

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 735 978**

51 Int. Cl.:

**A01N 1/02** (2006.01)

**A61K 31/135** (2006.01)

**A61K 31/46** (2006.01)

**A61K 31/55** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.05.2011 PCT/SE2011/000083**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.11.2011 WO11142705**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.05.2011 E 11780879 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.05.2019 EP 2568805**

54 Título: **Líquido médico, procedimiento de tratamiento y utilización del líquido**

30 Prioridad:

**02.06.2010 US 396709 P**  
**14.05.2010 SE 1000518**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**23.12.2019**

73 Titular/es:

**XVIVO PERFUSION AB (100.0%)**  
**Mässans gata 10**  
**412 51 Göteborg, SE**

72 Inventor/es:

**STEEN, STIG**

74 Agente/Representante:

**DURAN-CORRETJER, S.L.P**

ES 2 735 978 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**

Líquido médico, procedimiento de tratamiento y utilización del líquido

5 **SECTOR DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a un procedimiento de manipulación de un órgano después de la extracción, que incluye un líquido médico y la utilización de dicho líquido, tal como se describe en la reivindicación 1.

10 **ANTECEDENTES DE LA PRESENTE INVENCION**

Se conoce bien que hay una gran escasez de órganos de donantes, que se pueden utilizar para el trasplante.

15 Después de la extracción, se debe examinar y evaluar la viabilidad de los órganos para su utilización con el objetivo de un trasplante. La evaluación se puede llevar a cabo a una temperatura fisiológica de aproximadamente 37 °C, tal como entre 30 °C y 40 °C, o de forma alternativa, a una temperatura más baja. Durante la evaluación, los órganos se pueden perfundir y/o rodear de un líquido de evaluación similar a la sangre.

20 Normalmente, los órganos no se pueden trasplantar de inmediato, sino que se debe encontrar un receptor, lo que puede tardar algo de tiempo. Además, el órgano a trasplantar debe transportarse al receptor o el receptor debe transportarse al órgano. De este modo, los órganos pueden conservarse durante algunas horas o días, a menudo en condiciones hipotérmicas. Durante la conservación, los órganos se pueden perfundir con un líquido de conservación y/o rodearse con el mismo.

25 Hay varios líquidos de evaluación y líquidos de conservación conocidos anteriormente. Dichos líquidos médicos implican compromisos entre coste y rendimiento.

30 Un líquido de evaluación puede funcionar a una temperatura fisiológica de aproximadamente 37 °C y proporcionar un soporte para el metabolismo del órgano, como mínimo, en un cierto grado. Dicho líquido puede ser sangre completa o un líquido sintético que funciona de manera similar a la sangre, o una combinación.

Un líquido de conservación puede optimizarse para el funcionamiento a baja temperatura, durante el cual el metabolismo del órgano es bajo.

35 Existe la necesidad de un líquido médico, que sea más versátil que los que se utilizan actualmente, y que sea adecuado para la evaluación y conservación de órganos después de la extracción y antes del trasplante.

40 Las Patentes WO2010077200A1 y WO2010077201A1 dan a conocer líquidos que se utilizan para el soporte de las funciones corporales en un cuerpo con muerte cerebral. La Patente US20060292544 da a conocer una composición para la utilización en una solución para la perfusión de un órgano, tal como el corazón, que comprende hidratos de carbono, estimulantes de órganos. Da a conocer una solución para el mantenimiento en un estado de funcionamiento en órganos y tejidos *ex vivo*. Componentes preferentes están representados por hidratos de carbono en los que la dextrosa y glucosa son los preferentes, pueden estar comprendidos electrolitos, hormonas y esteroides para evitar la isquemia. Además se puede añadir un producto sanguíneo y ser la base de un líquido de perfusión.

45 **CARACTERÍSTICAS DE LA PRESENTE INVENCION**

Por consiguiente, un objetivo de la presente invención es mitigar, aliviar o eliminar una o más de las deficiencias y desventajas identificadas anteriormente de forma individual o en cualquier combinación.

50 En un aspecto, se da a conocer la utilización de un líquido médico para un órgano, tejido o partes de los mismos, extraídos, para la evaluación y/o conservación, que comprende: cocaína o un análogo estimulante de la misma, según la reivindicación 1; adrenalina y/o noradrenalina, un agente oncótico, según la reivindicación 1; hormonas, según la reivindicación 1; y electrolitos y, de forma opcional, nutrientes en concentraciones sustancialmente fisiológicas en un medio aceptable fisiológicamente. La cocaína, la noradrenalina, si están presentes, y la adrenalina, si está presente, pueden encontrarse en concentraciones de 0,010 µM a 0,100 µM. El agente oncótico es albúmina o dextrano o una combinación de los mismos. Las hormonas son cualquiera de tiroxina; triyodotironina; o cortisona o una combinación de las mismas. El líquido puede comprender, además, un portador de oxígeno, tal como eritrocitos. El líquido puede comprender, además, como mínimo, una de glucosa; insulina; dopamina; hidrocortisona; metilprednisolona; y un agente vasopresor, tal como la desmopresina. La cocaína o un análogo estimulante de la misma; la adrenalina; y la noradrenalina pueden estar presentes en relaciones de concentración de 1:1:1.

65 En otro aspecto, se da a conocer un procedimiento para el tratamiento de un órgano extraído para la evaluación y/o conservación, que comprende: hacer circular un primer líquido en el sistema vascular del órgano y, de forma opcional, sumergir dicho órgano parcial o completamente en un segundo líquido; dicho primer líquido comprende los componentes que se dan a conocer en la reivindicación 1.

En un aspecto adicional, se da a conocer una utilización de un líquido para un órgano, tejido o parte de los mismos, extraídos, para la evaluación y/o conservación, en la que el líquido comprende los componentes mencionados anteriormente.

5

#### DESCRIPCIÓN BREVE DE LOS DIBUJOS

Otros objetivos, características y ventajas de la presente invención se harán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada de las realizaciones de la presente invención con referencia a los dibujos, en los que la figura 1 es una vista esquemática de un terminal nervioso.

10

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES

A continuación, se describirán varias realizaciones de la presente invención. Estas realizaciones se describen con fines ilustrativos para permitir que un experto en la materia lleve a cabo la presente invención y para dar a conocer el mejor modo.

