomyopathy", Progress in cardiovascular diseases, vol. 54, no. 6, 2012, páginas 517-522) divulga la fisiopatología de la miocardiopatía hipertrófica obstructiva y las opciones quirúrgicas disponibles.

Toyozaki et al. ("Response to sympathomimetic agents in hypertrophic cardiomyopathy and in hypertensive cardiac hypertrophy", Journal of the autonomic nervous systems, Elsevier, Amsterdam, vol. 41, no. 3, 1 December 1992, páginas 239-240) divulga el uso de noradrenalina o isoproterenol para el tratamiento de miocardiopatía hipertrófica.

Taneja et al. ("Aorti stenosis and autonomic dysfunction : Co-conspirators in syncope", American Journal of Medical sciences, Lippincott Williams & Wilkins, USA, vol. 327, no. 5, 1 January 2004, 281-283) divulga la fisiopatología de la estenosis aórtica y las opciones quirúrgicas disponibles.

Schrage et al. ("Effects of midodrine on exercise-induced hypotension and blood pressure recovery in autonomic failure", Journal of applied physiology, vol. 97, no. 5, 23 July 2004) divulga el uso de midodrina en el tratamiento de insuficiencia autonómica.

Wieling et al. ("Reflex syncope in children and adolescents", Heart 200409 GB, vol. 90, no. 9, September 2004, páginas 1094-1100) divulga el uso de midodrina en el tratamiento de síncope.

El documento de Barnsley Hospital NHS Foundation Trust: "Guidance for the use of midodrine in patients with postural hypotension", 1 March 2011, páginas 1/2-2/2 divulga que el uso de midodrina está contraindicado en pacientes afectados por cardiomiopatía obstructiva hipertrófica.

Desafortunadamente, este problema de obstrucción a la eyección de la sangre puede afectar también otras afecciones del corazón, incluso sin hipertrofia evidente asociada, con los mismos síntomas como aquellos de HCM.

Por lo tanto, subsiste la necesidad de tratamientos alternativos, más efectivos y menos tóxicos de las enfermedades del corazón con obstrucción a la eyección de la sangre, en particular HCM con obstrucción a la eyección de sangre. La presente invención satisface estas y otras necesidades.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Después de importantes investigaciones sobre series de enfermedades del corazón obstructivas, los presentes Solicitantes son los primeros en haber experimentado y observado que la midodrina puede ser muy efectiva para mejorar los síntomas de obstrucción a la eyección de sangre, mientras que es menos tóxico en estas patologías que los tratamientos tradicionales como bloqueadores beta o bloqueadores del canal de calcio.

El solicitante ha encontrado sorprendentemente que la midodrina mejora la disnea por ejercicio, dolor de pecho por ejercicio, incomodidad del ejercicio y mareos del ejercicio en pacientes con una enfermedad cardiaca obstructiva.

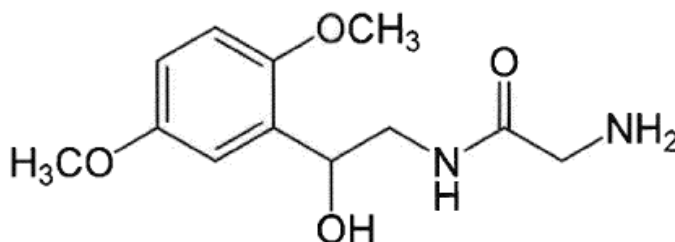
En este propósito, el Solicitante demostró una mejora del retorno venoso, una disminución inmediata de la obstrucción intraventricular y una disminución del estado hipercinético en los pacientes debido a la administración de midodrina. Sorprendentemente, los solicitantes han demostrado que el aumento inmediato del retorno venoso permitió disminuir la obstrucción intraventricular. Los Solicitantes también observaron un fenómeno invertido sorprendente (recaída y aumento de la obstrucción), después de unas horas de la detención de la administración de

midodrina, que hace hipótesis de la función principal de midodrina en el equilibrio de la acumulación de sangre total de las venas hacia el corazón.

5 De acuerdo con lo anterior, se describen una sustancia seleccionada entre midodrina, una sal farmacéutica, un profármaco o un metabolito de la misma, para uso en el tratamiento de cardiopatía obstructiva.

En un primer aspecto, la presente invención proporciona una sustancia seleccionada entre midodrina, desglímidodrina y una sal farmacéutica de la misma, para uso en el tratamiento de cardiopatía obstructiva.

10 "Midodrina" se refiere aquí a un derivado de etanomalina que tiene la siguiente fórmula (I):



Fórmula (I)

15 Se puede designar bajo su nombre químico clorhidrato de 2-amino-N-[2-(2,5-dimetoxifenil)-2-hidroxiethyl]acetamida. Su número CAS es 3092-17-9. La midodrina es un profármaco que forma un metabolito activo, desglímidodrina, que tiene un efecto simpaticomimético selectivo sobre los receptores periféricos alfa-adrenérgicos y ejerce sus acciones a través de la activación de los receptores alfa-adrenérgicos de la arteriolar y la vasculatura venosa, lo que produce un aumento en el tono vascular y la elevación de la presión arterial. La administración de midodrina resulta en vasoconstricción de las venas en un primer momento, lo que reduce la acumulación venosa, y luego, en un segundo momento, de las arterias. Los solicitantes plantean la hipótesis de que este mecanismo puede estar implicado en el efecto biológico de midodrina en la mejora de los síntomas de la cardiopatía obstructiva que se observa después de la administración de midodrina a los pacientes. Las sustancias agonista del receptor alfa-1-adrenérgicos incluyen midodrina, norepinefrina, dopamina, efedrina, fenilpropanolamina, metoxamina, fenilefrina, y noradrenalina, o una sal farmacéutica del mismo. Ejemplos de sustancias agonistas del receptor alfa-1-adrenérgicos se divulgan en Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, eleventh edition, chapter 10, pp 271-295, 2006 ([12]).

30 La midodrina fue aprobada en los Estados Unidos por la Administración de Fármacos y Alimentos (FDA) en 1996 para el tratamiento de la disautonomía e hipotensión ortostática.

35 La disautonomía (o disfunción autonómica, neuropatía autonómica) es un término genérico para varias afecciones en las que funciona mal el sistema nervioso autónomo (ANS). La disautonomía es un tipo de neuropatía que afecta los nervios que llevan la información desde el cerebro y la médula espinal hasta el corazón, vejiga, intestinos, glándulas sudoríparas, pupilas y vasos sanguíneos.

40 La hipotensión ortostática, también conocida como la hipotensión postural, ortostasis, y coloquialmente como fiebre de cabeza o mareo, es una forma de presión sanguínea baja en la que la presión arterial de una persona cae al estar de pie de repente o en el estiramiento. En términos médicos, se define como una caída en la presión arterial sistólica de por lo menos 20 mmHg o la presión sanguínea diastólica de por lo menos 10 mmHg cuando una persona asume una posición de pie.

45 El término "sal farmacéutica" se entiende que incluye cualquier sal farmacéuticamente aceptable, las sustancias que se preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes particulares encontrados en los compuestos descritos aquí. Ejemplos de sales farmacéuticamente no tóxicas aceptables pueden incluir clorhidrato, sulfato, piro-sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, nitrato, fosfato, fosfato monohidrógeno, fosfato dihidrógeno, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, fluoruro, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formiato, isobutilato, caprato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, fumarato, maleato, butino-1,4-dioato, hexano-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, tereftalato, bencenosulfonato, toluenosulfonato, clorobencenosulfonato, xilenosulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutilato, citrato, lactato, hidroxibutilato, glicolato, malato, tartrato, metanosulfonato, propanosulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato y mandelato. La sal farmacéuticamente aceptable de midodrina puede ser clorhidrato de midodrina, por ejemplo Gutron™ (Takeda).

55 "Metabolito activo" se refiere aquí a cualquier metabolito terapéuticamente activo liberado por la activación del profármaco, es decir, la sustancia agonista del receptor alfa-1-adrenérgicos dentro del cuerpo humano mediante hidrólisis enzimática. De acuerdo con la presente invención se refiere a desglímidodrina, que es el metabolito activo

de la midodrina. Ventajosamente, la desglímidodrina actúa mediante una estimulación de los receptores alfa-1 adrenérgicos de la vasculatura arteriolar y venosa, produciendo un aumento del tono vascular y elevación de la presión arterial; se difunde poco a través de la barrera hemoencefálica, y por lo tanto no se asocia con efectos sobre el sistema nervioso central.

5 «Profármaco» se refiere aquí a cualquier compuesto precursor que se puede administrar en una forma farmacológicamente inactiva, y que se puede convertir en una forma activa a través de un proceso metabólico normal en condiciones fisiológicas. La forma activa es midodrina o el metabolito activo de midodrina desglímidodrina.

