

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 978 165**

51 Int. Cl.:

A61K 38/43 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.03.2019** **PCT/NL2019/050153**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.09.2019** **WO19172766**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.03.2019** **E 19721159 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.02.2024** **EP 3762018**

54 Título: **Fosfatasa alcalina recombinante para uso en el tratamiento de la lesión renal aguda asociada a la sepsis**

30 Prioridad:

08.03.2018 US 201862640494 P

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

06.09.2024

73 Titular/es:

AM-PHARMA B.V. (100.0%)
Stadsplateau 7
3521 AZ Utrecht, NL

72 Inventor/es:

PICKKERS, ROELOF PETER;
MEHTA, RAVINDRA LALL;
MURRAY, PATRICK THOMAS;
JOANNIDIS, MICHAEL;
VAN DEN BERG, ERIK JAN y
AREND, JACQUES SALOMON ROBERT

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 978 165 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

Fosfatasa alcalina recombinante para uso en el tratamiento de la lesión renal aguda asociada a la sepsis

Antecedentes

5 Los riñones realizan varias funciones en el cuerpo animal, tales como la excreción de desechos, la homeostasis ácido-base, la regulación de la osmolalidad, la regulación de la presión arterial y la secreción de hormonas. Para que los riñones puedan realizar estas tareas, reciben, a pesar de su tamaño relativamente pequeño, aproximadamente el 20% del gasto cardíaco. En consecuencia, una interrupción del flujo sanguíneo a los riñones (flujo sanguíneo renal, RBF) tiene un impacto directo en muchas de las funciones del riñón. Por ejemplo, entonces podría producirse una reducción de la excreción de desechos nitrogenados y alteraciones del equilibrio de líquidos y electrolitos. A largo plazo, la reducción del RBF, pero también otros eventos tóxicos, tal como la isquemia (lesión por reperfusión), el uso de medios de contraste u (otros) fármacos nefrotóxicos, por ejemplo, antibióticos, pueden ser tan estresantes para los riñones que provocan una lesión renal aguda (AKI).

15 La lesión renal aguda (AKI) se observa en hasta el 60% de los pacientes en unidades de cuidados intensivos (ICUs) y su incidencia está aumentando (Hoste et al. Intensive Care Med 2015;41:1411-23; Hoste et al. Critical Care; 10; Nisula et al. Intensive Care Med 2013;39:420-8; Vincent et al. Critical Care Medicine 2006;34:344-53). El desarrollo de AKI en pacientes con sepsis se asocia con una mayor mortalidad (Kellum et al. Critical Care Medicine 2016;193:281-7), mientras que los supervivientes corren el riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica (Chawla et al. Kidney Int 2011;79:1361-9; Oppert et al. Nephrol Dial Transplant 2008;23:904-9; Vaara et al. Crit Care 2012;16:R197) lo que resulta en una carga tremenda tanto para el paciente como para la sociedad.

20 Es muy importante prevenir y/o tratar adecuadamente la AKI porque, en primer lugar, la AKI se acompaña de altos costos, morbilidad y mortalidad y, en segundo lugar, la AKI prolongada puede provocar una lesión renal crónica (CKI), que posiblemente conduzca a una pérdida irreversible de la función renal. Además, un individuo que ha adquirido CKI es más propenso a (nuevamente) adquirir AKI, lo que luego se denomina "lesión renal aguda o crónica". Debido a que la función renal en pacientes con CKI ya está reducida, la lesión renal aguda o crónica puede reducir la función renal por debajo de un umbral crítico.

Breve resumen

30 La presente divulgación proporciona una fosfatasa alcalina (AP) para usar en un método para tratar la lesión por enfermedad renal aguda (SA-AKI) asociada a sepsis en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar una cantidad eficaz de fosfatasa alcalina (AP) a dicho sujeto en donde (i) el sujeto tiene una eGFR (tasa de filtración glomerular estimada) ≤ 60 ml/min antes del tratamiento con AP, (ii) la AP se administra en al menos una dosis de 500 U/kg a 2,000 U/kg, y (iii) la administración de AP produce un aumento de la función renal.

35 En algunos aspectos, el sujeto tiene 15-60 ml/min de eGFR antes del tratamiento con AP. En algunos aspectos, el sujeto tiene <15 ml/min eGFR antes del tratamiento con AP. En algunos aspectos, la AP es una AP humana. En algunos aspectos, la AP es una AP recombinante. En algunos aspectos, la AP recombinante es quimérica. En algunos aspectos, la AP quimérica tiene al menos al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100% de identidad de secuencia con RecAP (SEQ ID NO: 1).

40 En algunos aspectos, el aumento de la función renal comprende un aumento del aclaramiento de creatinina endógena (ECC) con respecto a la ECC en ausencia de tratamiento o un aumento de la eGFR con respecto a la eGFR en ausencia de tratamiento. En algunos aspectos, la sepsis se detecta menos de 96 horas antes de la administración AP. En algunos aspectos, la sepsis se detecta menos de 72 horas antes de la detección de SA-AKI.

45 En algunos aspectos, el tratamiento se inicia dentro de las 24 horas posteriores a la detección de la sepsis. En algunos aspectos, el tratamiento se inicia dentro de las 24 horas posteriores a la detección de SA-AKI. En algunos aspectos, AP se administra una vez al día. En algunos aspectos, AP se administra por vía intravenosa. En algunos aspectos, AP se administra en tres dosis diarias. En algunos aspectos, la dosis de AP es 0.8 mg/kg o 1.6 mg/kg de RecAP, por ejemplo, la RecAP de grado clínico utilizada en la presente divulgación. En algunos aspectos, la dosis de AP es 500 U/kg o 1000 U/kg de RecAP, por ejemplo, la RecAP de grado clínico utilizada en la presente divulgación.

50 En algunos aspectos, la administración de al menos una dosis de AP da como resultado un acortamiento de la duración o el cese de la terapia de reemplazo renal (RRT) en un sujeto sometido a RRT. En algunos aspectos, la administración de al menos una dosis de AP da como resultado la preservación o aumento de la tasa de filtración glomerular (GFR) o eGFR en el sujeto.

Breve descripción de los dibujos/figuras

La FIG. 1 Es una tabla que muestra los grupos de dosis RecAP propuestos.

La FIG. 2 muestra una secuencia de aminoácidos de RecAP (SEQ ID NO: 1).

La FIG. 3 muestra una línea de tiempo del estudio STOP-AKI, incluido el régimen de dosificación y los plazos para determinar el AUC₁₋₇, incidencia del RRT y mortalidad y MAKE.

La FIG. 4 es un diagrama de flujo que muestra la inscripción, la aleatorización y el seguimiento de los pacientes en el ensayo. Abreviaturas: AKI (lesión renal aguda), AUC (área bajo la curva corregida en el tiempo), ECC (aclaramiento de creatinina endógena), ICF (formulario de consentimiento informado), ITT (intención de tratar), IV (intravenoso), MAKE (eventos adversos renales importantes), NS (no especificado), RecAP (fosfatasa alcalina recombinante humana que tiene la secuencia de SEQ ID NO: 1), RRT (terapia de reemplazo renal), SA-AKI (lesión renal aguda asociada a sepsis), SCr (creatinina sérica).

La FIG. 5 es una tabla que presenta las características demográficas y de línea base de todos los grupos en el ensayo, lo que muestra que no hubo diferencias significativas entre los grupos en ninguna característica de línea base. Para las variables con datos faltantes, los datos resumidos se basan en el número ajustado. El índice de masa corporal (BMI) es el peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la altura en metros. Las puntuaciones en la Evaluación de Fisiología Aguda y Salud Crónica II (APACHE II) varían de 0-71, y las puntuaciones más altas indican una mayor gravedad de la enfermedad. Las puntuaciones en la Evaluación de Insuficiencia Orgánica Secuencial (SOFA) varían de 0-24, y las puntuaciones más altas indican una disfunción más grave. Las puntuaciones en la Puntuación Simplificada de Fisiología Aguda (SAPS) varían de 0-163, y las puntuaciones más altas indican una mayor gravedad de la enfermedad. La tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) se calculó de acuerdo con la ecuación CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration): $141 \cdot \min(\text{Scr}/\kappa, 1)^\alpha \cdot \max(\text{Scr}/\kappa, 1)^{1-\alpha} \cdot 1.209^{\text{Edad}} \cdot 1.018[\text{si es mujer}] \cdot 1.159[\text{si es negra}]$. Scr es la creatinina sérica (mg/dL), κ es 0.7 para mujeres y 0.9 para hombres, α es -0.329 para mujeres y -0.411 para hombres, min indica el mínimo de Scr/ κ o 1, y max indica el máximo de Scr/ κ o 1. (www.kidney.org/content/ckd-epi-creatinine-equation-2009). El estadio de lesión renal aguda (AKI) se estratificó de acuerdo con la definición de AKI-Network (www.akinet.org/akinstudies.php). Se representan los valores medianos e intercuartílicos, o números y porcentajes.

La FIG. 6 es un gráfico de AUC versus dosis que muestra un aumento lineal en las concentraciones de RecAP. La exposición en pacientes del ensayo clínico STOP-AKI es ligeramente mayor en comparación con sujetos sanos. Se observaron linealidad y proporcionalidad de la dosis en todo el intervalo de dosis (0.4 - 1.6 mg/kg).

La FIG. 7 es un diagrama de caja de bigotes que muestra el aclaramiento de creatinina AUC₁₋₇ valores correspondientes a placebo y dosis de RecAP de 0.4 mg/kg, 0.8 mg/kg y 1.6 mg/kg. Los valores trazados se muestran en la tabla debajo del gráfico. AUC₁₋₇ denota el área bajo la curva de ECC desde el día 1 hasta el día 7, dividida por 7 para proporcionar un aclaramiento corregido en el tiempo en ml/min.

La FIG. 8 Es una tabla que muestra los criterios de valoración primarios y secundarios (grupo placebo y RecAP 0.6 mg/kg). AUC₁₋₇ denota el área bajo la curva de ECC desde el día 1 hasta el día 7, dividida por 7 para proporcionar un aclaramiento corregido en el tiempo en ml/min. Abreviaturas: CI (intervalo de confianza), CKD-EPI (Colaboración Sobre Epidemiología de la Enfermedad Renal Crónica), ECC (aclaramiento de creatinina endógena), eGFR (tasa de filtración glomerular estimada), ICU (unidad de cuidados intensivos), IQR (intervalo intercuartil), MAKE (adversidad renal grave eventos), RRT (terapia de reemplazo renal), SOFA (Evaluación Secuencial de Insuficiencia Orgánica).

§ La incidencia de RRT indica el porcentaje de pacientes que necesitaron RRT después de la aleatorización.

|| Con la última observación llevada adelante.

* MAKE 28: recibió RRT antes o el día 28 o falleció antes o el día 28. Proporción que cumplió al menos uno de los criterios.

† MAKE 60: eGFR <60 ml/min en el día 60 estimado mediante la fórmula CKD-EPI basada en la creatinina sérica o RRT crónico requerido, antes o el día 60 o falleció antes o el día 60. Proporción que cumplió al menos uno de los criterios.

‡ MAKE 90: 60: eGFR <60 ml/min en el día 90 estimado por la fórmula CKD-EPI basada en creatinina sérica o RRT crónico requerido, antes o en el día 90 u hospitalización por nuevo episodio de AKI antes o en el día 90 o muerte antes o en el día 90. Proporción que cumplió al menos uno de los criterios.

§§ Denota la diferencia absoluta (para variables continuas).

†† Denota la relación de probabilidad (para variables categóricas).

‡‡ Denota la relación de riesgo (para eventos).

La FIG. 9A muestra el efecto de RecAP sobre el Aclaramiento de Creatinina Endógena (ECC). Efecto del tratamiento de RecAP en comparación con placebo en la curva total de ECC: P=0.036. Para los valores faltantes se aplicó la última observación (LOCF) y la interpolación. * representa P<0.05., # representa P=0.06.

La FIG. 9B muestra el efecto de RecAP sobre la eliminación del nitrógeno ureico en sangre (BUN). Efecto del tratamiento de RecAP en comparación con placebo en la curva total de eliminación de BUN: $p=0.033$. Para los valores faltantes se aplicó la última observación (LOCF) y la interpolación. * representa $P<0.05$, # representa $P=0.06$.