15

Definiciones: en el contexto de la presente memoria descriptiva y las realizaciones, son aplicables las siguientes definiciones: se pretende que el término "análogo de cocaína" signifique un análogo, que actúa de la misma manera o de manera similar a la cocaína en la conservación de órganos después de la extracción de los órganos. El término "farmacéuticamente aceptable" significa un material no tóxico que no disminuye la eficacia de la actividad biológica de los ingredientes activos. El término "solución fisiológicamente aceptable" significa una solución que no interfiere sustancialmente con los líquidos en el cuerpo. Dichos tampones, portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables son bien conocidos en la técnica, ver, por ejemplo, "Remington's Pharmaceutical Sciences", 18ª edición, A.R. Gennaro, Ed., Mack Publishing Company (1990) y "Handbook of Pharmaceutical Excipients", 3ª edición, A. Kibbe, Ed., Pharmaceutical Press (2000).

20

25

Un objetivo de las realizaciones descritas a continuación es mejorar el resultado de los órganos extraídos de un donante y trasplantados a un receptor. Una hipótesis es que el resultado de los órganos después del trasplante puede mejorarse mediante la utilización de un líquido que comprenda adrenalina (epinefrina) y/o noradrenalina (norepinefrina). De este modo, es de interés comprender el papel de estas catecolaminas en el cuerpo de un ser humano y/o mamífero vivo.

30

La adrenalina y la noradrenalina son neurotransmisores que influyen en los receptores alfa y beta, y tienen numerosas acciones en el cuerpo.

35

La adrenalina y la noradrenalina también pueden considerarse hormonas porque la médula suprarrenal las secreta al torrente sanguíneo en el cuerpo vivo (mamífero). La secreción humana normal en la médula suprarrenal de adrenalina puede ser de 0,2 µg por kg y min y de noradrenalina 0,05 µg por kg y min. La concentración normal de adrenalina plasmática es de aproximadamente 0,05 a 0,5 mg por litro en un cuerpo humano vivo. En ciertas condiciones, las concentraciones de adrenalina en el plasma pueden aumentar más de diez veces.

40

Además, la noradrenalina se produce en la terminal nerviosa adrenérgica presináptica a partir de la tirosina, que es un aminoácido presente en todo el cuerpo en grandes cantidades.

45

La figura 1 es una vista esquemática y simplificada que muestra una terminal nerviosa del sistema nervioso simpático. La terminal nerviosa acaba en una varicosidad adrenérgica presináptica 11 que tiene una membrana celular 12. Una membrana de células efectoras postsinápticas 14 se coloca a una distancia corta de la membrana celular 12. La distancia se denomina hendidura sináptica y puede ser de aproximadamente 20 nm en una sinapsis química.

50

La tirosina se transporta hacia la varicosidad 11 a través de un transportador 15 y hacia el citoplasma, en el que la tirosina se convierte en DOPA bajo la influencia de una enzima; la tirosina hidroxilasa (TH). Esta etapa se considera la etapa que limita la velocidad en la síntesis de noradrenalina y adrenalina.

55

La DOPA se transforma en dopamina en el citoplasma bajo la influencia de una enzima; la L-aminoácido aromático descarboxilasa (AAADC).

60

La dopamina se absorbe en vesículas 16 a través de un transportador activo 17 llamado VMAT-2 (transportador vesicular de monoaminas), que es relativamente inespecífico y puede transportar diferentes catecolaminas, tales como noradrenalina y dopamina, y otras sustancias. Solo aproximadamente el 50 % de la dopamina producida se transporta de manera normal a las vesículas 16; el resto se metaboliza en la célula por una enzima llamada MAO (monoamina oxidasa), ver a continuación. Hay un gran número de vesículas en la terminal nerviosa.

Dentro de la vesícula, hay una enzima; la dopamina-β-hidroxilasa (DβH), que convierte la dopamina que entra en la vesícula en noradrenalina (NA). Además, cualquier noradrenalina presente dentro de la varicosidad 11 se transporta

65

a la vesícula 16 mediante el mismo transportador 17, VMAT-2. De esta forma, se reutiliza la noradrenalina. Una parte de la noradrenalina dentro de la varicosidad no entra en la vesícula 16, sino que es metabolizada por la enzima MAO. De este modo, existe una competencia entre la enzima MAO y el transportador activo 17 VMAT-2, ambos con respecto a la dopamina y la noradrenalina.

5 La concentración de noradrenalina en el interior de la vesícula es muy alta. Se ha informado de una concentración en el rango de 1 mol/litro.

10 En la despolarización de la membrana de la célula nerviosa a la llegada de una señal de estimulación, varios canales de iones de calcio 18 dependientes de voltaje permiten el paso de iones de calcio a través de la membrana de la varicosidad 12. Los niveles elevados de iones de calcio estimulan la fusión de la membrana vesicular con la membrana de la varicosidad con la exocitosis posterior de noradrenalina, NA. El proceso de fusión implica la interacción de proteínas especializadas asociadas con la membrana vesicular (VAMP, proteínas asociadas con la membrana asociadas a vesícula) y la membrana de la varicosidad (SNAP, proteínas asociadas con el sinaptosoma). Cuando la vesícula emite su contenido hacia la hendidura sináptica, la noradrenalina pasa a la hendidura sináptica y puede interactuar con los receptores alfa y beta presentes en la membrana de la célula efectora, tal como lo muestran las flechas en la figura 1. Dado que la concentración de noradrenalina en la vesícula es extremadamente alta y dado que la concentración de noradrenalina en la hendidura sináptica normalmente es muy baja, y dado que la distancia a través de la hendidura sináptica es muy pequeña, aproximadamente 20 nm, la noradrenalina explotará más o menos cuando se libere de la vesícula debido al elevado gradiente de concentración y alcanza rápidamente a los receptores en la membrana de la célula efectora. El proceso completo, que comprende la recepción de un voltaje de despolarización, la entrada de calcio y la exocitosis de noradrenalina tiene una duración, a menudo, de menos de una décima de segundo.

25 La noradrenalina liberada también puede interactuar con los receptores presinápticos del tipo alfa-2 y tipo beta. El receptor alfa-2 puede influir directamente en la vesícula y disminuir la liberación de noradrenalina. El receptor beta puede facilitar la liberación de noradrenalina. El mecanismo para tal influencia directa de la liberación de la noradrenalina no se entiende claramente.