10 "Cardiopatía obstructiva" se refiere aquí a cualquier enfermedad del corazón que tiene una obstrucción intraventricular. Por ejemplo, la obstrucción intraventricular se puede producir en reposo, es decir, cuando el consumo de oxígeno del cuerpo es estable, y/o durante el ejercicio, es decir, cuando el consumo de oxígeno aumenta debido a la realización de un movimiento por el cuerpo y/o a lo largo de la fase de recuperación después de ejercicio, es decir, dentro de los próximos 5 a 10 minutos después que se ha detenido el ejercicio. El ejercicio puede ser por ejemplo, una situación en la que un cuerpo asume una posición de pie o al caminar, o subir escaleras, o levantamiento de una carga. La obstrucción intraventricular corresponde a la existencia de un gradiente de presión observable por ecocardiografía Doppler, especialmente de la estructura y función del ventrículo izquierdo, en reposo y/o durante el ejercicio. El gradiente puede estar por encima de 30 mmHg en reposo, por ejemplo estrictamente por encima de 35 mmHg, o por encima de 40 mmHg, o por encima de 50 mmHg, o por encima de 60 mmHg, o por encima de 70 mmHg, o por encima de 100 mmHg, o por ejemplo de aproximadamente 130 mmHg. El gradiente puede estar por encima de 50 mmHg durante ejercicio, por ejemplo por encima de 55 mmHg, o por encima de 60 mmHg, o por encima de 80 mmHg, o por encima de 100 mmHg, o por encima de 110 mmHg, o por encima de 150 mmHg, o por ejemplo de aproximadamente 180 mmHg. La ecocardiografía en reposo puede ser una ecocardiografía bidimensional en reposo (2D), por ejemplo realizads de acuerdo con lad directrices de la Sociedad Americana de Ecocardiografía (Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group. J Am Soc Echocardiogr 2005;18: 1440-63 [13]; Gottdiener JS, Bednarz J, Devereux R, et al. American Society of Echocardiography recommendations for use of echocardiography in clinical trials. J Am Soc Echocardiogr 2004;17:1086-119 [14]), con grabaciones de ultrasonido por un operador experimentado (nivel 3) (Quinones MA, Douglas PS, Foster E, et al. ACC/AHA clinical competence statement on echocardiography: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association/American College of Physicians-American Society of Internal Medicine Task Force on Clinical Competence. J Am Coll Cardiol 2003;41:687-708 [15]). La ecocardiografía de ejercicio se puede realizar por ejemplo como esfuerzo en bicicleta en una posición semisuspina (50°) para permitir ecocardiografía transtorácica simultánea durante el ejercicio.

35 La cardiopatía obstructiva puede ser una cardiomiopatía obstructiva. Se puede seleccionar entre cardiomiopatía hipertrófica, cardiopatía hipertensiva, función hipercinética primaria, mala posición de los músculos papilares y una situación con hiperquinesia primaria del ventrículo izquierdo en miocardiopatía no hipertrófica.

40 "Tratamiento" se refiere aquí a cualquier mejora de por lo menos un síntoma de la cardiopatía obstructiva, o a la recuperación de la cardiopatía obstructiva, o a la prevención de los síntomas de la cardiopatía obstructiva. La recuperación de la cardiopatía obstructiva puede ser una disminución o una desaparición de la obstrucción. Los síntomas de la cardiopatía obstructiva pueden ser cualquiera de aquellos de la Clasificación Funcional de New York Heart Association (NYHA). Por lo menos se puede mejorar un síntoma que se puede seleccionar entre disnea, especialmente disena por ejercicio, dolor en el pecho, especialmente dolor de pecho por ejercicio, dolor, especialmente del ejercicio y mareo, especialmente mareos por ejercicio. La mejora de por lo menos un síntoma se puede referir a la desaparición total o parcial de por lo menos un síntoma, que puede ser transitorio o definitivo, en reposo y/o durante el ejercicio. La mejora de por lo menos un síntoma se puede referir por ejemplo a una disminución de la clase NYHA de acuerdo con la Clasificación Funcional de NYHA.

50 Ventajosamente, la sustancia puede aumentar el retorno venoso de la sangre al corazón, disminuyendo de esta manera el estado hipercinético de la cardiopatía; es decir, la disminución de la contracción del corazón y/o la disminución de la tasa de flujo del corazón, y/o disminución de la tasa circulatoria. Ventajosamente, la sustancia puede aumentar las condiciones de carga, es decir, la poscarga y precarga.

55 Ventajosamente, la sustancia se puede administrar a un paciente en necesidad de la misma a una dosis farmacéuticamente aceptable y efectiva para el tratamiento de la enfermedad obstructiva.

60 Ventajosamente, puede ser una dosis que aumenta el retorno venoso de la sangre al corazón. Ventajosamente, la sustancia se administra de una a ocho veces por durante horas, es decir, por día. Por ejemplo, la dosis(s) se puede administrar una vez al día, o dos veces al día, o tres veces al día, o cuatro veces al día, o cinco veces al día, o más, hasta ocho veces al día. Por ejemplo, se puede administrar de uno a tres, o hasta una a cuatro veces al día, es decir, por 24 horas. Por ejemplo, la dosis total administrada por día puede estar compuesta de 6 mg a 45 mg por día, es decir, por 24 horas. Por ejemplo, la sustancia se puede administrar de 1 a 3 dosis(s) de 2.5 mg cada una de la sustancia, de 1 a 3 veces por día, o de 1 a 4 veces por día. Por ejemplo, el régimen de dosificación se puede seleccionar ventajosamente para mantener el número de tomas de fármaco por día (es decir, cada 24 horas) cuando

se busca el régimen de dosificación más adecuado para un paciente, al tiempo que aumenta la cantidad de sustancia administrada por ingesta de fármacos. Se puede corresponder a una administración de aproximadamente 0.1 mg de la sustancia/kg de paciente, a aproximadamente 0.75 mg de la sustancia/kg de paciente, por día. En el caso particular en que el paciente sea un bebé, el experto en la técnica podría adaptar el régimen de dosificación de acuerdo con su conocimiento técnico general.

De acuerdo con la invención, la sustancia se puede administrar durante un tiempo suficiente para el tratamiento de cardiopatía obstructiva como se definió anteriormente. En este propósito, la sustancia se puede administrar durante un mes, o durante dos meses, o durante tres meses, o durante seis meses, o durante por lo menos seis meses, o durante toda la vida del paciente.

La sustancia puede estar en cualquier forma adecuada para administración a un humano o un animal, especialmente en la forma de un medicamento. El animal se puede seleccionar del grupo que comprende félidos, por ejemplo gato, cánidos, por ejemplo perro, cérvidos, équidos, mustélidos, procionidos, vivérridos y úrsidos.

La administración se puede llevar a cabo directamente, es decir pura o sustancialmente pura, o después de la mezcla de la sustancia con un portador y/o medio farmacéuticamente aceptable.

La administración de la sustancia se puede llevar a cabo o bien simultáneamente, separadamente o secuencialmente con por lo menos un otro compuesto activo(s) seleccionado en el grupo que comprende bloqueadores beta, por ejemplo propranolol, bisoprolol, carvedilol y nadolol, inhibidores de calcio, por ejemplo verapamilo, agentes antiarrítmicos, por ejemplo amiodarona, y agentes anticoagulantes, por ejemplo rivaroxaban. La sustancia y por lo menos una mezcla de otro compuesto activo se pueden administrar en una cantidad relativa de 0:1 a 1:0, por ejemplo 1:1. El otro compuesto activo se puede utilizar para el tratamiento de cardiopatía obstructiva, o para otra patología existente junto con la cardiopatía obstructiva, por ejemplo, una hipotensión ortostática, o trastornos del ritmo tales como la fibrilación auricular.

En una realización, la administración puede ser una administración oral. En esta realización, puede ser una administración bucal o sublingual. Por ejemplo, puede estar en la forma seleccionada del grupo que comprende una formulación líquida, una forma de dosificación efervescente oral, un polvo oral, una píldora, un sistema multipartículas, una forma de dosificación bucodispersable, una solución, un jarabe, una suspensión, una emulsión y gotas orales. Cuando el medicamento está en la forma de una forma de dosificación efervescente oral, puede estar en una forma seleccionada del grupo que comprende comprimidos, gránulos, polvos. Cuando el medicamento está en la forma de un polvo oral o un sistema de múltiples partículas, puede estar en una forma seleccionada de entre el grupo que comprende perlas, gránulos, minicomprimidos y microgránulos. Cuando el medicamento está en la forma de una forma de dosificación bucodispersable, puede estar en una forma seleccionada del grupo que comprende comprimidos bucodispersables, obleas liofilizadas, películas delgadas, comprimido masticable, comprimido y una cápsula, una goma masticable médica. De acuerdo con la presente invención, cuando el medicamento es para rutas bucales y sublinguales, se puede seleccionar del grupo que comprende comprimidos bucales o sublinguales, preparación mucoadhesiva, gotas oro-mucosas y aerosoles.

En otra realización, la administración es una administración parenteral. La administración parenteral se puede seleccionar de entre el grupo que comprende administración intravenosa, administración intramuscular y administración subcutánea. En esos casos, la sustancia puede estar en la forma de una solución inyectable.

En otra realización, la administración puede ser una administración transdérmica o transmucosal. Cuando el medicamento es para administración tópica-transdérmica, se puede seleccionar del grupo que comprende ungüentos, crema, gel, loción, parche y espuma. También puede ser un medicamento para administración nasal, por ejemplo seleccionada del grupo que comprende gotas nasales, pulverizador nasal, polvo nasal.

En otra realización, la administración puede ser una administración rectal, por ejemplo supositorio o cápsula de gelatina dura.

El experto en la técnica entiende claramente que el término "forma" tal como se utiliza aquí se refiere a la formulación farmacéutica del medicamento para su uso práctico. Por ejemplo, el medicamento puede estar en una forma seleccionada del grupo que comprende una forma inyectable (por ejemplo como Avlocardyl® 5 mg/ml), jarabe (por ejemplo como Efferalgan® 3%), suspensión oral (por ejemplo como Efferalgan® 3%), un gránulo (por ejemplo como Dafalgan® 1 g), polvo (por ejemplo como Doliprane® 100 mg), gránulos (por ejemplo como Zoltum®10mg), aerosol, parche transdérmico (por ejemplo como Cordipatch® 5 mg/24h) o la forma local (crema, loción, colirio) (por ejemplo como Dermoval creme®, como loción Betneval® y como colirio Chibroxine® respectivamente).

En estos ejemplos, la sustancia, por ejemplo midodrina, se puede agregar o puede sustituir el ingrediente activo de dichos medicamentos.

El portador farmacéuticamente aceptable puede ser cualquier portador farmacéuticamente adecuado utilizado para la administración de una sustancia a un humano o a un animal, dependiendo del sujeto. Por ejemplo, este portador

5 puede ser uno o más portadores seleccionados del grupo que comprende por ejemplo el monometoxi-poli-etilenglicol (por ejemplo como en Viraferonpeg®), liposomas (por ejemplo como en Ambizome®), estearato de magnesio (E572), talco (E553b), dióxido de silicio (E551), celulosa microcristalina (E460) y almidón de maíz. Preferiblemente, el portador comprende estearato de magnesio (E572), talco (E553b), dióxido de silicio (E551), celulosa microcristalina (E460) y almidón de maíz.