- 5 La FIG. 10 muestra una curva de probabilidad de supervivencia de Kaplan-Meier para sujetos con SA-AKI desde la aleatorización hasta el día 90 (grupo placebo y grupo RecAP 1.6 mg/kg). Efecto de RecAP en comparación con placebo sobre la mortalidad el día 28: $p=0.02$. Efecto de RecAP en comparación con placebo sobre la mortalidad el día 90: $p=0.03$.

La FIG. 11 muestra la probabilidad de supervivencia para sujetos con SA-AKI después de la administración de RecAP en dosis de 0.4 mg/kg, 0.8 mg/kg o 1.6 mg/kg, o placebo durante 90 días.

- 10 La FIG. 12 muestra criterios de valoración primarios y secundarios para todos los grupos de tratamiento (RecAP en dosis de 0.4 mg/kg, 0.8 mg/kg o 1.6 mg/kg, o placebo).

La FIG. 13A muestra evaluaciones de calidad de vida (QoL) medidas mediante la puntuación EuroQoL (EQ5D) en la ICU (dibujo de la izquierda) y el día 90 (dibujo de la derecha).

- 15 La FIG. 13B muestra los parámetros de función pulmonar (relación P/F, volumen tidal y PEEP), representados como medianas, para los grupos de dosis de RecAP de 1.6 mg/kg y placebo. Los valores numéricos se muestran debajo de los gráficos.

La FIG. 13C muestra los parámetros de función hepática (actividad de alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa), representados como medianas, para los grupos con dosis de RecAP de 1.6 mg/kg y placebo. Los valores numéricos se muestran debajo de los gráficos.

- 20 La FIG. 13D muestra los parámetros de función hepática (actividad gamma-glutamyl transferasa y niveles de bilirrubina), representados como medianas, para los grupos con dosis de RecAP de 1.6 mg/kg y placebo. Los valores numéricos se muestran debajo de los gráficos.

La FIG. 13E muestra la actividad de LDH, representada como mediana, para los grupos de dosis de RecAP de 1.6 mg/kg y placebo. Los valores numéricos se muestran debajo de los gráficos.

- 25 La FIG. 14 muestra los resultados de un análisis multivariado post hoc.

La FIG. 15A muestra las concentraciones de proteína C reactiva (PCR) (mg/l), representadas como medianas, para los grupos de dosis de RecAP de 1.6 mg/kg y placebo. Los valores numéricos se muestran a la derecha del gráfico.

La FIG. 15B muestra las concentraciones de interleucina 6 (IL-6) (pg/ml), representadas como medianas, para los grupos de dosis de RecAP de 1.6 mg/kg y placebo. Los valores numéricos se muestran a la derecha del gráfico.

- 30 La FIG. 15C muestra las concentraciones de interleucina 18 (IL-18) (pg/ml), representadas como medianas, para los grupos de dosis de RecAP de 1.6 mg/kg y placebo. Los valores numéricos se muestran a la derecha del gráfico.

La FIG. 15D muestra las concentraciones de proteína fijadora de lipopolisacáridos (LBP) ($\mu\text{g/ml}$), representadas como medianas, para los grupos de dosis de RecAP de 1.6 mg/kg y placebo. Los valores numéricos se muestran a la derecha del gráfico.

- 35 La FIG. 15E muestra las concentraciones (pg/ml) de la molécula de lesión renal 1 (KIM-1), representadas como medianas, para los grupos de dosis de RecAP de 1.6 mg/kg y placebo. Los valores numéricos se muestran a la derecha del gráfico.

La FIG. 15F muestra la influencia de la duración entre el primer diagnóstico de AKI y el inicio de la infusión del fármaco del estudio (horas) en el criterio de valoración primario de la ECC.

- 40 La FIG. 15G muestra la influencia de la gravedad de línea base de la enfermedad mediante la puntuación APACHE II en el criterio de valoración primario de la ECC.

La FIG. 15H muestra la influencia de la inflamación medida por las concentraciones de línea base de proteína C reactiva (PCR) (mg/l) en los criterios de valoración primarios de la ECC.

- 45 La FIG. 15I muestra la influencia de la inflamación medida por las concentraciones de línea base de interleucina 6 (IL-6) (pg/ml) en el criterio de valoración primario de la ECC.

La FIG. 15J muestra la influencia de la excreción fraccionada de sodio (% de FeNa) en la línea base del estudio en el criterio de valoración primario de la ECC.

La FIG. 15K muestra la influencia de las concentraciones de línea base de la molécula 1 de lesión renal (KIM-1) (pg/ml) en el criterio de valoración primario de la ECC.

La FIG. 15L muestra la diferencia en la función renal de línea base en el criterio de valoración primario de la ECC, representada como medianas.

La FIG. 16 muestra los eventos adversos emergentes del tratamiento observados durante el estudio STOP-AKI.

La FIG. 17 muestra un análisis de subgrupos de sujetos en el estudio STOP-AKI estratificados de acuerdo con la gravedad de la lesión renal. Los umbrales o límites se basan en ECC.

La FIG. 18 muestra coeficientes y estadísticas de ajuste del modelo de dos modelos de riesgos paralelos de Cox (CoxPH) diferentes. (Modelo 1) Modelo CoxPH que predice la supervivencia general (OS) en el estudio STOP-AKI como una función continua de la ECC de línea base, donde se promediaron las mediciones en la línea base y el día 1 (MeanBaseECC; los valores faltantes se ignoraron en este cálculo). (Modelo 2) Modelo CoxPH que predice la OS en 3 grupos diferentes sobre la base de MeanBaseECC de la siguiente manera; <15 como grupo de referencia, ≥ 15 pero <60 como grupo Severo-Leve y ≥ 60 como grupo Normal.

La FIG. 19 muestra los índices de riesgo (HR) para la supervivencia general de acuerdo con el modelo continuo de CoxPH (véase el Modelo 1 en FIG. 18) en función de la ECC de línea base promedio, donde se promediaron las mediciones en la línea base y el día 1. La HR relativa a la ECC media de la población, 46 ml/min, se calculó de acuerdo con el modelo en diferentes niveles de línea base (línea recta) junto con los errores estándar (línea discontinua) y se comparó con el nivel de referencia, una HR de 1 (línea de referencia horizontal punteada).

La FIG. 20 muestra los índices de riesgo (HR) para la supervivencia general de acuerdo con el modelo continuo de CoxPH (véase el Modelo 1 en FIG. 18) a diferentes valores de ECC promedio de línea base en ml/min, donde se promediaron las mediciones en la línea base y el día 1. Para cada grupo de acuerdo con los criterios de CKD, se tabula la mediana de la ECC de línea base promedio, junto con el número de pacientes en cada grupo, y la HR para la OS en relación con la ECC de línea base promedio, 46 ml/min, de acuerdo con el modelo CoxPH y su error estándar (seHR). Además, los criterios de CKD limitan, es decir, 15 ml/min entre "Insuficiencia Renal" (Lesión Renal Grave) y "Leve-Grave" (Lesión Renal de Moderada a Grave) y, posteriormente, 60 ml/min como límite a "Normal" (Leve o Normal) se tabulan con el modelo correspondiente de HR y error estándar.

La FIG. 21 muestra una curva de tiempo hasta la muerte de Kaplan Meier (por subgrupos de eGFR de línea base). La eGFR de línea base se midió con la ecuación CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

La FIG. 22 muestra una curva de tiempo hasta la muerte de Kaplan Meier (recAP versus placebo en subgrupos con eGFR de línea base por encima (panel derecho) y por debajo (panel izquierdo) de 60 ml/min). La eGFR de línea base se midió con la ecuación CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

Descripción detallada

La AKI asociada a sepsis (SA-AKI) es un síndrome multifactorial con agresiones inflamatorias, nefrotóxicas e isquémicas que ocurren simultáneamente con otras respuestas fisiopatológicas que rápidamente conducen a insuficiencia renal. Bonventre et al. J Clin Invest 2011;121:4210-21; Gomez et al. Shock 2014;41:3-11). Actualmente, no hay intervenciones farmacológicas aprobadas disponibles para prevenir o tratar la AKI (Joannidis et al. Intensive Care Medicine 2017;43:730-49). La fosfatasa alcalina (AP) se consideró originalmente como un tratamiento novedoso para la sepsis en general (Poelstra et al. American Journal of Pathology 1997;151:1163-69.; Verweij et al. Shock 2004;22:174-9). En dos pequeños ensayos clínicos, la administración de AP bovino mejoró la función renal en pacientes con sepsis (Heemskerk et al. Crit Care Med 2009;37:417-23, e1; Pickkers et al. Crit Care 2012;16:R14).

El ensayo clínico STOP-AKI fue un estudio multicéntrico internacional de fase IIa/IIb, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de cuatro brazos, de grupos paralelos, adaptativo de búsqueda de dosis, realizado en adultos críticamente enfermos con lesión renal aguda asociada a sepsis. En este estudio se inscribió un total de 301 pacientes en 53 sitios en 11 países de la Unión Europea y América del Norte. Los cuatro brazos del estudio consistieron en pacientes que recibieron RecAP 0.4 mg/kg, 0.8 mg/kg, 1.6 mg/kg o placebo. Después del análisis intermedio, el estudio continuó con RecAP 1.6 mg/kg como tratamiento.

RecAP es una AP quimérica que combina las propiedades de dos isoenzimas humanas, la AP intestinal y la placentaria (Kiffer-Moreira et al. PLoS One 2014;9:e89374). Reemplazar el dominio de la corona de la AP intestinal (la isoenzima más biológicamente activa) con el dominio de la corona de la AP placentaria (que tiene la vida media más larga) crea una enzima biológicamente activa y altamente estable. Kiffer-Moreira et al. PLoS One 2014;9:e89374). Ver, por ejemplo, Patentes de EE. UU. Nos. US8586032 y US8557545y Publicación de Solicitud de Patente de EE. UU. Nos. US20170009216 y US20160250299.

En comparación con el placebo, RecAP 1.6 mg/kg no afectó el aclaramiento de creatinina en la primera semana ni las tasas de terapia de reemplazo renal. Sin embargo, la mejora del aclaramiento de creatinina endógena en los días 21 (PAG=0.02) y 28 (PAG=0.01) fue más pronunciada y la incidencia de eventos renales adversos mayores en los días 60 (P =0.045) y 90 (PAG=0.03) fue menor en pacientes que recibieron RecAP. La mortalidad por todas las causas a los 28 días fue del 14.4 % en los pacientes tratados con RecAP frente al 26.7 % en los pacientes tratados con placebo

(PAG=0.02). No se observaron diferencias significativas en los eventos adversos (graves) entre los grupos. RecAP pareció segura y bien tolerada.

Una observación clave del estudio fue que, aunque la función renal a corto plazo no se vio afectada, se observaron efectos beneficiosos inesperados a largo plazo derivados del tratamiento con RecAP. Estas observaciones inesperadas mostraron que el tratamiento con RecAP resultó en una recuperación mejorada y sostenida de la función renal y una mejor supervivencia en comparación con el placebo.

Los efectos a largo plazo variaron dependiendo de la gravedad del deterioro de la función renal, es decir, algunos subgrupos específicos de sujetos respondieron particularmente bien a la terapia AP. Por lo tanto, estratificar a los pacientes de acuerdo con, por ejemplo, marcadores particulares de función renal y/o biomarcadores (por ejemplo, ECC o eGFR) permite identificar efectos particulares de la administración de AP en subgrupos específicos. El parámetro o parámetros que definen cada uno de estos subgrupos (por ejemplo, una serie de umbrales, tales como umbrales de ECC o eGFR) se pueden usar, por ejemplo, para evaluar la probabilidad de un resultado positivo, seleccionar pacientes para tratamiento o tomar decisiones relacionadas con el tratamiento AP (por ejemplo, modificar la dosificación). Por ejemplo, si el sujeto tenía una lesión renal de moderada a grave (correspondiente, por ejemplo, a una ECC de 15 mg/ml a 60 ml/min), hubo un efecto estadísticamente significativo de RecAP que resultó en una mejor función renal (como lo demuestra la mejora del aclaramiento de creatinina con respecto al placebo). Si el sujeto tenía una lesión renal grave (correspondiente, por ejemplo, a <15 ml/min de ECC de línea base), hubo un efecto a largo plazo estadísticamente significativo que resultó en una mejor supervivencia. Si el sujeto tenía ≤ 60 eGFR, también hubo un efecto a largo plazo estadísticamente significativo que resultó en una mejor supervivencia.