30 Después de algún tiempo, la noradrenalina unida a los receptores se libera de los receptores en la hendidura sináptica. La noradrenalina presente en la hendidura sináptica se transporta a la varicosidad suprarrenal mediante un transportador activo 19, denominado NET (transportador de norepinefrina, norepinefrina = noradrenalina). Este transportador tiene una elevada afinidad por la noradrenalina. El NET elimina la noradrenalina libre de la hendidura sináptica, a menudo en 0,1 segundos. Sin embargo, una pequeña parte de noradrenalina libre en la hendidura sináptica se distribuye en el líquido intersticial circundante y, posteriormente, en la circulación sanguínea vascular. La noradrenalina circulante se metaboliza rápidamente en el hígado, normalmente en pocos minutos.

40 De este modo, la mayor parte de la noradrenalina liberada durante la exocitosis se reutiliza. Una parte se pierde en la circulación y una parte se pierde dentro de la varicosidad adrenérgica debido a la metabolización por MAO antes de entrar en la vesícula 16. Dicha noradrenalina perdida se sustituye con la noradrenalina de nueva producción a partir de la tirosina, tal como se ha explicado anteriormente.

45 Existe una regulación de retroalimentación negativa de la síntesis de noradrenalina a partir de tirosina. De este modo, una elevada concentración de noradrenalina en los receptores alfa-2 presinápticos parece disminuir la producción de noradrenalina, probablemente a través de la interferencia con la enzima TH que limita la velocidad.

50 La distancia desde la hendidura sináptica hasta la circulación sanguínea puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,1  $\mu\text{m}$  a varios milímetros y, de este modo, es mayor que la hendidura sináptica. De este modo, la noradrenalina tarda mucho tiempo en difundirse desde la hendidura sináptica hasta la circulación sanguínea y viceversa. En consecuencia, la concentración de noradrenalina circulante en la sangre de un cuerpo humano vivo es normalmente baja. Además, se necesita una elevada concentración en la sangre para que un poco de noradrenalina se difunda a la hendidura sináptica e influya en los receptores de la célula efectora.

55 En la bibliografía hay indicaciones de que se requiere una concentración plasmática de noradrenalina en el cuerpo vivo de aproximadamente 1,5 mg por litro (aproximadamente 9  $\mu\text{M}$ ) para observar un cambio fisiológico. La concentración plasmática correspondiente de adrenalina es de 0,05 mg por litro (0,3  $\mu\text{M}$ ).

60 La adrenalina se produce a partir de la noradrenalina por un paso adicional impulsado enzimáticamente en la médula suprarrenal. La enzima se denomina feniletanolamina N-metiltransferasa (PNMT) y convierte la noradrenalina en adrenalina. Esta enzima está presente esencialmente sólo en la médula suprarrenal. La médula suprarrenal comprende terminales nerviosos similares a la varicosidad adrenérgica que se muestra en la figura 1, pero carece de una parte postsináptica. En cambio, la exocitosis se lleva a cabo directamente en el torrente sanguíneo. Normalmente, la médula suprarrenal excreta aproximadamente el 80 % de adrenalina y el 20 % de noradrenalina en la sangre.

65 La descripción anterior es válida para un cuerpo de mamífero vivo, como el cuerpo humano.

La adrenalina circulante y la noradrenalina son metabolizadas por el hígado y tienen una vida media de aproximadamente unos minutos cuando circulan en la sangre. También se conocen otras rutas de metabolización.

5 En la bibliografía se ha informado de que la administración de noradrenalina al sistema vascular se ha asociado con daño miocárdico y una disfunción inicial después del trasplante cardíaco. Se plantea la hipótesis de que la noradrenalina puede provocar isquemia miocárdica y/o desensibilización de la vía de señalización beta-adrenérgica. La administración de noradrenalina puede desensibilizar aún más la señalización beta-adrenérgica miocárdica. El potencial de recuperación de BAR sigue siendo desconocido, pero puede tener un impacto en la función del órgano.

10 Cuando se ha extraído un órgano, se puede evaluar la idoneidad del órgano para el trasplante. Dicha evaluación puede implicar la administración de un líquido médico al sistema vascular del órgano durante la temperatura fisiológica.

15 Si el órgano es el corazón, la evaluación puede involucrar la medición de la capacidad de los órganos para bombear líquido. Si el órgano es el pulmón, se puede medir la capacidad de los órganos para añadir oxígeno y eliminar el dióxido de carbono. Para otros órganos, se puede evaluar la capacidad de los órganos para funcionar según se requiere.

20 Un líquido médico utilizado para tal objetivo puede ser, por ejemplo, la solución de Steen que se da a conocer en la Patente WO 2002/35929 A1. Dicho líquido médico puede comprender sales y nutrientes, así como albúmina sérica y, por ejemplo, compuestos de dextrano. Además, se pueden añadir eritrocitos para el suministro de oxígeno. De este modo, el líquido de evaluación es capaz de soportar la oxigenación y la nutrición de las células.

25 Sin embargo, aunque el líquido de evaluación comprende agentes oncóticos, existe el riesgo de que el órgano forme edema.

Una hipótesis es que el sistema vascular del órgano puede haber perdido su tono vascular. La razón puede ser que los nervios están, como mínimo, parcialmente denervados y los terminales nerviosos no reciben señales de activación. En consecuencia, los terminales nerviosos no emiten noradrenalina hacia la hendidura sináptica.

30 Además, la médula suprarrenal ya no está conectada al órgano. De este modo, el órgano no recibe adrenalina ni noradrenalina. El agotamiento de la noradrenalina puede dar como resultado, por ejemplo, que el sistema vascular del órgano pierda su tono vascular y el lecho vascular se vuelva vasodilatado. Las células endoteliales pueden ser incapaces de resistir el flujo de salida del líquido hacia el volumen intersticial, dando como resultado la formación de edema y/o la inflamación de los órganos. El agotamiento de la adrenalina puede dar como resultado una regulación por disminución de los receptores cardíacos adrenérgicos beta (BAR), es decir, una reducción de la densidad de los BAR, lo que puede dar como resultado, potencialmente, a un mal resultado del trasplante.