10 El medio puede ser cualquier medio utilizado para la administración de una sustancia a un humano o a un animal. Por ejemplo, este medio se puede seleccionar del grupo que comprende por ejemplo cremophor (por ejemplo como en Sandimmun®) o celulosas (por ejemplo como en Avlocardyl® LP160 mg).

15 La forma farmacéutica del fármaco se selecciona con respecto al humano o animal que se va a tratar. Por ejemplo para un niño o un bebe, se prefiere un jarabe o una inyección. La administración se puede llevar a cabo con una pipeta de peso graduado.

20 En un segundo aspecto, la presente divulgación se refiere a un método de tratamiento de un sujeto que padece una cardiopatía obstructiva como se definió anteriormente, que comprende la etapa de administrar a dicho sujeto una sustancia como se definió anteriormente.

25 En otro aspecto, la presente divulgación se refiere al uso de una sustancia como se definió anteriormente para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una cardiopatía obstructiva como se definió anteriormente.

Esta invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos con respecto a los dibujos adjuntos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

30 - La figura 1: representa una ecocardiografía 2D del ventrículo izquierdo que revela un septum de abombamiento de espesor: 12-13 mm con movimiento sistólico anterior incompleto de la válvula mitral (SAM) en reposo. No se observó una obstrucción significativa en reposo.

35 - La Figura 2: representa un registro Doppler de flujo sistólico del ventrículo izquierdo que revela una obstrucción severa de hasta 100 mmHg después de ejercicio.

40 - La Figura 3: representa una ecocardiografía 2D del ventrículo izquierdo durante el ejercicio con la aparición de un SAM completo.

45 - La Figura 4: representa una ecocardiografía 2D en reposo en la que el volumen ventricular sistólico izquierda en esta paciente con HCM fue mínimo por lo menos virtual con un contacto físico entre el septal y las paredes laterales.

50 - La Figura 5: representa una ecocardiografía Doppler en reposo con una obstrucción significativa por encima de 80 mmHg.

55 - La Figura 6: representa un ejercicio de ecocardiografía Doppler. La obstrucción se aumentó con un gradiente máximo de 118 mmHg.

60 - La Figura 7: representa una ecocardiografía Doppler de esfuerzo durante dolor torácico experimentado en la vida cotidiana obtenido después de una caminata a corta distancia (menos de 20 metros). Se registra una obstrucción ventricular intra hasta 145 mmHg.

65 - La Figura 8: representa una ecocardiografía Doppler de esfuerzo durante el dolor torácico experimentado en la vida cotidiana obtenido después de una caminata a corta distancia (menos de 20 metros). Se aumentó el contacto parietal entre el septo y las paredes laterales.

70 - La Figura 9: representa una ecocardiografía Doppler durante una prueba de elevación de pierna, que revela una reducción inmediata en la obstrucción intraventricular, medida a 80 mmHg.

75 - La Figura 10: representa un examen de seguimiento ecocardiográfico bajo tratamiento que revela un gradiente máximo significativamente reducido de la obstrucción intraventricular izquierdo en reposo, hasta 30 mmHg en comparación con 80 mmHg registrado antes del inicio del tratamiento.

80 - La Figura 11: representa un examen de seguimiento ecocardiográfico bajo tratamiento que revela un gradiente máximo significativamente reducido de la obstrucción intraventricular izquierda a 60 mmHg después del ejercicio en comparación con 140 mmHg antes del tratamiento.

85 - La Figura 12: representa un ecocardiográfico que revela una cardiomiopatía hipertrófica (HCM), obstructiva en reposo, con un gradiente superior a 100 mmHg, junto con insuficiencia mitral de alto grado en un ventrículo hipertrófico izquierdo.

- La Figura 13: representa una ecocardiografía Doppler durante una prueba de levantamiento de pierna para aumentar el retorno venoso bajo control ecocardiográfico, que al instante redujo la insuficiencia mitral a un grado leve y la obstrucción a 40 mm Hg.

5 - La figura 14: representa una ecocardiografía Doppler en reposo, que muestra la ausencia de obstrucción (gradiente máximo de 18 mmHg), una insuficiencia mitral de un grado más suave, y presiones pulmonares normales (32 mmHg).

10 - La figura 15: representa una ecocardiografía Doppler después ejercicio inmediato después de caminar y las pruebas de tensión de la escalera (50 metros para caminar y 30 pasos), revelando características similares como aquellas de la ecocardiografía de reposo (ausencia de obstrucción con un gradiente máximo de 18 mmHg).

EJEMPLOS

15 Ejemplo 1: Descripción de un primer caso clínico

El primer paciente tenía 45 años de edad y fue admitido en cardiología general en el Hospital de la Universidad de Burdeos (CHU Bordeaux) por hipotensión ortostática tras un diagnóstico previo de cardiomiopatía obstructiva (confirmado por una mutación genética MYH7). El tratamiento con Nadolol a 80 mg/día fue incapaz de evitar varios episodios lipotímicos y sincopales. También se quejó de incomodidad significativa al caminar, clasificada como disnea 2-3 según la New York Heart Association (NYHA).

20 La ecocardiografía reveló septum con abultamiento (espesor: 12-13 mm) con movimiento sistólico anterior incompleto de la válvula mitral (SAM) en reposo (Figura 1). No hubo obstrucción intra-entriular en reposo, sin embargo, durante el ejercicio se registró a gradiente de 50 mmHg, que aumentó durante la recuperación temprana a 100 mmHg (Figuras 2 y 3). Al mismo tiempo, el paciente se presentó clínicamente con sus síntomas habituales de desmayos y mareos.

30 Se realizó prueba de inclinación durante su hospitalización, que reveló hipotensión ortostática clara después de administración de NATISPRAY con la disminución de la presión arterial de 124/80 mmHg a 80/48 mmHg, también acompañada de desmayo, sofocos, palidez extrema, y desmayo

35 La monitorización con ECG continuo durante la hospitalización no reveló trastornos del ritmo o de la conducción del corazón.

40 Teniendo en cuenta la hipotensión ortostática del paciente, se inició un tratamiento con clorhidrato de midodrina (Gutron™) a una dosis de 3 comprimidos de 2.5 mg por día. Este fármaco produce un efecto simpaticomimético directo y selectivo sobre los receptores periféricos alfa-adrenérgicos, lo que resulta en la vasoconstricción de primero las venas (reduciendo la acumulación venosa), luego las arterias. Esto impide trastornos ortostáticos, aumenta la resistencia periférica, y provoca un aumento de la presión arterial.

Después de 1 mes de tratamiento, no vuelven a ocurrir desmayos. Adicionalmente, el paciente informó de menos dificultad para respirar durante el ejercicio (NYHA severo 2 a severo 1).

45 Después de 6 semanas de tratamiento, el paciente no mostró síntomas más largos o limitaciones durante el ejercicio. La ecocardiografía demostró una total desaparición de la obstrucción en reposo, durante el ejercicio o la recuperación.

50 Por lo tanto, concluyen que el clorhidrato de midodrina, que se prescribió inicialmente para la hipotensión ortostática en este paciente con obstrucción intraventricular, también resolvió la falta de aliento durante el ejercicio. Consideramos que esto es el resultado de una mejora en el llenado cardíaco, por lo tanto, resulta en la dilatación de la cavidad ventricular izquierda y la reducción de la obstrucción intraventricular responsable de los síntomas.

55 Ejemplo 2: Descripción de un segundo caso clínico

El segundo paciente, de sexo femenino, padece de cardiomiopatía hipertrófica familiar (HCM) y fue admitido por dolor en el pecho durante el ejercicio acompañada de falta de aliento durante incluso actividad más suave (caminar durante menos de 10 m).

60 El funcionamiento completo de su cardiomiopatía realizada 6 meses antes había revelado:

- Ecocardiografía: cardiomiopatía obstructiva septal hipertrófica (HCM) predominante a 14 mm de espesor en el tabique, obstrucción subaórtica con un gradiente máximo de 88 mmHg, SAM, insuficiencia mitral grado 2, fracción de eyección ventricular izquierda preservada, y ausencia de valvulopatía aórtica.

65

- Prueba eco de esfuerzo: ultrasonido en estrés por ejercicio sin ninguna medicación fijada a 92% de la frecuencia cardíaca máxima teórica y que es clínicamente, eléctricamente, y ecográficamente negativa a isquemia. La obstrucción en reposo, que se resuelve durante ejercicio y aumento durante recuperación (90 mmHg), ausencia de arritmia, perfil de presión arterial adecuado.

5 - Imagen de magnética nuclear cardíaca (RMN): HCM obstructiva con una ligera SAM, y función ventricular izquierda global y segmentada conservada.

10 Durante su estancia en el hospital en este tiempo, se sometió a una ecocardiografía de esfuerzo. La ecocardiografía en reposo reveló una HCM obstructiva con un gradiente de 80 mmHg (Figuras 4 y 5), junto con insuficiencia mitral grado 2 sin aumento de las presiones de llenado, y sus presiones pulmonares se estimaron en 35 mmHg.

15 Durante el ejercicio, realizado en una bicicleta a 75 vatios y 90% de frecuencia cardíaca máxima teórica, su presión arterial se adaptó bien y no se observó modificación eléctrica o degradación de la función ventricular izquierda. La obstrucción fue vista al aumentar, con un gradiente máximo de 120 mmHg (Figura 6), sin embargo, el paciente mostró pocos síntomas, presentando únicamente una disnea grado 1-2 sin reproducción de dolor.