Un objetivo de la presente divulgación es proporcionar fosfatasa alcalina (AP) para su uso en métodos para preservar o mejorar la función renal en un sujeto que sufre lesión por enfermedad renal aguda asociada a sepsis (SA-AKI). Otro objetivo de la presente divulgación es prevenir o acortar la duración de la terapia de reemplazo renal (RRT), aumentar el aclaramiento de creatinina renal y/o aumentar la supervivencia.

Por consiguiente, la presente divulgación se refiere a una fosfatasa alcalina (AP), por ejemplo, RecAP, para su uso en métodos para preservar o mejorar la función renal en un sujeto con AKI asociada a sepsis (SA-AKI). La divulgación proporciona, por ejemplo, fosfatasa alcalina (AP) para usar en métodos para tratar a un sujeto con SA-AKI, que comprende administrar una AP, por ejemplo, RecAP, al sujeto. En algunos aspectos, cada dosis de AP administrada al sujeto comprende al menos 500 U/kg (0.8 mg/kg en el caso de la RecAP de grado clínico utilizado). En algunos aspectos particulares, cada dosis de AP es de al menos 1,000 U/g (1.6 mg/kg en el caso del RecAP de grado clínico utilizado).

En algunos aspectos, la AP, por ejemplo, RecAP, se administra al paciente si está presente SA-AKI y se ha determinado que la lesión renal es de moderada a grave o grave. Por lo tanto, en algunos aspectos de la presente divulgación, la AP para uso en los métodos divulgados en el presente documento comprende medir la gravedad de la lesión renal, por ejemplo, determinando la tasa de filtración glomerular o una medida sustituta tal como eGFR, antes del tratamiento con AP para determinar si el sujeto sufre una lesión renal de moderada a grave o una lesión renal grave.

Se pueden utilizar mediciones de diagnóstico para determinar la gravedad de la lesión renal, por ejemplo, eGFR. En algunos aspectos de la presente divulgación, el tratamiento AP no se administra al sujeto si se determina que la lesión renal es una lesión leve (por ejemplo, si >60 ml/min de eGFR de línea base. Como puede apreciar el experto en la técnica, la ECC y la eGFR están correlacionadas y una persona que tiene una ECC de <15 ml/min, por ejemplo, es probable que (también) tenga una eGFR de <15 ml/min y viceversa. Lo mismo es válido para una ECC de > 60 ml/min con respecto a una eGFR de >60 ml/min y una ECC de entre 15 - 60 ml/min con respecto a una eGFR de entre 15 - 60 ml/min. Sin embargo, puede haber algunas diferencias entre los valores de ECC y eGFR y eGFR se utiliza para determinar si un paciente puede beneficiarse o no de la administración de AP.

La AP para uso en los métodos descritos en el presente documento comprende administrar al menos una dosis de AP, por ejemplo, RecAP, al sujeto en donde cada dosis es al menos 500 U/kg (0.8 mg/kg para la RecAP de grado clínico usado) o 1000 U/kg (1.6 mg/kg para la RecAP de grado clínico utilizado). En algunos aspectos específicos, el régimen de dosificación comprende administrar de 0.5 mg/kg a 2 mg/kg de una AP, por ejemplo, RecAP, mediante infusión intravenosa, en dosis diarias, durante al menos tres días. En algunos aspectos específicos, el régimen de dosificación comprende administrar de 0.5 mg/kg a 2 mg/kg de una AP, por ejemplo, RecAP, mediante infusión intravenosa, en dosis diarias, durante al menos tres días.

Para que la presente divulgación pueda entenderse más fácilmente, primero se definen ciertos términos. A lo largo de la descripción detallada se establecen definiciones adicionales.

I. Definiciones

En esta memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen referentes plurales a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Los términos "un" (o "una"), así como los términos "uno o más" y "al menos uno" pueden usarse indistintamente en el presente documento.

Además, "y/o" cuando se utiliza en el presente documento debe considerarse una divulgación específica de cada una de las dos características o componentes especificados con o sin el otro. Por lo tanto, el término "y/o" tal como se utiliza en una frase como "A y/o B" en el presente documento pretende incluir "A y B", "A o B", "A" (solo) y "B" (solo). Asimismo, el término "y/o" tal como se utiliza en una frase como "A, B y/o C" pretende abarcar cada uno de los siguientes aspectos: A, B y C; A, B o C; A o C; A o B; B o C; A y C; A y B; B y C; A (solo); B (solo); y C (solo).

Siempre que en el presente documento se describan aspectos con el término "que comprende", también se proporcionan aspectos análogos descritos en términos de "que consiste en" y/o "que consiste esencialmente en".

El término "aproximadamente", tal como se utiliza en relación con un valor numérico en toda la memoria descriptiva y las reivindicaciones, denota un intervalo de precisión, familiar y aceptable para un experto en la técnica. En general, dicho intervalo de precisión es $\pm 15\%$.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica con la que se relaciona esta divulgación.

Las unidades, prefijos y símbolos se indican en su forma aceptada por el *Système International de Unites* (SI).

Los intervalos numéricos incluyen los números que definen el intervalo. Cuando se cita un intervalo de valores, se debe entender que cada valor entero intermedio, y cada fracción del mismo, entre los límites superior e inferior citados de ese intervalo también se divulga específicamente, junto con cada subintervalo entre dichos valores. Los límites superior e inferior de cualquier intervalo pueden incluirse o excluirse independientemente del intervalo, y cada intervalo en donde se incluyen uno, ninguno o ambos límites también está abarcado dentro de la invención. Cuando se indica explícitamente un valor, se debe entender que los valores que son aproximadamente la misma cantidad que el valor indicado también están dentro del alcance de la invención. Cuando se divulga una combinación, cada subcombinación de los elementos de esa combinación también se divulga específicamente y está dentro del alcance de la invención. Por el contrario, cuando se divulgan individualmente diferentes elementos o grupos de elementos, también se divulgan combinaciones de los mismos. Cuando se divulga que cualquier elemento de una invención tiene una pluralidad de alternativas, también se divulgan ejemplos de esa invención en los que cada alternativa se excluye individualmente o en cualquier combinación con las otras alternativas; más de un elemento de una invención puede tener tales exclusiones, y por la presente se divulgan todas las combinaciones de elementos que tienen tales exclusiones.

Como se usan en el presente documento, los términos "tratar", "tratamiento" o "tratamiento de" se refieren a (i) reducir el potencial o el riesgo de una enfermedad o trastorno, por ejemplo, AKI (por ejemplo, SA-AKI), (ii) reducir la aparición de una enfermedad o trastorno, por ejemplo, AKI (por ejemplo, SA-AKI), (iii) reducir la gravedad (por ejemplo, mejorar los síntomas) de una enfermedad o trastorno, por ejemplo, AKI (por ejemplo, SA-AKI), o (iv) una combinación de los mismos.

Por ejemplo, tratar puede referirse a la capacidad de una terapia, cuando se administra a un sujeto, para prevenir o reducir el riesgo de lesión renal y/o para curar o aliviar síntomas, signos o causas de lesión renal. Tratar también se refiere a mitigar o disminuir al menos un síntoma clínico y/o inhibir o retrasar la progresión de la afección y/o prevenir o retrasar la aparición de una enfermedad o dolencia en comparación con un grupo no tratado (o tratado con placebo). Por tanto, los términos "tratar", "que trata" o "tratamiento de" (o términos gramaticalmente equivalentes) se refieren a regímenes de tratamiento tanto profilácticos como terapéuticos. En caso de enfermedad renal, se prefiere que los sujetos, después de tratarse con una AP, mejoren la función renal o disminuyan menos la función renal, en relación con los sujetos que no se han tratado con dicha AP.

Como se usa en el presente documento, el término "preservar" incluye prevenir una reducción, ralentizar una reducción, detener una reducción y/o revertir al menos parcialmente una reducción de una función renal. El término "aumentar" no se limita necesariamente a aumentar dicha función renal a un valor igual o superior al que tenía antes de que ocurriera dicho tratamiento. Incluye restaurar parcialmente la función renal.

El término "tratamiento con riesgo de disminución de la función renal" se utiliza normalmente para referirse a un tratamiento que conlleva el riesgo de que dicho tratamiento reduzca la función renal cuando se compara el valor de al menos un parámetro relacionado con el riñón con un valor reconocido o promedio (de laboratorio) de dicho parámetro, o comparando dicho parámetro con el valor antes de realizar dicho tratamiento. Si, por ejemplo, la cantidad de proteína en la orina de un sujeto, preferiblemente un ser humano, está significativamente por encima de un valor reconocido o promedio (de laboratorio), se dice que dicha función renal está "disminuida". El análisis correspondiente se puede realizar en un laboratorio, pero también en casa. Por ejemplo, desde septiembre de 2006 el Nierstichting holandés ha introducido una prueba sencilla (llamada Kidney check ("Niercheck")), que se puede realizar en casa para comprobar si los riñones funcionan correctamente. Esta prueba se dirige, por ejemplo, a la cantidad de proteínas en la orina.

Los términos "sujeto" o "paciente", tal como se usan en el presente documento, se refieren a cualquier sujeto, particularmente un sujeto mamífero, para quien se desea terapia o pronóstico de SA-AKI. Tal como se utilizan en el presente documento, los términos "sujeto" o "paciente" incluyen cualquier animal humano o no humano. Como se usa en el presente documento, frases tales como "un paciente que tiene SA-AKI" incluye sujetos, tales como sujetos mamíferos, que se beneficiarían de la administración de una terapia con AP, como se describe en el presente documento.

En algunos aspectos de la presente divulgación, un sujeto es un sujeto ingenuo. Un sujeto ingenuo es un sujeto al que no se le ha administrado una terapia, por ejemplo, un agente terapéutico. En algunos aspectos, un sujeto sin tratamiento previo no se ha tratado con un agente terapéutico antes de diagnosticarse con SA-AKI.

5 En otro aspecto, un sujeto ha recibido terapia y/o una o más dosis de un agente terapéutico antes de que se le diagnostique que tiene SA-AKI.

En algunos aspectos, a un sujeto se le puede administrar al menos una dosis terapéuticamente eficaz de una AP, por ejemplo, RecAP, si la eGFR de línea base del sujeto está por debajo de un nivel umbral predeterminado, o si la eGFR inicial está por encima de un nivel umbral de eGFR predeterminado, o si la eGFR de línea base está dentro de un intervalo predeterminado.

10 Los términos "agente terapéutico" y "fármaco" como se usan en el presente documento también se refieren a cualquier sustancia terapéuticamente activa que se administra a un sujeto que tiene una enfermedad o trastorno, por ejemplo, lesión renal, por ejemplo, SA-AKI, o una enfermedad o afección (por ejemplo, sepsis) que puede provocar una lesión renal para producir un efecto deseado, generalmente beneficioso. Un agente terapéutico también puede ser un profármaco, que se metaboliza en la sustancia terapéuticamente activa deseada cuando se administra a un sujeto. En algunos aspectos, el agente terapéutico es un agente profiláctico. Además, se puede formular farmacéuticamente un agente terapéutico. Un agente terapéutico también puede ser o comprender un isótopo o agente radiactivo activado por alguna otra forma de energía tal como energía luminosa o ultrasónica, o por otras moléculas circulantes que pueden administrarse sistémicamente.

20 En algunos aspectos de la presente divulgación, un agente terapéutico para el tratamiento, prevención o mejora del síntoma de SA-AKI comprende una AP, por ejemplo, RecAP; solo o en combinación con uno o más agentes terapéuticos estándar utilizados generalmente para el tratamiento de lesión renal, por ejemplo, SA-AKI, o una enfermedad o afección (por ejemplo, sepsis) que puede conducir a lesión renal.

25 Una cantidad "terapéuticamente eficaz" tal como se utiliza en el presente documento es una cantidad de agente terapéutico que proporciona alguna mejora o beneficio a un sujeto que tiene SA-AKI. Por tanto, una cantidad "terapéuticamente eficaz" es una cantidad que proporciona cierto alivio, mitigación y/o disminución de al menos un síntoma clínico de SA-AKI.