40 De este modo, según una realización, puede incluirse adrenalina en el líquido médico en concentraciones más bajas o similares a las que se encuentran normalmente en la sangre. La adrenalina añadida interactúa con los receptores beta para promover, por ejemplo, el gasto cardíaco. La adrenalina tiene muchas otras acciones en los órganos, tal como es bien sabido por los expertos en la materia.

45 Según otra realización, en el líquido médico puede incluirse noradrenalina en concentraciones suficientes para provocar la difusión desde la sangre hasta la hendidura sináptica y hasta los receptores presentes en la misma, por ejemplo, los receptores alfa, para interactuar, por ejemplo, con receptores alfa, para provocar la vasoconstricción para mantener, como mínimo, de forma parcial, el tono vascular. La noradrenalina tiene muchas otras acciones en los órganos, tal como es bien sabido por los expertos en la materia.

50 Sin embargo, la noradrenalina se produce normalmente y actúa normalmente en sitios diferentes del sistema vascular. Este hecho puede ser la causa de diferentes resultados cuando se añade noradrenalina a los líquidos que entran en el sistema vascular, tal como se informa en la bibliografía.

55 Un mecanismo que puede disminuir la acción de la noradrenalina que circula en el sistema vascular y se difunde en la hendidura sináptica, puede ser el hecho de que cualquier noradrenalina que alcance la hendidura sináptica será rápidamente captada por el transportador NET y entrará en la terminal nerviosa presináptica. De este modo, el transportador NET competirá con la activación de los receptores de las células efectoras y disminuirá la acción de la noradrenalina presente en el sistema vascular y se difundirá en la hendidura sináptica. Cuando se añade al sistema vascular, la noradrenalina tiende a ser absorbida por las terminales nerviosas o empapa las mismas.

60 El inventor ha encontrado que la adición de cocaína junto con la noradrenalina permitiría la utilización de niveles más bajos de noradrenalina en el sistema vascular que los que se encuentran normalmente en el cuerpo vivo y aun así se obtendrían los efectos deseados de mantenimiento del tono vascular, como mínimo, de forma parcial. Una hipótesis puede ser que la cocaína actúa como inhibidor del NET, lo que es conocido anteriormente. Mediante el bloqueo de la recaptación de noradrenalina de la hendidura sináptica, el transportador NET ya no competirá con el

receptor alfa y la difusión de noradrenalina desde el sistema vascular hasta la hendidura sináptica puede provocar la acción deseada y mantener, como mínimo, de forma parcial, el tono vascular. Otras explicaciones pueden ser pertinentes, combinadas.

- 5 Mediante la utilización de una concentración de noradrenalina inferior a la normal, se puede contrarrestar cualquier efecto negativo de una alta concentración de noradrenalina en el sistema vascular.

Además, se ha encontrado que la cocaína puede interactuar con la adrenalina para conservar los receptores BAR, y posiblemente evitar la regulación por disminución de los receptores BAR y puede tener otros efectos beneficiosos.

- 10 En una realización adicional, el líquido médico puede comprender tanto adrenalina como noradrenalina y, además, cocaína.

- 15 En una realización, se ha utilizado cocaína (benzoilmetilecgonina). La cocaína actúa como un inhibidor de NET de la noradrenalina y la dopamina.

La cocaína también puede actuar, de forma alternativa, a través de otros mecanismos no conocidos o valorados actualmente, y puede tener un efecto beneficioso para la conservación de los órganos después de la extracción.

- 20 Los análogos de la cocaína pueden funcionar de la misma manera. Los análogos pueden ser cualquier análogo, tal como se ha definido anteriormente. Se cree que es el efecto estimulante de la cocaína el que está activo. De este modo, los análogos de la cocaína significan análogos de la cocaína con efecto estimulante.

- 25 Los análogos de la cocaína con efectos tanto estimulantes como anestésicos locales son, por ejemplo: dimetocaína o larocaína (DMC) ((3-dietilamino-2,2-dimetilpropil)-4-aminobenzoato); y 3-(p-fluorobenzoil)tropano ((1R,5S)-(8-metil-8-azabicyclo [3.2.1]octan-3-il)-4-fluorobenzoato).

- 30 Los análogos de la cocaína para los efectos estimulantes con efectos anestésicos locales eliminados son, por ejemplo:  $\beta$ -CIT ((1R,2S,3S,5S)-3-(4-yodofenil)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de metilo);  $\beta$ -CPPIT (3 $\beta$ -(4'-clorofenil)-2 $\beta$ -(3'-fenilisoaxazol-5'-il)tropano); FE- $\beta$ -CPPIT (N-(2'-fluoroetil)-3 $\beta$ -(4'-clorofenil)-2 $\beta$ -(3'-fenilisoaxazol-5'-il)nortropano); FP- $\beta$ -CPPIT (N-(3'-fluoropropil)-3 $\beta$ -(4'-clorofenil)-2 $\beta$ -(3'-fenilisoaxazol-5'-il)nortropano); Altropano ((1R,2S,3S,5S)-3-(4-fluorofenil)-8-[(E)-3-yodoprop-2-enil]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de metilo); Brasofensina ((E)-1-[(1R,2R,3S,5S)-3-(3,4-diclorofenil)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-il]-N-metoximetanimina); CFT ((1R,2S,3S,5S)-3-(4-fluorofenil)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de metilo); dicloropropano ((1R,2S,3S,5S)-3-(3,4-diclorofenil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de metilo); difluoropina ((1S,2S,3S,5R)-3-[bis(4-fluorofenil)metoxi]-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de metilo); loflupano (<sup>123</sup>I) ((1R,2S,3S,5S)-3-(4-yodofenil)-8-(3-fluoropropil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de metilo); Nocaína ((3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-metilpiperidina-3-carboxilato de metilo); Tesofensina ((1R,2R,3S,5S)-3-(3,4-diclorofenil)-2-(etoximetil)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octano); Troparil ((1R,2S,3S,5S)-8-metil-3-fenil-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de metilo); Tropoxano ((1R,2S,3S,5S)-3-(3,4-diclorofenil)-8-oxabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de metilo); (-)-metil-1-metil-4 $\beta$ -(2-naftil)piperidina-3 $\beta$ -carboxilato ((3S,4S)-1-metil-4-naftalen-2-il-piperidina-3-carboxilato de metilo); PIT (2-propanoil-3-(4-isopropilfenil)-tropano); PTT (2 $\beta$ -propanoil-3 $\beta$ -(4-tolil)-tropano); RTI-121, IPCIT ((1R,2S,3S)-3-(4-yodofenil)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de propan-2-ilo); RTI-126 ((1R,2S,3S,5S)-8-metil-2-(1,2,4-oxadiazol-5-metil)-3-fenil-8-azabicyclo[3.2.1]octano); RTI-150 ((1R,2S,3S,5S)-8-metil-3-(4-metilfenil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de ciclobutilo); RTI-336 ((1R,2S,3S,5S)-8-metil-2-(3-(4-metilfenil)isoxazol-5-il)-3-(4-clorofenil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano); WF-23 (2 $\beta$ -propanoil-3 $\beta$ -(2-naftil)-tropano); WF-33 (2 $\alpha$ -(propanoil)-3 $\beta$ -(2-(6-metoxinaftil))-tropano).