20 También se decidió intentar reproducir el dolor en el pecho experimentado en la vida diaria, es decir, al caminar, que causó debilitamiento y dolor violento, con un gradiente máximo de 145 mmHg (Figura 7) y con contactos de parietales significativos entre el tabique y las paredes laterales (columnas) (Figura 8). En la realización de una prueba de elevación de pierna, la ecocardiografía reveló una reducción inmediata de la obstrucción intraventricular, medida a 80 mmHg (Figura 9). Los trazados del ECG registrados a lo largo de esta prueba no revelaron ningún cambio indicativo de isquemia miocárdica.

25 La angiografía coronaria se realizó para investigar el dolor sospechoso, pero no reveló anomalías.

Teniendo en cuenta los resultados de la prueba de la elevación de pierna, se consideró un tratamiento destinado a aumentar el llenado cardíaco. La prueba se repitió también con medias de compresión, que no tuvo ningún efecto beneficioso en la comodidad del paciente.

30 Teniendo en cuenta la mejora conseguida mediante la administración de Gutron™ a la primera paciente y la naturaleza debilitante del dolor en el pecho de este paciente, se hizo un intento de tratamiento con Gutron™, administrado inicialmente en la forma de comprimidos de 2.5 mg. El paciente recibió primero un comprimido de 2.5 mg tres veces por día y luego dos comprimidos 2.5 mg tres veces por día. Se ha observado un aumento del efecto. Dentro de las 48 horas de iniciado el tratamiento, el paciente se convirtió en asintomático, con alivio del dolor en el pecho, y no exhibió más dificultad para respirar durante el ejercicio (prueba por medio de dos tramos de escaleras de ascensión mientras que se monitorizaba médicamente, sin experimentar molestias).

40 El examen de seguimiento ecocardiográfico bajo tratamiento reveló una pendiente máxima significativamente reducida de la obstrucción intraventricular izquierda en reposo, hasta 30 mmHg en comparación con 80 mmHg registrado antes del inicio del tratamiento (Figura 10), y 60 mmHg después del ejercicio en comparación con 140 mmHg antes de tratamiento (Figura 11). Se considera que el llenado ventricular izquierdo se mejoró por este tratamiento vasoactivo, que también provocó una disminución en la obstrucción intraventricular.

45 El paciente fue dado de alta. Dos semanas después de su partida, se realizó una entrevista de seguimiento por teléfono, en la que el paciente informó de una mejora continua con casi ausencia de dolor en el pecho, que ya no ocurrió todos los días, ni limitó sus actividades diarias. Se evaluó que la calidad de vida había mejorado desde 2/10 hasta 7/10, e informó de ausencia total de falta de aliento cuando se ejercitaba.

50 Al paciente luego se le pidió detener el clorhidrato de midodrina (Gutron™) durante 2 días. Después de sólo 4 horas, empezó a sentirse limitada durante ejercicio leve con reaparición de dolores en el pecho y dificultad para respirar. La inmediata reabsorción de Gutron™ liberó los síntomas.

Ejemplo 3: Descripción del tercer caso clínico

55 Este paciente de 66 años de edad, había sido diagnosticado muchos años antes con cardiomiopatía hipertrófica (HCM) y se equipó con un marcapasos de doble cámara debido a un bloqueo auriculoventricular paroxístico. También presentó una bronconeumopatía obstructiva crónica de etapa temprana, provocada por tabaquismo, lo que limitó la posibilidad de prescripción de bloqueadores beta. Su historial médico incluye en particular la muerte súbita de una hermana a los 35 años de edad, lo que podría indicar una historia familiar de HCM.

60 El paciente se quejó de disnea en las actividades cotidianas, clasificados como NYHA severa 2 (caminar 10 metros y parar debido a la falta de aliento). El paciente fue tratado con 2.5 mg de carvedilol, amiodarona 200 mg y 20 mg de rivaroxaban.

65 Fue admitido en la sala de emergencia para la dificultad respiratoria aguda secundaria a un edema pulmonar agudo.

La ecocardiografía reveló una HCM, obstructiva en reposo, con un gradiente superior a 100 mmHg, junto con insuficiencia mitral de alto grado en un ventrículo hiperkinético izquierdo (Figura 12). Con el tratamiento médico adecuado, que fue capaz de recuperar un estado hemodinámico estable dentro de 3 días, y se redujeron sus síntomas de insuficiencia cardíaca. Su marcapasos también se actualizó y se realizó una angiografía coronaria, volviendo normal.

Sin embargo, se realizó 1 semana más tarde una ecocardiografía que reveló características funcionales muy similares a aquellas observadas en la primera ecocardiografía, con una obstrucción todavía presente en 90 mmHg, insuficiencia mitral de alto grado, y las presiones pulmonares de aproximadamente 55mmHg, lo que indica un estado hemodinámico frágil.

Luego se decidió realizar la prueba de levantamiento de pierna para aumentar el retorno venoso ecocardiográfico bajo control, que instantáneamente reduce la insuficiencia mitral a un grado leve y obstrucción a 40 mm Hg (Figura 13). Dada la ausencia de opciones de tratamiento inmediato, la paciente se inició en un curso de clorhidrato de midodrina (Gutron™) en una dosis de 8 comprimidos de 2.5 mg por día, debido a su baja presión arterial.

Después de 24 horas de tratamiento, el paciente se evaluó de nuevo por ecocardiografía. En reposo, la obstrucción estaba completamente ausente (gradiente máximo de 18 mmHg), la insuficiencia mitral de un grado más suave, y las presiones pulmonares normales (32 mmHg) (Figura 14). Se pidió al paciente que realizara pruebas de marcha y de estrés en escalera (50 metros a pie y 30 pasos), que no le plantearon ningún problema en absoluto, y no experimentó ninguna dificultad para respirar. La ecocardiografía después de ejercicio inmediata (frecuencia cardíaca: 100 bpm) reveló características similares a aquellas de la ecocardiografía de reposo (Figura 15).

Se hizo seguimiento al paciente hasta 1 semana después de la iniciación del tratamiento, momento en el que todavía era asintomático. La ecocardiografía confirmó su mejor perfil hemodinámico, con una ausencia total del gradiente e insuficiencia mitral.

Ejemplo 4: Estudio Clínico

Se llevó a cabo un ensayo clínico monocéntrico prospectivo, aleatorizado, controlado con placebo en paralelo, doble ciego en el University Hospital Center de Burdeos. Cuarenta pacientes con obstrucción de eyección de sangre, ya sea en reposo o durante el esfuerzo, se asignaron al azar de la siguiente manera:

- Brazo 1 (20 pacientes): Midodrine, 5 mg, 3 veces al día, 30 días
- Brazo 2 (20 pacientes): Placebo, 5 mg, 3 veces al día, 30 días

El objetivo principal del estudio fue evaluar la eficacia de 15 y 30 días de tratamiento con midodrina tomada como se describió anteriormente para mejorar la distancia cubierta durante una prueba de 6 minutos de caminata (TC6).

La prueba de caminata de seis minutos (TC6) mide la distancia que un individuo es capaz de caminar sobre un total de seis minutos sobre una superficie dura, plana. El objetivo es que la persona camine lo más lejos posible en seis minutos. Se realizó una comparación entre el brazo 1 y el brazo 2.

Por otra parte, se evalúan los síntomas de HCM que incluyen disnea, dolor torácico por ejercicio, conciencia incómoda de los latidos del corazón.

La ecocardiografía de esfuerzo se realiza antes, a los 15 y 30 días después de tratamiento con el fin de medir el impacto del tratamiento sobre la obstrucción del ventrículo izquierdo.

Lista de referencia

1. Maron BJ.: "Contemporary insights and strategies for risk stratification and prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy", *Circulation* 2010;121:445-56.
2. Wigle ED, Sasson Z, Henderson MA, et al. : "Hypertrophic cardiomyopathy. The importance of the site and the extent of hypertrophy. A review", *Prog Cardiovasc Dis* 1985;28:1-83.
3. Maron MS, Olivotto I, Zenovich AG, et al. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation* 2006;114:2232-9.
4. Shah JS, Esteban MT, Thaman R, et al. Prevalence of exercise-induced left ventricular outflow tract obstruction in symptomatic patients with non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2008;94:1288-94.
5. Joshi S, Patel UK, Yao SS, et al. Standing and exercise Doppler echocardiography in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: the range of gradients with upright activity. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 24:75-82.

6. Argulian E, Chaudhry FA. Stress testing in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Prog Cardiovasc Dis* 2012;54:477-82.
- 5 7. Maron BJ, Gottdiener JS, Roberts WC, Henry WL, Savage DD, Epstein SE. Left ventricular outflow tract obstruction due to systolic anterior motion of the anterior mitral leaflet in patients with concentric left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1978;57:527-33.
- 10 8. Maron BJ, Harding AM, Spirito P, Roberts WC, Waller BF. Systolic anterior motion of the posterior mitral leaflet: a previously unrecognized cause of dynamic subaortic obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1983;68:282-93.
- 15 9. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: executive summary. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2703-38.
- 10 10. Cavalcante JL, Barboza JS, Lever HM. Diversity of mitral valve abnormalities in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Prog Cardiovasc Dis* 2012;54:517-22.
- 20 11. Levine RA, Vlahakes GJ, Lefebvre X, et al. Papillary muscle displacement causes systolic anterior motion of the mitral valve. Experimental validation and insights into the mechanism of subaortic obstruction. *Circulation* 1995;91:1189-95.
- 25 12. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, eleventh edition, chapter 10, pp 271-295, 2006.
- 30 13. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18: 1440-63.
- 35 14. Gottdiener JS, Bednarz J, Devereux R, et al. American Society of Echocardiography recommendations for use of echocardiography in clinical trials. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:1086-119.
15. Quinones MA, Douglas PS, Foster E, et al. ACC/AHA clinical competence statement on echocardiography: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association/American College of Physicians-American Society of Internal Medicine Task Force on Clinical Competence. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:687-708