30 Los síntomas clínicos asociados con SA-AKI son bien conocidos por los expertos en la técnica. Además, los expertos en la técnica apreciarán que los efectos terapéuticos no necesitan ser completos o curativos, siempre que se proporcione algún beneficio al sujeto. En algunos aspectos, el término "terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un agente terapéutico que es capaz de alterar los niveles de biomarcadores, por ejemplo, ECC o eGFR en un paciente con SA-AKI que lo necesita.

35 Como se usa en el presente documento, una "cantidad suficiente" o "una cantidad suficiente para" lograr un resultado particular en un paciente que tiene SA-AKI se refiere a una cantidad de un agente terapéutico (por ejemplo, una AP como RecAP) que es eficaz para producir un efecto deseado, que es opcionalmente un efecto terapéutico (es decir, mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz). En algunos aspectos, tal resultado particular es una mejora en la función renal o un aumento en la supervivencia.

40 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "proveedor de atención médica" se refiere a individuos o instituciones que interactúan y administran directamente a sujetos vivos, por ejemplo, pacientes humanos. Ejemplos no limitativos de proveedores de atención médica incluyen médicos, enfermeras, técnicos, terapeutas, farmacéuticos, consejeros, practicantes de medicina alternativa, instalaciones médicas, consultorios médicos, hospitales, salas de emergencia, clínicas, centros de atención de urgencia, clínicas/instalaciones de medicina alternativa y cualquier otro entidad que proporciona tratamiento, evaluación, mantenimiento, terapia, medicación y/o asesoramiento general y/o especializado relacionado con todo o parte del estado de salud de un paciente, incluidos, entre otros, servicios médicos generales, médicos especializados, quirúrgicos y /o cualquier otro tipo de tratamiento, valoración, mantenimiento, terapia, medicación y/o asesoramiento.

50 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "laboratorio clínico" se refiere a una instalación para el examen o procesamiento de materiales derivados de un sujeto vivo, por ejemplo, un ser humano. Ejemplos no limitantes de procesamiento incluyen exámenes biológicos, bioquímicos, serológicos, químicos, inmunohematológicos, hematológicos, biofísicos, citológicos, patológicos, genéticos u otros exámenes de materiales derivados del cuerpo humano con el fin de proporcionar información, por ejemplo, para el diagnóstico, prevención o tratamiento de cualquier enfermedad o deterioro o evaluación de la salud de sujetos vivos, por ejemplo, seres humanos. Estos exámenes también pueden incluir procedimientos para recolectar u obtener de otro modo una muestra, preparar, determinar, medir o describir de otro modo la presencia o ausencia de diversas sustancias en el cuerpo de un sujeto vivo, por ejemplo, un ser humano, o una muestra obtenida del cuerpo de un sujeto vivo, por ejemplo, un ser humano.

55 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "proveedor de beneficios de atención médica" abarca partes individuales, organizaciones o grupos que proporcionan, presentan, ofrecen, pagan en su totalidad o en parte, o que están asociados de otro modo con brindarle a un paciente acceso a uno o más beneficios de atención médica, planes de beneficios, seguros médicos y/o programas de cuentas de gastos de atención médica.

En algunos aspectos, un proveedor de atención médica puede administrar o instruir a otro proveedor de atención médica para que administre una terapia para prevenir, tratar o mejorar los síntomas de SA-AKI. Un proveedor de atención médica puede implementar o instruir a otro proveedor de atención médica o paciente para que realice las siguientes acciones: obtener una muestra, procesar una muestra, enviar una muestra, recibir una muestra, transferir una muestra, analizar o medir una muestra, cuantificar una muestra, proporcionar la resultados obtenidos después de analizar/medir/cuantificar una muestra, recibir los resultados obtenidos después de analizar/medir/cuantificar una muestra, comparar/puntuar los resultados obtenidos después de analizar/medir/cuantificar una o más muestras, proporcionar la comparación/puntuación de una o más muestras, obtener la comparación/puntuación de una o más muestras, administrar una terapia (por ejemplo, una AP como RecAP), comenzar la administración de una terapia, suspender la administración de una terapia, continuar la administración de una terapia, interrumpir temporalmente la administración de una terapia, aumentar la cantidad de un agente terapéutico administrado, disminuir la cantidad de un agente terapéutico administrado, continuar la administración de una cantidad de un agente terapéutico, aumentar la frecuencia de administración de un agente terapéutico, disminuir la frecuencia de administración de un agente terapéutico, mantener la misma frecuencia de dosificación de un agente terapéutico, reemplazar una terapia o agente terapéutico por al menos otra terapia o agente terapéutico, combinar una terapia o agente terapéutico con al menos otra terapia o agente terapéutico adicional.

En algunos aspectos, un proveedor de beneficios de atención médica puede autorizar o denegar, por ejemplo, la recolección de una muestra, el procesamiento de una muestra, el envío de una muestra, la recepción de una muestra, la transferencia de una muestra, el análisis o medición de una muestra, la cuantificación de una muestra, provisión de resultados obtenidos después de analizar/medir/cuantificar una muestra, transferencia de resultados obtenidos después de analizar/medir/cuantificar una muestra, comparación/puntuación de resultados obtenidos después de analizar/medir/cuantificar una o más muestras, transferencia de la comparación/puntuación de una o más muestras, administración de una terapia o agente terapéutico, inicio de la administración de una terapia o agente terapéutico, cese de la administración de una terapia o agente terapéutico, continuación de la administración de una terapia o agente terapéutico, interrupción temporal de la administración de una terapia o agente terapéutico, aumento de la cantidad de agente terapéutico administrado, disminución de la cantidad de agente terapéutico administrado, continuación de la administración de una cantidad de un agente terapéutico, aumento en la frecuencia de administración de un agente terapéutico, disminuir la frecuencia de administración de un agente terapéutico, mantener la misma frecuencia de dosificación en un agente terapéutico, reemplazar una terapia o agente terapéutico por al menos otra terapia o agente terapéutico, o combinar una terapia o agente terapéutico con al menos otra terapia o agente terapéutico adicional agente terapéutico.

Además, los beneficios de atención médica que brinda pueden, *por ejemplo*, autorizar o negar la prescripción de una terapia, autorizar o negar la cobertura de una terapia, autorizar o negar el reembolso del coste de la terapia, determinar o negar la elegibilidad para una terapia, etc.

En algunos aspectos, un laboratorio clínico puede, por ejemplo, recolectar u obtener una muestra, procesar una muestra, enviar una muestra, recibir una muestra, transferir una muestra, analizar o medir una muestra, cuantificar una muestra, proporcionar los resultados obtenidos después del análisis/medir/cuantificar una muestra, recibir los resultados obtenidos después de analizar/medir/cuantificar una muestra, comparar/puntuar los resultados obtenidos después de analizar/medir/cuantificar una o más muestras, proporcionar la comparación/puntuación de una o más muestras, obtener la comparación/puntuación de una o más muestras, u otras actividades relacionadas.

II. Tratamiento de la lesión renal aguda con AP

En ciertos aspectos, la presente divulgación está relacionada con la fosfatasa alcalina (AP) para su uso en métodos para preservar o mejorar el riñón en poblaciones de pacientes con SA-AKI, que se ha determinado que responden particularmente bien al tratamiento con AP.

El estudio STOP-AKI ha identificado correlaciones estadísticamente significativas entre los umbrales correspondientes a los grados de gravedad de la lesión renal y las mejoras en la función renal (como lo demuestra la mejora del aclaramiento de creatinina con respecto al placebo) y la supervivencia a largo plazo. Como se analizó anteriormente, la estratificación de los pacientes en el ensayo clínico STOP-AKI de acuerdo con, por ejemplo, marcadores de función renal (por ejemplo, ECC o eGFR) ha identificado efectos particulares de la administración de AP en subgrupos específicos. El parámetro o parámetros que definen cada uno de estos subgrupos (por ejemplo, una serie de umbrales, tales como umbrales de ECC o eGFR) se pueden usar, por ejemplo, para personalizar la terapia AP para subgrupos específicos, para pacientes seleccionados para tratamiento, para tomar decisiones relacionadas con el tratamiento AP (por ejemplo, modificar la dosis o el esquema de dosificación) o para evaluar la probabilidad de un resultado positivo.

Por consiguiente, la AP para uso en los métodos divulgados en el presente documento se relaciona con la administración de AP, por ejemplo, RecAP, a un sujeto que se ha determinado que tiene lesión renal de moderada a grave, o con lesión renal grave, debido a SA-AKI, que comprende administrar una AP como RecAP al sujeto. La administración de AP es particularmente eficaz cuando se administra a sujetos que tienen lesión renal de moderada a grave o lesión renal grave en dosis de al menos 500 U/kg. AP fue más eficaz cuando se administró en dosis de al menos 1,000 U/kg.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "lesión renal grave" se refiere a daño renal o deterioro de la función renal que resulta en una tasa de aclaramiento de creatinina inferior a 15 ml/min. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "lesión renal de moderada a grave" se refiere a daño renal o deterioro de la función renal que da como resultado una tasa de aclaramiento de creatinina de 15 ml/min a 60 ml/min. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "lesión renal leve" se refiere a daño renal o deterioro de la función renal que resulta en una tasa de aclaramiento de creatinina superior a 60 ml/min. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "ECC de línea base" se refiere a la tasa de aclaramiento de creatinina endógena en la línea base. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "eGFR de línea base" se refiere a la tasa de filtración glomerular estimada en la línea base. Tanto ECC como eGFR son estimaciones de la tasa de filtración glomerular real como medida de la función renal.

La presente divulgación proporciona fosfatasa alcalina (AP) para su uso en un método para tratar la lesión por enfermedad renal aguda (SA-AKI) asociada a sepsis en un sujeto que lo necesita, en donde el método comprende administrar una cantidad eficaz de fosfatasa alcalina (AP) a dicho sujeto, en donde

(i) el sujeto tiene una eGFR ≤ 60 ml/min antes del tratamiento con AP (por ejemplo, RecAP);

(ii) la AP se administra en al menos una dosis de aproximadamente 500 U/kg a aproximadamente 2000 U/kg; y,

(iii) la administración de AP produce un aumento de la función renal.

En algunos aspectos, el sujeto con una eGFR ≤ 60 ml/min antes del tratamiento con AP tiene una eGFR de línea base de 15-60 ml/min. En algunos aspectos, el sujeto con una eGFR ≤ 60 ml/min antes del tratamiento con AP tiene una eGFR de línea base <15 ml/min. En algunos aspectos, el sujeto con una eGFR ≤ 60 ml/min antes del tratamiento con AP no tiene una eGFR de línea base >60 ml/min.

La AP (por ejemplo, RecAP) se administra en dosis de al menos aproximadamente 500 U/kg, al menos aproximadamente 600 U/kg, al menos aproximadamente 700 U/kg, al menos aproximadamente 800 U/kg, al menos aproximadamente 900 U/kg, al menos aproximadamente 1000 U/kg, al menos aproximadamente 1100 U/kg, al menos aproximadamente 1200 U/kg, al menos aproximadamente 1300 U/kg, al menos aproximadamente 1400 U/kg, al menos aproximadamente 1500 U/kg, al menos aproximadamente 1600 U/kg, al menos aproximadamente 1700 U/kg, al menos aproximadamente 1800 U/kg, al menos aproximadamente 1900 U/kg o al menos aproximadamente 2000 U/kg por dosis. En algunos aspectos, la AP (por ejemplo, RecAP) se administra en dosis superiores a 2000 U/kg por dosis. En algunos aspectos, la AP (por ejemplo, RecAP) se administra en dosis inferiores a 500 U/kg por dosis.

En algunos aspectos, la AP (por ejemplo, RecAP) se administra a una dosis entre aproximadamente 500 U/kg y aproximadamente 1500 U/kg, entre aproximadamente 600 U/kg y aproximadamente 1400 U/kg, entre aproximadamente 700 U/kg y aproximadamente 1300 U/kg, entre aproximadamente 800 U/kg y aproximadamente 1200 U/kg, o entre aproximadamente 900 U/kg y aproximadamente 1100 U/kg. En algunos aspectos específicos, la AP se administra en dosis de aproximadamente 1000 U/kg.