- 50 El líquido médico según las realizaciones se puede utilizar para cualquier órgano, tejido o partes del mismo y tendrá efectos beneficiosos, por ejemplo, formación reducida de edema.

En particular, el corazón se beneficiará con el líquido médico, que además parece disminuir la irritabilidad cardíaca.

- 55 Además, se ha encontrado que el edema pulmonar puede disminuir con la utilización del líquido médico, lo que mejorará el resultado del trasplante pulmonar posterior.

Lo mismo ocurre con otros órganos, tales como riñón, hígado, páncreas, intestino delgado, intestinos, etc. Esto puede explicarse por la mejora del tono vascular obtenida.

- 60 El líquido médico, además de la cocaína y los análogos de la misma que se enumeran en la reivindicación 1, contiene, además, componentes adicionales, tales como un agente oncótico, tal como dextrano; hormonas, tales como tiroxina (T4), triyodotironina (T3), cortisona; electrolitos y, de forma opcional, nutrientes en concentraciones sustancialmente fisiológicas en un medio fisiológicamente aceptable; albúmina; y un portador de oxígeno, tal como eritrocitos; otras hormonas o sustancias, tales como la insulina; dopamina; hidrocortisona; metilprednisolona; y un agente vasopresor, tal como la desmopresina o Minirina.

65

- 5 El agente oncótico puede ser dextrano 40 en una concentración del 0 % al 6,0 %. La albúmina también actúa como un agente oncótico y si la albúmina está presente, el dextrano 40 puede reducirse o eliminarse. Si no hay albúmina presente, la concentración de dextrano 40 debería estar en el rango más alto. La albúmina se puede sustituir con albúmina sérica recombinante o albúmina sérica bovina. El dextrano 40 puede sustituirse parcial o totalmente por el dextrano 70 u otro compuesto de dextrano y/o derivados del mismo.
- La relación entre cocaína:adrenalina:noradrenalina puede ser, aproximadamente, 1:1:1.
- 10 En algunas realizaciones, la adrenalina y/o noradrenalina pueden sustituirse parcial o totalmente con una sustancia equivalente. Por ejemplo, la fenilefrina es un agonista alfa-1 y puede sustituir a la noradrenalina. Parece que la fenilefrina es aproximadamente 5 veces menos potente que la noradrenalina.
- Los eritrocitos pueden sustituirse con portadores de oxígeno sintéticos.
- 15 La dopamina se puede añadir en cantidades correspondientes a una infusión de menos de aproximadamente 0,01 mg/kg/min.
- 20 Las hormonas se deben añadir según sea necesario. Se ha encontrado que los niveles de las hormonas tiroxina (T4), triyodotironina (T3) y cortisona se reducen rápidamente en el órgano extraído, y pueden sustituirse e incluirse en el líquido médico. Se pueden añadir más hormonas según sea necesario, tales como insulina. La vasopresina también puede reducirse rápidamente en el órgano extraído y puede incluirse en el líquido médico, por ejemplo, desmopresina o Minirina.
- 25 Los electrolitos y, de manera opcional, los nutrientes están incluidos en el líquido médico. Los electrolitos son, por ejemplo, los incluidos en la solución de Krebs. Los nutrientes pueden ser hidratos de carbono fisiológicamente aceptables, tales como glucosa, ácidos grasos y aminoácidos o cualquier combinación de los mismos.
- Se pueden añadir sustancias adicionales, tales como antibióticos.
- 30 En una realización, el líquido médico comprende cocaína o un análogo estimulante y, además, adrenalina, noradrenalina, cortisona, tiroxina, triyodotironina, desmopresina, electrolitos y albúmina. Los eritrocitos se añaden antes de su utilización.
- 35 Las realizaciones también se refieren a un líquido médico que comprende la composición, tal como se ha definido anteriormente, disuelta en un medio farmacéuticamente aceptable. Son ejemplos de medios aceptables la solución fisiológica de cloruro de sodio, la solución de Hartmann y la solución de Ringer (acetato) o agua estéril, no iónica, es decir, H<sub>2</sub>O pura.
- 40 Una realización del líquido médico puede tener la siguiente composición:
- 1) La base es una solución de Krebs, que comprende, por ejemplo, NaCl, 110-135 mM; NaHCO<sub>3</sub>, 15-35 mM; KCl, 2,5-4,6 mM; MgCl<sub>2</sub>, 1,0-2,6 mM; CaCl<sub>2</sub>, 1,5-2,4; NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 1,0-2,0 mM; Glucosa al 1-15 %, tal como aproximadamente el 10 %. El KCl puede ser de 15-25 mM o tan alto como 125 mM si se requiere un líquido cardiopléjico.
  - 2) Albúmina, entre el 2,0 % y el 5,5 %, tal como el 5,0 %, o entre el 2,0 % y el 4,5 %, tal como el 4,0 %,
  - 3) Dextrano 40, entre el 0 % y el 5,0 %, tal como el 0,5 %
  - 4) Cocaína y adrenalina y noradrenalina, cada una de aproximadamente 0,001 a 0,1 μM, tal como 0,01 μM. En otra realización, la cocaína y la noradrenalina se incluyen en las concentraciones mencionadas. En una realización adicional, la cocaína y la adrenalina se incluyen en las concentraciones mencionadas.
  - 5) T3/T4, vasopresina y cortisona, cada una de 0,1 μM
  - 6) Eritrocitos a un hematocrito del 0 % al 25 %, tal como el 15 %
- Los eritrocitos pueden sustituirse por portadores de oxígeno sintético.
- 55 El dextrano 40 puede sustituirse parcial o totalmente con dextrano 70 u otro compuesto de dextrano y/o sus derivados.
- 60 Cuando el órgano ha sido evaluado mediante cualquier procedimiento conocido y utilizando el líquido médico, el órgano puede conservarse durante la espera de un trasplante. Dicha conservación a menudo tiene lugar en condiciones hipotérmicas, tales como una temperatura inferior a 20 °C, por ejemplo, inferior a 15 °C, tal como aproximadamente 10 °C. Durante las condiciones hipotérmicas, se reduce el metabolismo de las células del órgano.
- De este modo, un líquido de conservación puede no requerir todos los componentes del líquido médico.
- 65