REIVINDICACIONES

- 5 1. Sustancia seleccionada entre midodrina, desglímidodrina y una sal farmacéutica de la misma, para uso en el tratamiento de cardiopatía obstructiva.
2. Sustancia para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha sal farmacéutica es clorhidrato.
- 10 3. Sustancia para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en la que dicha cardiopatía obstructiva selecciona entre cardiomiopatía hipertrófica, cardiopatía hipertensiva, una malposición de músculos papilares, y una situación con hiperquinesia primaria del ventrículo izquierdo en cardiomiopatía no hipertrófica.
- 15 4. Sustancia para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dicho tratamiento comprende la administración de una dosis de dicha sustancia compuesta de 6 mg a 45 mg por día.
5. Sustancia para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dicho tratamiento comprende la administración de dicha sustancia que se realiza de una a ocho veces por 24 horas.
- 20 6. Sustancia para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dicho tratamiento incluye la mejora de por lo menos un síntoma de la cardiopatía obstructiva seleccionada entre disnea por ejercicio, dolor de pecho por ejercicio, incomodidad del ejercicio y mareos del ejercicio.
7. Sustancia para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dicho tratamiento comprende una administración oral de dicha sustancia.
- 25 8. Sustancia para uso de acuerdo con la reivindicación 7, en la que dicha administración oral es una administración bucal o sublingual.
9. Sustancia para uso de acuerdo con la reivindicación 7, en la que la sustancia está en una forma seleccionada del grupo que comprende una formulación líquida, una forma de dosificación efervescente oral, un polvo oral, una píldora, un sistema de micropartículas, una forma de dosificación orodispersable, una solución, un jarabe, una suspensión, una emulsión y gotas orales .
- 30 10. Sustancia para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que dicho tratamiento comprende una administración parenteral de dicha sustancia.
- 35 11. Sustancia para uso de acuerdo con la reivindicación 10, en la que dicha administración parenteral se selecciona del grupo que comprende administración intravenosa, administración intramuscular y administración subcutánea.
- 40 12. Sustancia para uso de acuerdo con la reivindicación 11, en la que la sustancia está en la forma de una solución inyectable.
13. Sustancia para uso de acuerdo con una cualquiera de la reivindicación precedente, para administración a un humano o un animal seleccionado entre el grupo que comprende felinos, cánidos, cérvidos, équidos, mustélidos, procionidos, vivéridos y úrsidos.
- 45 14. Sustancia para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, junto con por lo menos otro compuesto activo seleccionado entre el grupo que comprende beta-bloqueadores, bloqueadores del canal de calcio, agentes antiarrítmicos, y agentes anticoagulantes.