En algunos aspectos, la AP es una AP humana. En algunos aspectos, la AP es una AP recombinante. En algunos aspectos, la AP es una AP quimérica. En un aspecto particular, la AP quimérica es RecAP (SEQ ID NO: 1). En algunos aspectos, una AP divulgado en el presente documento tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:1. En algunos aspectos, la AP es un fragmento funcional (es decir, un fragmento de la AP, por ejemplo, AP que conserva al menos aproximadamente 10 %, al menos aproximadamente 20 %, al menos aproximadamente 30 %, al menos 40 %, al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente 60 %, al menos 70 %, al menos aproximadamente 80 % o al menos aproximadamente 90 % de la actividad AP de la correspondiente AP de longitud completa). En algunos aspectos, la AP es una variante o un derivado de una AP divulgada en el presente documento. Otras AP que se pueden utilizar se analizan en detalle a continuación.

En algunos aspectos, la AP es RecAP (por ejemplo, la RecAP de grado clínico usada en la presente divulgación) y se administra a una dosis de al menos aproximadamente 0.1 mg/kg, al menos aproximadamente 0.2 mg/kg, al menos aproximadamente 0.3 mg/kg, al menos aproximadamente 0.4 mg/kg, al menos aproximadamente 0.5 mg/kg, al menos aproximadamente 0.6 mg/kg, al menos aproximadamente 0.7 mg/kg, al menos aproximadamente 0.8 mg/kg, al menos aproximadamente 0.9 mg/kg, al menos aproximadamente 1 mg/kg, al menos aproximadamente 1.1 mg/kg, al menos aproximadamente 1.3 mg/kg, al menos aproximadamente 1.4 mg/kg, al menos aproximadamente 1.5 mg/kg, al menos aproximadamente 1.6 mg/kg, al menos aproximadamente 1.7 mg/kg, al menos aproximadamente 1.8 mg/kg, al menos aproximadamente 1.9 mg/kg, al menos aproximadamente 2 mg/kg, al menos aproximadamente 2.1 mg/kg, al menos aproximadamente 2.2 mg/kg, al menos aproximadamente 2.3 mg/kg, o al menos aproximadamente 2.4 mg/kg por dosis. En algunos aspectos, la AP se administra en dosis superiores a 2.4 mg/kg por dosis. En algunos aspectos, la AP es RecAP (por ejemplo, la RecAP de grado clínico usada en la presente divulgación), y se administra a una dosis de al menos aproximadamente 100 U/kg, al menos aproximadamente 200 U/kg, al menos aproximadamente 300 U/kg, al menos aproximadamente 400 U/kg, al menos aproximadamente 500 U/kg, al menos aproximadamente 600 U/kg, al

menos aproximadamente 700 U/kg, al menos aproximadamente 800 U/kg, al menos aproximadamente 900 U/kg, al menos aproximadamente 1000 U/kg, al menos aproximadamente 1100 U/kg, al menos aproximadamente 1200 U/kg, al menos aproximadamente 1300 U/kg, al menos aproximadamente 1400 U/kg, al menos aproximadamente 1500 U/kg, al menos aproximadamente 1600 U/kg, al menos aproximadamente 1700 U/kg, al menos aproximadamente 1800 U/kg, al menos aproximadamente 1900 U/kg o al menos aproximadamente 2000 U/kg.

En algunos aspectos, la AP es RecAP (por ejemplo, la RecAP de grado clínico usada en la presente divulgación) y se administra a una dosis entre aproximadamente 0.8 mg/kg y aproximadamente 2.4 mg/kg, entre aproximadamente 0.9 mg/kg y aproximadamente 2.3 mg/kg, entre aproximadamente 1 mg/kg y aproximadamente 2.2 mg/kg, entre aproximadamente 1.1 mg/kg y aproximadamente 2.1 mg/kg, entre aproximadamente 1.2 mg/kg y aproximadamente 2 mg/kg, entre aproximadamente 1.3 mg/kg y aproximadamente 1.9 mg/kg, entre aproximadamente 1.4 mg/kg y aproximadamente 1.8 mg/kg, o entre aproximadamente 1.5 mg/kg y aproximadamente 1.7 mg/kg. En algunos aspectos específicos, AP se administra en dosis de aproximadamente 1.6 mg/kg.

En algunos aspectos, la AP es RecAP (por ejemplo, la RecAP de grado clínico usada en la presente divulgación) y tiene una actividad específica de al menos aproximadamente 100 U/mg, al menos aproximadamente 200 U/mg, al menos aproximadamente 300 U/mg, al menos aproximadamente 400 U/mg, al menos aproximadamente 500 U/mg, al menos aproximadamente 600 U/mg, al menos aproximadamente 700 U/mg, al menos aproximadamente 800 U/mg, al menos aproximadamente 900 U/mg, al menos aproximadamente 1000 U/mg, al menos aproximadamente 1100 U/mg, al menos aproximadamente 1200 U/mg, al menos aproximadamente 1300 U/mg, al menos aproximadamente 1400 U/mg, al menos aproximadamente 1500 U/mg, al menos aproximadamente 1600 U/mg, al menos aproximadamente 1700 U/mg, al menos aproximadamente 1800 U/mg, al menos aproximadamente 1900 U/mg o al menos aproximadamente 2000 U/mg.

En algunos aspectos, la AP es RecAP (por ejemplo, la RecAP de grado clínico usada en la presente divulgación) y tiene una actividad específica de aproximadamente 1000 U:1.6 mg. En algunos aspectos, la AP es RecAP y tiene una actividad específica entre aproximadamente 600 U/mg y aproximadamente 700 U/mg, o entre aproximadamente 500 U/mg y aproximadamente 800 U/mg, o entre aproximadamente 400 U/mg y aproximadamente 900 U/mg, o entre aproximadamente 300 U/mg y aproximadamente 1000 U/mg, o entre aproximadamente 200 U/mg y aproximadamente 1100 U/mg, o entre aproximadamente 100 U/mg y aproximadamente 1200 U/mg. En algunos aspectos, la AP es RecAP y tiene una actividad específica inferior a 100 U/mg. En algunos aspectos, la AP es RecAP y tiene una actividad específica superior a 1200 U/mg.

En algunos aspectos, sólo se administra una dosis de AP (por ejemplo, RecAP) por tratamiento (por ejemplo, una dosis por día durante 1-7 días). En otros aspectos, se administra más de una dosis de AP. En algunos aspectos, se administran dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 o 21 dosis de AP (por ejemplo, al menos dos dosis por día durante 1-7 días).

En algunos aspectos, las dosis AP se administran diariamente. En otros aspectos, las dosis AP se administran cada 2, 3, 4, 5, 6 o 7 días.

En algunos aspectos, se administra una dosis única todos los días. En algunos aspectos, se administran 2, 3 o más dosis todos los días.

En algunos aspectos, el tratamiento con AP dura menos de aproximadamente 4 días. En algunos aspectos, el tratamiento con AP dura menos de 3 días, menos de 2 días o menos de 1 día.

En un aspecto particular, la AP se administra como una dosis diaria de aproximadamente 1000 U/kg administrada en 3 días consecutivos. En algunos aspectos particulares, cuando la AP es RecAP, la AP se administra en dosis diarias de 1.6 mg/kg administradas en 3 días consecutivos. En algunos aspectos, la dosis de cada AP, por ejemplo, RecAP (por ejemplo, la RecAP de grado clínico usada en la presente divulgación), está entre aproximadamente 0.10 mg/kg y aproximadamente 3 mg/kg, o entre aproximadamente 0.20 mg/kg y aproximadamente 2.9 mg/kg, o entre aproximadamente 0.3 mg/kg y aproximadamente 2.8 mg/kg, o entre aproximadamente 0.4 mg/kg y aproximadamente 2.7 mg/kg, o entre aproximadamente 0.5 mg/kg y aproximadamente 2.6 mg/kg, o entre aproximadamente 0.6 mg/kg y aproximadamente 2.5 mg/kg, o entre aproximadamente 0.7 mg/kg y aproximadamente 2.4 mg/kg, o entre aproximadamente 0.8 mg/kg y aproximadamente 2.3 mg/kg, o entre aproximadamente 0.9 mg/kg y aproximadamente 2.2 mg/kg, o entre aproximadamente 1 mg/kg y aproximadamente 2.1 mg/kg, o entre aproximadamente 1.1 mg/kg y aproximadamente 2 mg/kg, o entre aproximadamente 1.2 mg/kg y aproximadamente 1.9 mg/kg, o entre aproximadamente 1.3 mg/kg y aproximadamente 1.8 mg/kg, o entre aproximadamente 1.4 mg/kg y aproximadamente 1.7 mg/kg. En algunos aspectos, cada dosis de AP, por ejemplo RecAP, comprende al menos aproximadamente 0.1 mg AP/kg, al menos aproximadamente 0.2 mg AP/kg, al menos aproximadamente 0.3 mg AP/kg, al menos aproximadamente 0.4 mg AP/kg, al menos aproximadamente 0.5 mg AP/kg, al menos aproximadamente 0.6 mg AP/kg, al menos aproximadamente 0.7 mg AP/kg, al menos aproximadamente 0.8 mg AP/kg, al menos aproximadamente 0.9 mg AP/kg, al menos aproximadamente 1 mg AP/kg, al menos aproximadamente 1.1 mg AP/kg, al menos aproximadamente 1.2 mg AP/kg, al menos aproximadamente 1.3 mg AP/kg, al menos aproximadamente 1.4 mg AP/kg, al menos aproximadamente 1.5 mg AP/kg, al menos aproximadamente 1.6 mg AP/kg, al menos aproximadamente 1.7 mg AP/kg, al menos aproximadamente 1.8 mg AP/kg, al menos aproximadamente 1.9 mg AP/kg, al menos

aproximadamente 2 mg AP/kg, al menos aproximadamente 2.1 mg AP/kg, al menos aproximadamente 2.2 mg AP/kg, al menos aproximadamente 2.3 mg AP/kg, al menos aproximadamente 2.4 mg AP/kg, al menos aproximadamente 2.5 mg AP/kg, al menos aproximadamente 2.6 mg AP/kg, al menos aproximadamente 2.6 mg AP/kg, al menos aproximadamente 2.7 mg AP/kg, al menos aproximadamente 2.8 mg AP/kg, al menos aproximadamente 2.9 mg AP/kg o al menos aproximadamente 3 mg AP/kg.

La AP puede administrarse por diferentes vías, por ejemplo, por vía intravenosa, rectal, bronquial u oral. En algunos aspectos específicos, la AP se administra por vía intravenosa, por ejemplo, mediante infusión intravenosa. En algunos aspectos, AP se administra por vía intravenosa mediante infusión continua.

Aunque la preservación a corto plazo de la función renal puede tener consecuencias inmediatas que salvan vidas, se prefiere que el efecto de la AP sobre la función renal sea duradero.

La ECC se puede determinar mediante métodos conocidos en la técnica. Un método de cálculo de la ECC es recolectar una muestra de orina (generalmente recolectada durante 24 horas) para determinar la cantidad de creatinina que se eliminó de la sangre durante un intervalo de tiempo determinado. Si se eliminan, por ejemplo, 1440 mg en 24 horas, esto equivale a eliminar 1 mg/min. Si la concentración sanguínea es de 0.01 mg/ml (1 mg/dL), entonces se dice que el aclaramiento de creatinina es de 100 ml/min. Esto se debe a que, para excretar 1 mg de creatinina, sería necesario haber eliminado 100 ml de sangre que contengan 0.01 mg/ml.

La eGFR se puede determinar mediante métodos conocidos en la técnica. Se puede utilizar la ecuación del estudio de modificación de la dieta en enfermedades renales (MDRD) o la ecuación de la colaboración en epidemiología de la enfermedad renal crónica (CKD-EPI), preferiblemente la ecuación CKD-EPI. El experto sabe cómo estimar la eGFR de acuerdo con cualquiera de los métodos, por ejemplo, utilizando un sitio web para calcular la eGFR tal como lo proporciona, por ejemplo, la fundación nacional del riñón (kidney.org).

En algunos aspectos, la administración de AP al sujeto de acuerdo con los métodos divulgados en el presente documento es capaz de mejorar muchos parámetros relacionados con la función renal, tales como BUN, ECC, eGFR y niveles de creatinina sérica en el sujeto.