Una realización del líquido médico puede tener la misma composición que el líquido mencionado anteriormente, excepto en que:

- 2) No se requiere albúmina.
- 3) Dextrano 40, entre el 1 % y el 5,0 %, tal como el 4 %
- 6) No se requieren eritrocitos.

Dado que el líquido de conservación no comprende albúmina ni eritrocitos, es menos caro, pero aun así mantendrá el órgano en buenas condiciones para el trasplante posterior. La concentración de dextrano será suficiente para mantener una presión oncótica, lo que evitará la formación de edema, además de la cocaína/adrenalina/noradrenalina.

El líquido médico puede suministrarse sin eritrocitos, que se añaden un poco antes de su utilización.

El líquido médico se puede proporcionar sin un agente oncótico, que se añade un poco antes de su utilización, como una combinación de albúmina y dextrano 40.

De este modo, se puede proporcionar un líquido médico, que es adecuado para la conservación. Si la solución se debe utilizar para la evaluación, se hacen ciertas adiciones antes de la utilización, tal como la adición de albúmina, dextrano 40 y eritrocitos.

La evaluación y conservación pueden tener lugar disponiendo el órgano en un dispositivo, tal como el dispositivo que se da a conocer en la Patente WO2009136838A1.

El órgano puede estar parcial o completamente sumergido en el líquido. De forma adicional o alternativa, el líquido puede introducirse en el sistema vascular del órgano y circular a través del mismo.

Dado que la evaluación puede realizarse a una temperatura fisiológica, pueden consumirse hormonas y otras sustancias y deben sustituirse de forma intermitente o continua para mantener la concentración de las mismas. Durante la conservación hipotérmica, la sustitución puede no ser necesaria.

Durante la conservación, la circulación puede no ser necesaria, pero el líquido de conservación puede estar presente dentro del sistema vascular. De forma adicional o alternativa, el órgano puede estar parcial o completamente sumergido en el líquido de conservación.

En lugar de sumergir el órgano en el segundo líquido, el líquido puede estar dispuesto para que gotee sobre el órgano, que está rodeado por telas, de modo que el órgano se mantiene húmedo. Además, el órgano puede estar dispuesto en una atmósfera húmeda.

No hay una distinción estricta entre un líquido de conservación y un líquido de evaluación. De este modo, el mismo líquido médico se puede utilizar para fines de evaluación y conservación.

Otra opción alternativa es utilizar un primer líquido médico más versátil dentro del sistema vascular y un segundo líquido médico menos versátil fuera del órgano, que está parcial o completamente sumergido en el segundo líquido. En este caso el primer líquido puede comprender eritrocitos y/o albúmina, mientras que el segundo líquido puede carecer de eritrocitos y/o albúmina.

Además, la evaluación comprende, al mismo tiempo, la conservación, ya que la evaluación lleva algún tiempo durante el cual el órgano debe conservarse.

Tal como se ha mencionado anteriormente, en la bibliografía existen indicaciones de que se requiere una concentración plasmática de noradrenalina en el cuerpo vivo de aproximadamente 1,5 mg por litro (aproximadamente 9  $\mu$ M) para observar un cambio fisiológico. Además, se ha informado de que la adición de noradrenalina en dicha concentración tiene efectos adversos. De este modo, debe esperarse que la adición de noradrenalina en una concentración por debajo de 0,1  $\mu$ M no tenga sustancialmente ningún efecto. Sin embargo, la inclusión de la cocaína parece potenciar el efecto de la noradrenalina para que se obtenga un efecto favorable, sin provocar efectos adversos. Sin estar limitado por ninguna teoría, la explicación anterior puede ser válida.

La concentración plasmática correspondiente de adrenalina es de aproximadamente 0,05 mg por litro (0,3  $\mu$ M). También para la adrenalina, la cocaína parece tener un efecto potenciador, de modo que las bajas concentraciones de adrenalina todavía producen un efecto favorable.

En las reivindicaciones, el término "comprende/que comprende" no excluye la presencia de otros elementos o etapas. Además, aunque se enumeran individualmente, se puede implementar una pluralidad de medios, elementos o etapas de procedimiento mediante, por ejemplo, una sola unidad. Además, aunque las características individuales pueden incluirse en diferentes reivindicaciones o realizaciones, estas pueden combinarse posiblemente, de manera

5 ventajosa, y la inclusión en diferentes reivindicaciones no implica que una combinación de características no sea factible y/o ventajosa. Además, las referencias singulares no excluyen una pluralidad. Los términos “un”, “una”, “primero”, “primera”, “segundo”, “segunda”, etc. no excluyen una pluralidad. Los signos de referencia en las reivindicaciones se proporcionan simplemente como un ejemplo de aclaración y no deben interpretarse como limitantes del alcance de las reivindicaciones de ninguna manera.

10 Aunque la presente invención se ha descrito anteriormente con referencia a una realización y experimentos específicos, no se pretende limitarla a la forma específica expuesta en el presente documento. Más bien, la presente invención está limitada solo por las reivindicaciones adjuntas y otras realizaciones distintas de las especificadas anteriormente son igualmente posibles dentro del alcance de estas reivindicaciones adjuntas.