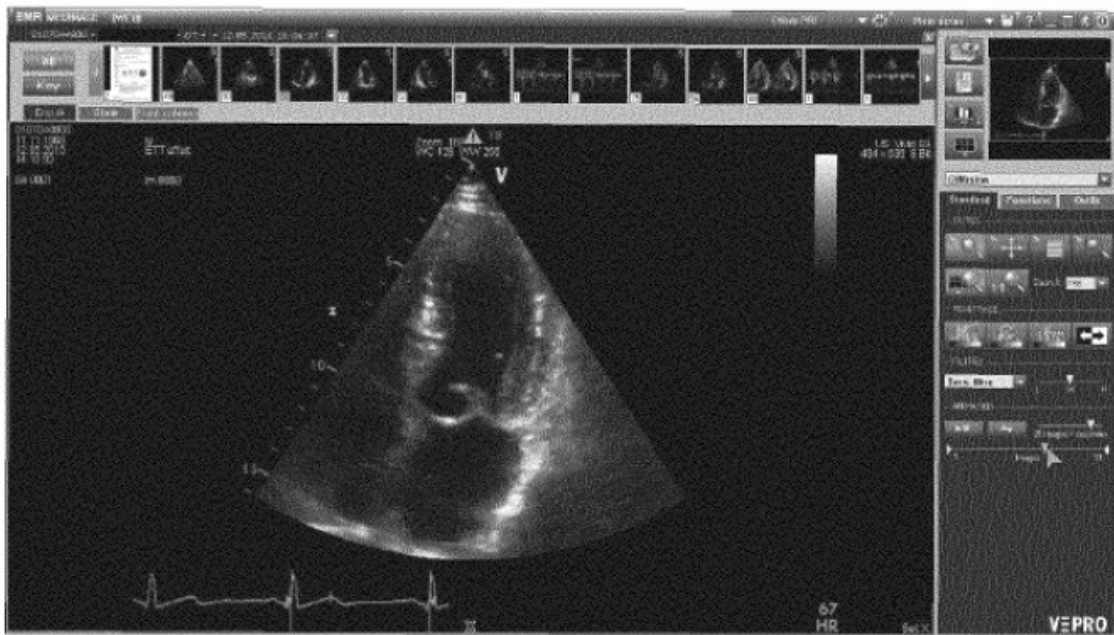


Figura 1

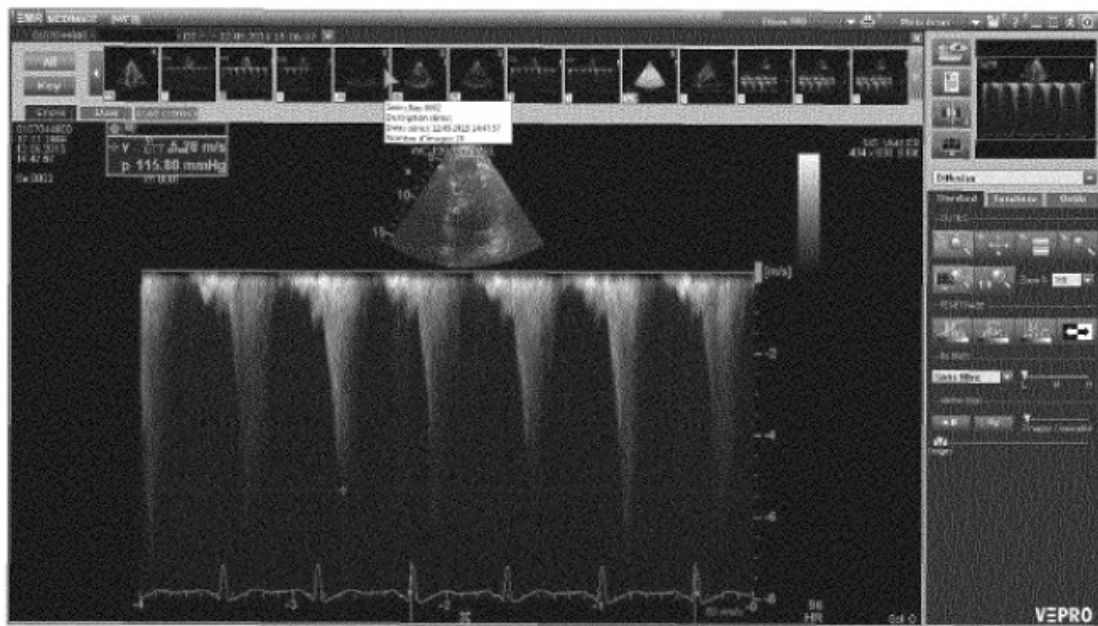


Figura 2

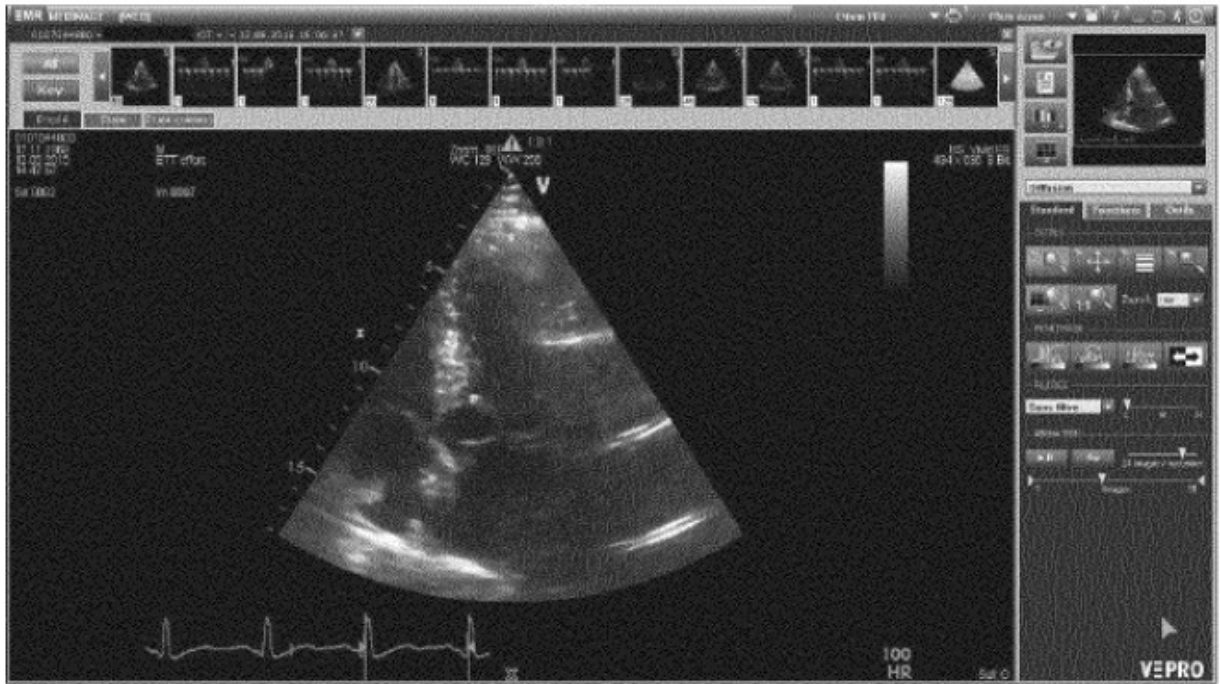


Figura 3

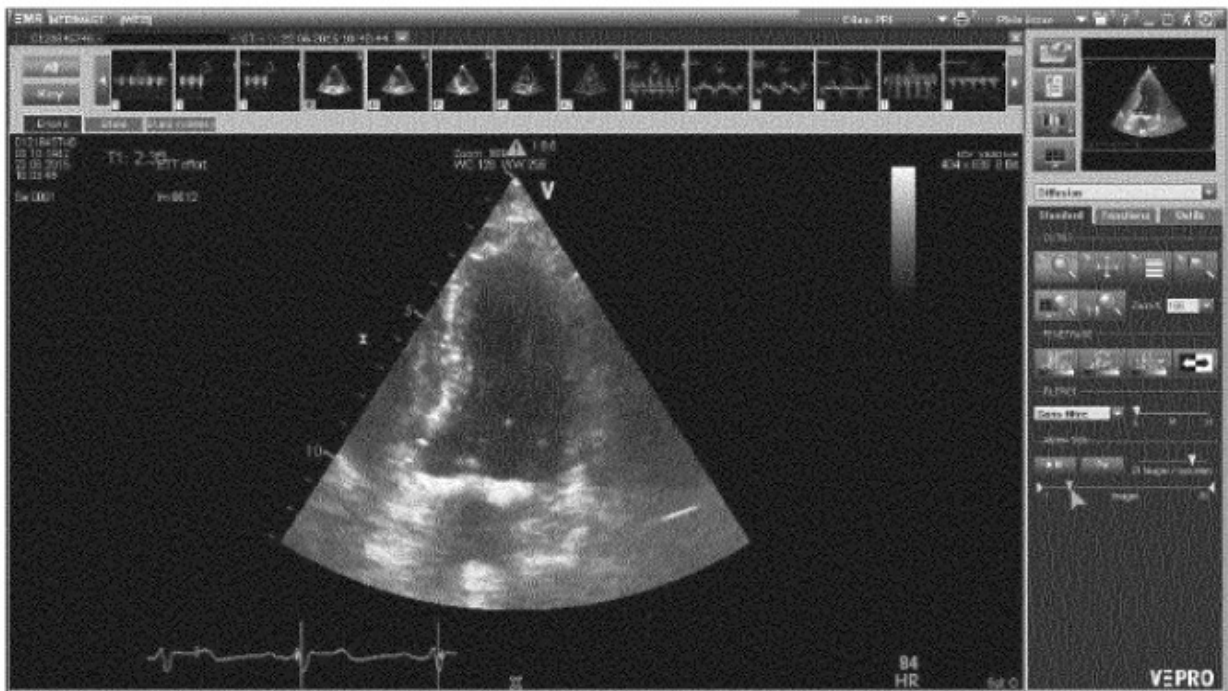


Figura 4

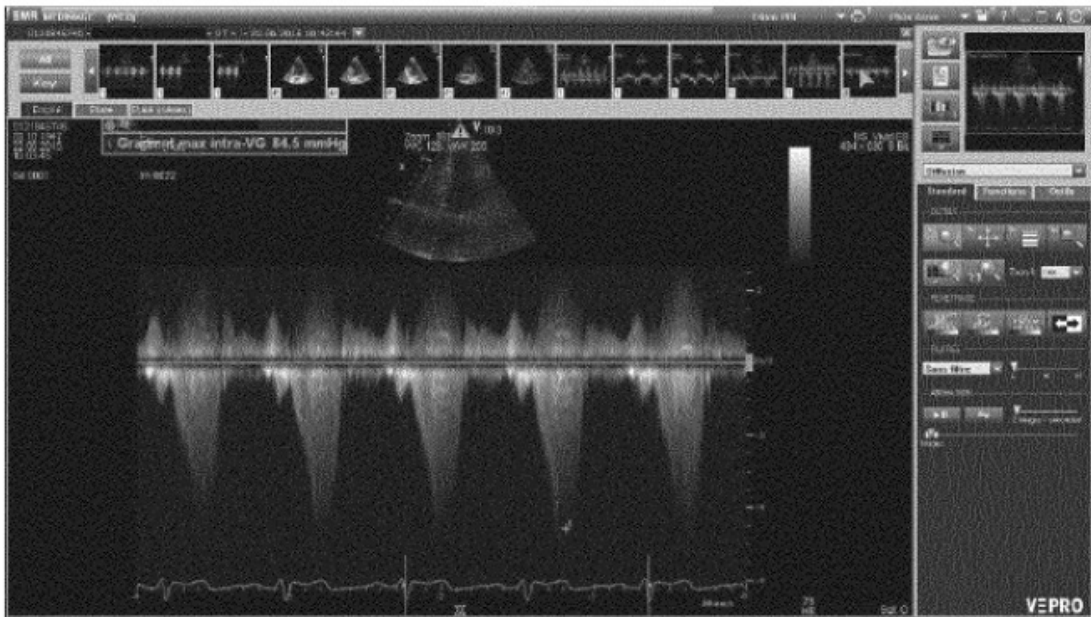