En algunos aspectos, la administración de AP (por ejemplo, RecAP) al sujeto da como resultado un aumento en la función renal que comprende un aumento en ECC o eGFR con respecto a ECC o eGFR, respectivamente, en ausencia de tratamiento. En algunos aspectos, el aumento de ECC o eGFR es de al menos 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 ml/min con respecto a ECC o eGFR en ausencia de tratamiento.

En algunos aspectos, la administración de AP (por ejemplo, RecAP) al sujeto da como resultado un aumento en la función renal que comprende un aumento en la ECC o eGFR con respecto a la ECC o eGFR de línea base, respectivamente. En algunos aspectos, el aumento de ECC o eGFR es de al menos 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 u 80 ml/min con respecto a la ECC o eGFR de línea base, respectivamente.

En algunos aspectos se observa el aumento de la función renal 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 o 28 días después de la administración de AP.

La ECC se puede utilizar como una aproximación de la tasa de filtración glomerular (GFR). Sin embargo, también se pueden evaluar otros parámetros para determinar la función renal, por ejemplo, GFR, eGFR, niveles de creatinina sérica, alteración de electrolitos, cantidad de orina producida, BUN, niveles de calcio, niveles de fósforo, niveles de albúmina y/o glóbulos rojos y blancos en la orina. Otra prueba que se puede realizar para determinar la función renal es, por ejemplo, un hemograma completo con diferencial. También es posible analizar una muestra de orina en busca de la presencia o ausencia de una molécula de ARN. El ARN en la orina se puede obtener de las células renales secretadas en la orina. En algunos aspectos, el ARN es una molécula de ARNm tal como ARNm de iNOS.

En algunos aspectos, la administración de AP (por ejemplo, RecAP) al sujeto da como resultado un aumento de la tasa de supervivencia de al menos 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 o 40% en comparación con la tasa de supervivencia en ausencia de tratamiento AP.

Por el contrario, la administración de AP (por ejemplo, RecAP) al sujeto da como resultado una disminución de la tasa de mortalidad de al menos 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 o 40% en comparación con la tasa de mortalidad en ausencia de tratamiento AP.

En algunos aspectos divulgados en el presente documento, AP (por ejemplo, RecAP) se administra al sujeto solo si se ha detectado sepsis menos de 96 horas antes de la decisión de iniciar el tratamiento. En otros aspectos, AP se administra sólo si se detectó sepsis menos de 72 horas antes de la detección de SA-AKI.

En algunos aspectos de la presente divulgación, el tratamiento con AP se inicia dentro de las 24 horas posteriores a la detección de la sepsis. La presencia de sepsis se puede detectar, por ejemplo, como se describe en la sección de Ejemplos de esta solicitud. En algunos aspectos de la presente divulgación, el tratamiento con AP se administra a un sujeto con riesgo de sepsis para prevenir la reducción de la función renal.

- 5 En algunos aspectos, el tratamiento se inicia dentro de las 24 horas posteriores a la detección de SA-AKI.

En algunos aspectos divulgados en el presente documento, la administración de al menos una dosis de AP da como resultado un acortamiento de la duración o el cese de la terapia de reemplazo renal (RRT) en un sujeto sometido a RRT.

- 10 En algunos aspectos divulgados en el presente documento, la administración de al menos una dosis de AP da como resultado la preservación o aumento de la tasa de filtración glomerular (GFR) en el sujeto. La GFR se puede evaluar de varias maneras, por ejemplo, mediante la eliminación de inulina o EDTA de cromo, o se puede realizar una aproximación de la GFR, por ejemplo, calculando la ECC. Esto se calcula a partir del volumen de orina de 24 horas medido, el nivel de creatinina en orina y el nivel de creatinina sérica. También se puede estimar la GFR (eGFR), basándose en la creatinina sérica.

- 15 En algunos aspectos divulgados en el presente documento, la administración de AP da como resultado un aumento de la función renal o previene la reducción de la función renal por debajo de un umbral crítico que impediría la administración de un determinado tratamiento, por ejemplo, la administración de un antibiótico para tratar la sepsis. En consecuencia, en algún aspecto, la administración de AP es capaz de prevenir la reducción de la función renal por debajo de un umbral crítico y, por tanto, permite que dicha persona reciba el tratamiento. Por lo tanto, en algunos aspectos, se determina un indicador de la función renal (por ejemplo, ECC o eGFR) antes de administrar AP para preservar la función renal con el fin de determinar el riesgo de que la función renal de dicha persona se reduzca por debajo de un cierto nivel umbral.

- 25 La predicción de una mayor respuesta clínica al tratamiento con AP, por ejemplo, RecAP, se basa en la eGFR de línea base. La presente divulgación comprende evaluar si la eGFR de línea base se encuentra dentro de un cierto intervalo, o está por encima o por debajo de un cierto umbral (por ejemplo, umbral de eGFR para la gravedad de la lesión renal). Por lo tanto, si la eGFR de línea base, sola o en combinación con otros biomarcadores, indica que el paciente se beneficiará de la terapia con AP, entonces la terapia podría comenzar, mantenerse o modificarse (por ejemplo, aumentando o disminuyendo la dosificación, o aumentando o disminuyendo la frecuencia de las dosis).

- 30 Por el contrario, si la eGFR de línea base, sola o en combinación con otros biomarcadores, indica que el paciente no se beneficiará de la terapia con AP, entonces la terapia podría suspenderse, suspenderse temporalmente, modificarse (por ejemplo, aumentar o disminuir la dosis o aumentar o disminuir la frecuencia de las dosis), etc.

En otras palabras, los niveles específicos de eGFR de línea base solos o en combinación con otros biomarcadores moleculares o clínicos se correlacionan con la eficacia clínica de la terapia AP y son útiles para predecir resultados clínicos en poblaciones específicas de pacientes que padecen SA-AKI.

- 35 Por tanto, la invención proporciona fosfatasa alcalina (AP) para su uso en un método para tratar la lesión por enfermedad renal aguda asociada a sepsis (SA-AKI) que comprende administrar una cantidad eficaz de fosfatasa alcalina (AP) a dicho sujeto, en donde

(i) el sujeto tiene una eGFR (tasa de filtración glomerular estimada) ≤ 60 ml/min antes del tratamiento con AP, y

- 40 (ii) la AP debe administrarse en al menos una dosis de 500 U/kg a 2,000 U/kg. En una realización preferida, el sujeto tiene 15-60 ml/min de eGFR antes del tratamiento con AP. En otra realización preferida, el sujeto tiene <15 ml/min eGFR antes del tratamiento con AP.

En una realización preferida, se proporciona una AP para uso de acuerdo con la invención, en donde la AP es una AP humana.

- 45 En una realización preferida, la AP es un AP recombinante, preferiblemente quimérica, más preferiblemente que tiene al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 100 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de RecAP (SEQ ID NO: 1).

- 50 En una realización preferida, se proporciona una AP para su uso de acuerdo con la invención, en donde la administración de AP conduce a un aumento de la función renal y en donde el aumento de la función renal comprende un aumento de la ECC con respecto a la ECC en ausencia de tratamiento o un aumento de la eGFR con respecto a la eGFR en ausencia de tratamiento.

En una realización preferida, se proporciona una AP para uso de acuerdo con la invención, en donde la sepsis se detecta menos de 96 horas antes de la administración de la AP.

En una realización preferida, se proporciona una AP para uso de acuerdo con la invención, en donde la sepsis se detecta menos de 72 horas antes de la detección de SA-AKI.

Preferiblemente, el tratamiento se inicia dentro de las 24 horas posteriores a la detección de la sepsis y/o después de la detección de SA-AKI.

- 5 En una realización preferida, se proporciona AP para uso de acuerdo con la invención, en donde AP se administra una vez al día. En una realización preferida, AP se administra por vía intravenosa. En una realización preferida, AP se administra en tres dosis diarias.

10 En una realización preferida, se proporciona AP para uso de acuerdo con la invención, en donde la AP es RecAP y la dosis está entre 0.06 mg/kg (y/o 375 U/kg) o 3.2 mg/kg (y/o 2,000 U/kg) de RecAP, preferentemente entre 0.08 mg/kg (y/o 500 U/kg).

En una realización preferida, se proporciona AP para uso de acuerdo con la invención, en donde la administración de al menos una dosis de AP da como resultado un acortamiento de la duración o el cese de la terapia de reemplazo renal (RRT) en un sujeto sometido a RRT.

- 15 En una realización preferida, se proporciona AP para uso de acuerdo con la invención, en donde la administración de al menos una dosis de AP da como resultado la preservación o aumento de la tasa de filtración glomerular (GFR) en el sujeto.

20 El término "biomarcador" como se usa en el presente documento se refiere a un factor que es un indicador distintivo de un proceso biológico, evento biológico y/o condición patológica, por ejemplo, un predictor de la respuesta clínica al tratamiento con AP, por ejemplo, RecAP. Tal como se utiliza en el presente documento, el término biomarcador abarca tanto marcadores clínicos como biomarcadores moleculares (marcadores biológicos). Por lo tanto, en el contexto de la presente divulgación, el término "biomarcador" abarca, por ejemplo, "biomarcadores biológicos" o "biomarcadores moleculares". En algunos aspectos, los biomarcadores biológicos o moleculares usados para evaluar la función renal comprenden marcadores de la función hepática (por ejemplo, alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, gamma-glutamyl transferasa, bilirrubina o LDH), proteína C reactiva (PCR), interleucina 6 (IL-6), interleucina 18 (IL-18), proteína de unión a lipopolisacárido, molécula de lesión renal 1 (KIM-1) o combinaciones de las mismas.

25 Como se ha divulgado anteriormente, el término "biomarcador" también abarca "biomarcadores clínicos", también denominados "marcadores de estado clínico", que pueden predecir la respuesta a terapias biológicas, por ejemplo, sexo, edad, fármacos concomitantes, tabaquismo, índice de masa corporal (BMI), etc.

- 30 Como se analizó anteriormente, la eGFR se utiliza como método de corte. Por tanto, si la eGFR de un sujeto en la línea base del estudio está por debajo de 60 ml/min, ese sujeto se convertiría en un candidato para el tratamiento con una determinada terapia AP, por ejemplo, terapia con un determinado régimen AP que comprende una o más dosis de RecAP.

35 En algunos aspectos, la mera determinación de que la eGFR está por debajo de un nivel umbral predeterminado sería suficiente para identificar a un sujeto como candidato para el tratamiento con una determinada terapia AP, por ejemplo, terapia con RecAP. Por tanto, en algunos aspectos de los métodos descritos en el presente documento, la eGFR se puede utilizar sola. Sin embargo, en otros aspectos, la eGFR se puede combinar entre sí o con otras medidas de función renal (por ejemplo, aclaramiento de BUN) y/o biomarcadores moleculares o clínicos, tales como niveles de KIM-1.

- 40 Estos hallazgos se pueden aplicar, por ejemplo, al diseño de nuevos métodos para determinar el tratamiento (por ejemplo, seleccionando pacientes como candidatos para una determinada terapia AP), métodos para tratar una disminución de la función renal, prevenir una disminución de la función renal, aumentar la función renal, o preservar la función renal (por ejemplo, para tratar SA-AKI), métodos para monitorizar la eficacia de un tratamiento AP, o métodos para ajustar formulaciones, regímenes de dosificación o vías de administración.

- 45 Las AP para uso en los métodos descritos en el presente documento incluyen prescribir, iniciar y/o alterar la profilaxis y/o el tratamiento para SA-AKI, basado al menos en parte en la eGFR de un sujeto, solo o en combinación con uno o más biomarcadores adicionales.