## REIVINDICACIONES

1. Utilización de un líquido médico para la evaluación y/o conservación de un órgano, tejido o partes de los mismos, extraídos, antes del trasplante, que comprende:

5 un inhibidor de NET seleccionado entre cocaína o un análogo de cocaína estimulante, en el que el análogo de cocaína estimulante se selecciona de: dimetilcocaína o laroocaína (DMC) ((3-dietilamino-2,2-dimetilpropil)-4-aminobenzoato); y 3-(p-fluorobenzoil)tropano ((1R,5S)-(8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-4-fluorobenzoato); β-CIT ((1R,2S,3S,5S)-3-(4-yodofenil)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de metilo); β-CPPIT (3β-(4'-clorofenil)-2β-(3'-fenilisoaxazol-5'-il)tropano); FE-β-CPPIT (N-(2'-fluoroetil)-3β-(4'-clorofenil)-2β-(3'-fenilisoaxazol-5'-il)nortropano); FP-β-CPPIT (N-(3'-fluoropropil)-3β-(4'-clorofenil)-2β-(3'-fenilisoaxazol-5'-il)nortropano); Altropano ((1R,2S,3S,5S)-3-(4-fluorofenil)-8-[(E)-3-yodoprop-2-enil]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de metilo); Brasofensina ((E)-1-[(1R,2R,3S,5S)-3-(3,4-diclorofenil)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-il]-N-metoximetanimina); CFT ((1R,2S,3S,5S)-3-(4-fluorofenil)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de metilo); Dicloropano ((1R,2S,3S,5S)-3-(3,4-diclorofenil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de metilo); Difluoropina ((1S,2S,3S,5R)-3-bis(4-(fluorofenil)metoxi)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de metilo); loflupano (<sup>123</sup>I) ((1R,2S,3S,5S)-3-(4-yodofenil)-8-(3-fluoropropil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de metilo); Nocaína ((3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-metilpiperidina-3-carboxilato de metilo); Tesofensina ((1R,2R,3S,5S)-3-(3,4-diclorofenil)-2-(etoximetil)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octano); Troparil ((1R,2S,3S,5S)-8-metil-3-fenil-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de metilo); Tropoxano ((1R,2S,3S,5S)-3-(3,4-diclorofenil)-8-oxabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de metilo); (-)-metil-1-metil-4β-(2-naftil)piperidina-3β-carboxilato ((3S,4S)-1-metil-4-naftalen-2-il-piperidina-3-carboxilato de metilo); PIT (2-propanoil-3-(4-isopropilfenil)-tropano); PTT (2β-propanoil-3β-(4-tolil)-tropano); RTI-121, IPCIT ((1R,2S,3S)-3-(4-yodofenil)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de propan-2-ilo); RTI-126 ((1R,2S,3S,5S)-8-metil-2-(1,2,4-oxadiazol-5-metil)-3-fenil-8-azabicyclo[3.2.1]octano); RTI-150 ((1R,2S,3S,5S)-8-metil-3-(4-metilfenil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de ciclobutilo); RTI-336 ((1R,2S,3S,5S)-8-metil-2-(3-(4-metilfenil)isoxazol-5-il)-3-(4-clorofenil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano); o WF-23 (2β-propanoil-3β-(2-naftil)-tropano); WF-33 (2α-(propanoil)-3β-(2-(6-metoxinaftil))-tropano); adrenalina y noradrenalina;

30 un agente oncótico, en el que dicho agente oncótico es albúmina o dextrano o una combinación de los mismos; hormonas, en el que dichas hormonas son cualquiera de tiroxina; triyodotironina; o cortisona o una combinación de las mismas; y electrolitos y, de forma opcional, nutrientes, en concentraciones fisiológicas en un medio aceptable fisiológicamente para mantener el tono vascular y reducir la formación de edema en el órgano, tejido o partes de los mismos, extraídos.

35 2. Utilización, según la reivindicación 1, en la que el órgano extraído es un corazón o pulmones.

40 3. Utilización, según la reivindicación 1, en la que está presente noradrenalina en una concentración de 0,010 μM a 0,100 μM.

4. Utilización, según la reivindicación 1 o 2, en la que el inhibidor de NET está presente en una concentración de 0,010 μM a 0,100 μM.

45 5. Utilización, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende, de forma adicional, un portador de oxígeno, tal como eritrocitos.

6. Utilización, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende, como mínimo, una de glucosa; insulina; dopamina; hidrocortisona; metilprednisolona; y un agente vasopresor, tal como la desmopresina.

50 7. Utilización, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que está presente cocaína; adrenalina; y noradrenalina en concentraciones, cada una, de 0,010 μM a 0,100 μM.

8. Utilización, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la cocaína; adrenalina; y noradrenalina están presentes en relaciones de concentración de 1:1:1.

55 9. Procedimiento para el tratamiento de un órgano extraído para la evaluación y/o conservación antes de un trasplante, que comprende:

60 hacer circular un primer líquido en el sistema vascular del órgano y, de forma opcional, sumergir de forma parcial o completa dicho órgano en un segundo líquido; comprendiendo dicho primer líquido un inhibidor de NET seleccionado entre cocaína o un análogo de cocaína estimulante, en el que el análogo de cocaína estimulante se selecciona de: dimetilcocaína o laroocaína (DMC) ((3-dietilamino-2,2-dimetilpropil)-4-aminobenzoato); y 3-(p-fluorobenzoil)tropano ((1R,5S)-(8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-4-fluorobenzoato); β-CIT ((1R,2S,3S,5S)-3-(4-yodofenil)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de metilo); β-CPPIT (3β-(4'-clorofenil)-2β-(3'-fenilisoaxazol-5'-il)tropano); FE-β-CPPIT (N-(2'-fluoroetil)-