Figura 5

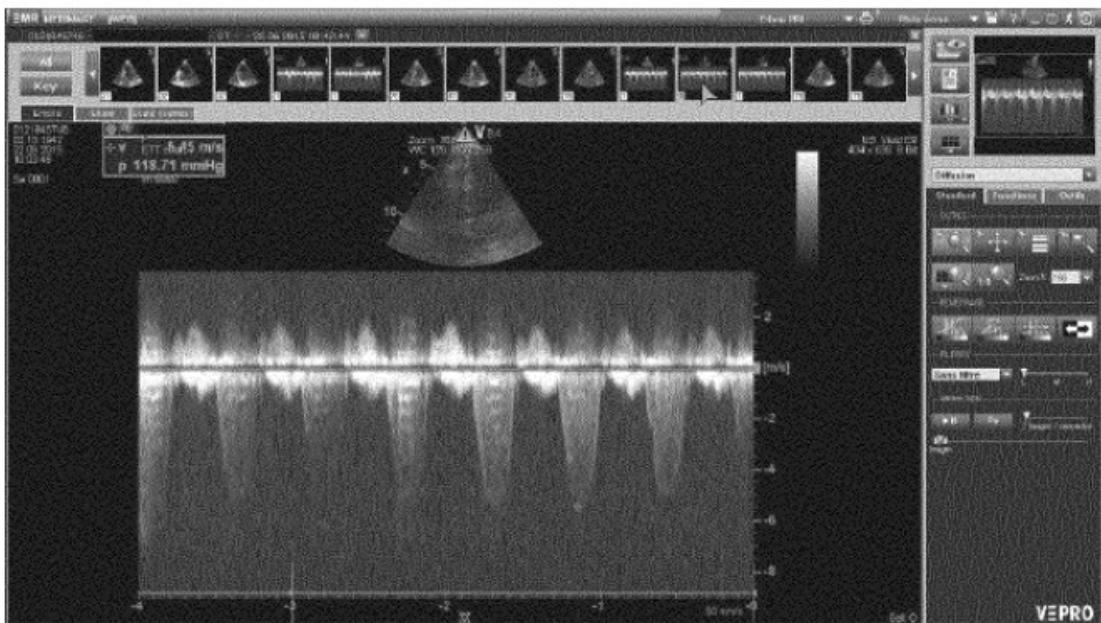


Figura 6

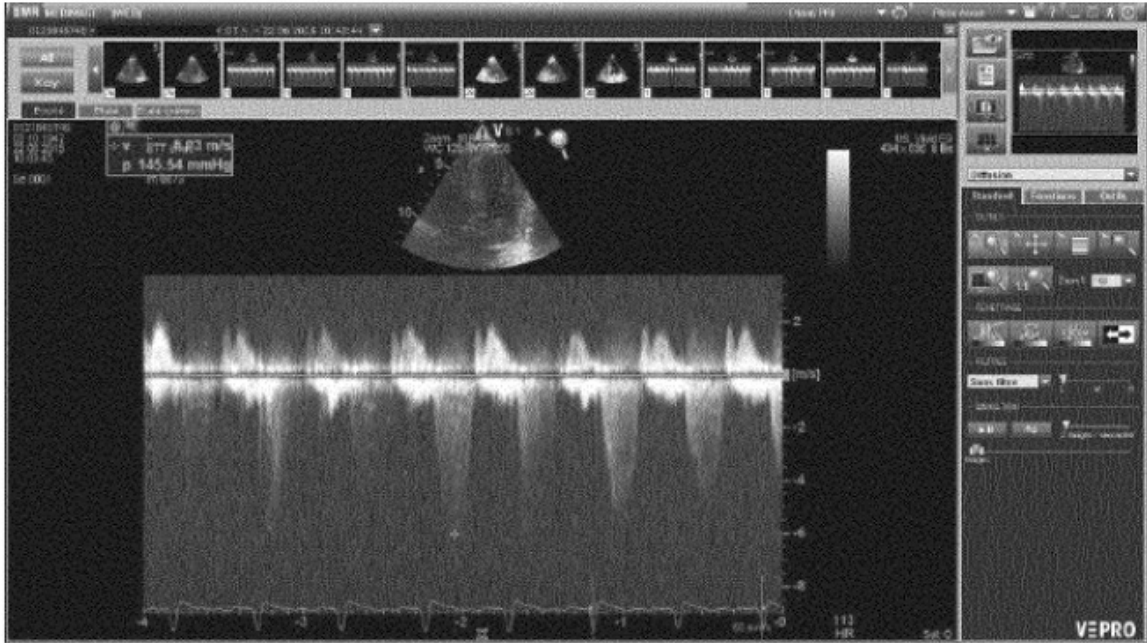


Figura 7

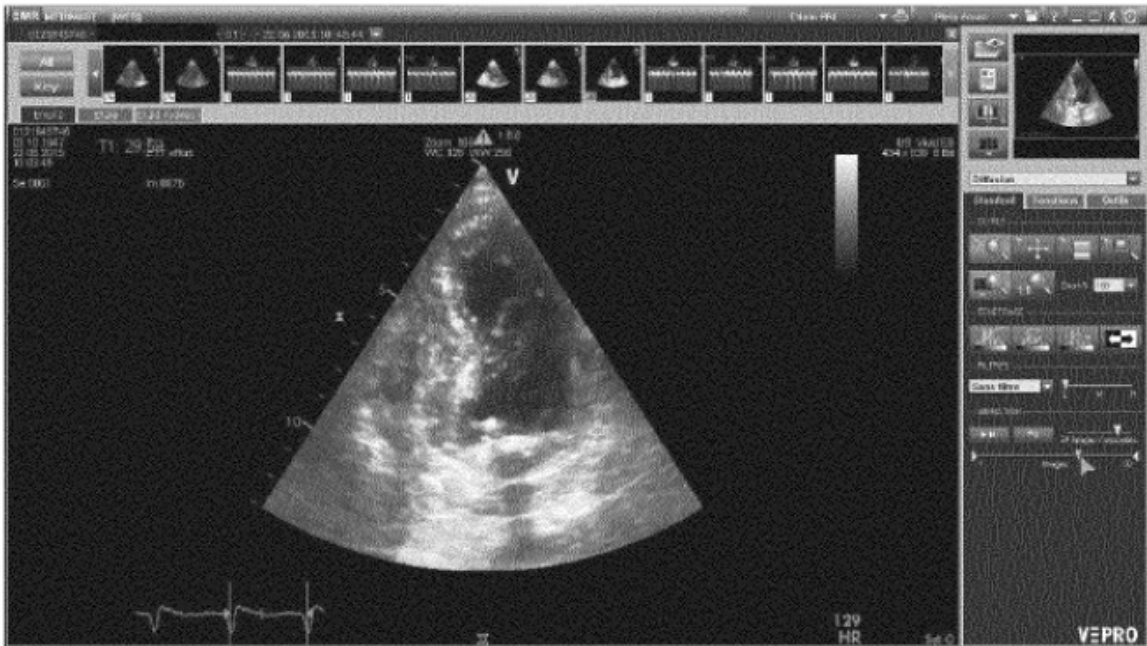


Figura 8

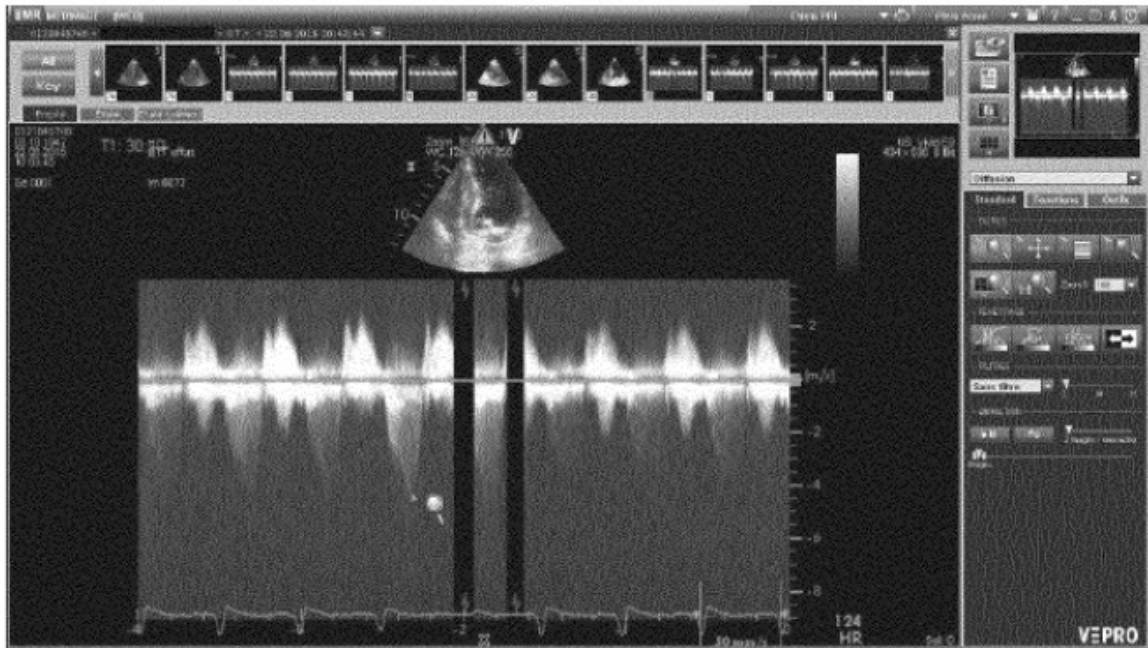


Figura 9

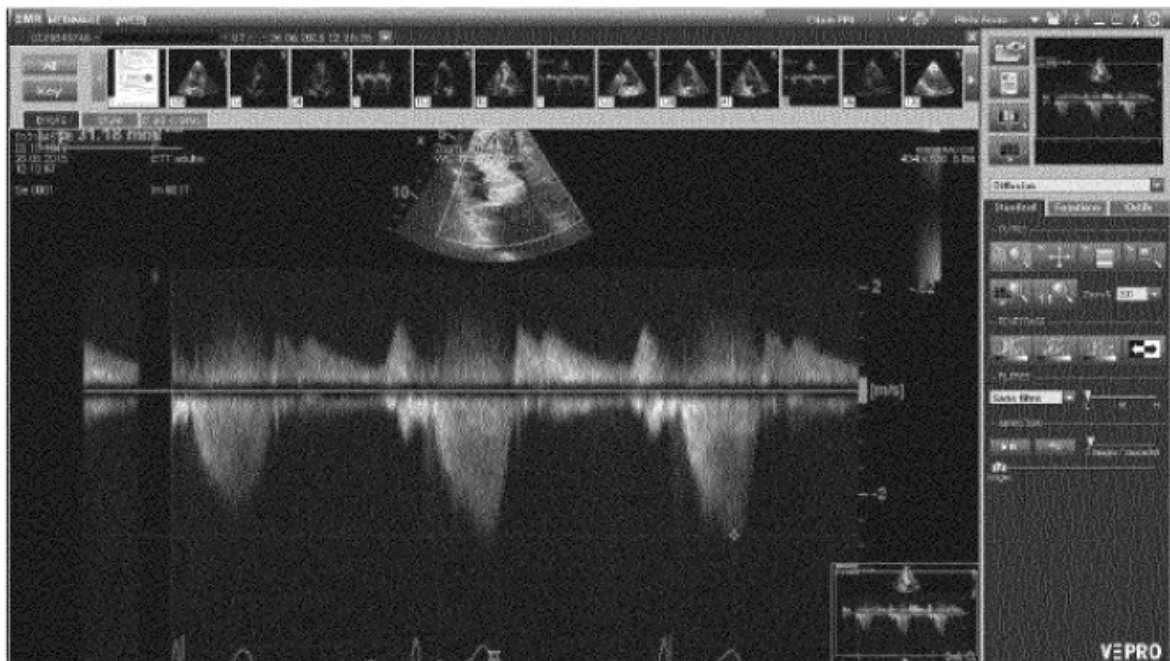