50 La presente divulgación que no forma parte de la invención proporciona un método para determinar si se debe tratar a un paciente que tiene SA-AKI con un régimen terapéutico que comprende la administración de una AP, en donde el método comprende: (a) medir u ordenar a un laboratorio clínico que mida la eGFR y, opcionalmente, niveles de biomarcadores adicionales tales como KIM-1 en una muestra tomada del paciente, y (b) tratar u ordenar a un proveedor de atención médica que trate al paciente, o suspender el tratamiento, no iniciar el tratamiento, negar el tratamiento o indicar a un proveedor de atención médica que suspenda, no inicie o niegue el tratamiento con un régimen terapéutico que comprenda la administración de una AP, por ejemplo, RecAP, si se determina que el paciente tiene niveles más altos o eGFR más bajo, y opcionalmente niveles de biomarcadores adicionales tales como KIM-1 en la muestra en comparación con cada nivel o niveles de umbral predeterminados de cada biomarcador, o en comparación con cada nivel o niveles de biomarcador en uno o más controles. También se proporciona un método para determinar si es

probable que un paciente que tiene SA-AKI responda a un régimen terapéutico que comprende la administración de una AP, en donde el método comprende: (a) medir o instruir a un laboratorio clínico para que mida la eGFR y, opcionalmente, niveles de biomarcadores adicionales tal como KIM-1 en una muestra tomada del paciente, y (b) determinar si es probable que el paciente responda, o no es probable que lo haga responder al tratamiento con un régimen terapéutico que comprende la administración de una AP, por ejemplo, RecAP, si se determina que el paciente tiene eGFR más alto o más bajo, y opcionalmente niveles de biomarcadores adicionales tales como KIM-1 en la muestra en comparación con cada biomarcador nivel o niveles de umbral predeterminados, o en comparación con cada nivel o niveles de biomarcador en uno o más controles.

En un aspecto, la divulgación que no forma parte de la invención proporciona un método para determinar si se debe tratar a un paciente que tiene SA-AKI con un régimen terapéutico que comprende la administración de una AP, en donde el método comprende: (a) medir u ordenar a un laboratorio clínico que mida la eGFR y opcionalmente niveles de biomarcadores adicionales tales como KIM-1 en una muestra tomada del paciente, y (b) tratar u ordenar a un proveedor de atención médica que trate al paciente con un régimen terapéutico que comprende la administración de una AP si se determina que el paciente tiene eGFR más bajo o disminuido, y niveles más altos o aumentados de al menos un biomarcador adicional opcional tal como KIM-1 en la muestra en comparación con un nivel o niveles umbral de biomarcador predeterminado, o en comparación con un nivel o niveles de biomarcador en uno o más controles. También se proporciona un método para determinar si es probable que un paciente que tiene SA-AKI responda a un régimen terapéutico que comprende la administración de una AP, en donde el método comprende: (a) medir u ordenar a un laboratorio clínico que mida la eGFR y opcionalmente niveles de biomarcadores adicionales tales como KIM-1 en una muestra tomada del paciente, y (b) determinar que es probable que el paciente responda a un régimen terapéutico que comprende la administración de una AP si se determina que el paciente tiene una eGFR más baja o disminuida, y niveles más altos o aumentados de al menos un biomarcador adicional opcional como KIM-1 en la muestra en comparación con un nivel o niveles de umbral de biomarcador predeterminados, o en comparación con un biomarcador nivel o niveles en uno o más controles.

En un aspecto, la divulgación que no forma parte de la invención proporciona un método para determinar si se debe tratar a un paciente que tiene SA-AKI con un régimen terapéutico que comprende la administración de una AP, en donde el método comprende (a) medir o instruir a un laboratorio clínico medir la eGFR y, opcionalmente, niveles de biomarcadores adicionales como KIM-1 en una muestra tomada del paciente, y (b) suspender el tratamiento, no iniciarlo, negarlo o indicarle a un proveedor de atención médica que suspenda, no inicie o negar el tratamiento del paciente con un régimen terapéutico que comprende la administración de un AP, por ejemplo, RecAP, al paciente si se determina que el paciente tiene eGFR mayor o mayor, y niveles menores o disminuidos de al menos un biomarcador adicional opcional tal como KIM-1 en la muestra en comparación con un nivel o niveles umbral de biomarcador predeterminado, o en comparación con un nivel o niveles de biomarcador en uno o más controles. También se proporciona un método para determinar si se debe tratar a un paciente que tiene SA-AKI con un régimen terapéutico que comprende la administración de una AP, en donde el método comprende (a) medir o instruir a un laboratorio clínico para medir la eGFR y opcionalmente niveles de biomarcadores adicionales tales como KIM-1 en una muestra tomada del paciente, y (b) determinar que es poco probable que el paciente responda a un régimen terapéutico que comprende la administración de una AP, por ejemplo, RecAP, al paciente si se determina que el paciente tiene niveles más altos o aumento de eGFR, y niveles más bajos o disminuidos de al menos un biomarcador adicional opcional tal como KIM-1 en la muestra en comparación con un nivel o niveles umbral de biomarcador predeterminado, o en comparación con un nivel o niveles de biomarcador en uno o más controles.

También se proporciona, pero no forma parte de la invención, un método para seleccionar un paciente diagnosticado con SA-AKI como candidato para tratamiento con una AP, que comprende (a) medir o instruir a un laboratorio clínico para medir eGFR y opcionalmente niveles de biomarcadores adicionales, tales como KIM-1 en una muestra tomada del paciente, y (b) tratar o instruir a un proveedor de atención médica para que trate al paciente con una AP si se determina que el paciente tiene eGFR más bajo o disminuido, y niveles más altos o aumentados de al menos un biomarcador adicional opcional tal como KIM-1 en la muestra en comparación con un nivel o niveles de umbral predeterminados, o en comparación con un nivel o niveles de biomarcador en uno o más controles. También se proporciona un método para seleccionar un paciente diagnosticado con SA-AKI como candidato para tratamiento con una AP, que comprende (a) medir o instruir a un laboratorio clínico para medir eGFR y opcionalmente niveles de biomarcadores adicionales tales como KIM-1 en una muestra tomada del paciente, y (b) determinar que es probable que el paciente responda a un tratamiento con AP si se determina que el paciente tiene eGFR (u otro parámetro de función renal) más bajo o disminuido, y niveles más altos o aumentados de al menos un biomarcador adicional opcional tal como KIM-1 en la muestra en comparación con un nivel o niveles de umbral predeterminados, o en comparación con un nivel o niveles de biomarcador en uno o más controles.

También se proporciona, pero no forma parte de la invención, un método para seleccionar un paciente diagnosticado con SA-AKI como candidato para el tratamiento con una AP que comprende (a) medir o instruir a un laboratorio clínico para medir eGFR y opcionalmente niveles de biomarcadores adicionales tales como KIM-1 en una muestra tomada del paciente, y (b) suspender el tratamiento, no iniciarlo, negarlo o indicarle a un proveedor de atención médica que suspenda, no inicie o niegue el tratamiento del paciente con una AP, por ejemplo, RecAP, al paciente si se determina que el paciente tiene una eGFR mayor o mayor y niveles menores o menores de al menos un biomarcador adicional opcional tal como KIM-1 en la muestra en comparación con un nivel o niveles umbral predeterminados, o en comparación con un nivel o niveles de biomarcador en uno o más controles. También se proporciona un método para

seleccionar un paciente diagnosticado con SA-AKI como candidato para tratamiento con una AP que comprende (a) medir o instruir a un laboratorio clínico para medir eGFR y opcionalmente niveles de biomarcadores adicionales tales como KIM-1 en una muestra tomada del paciente, y (b) determinar que es poco probable que el paciente responda al tratamiento con una AP, por ejemplo, RecAP, si se determina que el paciente tiene eGFR mayor o mayor, y niveles menores o disminuidos de al menos un biomarcador adicional opcional tal como KIM-1 en la muestra en comparación con un nivel o niveles de umbral predeterminados, o en comparación con un nivel o niveles de biomarcador en uno o más controles.

En algunos aspectos, la AP para uso en métodos puede implicar ordenar y/o realizar uno o más ensayos adicionales. Por ejemplo, el ensayo de determinación de eGFR se puede repetir para descartar un resultado falso negativo, y/o se pueden realizar uno o más ensayos de determinación de eGFR adicionales para controlar el estado del sujeto. Por el contrario, puede ser conveniente repetir los ensayos de determinación de eGFR para descartar un resultado falso positivo.

El nivel de umbral de ECC o eGFR predeterminado es de aproximadamente 15 ml/min (umbral que diferencia entre lesión renal grave y lesión renal de moderada a grave), o aproximadamente 60 ml/min (umbral que diferencia entre lesión renal de moderada a grave y lesión renal leve).

La presencia de eGFR por encima o por debajo de un nivel umbral predeterminado en un paciente con SA-AKI se puede utilizar en combinación con uno o más biomarcadores clínicos o moleculares específicos para la sepsis, o para la infección específica que conduce a la sepsis.

Una persona experta en la técnica entendería que la eGFR se puede usar de acuerdo con los métodos divulgados en el presente documento, incluidos, entre otros, métodos de tratamiento, diagnóstico y seguimiento, como selector positivo, es decir, se tomaría una acción específica (por ejemplo, tratando a un paciente) si el valor de eGFR en una muestra tomada del paciente está por debajo o por encima de un nivel de umbral de eGFR predeterminado, o eGFR aumenta o disminuye en relación con eGFR en uno o más controles.

Una persona experta en la técnica entendería que la eGFR se puede usar de acuerdo con los métodos divulgados en el presente documento, incluidos, entre otros, métodos de tratamiento, diagnóstico y seguimiento, como selector negativo, es decir, no se tomaría una acción específica (por ejemplo, tratar a un paciente) si el valor de eGFR en una muestra tomada del paciente está por debajo o por encima de un nivel umbral de eGFR predeterminado, o eGFR aumenta o disminuye en relación con eGFR en uno o más controles.

La divulgación incluye métodos para facilitar la determinación por parte de un proveedor de atención médica, un proveedor de beneficios de atención médica o un laboratorio clínico sobre si un paciente se beneficiará del tratamiento con una AP.

Un diagnóstico puede ser un diagnóstico diferencial, basado al menos en parte en la eGFR de un paciente. En algunos aspectos, los métodos divulgados en el presente documento incluyen informar al sujeto de un resultado del ensayo de determinación de eGFR y/o de un diagnóstico basado al menos en parte en eGFR. El paciente puede informarse de forma verbal, escrita y/o electrónica. Este diagnóstico también se puede registrar en la historia clínica del paciente.

El término "registro médico" o "registro médico del paciente" se refiere a un relato del examen y/o tratamiento de un paciente que normalmente incluye uno o más de los siguientes: el historial médico y las quejas del paciente, los hallazgos físicos del médico, los resultados de pruebas de diagnóstico y procedimientos, y medicamentos y procedimientos terapéuticos del paciente. Un registro médico generalmente lo elaboran uno o más médicos y/o asistentes médicos y es un registro y/o historial escrito, transcrito o registrado de otro modo de diversas enfermedades o lesiones que requieren atención médica y/o vacunas y/o alergias. y/o tratamientos, y/o pronóstico, y/o frecuentemente información de salud sobre padres, hermanos y/u ocupación. El registro puede ser revisado por un médico para diagnosticar la afección.

El registro médico puede estar en papel y/o puede mantenerse en un medio legible por ordenador. El registro médico puede ser mantenido por un laboratorio, un consultorio médico, un hospital, una organización de mantenimiento de la atención médica, una compañía de seguros y/o un sitio web de registros médicos personales. En algunos aspectos, un diagnóstico, basado al menos en parte en la eGFR medida, se registra en o en un artículo de alerta médica tal como una tarjeta, un artículo usado y/o una etiqueta de identificación por radiofrecuencia (RFID). Tal como se utiliza en el presente documento, el término "artículo usado" se refiere a cualquier artículo que se pueda usar en el cuerpo de un sujeto, incluyendo, entre otros, una etiqueta, pulsera, collar, brazalete o diadema.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "diagnóstico" significa detectar una enfermedad o determinar el estadio o grado de una enfermedad. Habitualmente, el diagnóstico de una enfermedad se basa en la evaluación de uno o más factores y/o síntomas que son indicativos de la enfermedad. Es decir, se puede realizar un diagnóstico basándose en la presencia, ausencia o cantidad de un factor que sea indicativo de la presencia o ausencia de la enfermedad o trastorno. No es necesario que cada factor o síntoma que se considere indicativo para el diagnóstico de una enfermedad en particular esté relacionado exclusivamente con la enfermedad en particular, por ejemplo, puede haber diagnósticos diferenciales que pueden inferirse a partir de un factor o síntoma de diagnóstico. Del mismo modo,

puede haber casos en los que un factor o síntoma indicativo de una enfermedad concreta esté presente en un individuo que no padece esa enfermedad concreta.