- 3β-(4'-clorofenil)-2β-(3'-fenilisoazol-5'-il)nortropano); FP-β-CPPIT (N-(3'-fluoropropil)-3β-(4'-clorofenil)-2β-(3'-fenilisoazol-5'-il)nortropano); Altropano ((1R,2S,3S,5S)-3-(4-fluorofenil)-8-[(E)-3-yodoprop-2-enil]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de metilo); Brasofensina ((E)-1-[(1R,2R,3S,5S)-3-(3,4-diclorofenil)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-il]-N-metoximetanimina); CFT ((1R,2S,3S,5S)-3-(4-fluorofenil)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de metilo); Dicloropano ((1R,2S,3S,5S)-3-(3,4-diclorofenil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de metilo); Difluoropina ((1S,2S,3S,5R)-3-[bis(4-fluorofenil)metoxi]-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de metilo); loflupano (<sup>123</sup>I) ((1R,2S,3S,5S)-3-(4-yodofenil)-8-(3-fluoropropil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de metilo); Nocaína ((3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-metilpiperidina-3-carboxilato de metilo); Tesofensina ((1R,2R,3S,5S)-3-(3,4-diclorofenil)-2-(etoximetil)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octano); Troparil ((1R,2S,3S,5S)-8-metil-3-fenil-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de metilo); Tropoxano ((1R,2S,3S,5S)-3-(3,4-diclorofenil)-8-oxabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de metilo); (-)-metil-1-metil-4β-(2-naftil)piperidina-3β-carboxilato ((3S,4S)-1-metil-4-naftalen-2-il-piperidina-3-carboxilato de metilo); PIT (2-propanoil-3-(4-isopropilfenil)-tropano); PTT (2β-propanoil-3β-(4-tolil)-tropano); RTI-121, IPCIT ((1R,2S,3S)-3-(4-yodofenil)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de propan-2-ilo); RTI-126 ((1R,2S,3S,5S)-8-metil-2-(1,2,4-oxadiazol-5-metil)-3-fenil-8-azabicyclo[3.2.1]octano); RTI-150 ((1R,2S,3S,5S)-8-metil-3-(4-metilfenil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de ciclobutilo); RTI-336 ((1R,2S,3S,5S)-8-metil-2-(3-(4-metilfenil)isoxazol-5-il)-3-(4-clorofenil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano); o WF-23 (2β-propanoil-3β-(2-naftil)-tropano); WF-33 (2α-(propanoil)-3β-(2-(6-metoxinaftil))-tropano); adrenalina y noradrenalina;
- un agente oncótico, en el que dicho agente oncótico es albúmina o dextrano o una combinación de los mismos;
- hormonas, en el que dichas hormonas son cualquiera de tiroxina; triyodotironina; cortisona o una combinación de las mismas; y
- electrolitos y, de forma opcional, nutrientes, en concentraciones sustancialmente fisiológicas en un medio aceptable fisiológicamente para mantener el tono vascular y reducir la formación de edema en el órgano extraído.
10. Procedimiento, según la reivindicación 9, en el que está presente noradrenalina en una concentración de 0,010 μM a 0,100 μM.
11. Procedimiento, según la reivindicación 9 o 10, en el que el inhibidor de NET está presente en una concentración de 0,010 μM a 0,100 μM.
12. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en el que dicho primer líquido comprende, además: como mínimo, una de una de glucosa; insulina; dopamina; hidrocortisona; metilprednisolona; un agente vasopresor; y un portador de oxígeno.
13. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, en el que dicho segundo líquido comprende, además: como mínimo, una de glucosa; albúmina; insulina; dopamina; hidrocortisona; metilprednisolona; y un agente vasopresor; tal como desmopresina; y un portador de oxígeno, tal como eritrocitos.

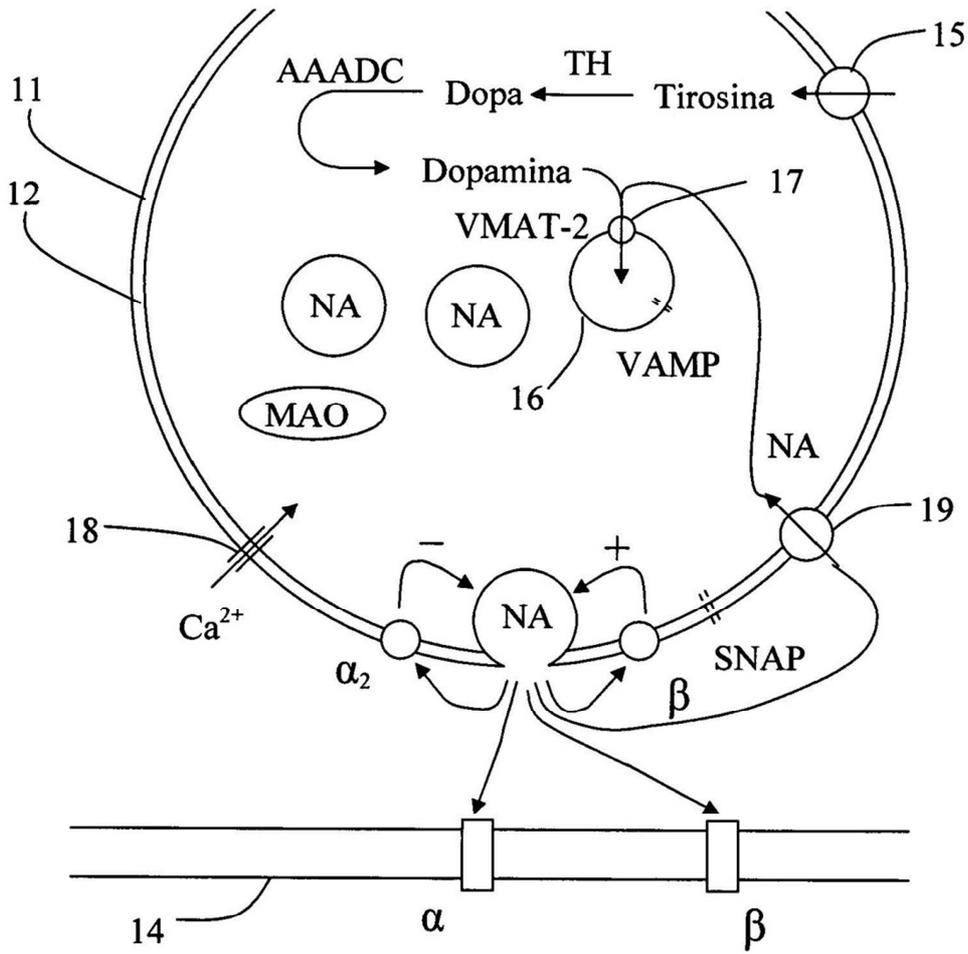


Fig. 1