Figura 10



Figura 11

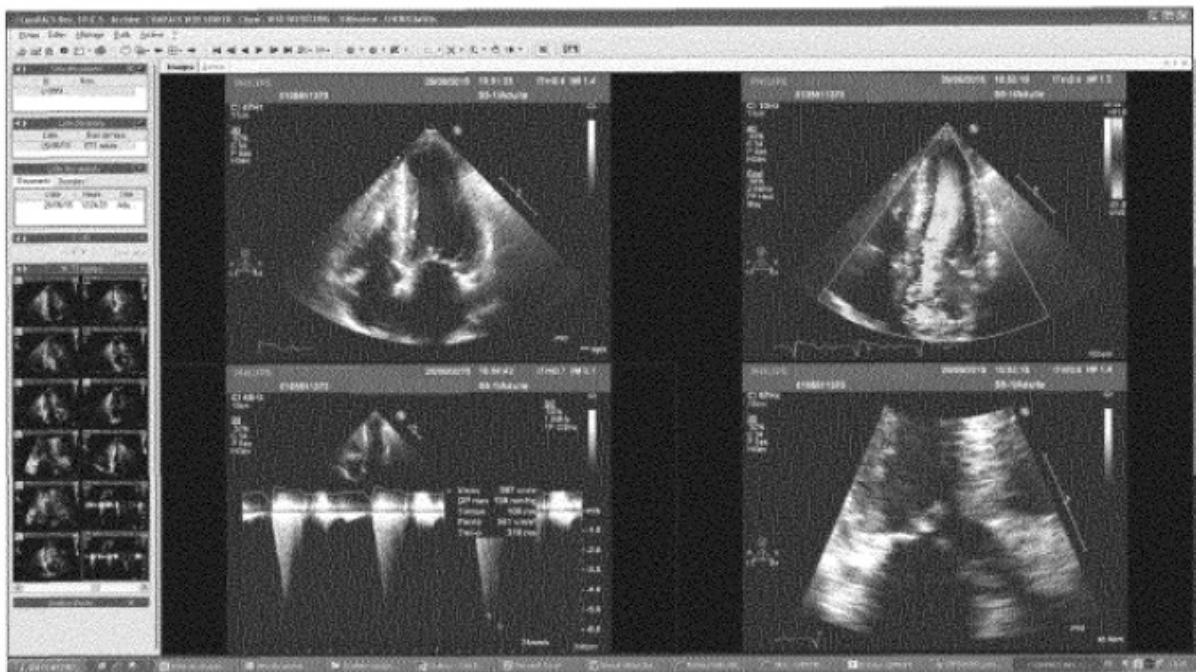


Figura 12

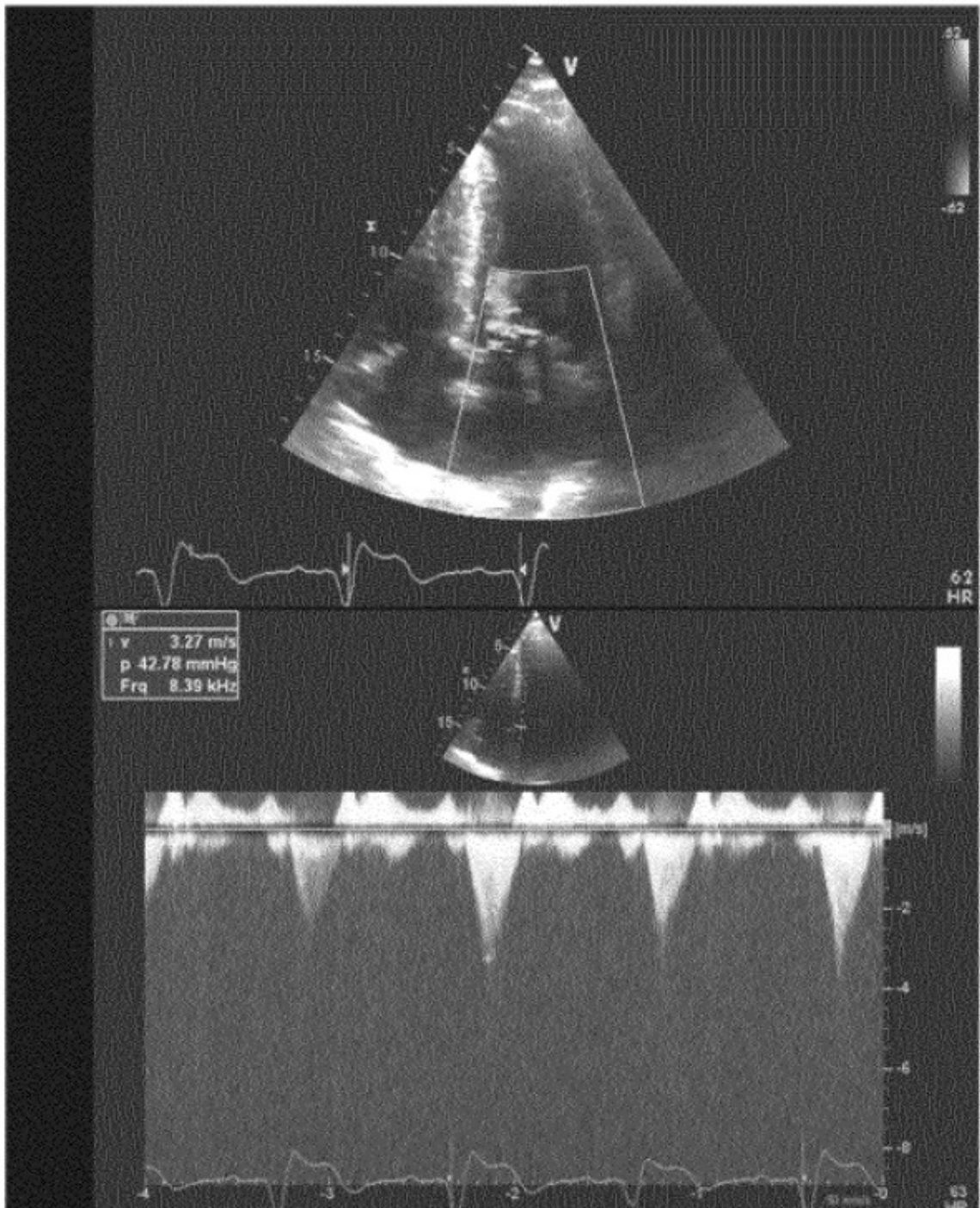


Figura 13

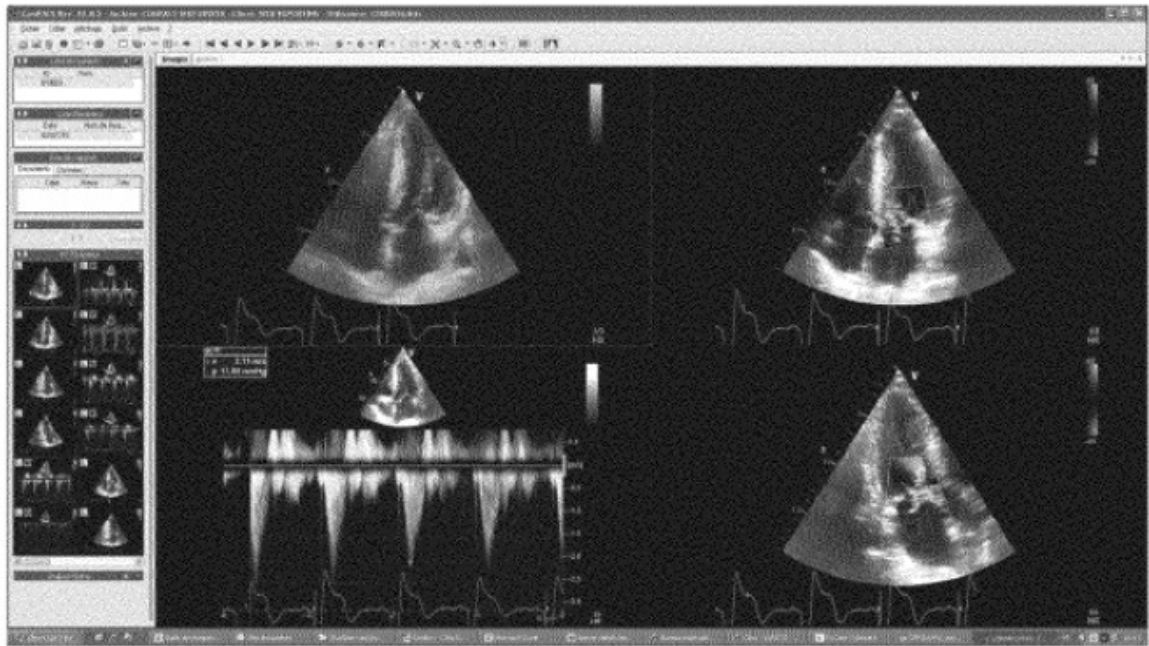


Figura 14

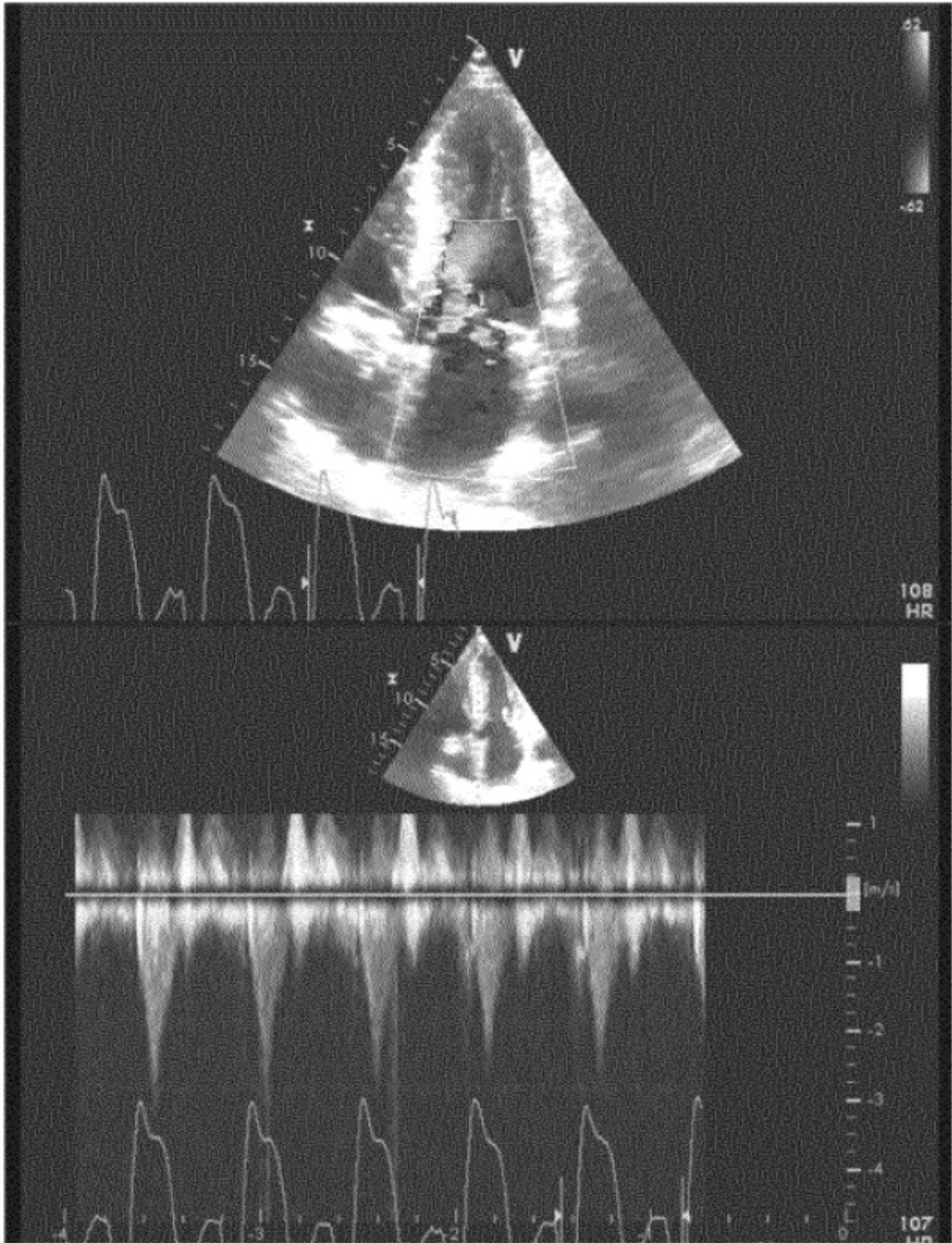


Figura 15