El término "diagnóstico" también abarca determinar el efecto terapéutico de una terapia farmacológica, por ejemplo, terapia AP, o predecir el patrón de respuesta a una terapia farmacológica. Los métodos de diagnóstico se pueden usar de forma independiente o en combinación con otros métodos de diagnóstico y/o estadificación conocidos en la técnica médica para una enfermedad particular.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "diagnóstico diferencial" se refiere a la determinación de cuál de dos o más enfermedades con síntomas similares es probablemente responsable de los síntomas de un sujeto, basándose en un análisis de los datos clínicos. El término también se utiliza para referirse a la determinación de si un paciente es susceptible al tratamiento con una AP dependiendo de si la eGFR medida en una muestra de paciente está por encima o por debajo de un nivel umbral predeterminado, o elevado o disminuido en relación con el nivel en uno o más controles.

El término "pronóstico", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a una predicción del curso y resultado probable de una afección o enfermedad clínica, por ejemplo, sepsis o SA-AKI. Un pronóstico generalmente se realiza evaluando factores o síntomas de una enfermedad que son indicativos de un curso o resultado favorable o desfavorable de la enfermedad. La frase "determinar el pronóstico", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere al proceso mediante el cual el experto puede predecir el curso o resultado de una afección en un paciente. El término "pronóstico" no se refiere a la capacidad de predecir el curso o el resultado de una afección con un 100% de precisión. En cambio, el experto entenderá que el término "pronóstico" se refiere a una mayor probabilidad de que se produzca un determinado curso o resultado; es decir, que es más probable que ocurra un curso o resultado en un paciente que presenta una condición determinada, en comparación con aquellos individuos que no la presentan.

Los términos "pronóstico favorable" y "pronóstico positivo", o "pronóstico desfavorable" y "pronóstico negativo" como se usan en el presente documento son términos relativos para la predicción del curso probable y/o resultado probable de SA-AKI. Un pronóstico favorable o positivo predice un mejor resultado para una afección que un pronóstico desfavorable o negativo. En un sentido general, un "pronóstico favorable" es un resultado que es relativamente mejor que muchos otros pronósticos posibles que podrían estar asociados con una condición particular, mientras que un pronóstico desfavorable predice un resultado que es relativamente peor que muchos otros pronósticos posibles que podrían asociarse con una condición particular. Los ejemplos típicos de un pronóstico favorable o positivo incluyen aumento de la función renal, preservación de la función renal, aumento de la ECC o eGFR (u otro parámetro de la función renal) y similares.

La divulgación proporciona AP para su uso en un método para tratar SA-AKI en un sujeto, en donde el método comprende: administrar una AP al paciente si se determina que el paciente tiene una eGFR más baja o disminuida en una o más muestras tomadas del paciente, en comparación con la eGFR predeterminada.

La divulgación también proporciona una AP para usar en un método para tratar a un paciente que tiene SA-AKI, en donde el método comprende: (a) enviar una muestra tomada del paciente para medir la eGFR en la muestra, y (b) administrar una AP al paciente si el paciente tiene una eGFR más baja o disminuida en la muestra tomada en comparación con un nivel de umbral de eGFR predeterminado.

También se proporciona AP para su uso en un método para tratar a un paciente que tiene SA-AKI, en donde el método comprende: (a) enviar una muestra tomada del paciente para medir la eGFR en la muestra, y (b) suspender o no iniciar la administración de AP, por ejemplo, RecAP, al paciente si el paciente tiene una eGFR mayor o mayor en la muestra en comparación con un nivel umbral de eGFR predeterminado.

La divulgación también proporciona AP para su uso en un método para tratar a un paciente que tiene SA-AKI, en donde el método comprende: (a) medir la eGFR en una muestra obtenida del paciente; y (b) determinar si los valores de eGFR en la muestra son mayores o aumentados, o menores o disminuidos en comparación con un nivel umbral de eGFR predeterminado. En algunos aspectos, el método comprende además administrar o aconsejar a un proveedor de atención médica que administre una AP, por ejemplo, RecAP, al paciente si se determina que el paciente tiene una eGFR más baja o disminuida en la muestra en comparación con un nivel de umbral de eGFR predeterminado; o suspender o negar la administración de una AP si se determina que el paciente tiene un nivel de eGFR mayor o mayor en la muestra en comparación con un nivel de umbral de eGFR predeterminado.

También se proporciona AP para su uso en un método para tratar a un paciente que tiene SA-AKI, en donde el método comprende: (a) enviar una muestra tomada de un paciente para medir la eGFR en una muestra obtenida del paciente, y (b) administrar una AP al paciente si se determina que el paciente tiene una eGFR menor o disminuida medida a partir de la muestra en comparación con un nivel umbral de eGFR predeterminado; o suspender, no iniciar o negar la administración de una AP al paciente si se determina que el paciente tiene una eGFR mayor o aumentada en la muestra en comparación con un nivel de umbral de eGFR predeterminado.

En algunos aspectos, la muestra es una muestra de orina obtenida del paciente y se envía para la estimación de eGFR en la muestra, por ejemplo, a un laboratorio clínico.

En algunos aspectos, el ensayo de determinación de eGFR lo realiza el profesional sanitario que trata al paciente en una muestra obtenida del paciente. En algunos aspectos, se obtiene una muestra del paciente y se envía, por ejemplo, a un laboratorio clínico, para medir la eGFR en la muestra de acuerdo con las instrucciones del profesional sanitario. En algunos aspectos, el laboratorio clínico que realiza el ensayo aconsejará al proveedor de atención sanitaria si el paciente puede beneficiarse del tratamiento con una AP en función de si la eGFR del paciente está por encima o por debajo de un valor umbral de eGFR predeterminado.

La divulgación que no forma parte de la invención también se refiere a un método para medir la eficacia o la farmacodinamia de una AP en un paciente diagnosticado con SA-AKI, que comprende: (a) realizar una primera medición de la eGFR de los pacientes en una primera muestra tomada del paciente; (b) administrar la AP, por ejemplo, RecAP; y (c) realizar una segunda medición de eGFR en una segunda muestra tomada del paciente, en donde un aumento de eGFR en la segunda medición en comparación con eGFR del paciente en la primera medición, indica que el paciente está respondiendo al tratamiento con AP, por ejemplo, RecAP. La divulgación también se refiere a un método para medir la eficacia o la farmacodinamia de una AP en un paciente diagnosticado con SA-AKI, que comprende: (a) realizar una primera medición de la eGFR de los pacientes en una primera muestra tomada del paciente; y (b) realizar una segunda medición de eGFR en una segunda muestra tomada del paciente después de que se le haya proporcionado la AP, por ejemplo RecAP, en donde un aumento de la eGFR en la segunda medición en comparación con la eGFR del paciente en la primera medición, indica que el paciente está respondiendo al tratamiento con AP, por ejemplo, RecAP.

La divulgación que no forma parte de la invención también se refiere a un método para medir la eficacia o la farmacodinamia de una AP en un paciente diagnosticado con SA-AKI, que comprende: (a) realizar una primera medición de la eGFR de los pacientes en una primera muestra tomada del paciente; (b) administrar la AP, por ejemplo, RecAP; y (c) realizar una segunda medición de eGFR en una segunda muestra tomada del paciente, en donde una disminución de eGFR en la segunda medición en comparación con la eGFR del paciente en la primera medición, indica que el paciente no está respondiendo al tratamiento con la AP, por ejemplo, RecAP. La divulgación también se refiere a un método para medir la eficacia o la farmacodinamia de una AP en un paciente diagnosticado con SA-AKI, que comprende: (a) realizar una primera medición de la eGFR de los pacientes en una primera muestra tomada del paciente; y (b) realizar una segunda medición de eGFR en una segunda muestra tomada del paciente después de que se le haya proporcionado la AP, por ejemplo RecAP, en donde una disminución de la eGFR en la segunda medición en comparación con la eGFR del paciente en la primera medición, indica que el paciente no está respondiendo al tratamiento con AP, por ejemplo, RecAP.

En algunos aspectos, se realiza la segunda medición 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21., 22, 23, 24, 25, 26, 27 o 28 días, o a los 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 o 16 semanas, o en momentos intermedios, después de administrar la AP, por ejemplo, RecAP.

En ciertos aspectos, se administra una dosis de "carga" de una AP para lograr un nivel deseado de función renal en el paciente. Si la dosis de carga AP no afecta significativamente la función renal del paciente, se podría tomar la decisión de suspender el tratamiento -por ejemplo, cambiar a una terapia alternativa.

Si la dosis de carga produce un aumento de la función renal en el paciente, se podría tomar la decisión de reducir el tamaño o la frecuencia de la dosis AP a una dosis de "mantenimiento". Es importante tener en cuenta que los métodos proporcionados aquí son pautas para que un proveedor de atención médica administre el tratamiento, y la decisión final sobre el tratamiento se basará en el buen criterio del proveedor de atención médica.

En algunos aspectos, esta divulgación incluye AP para su uso en un método para tratar a un paciente que tiene SA-AKI, en donde el método comprende: medir, por ejemplo, en un laboratorio clínico, el nivel de eGFR y opcionalmente uno o más niveles de biomarcadores en una primera muestra obtenida de un paciente que tiene SA-AKI, por ejemplo, una muestra proporcionada por un proveedor de atención médica, en donde se mide, por ejemplo, el nivel de eGFR del paciente en la primera muestra; determinar si el nivel de eGFR del paciente en la primera muestra está por debajo de un nivel de umbral de eGFR predeterminado; y aconsejar a un proveedor de atención médica que administre una AP, por ejemplo, RecAP, al paciente si el nivel de eGFR del paciente está por debajo de un nivel de umbral de eGFR predeterminado.

En algunos aspectos, se obtiene una muestra del paciente (por ejemplo, una muestra de orina de 24 horas o una muestra de sangre) y se envía, por ejemplo, a un laboratorio clínico, para medir la eGFR sola o en combinación con el nivel de al menos otro biomarcador; o una combinación de los mismos en la muestra.

En algunos aspectos, el laboratorio clínico que realiza el ensayo aconsejará al proveedor de atención médica si el paciente puede beneficiarse del tratamiento con una AP con base en si la eGFR del paciente está por debajo o por encima de un valor umbral de eGFR predeterminado.

La formulación, el régimen de dosificación y la vía de administración de un AP, por ejemplo, RecAP, se pueden ajustar para proporcionar una cantidad eficaz para una respuesta terapéutica óptima de acuerdo con el método descrito en el presente documento. Con respecto a la administración de una AP, la AP se puede administrar a través de cualquier medio, composición y vía adecuados conocidos en la técnica. Con respecto a los regímenes de dosificación, se puede

administrar un solo bolo, se pueden administrar varias dosis divididas a lo largo del tiempo o la dosis se puede reducir o aumentar proporcionalmente según lo indiquen las exigencias de la situación terapéutica.

III. Fosfatasas alcalinas (AP)

La fosfatasa alcalina (AP; EC 3.1.3.1 de acuerdo con la Nomenclatura de Enzimas del IUBMB), es una enzima que cataliza la reacción de un monoéster de fosfatasa y H₂O a un alcohol y fosfato. Otros nombres para AP son fosfomonoesterasa alcalina; fosfomonoesterasa; glicerofosfatasa; fosfohidrolasa alcalina; fenilfosfatasa alcalina; monoéster ortofosfórico fosfohidrolasa (óptimo alcalino). El nombre sistémico de AP es fosfato monoéster fosfohidrolasa (óptimo alcalino).

AP es una enzima de amplia especificidad, también cataliza transfosforilaciones. En humanos y otros mamíferos se conocen al menos cuatro PA distintas pero relacionadas. Son AP intestinales, placentarias, de tipo placentario y de hígado/hueso/riñón (o tejido no específico). Los tres primeros se encuentran juntos en el cromosoma 2, mientras que la forma tisular no específica se encuentra en el cromosoma 1.

El término "AP de la presente divulgación" se refiere a fosfatasas alcalinas aisladas, incluidas variantes de empalme, isoformas y formas polimórficas de las mismas. También se incluyen AP recombinantes y AP quiméricas. En un aspecto específico, la AP es RecAP. La secuencia de aminoácidos de RecAP se muestra en la FIG. 2. En algunos aspectos, una AP divulgado en el presente documento tiene al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:1. En algunos aspectos, la AP es un fragmento funcional (es decir, un fragmento de la AP, por ejemplo, AP que conserva al menos aproximadamente 10 %, al menos aproximadamente 20 %, al menos aproximadamente 30 %, al menos aproximadamente 40 %, al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente 60 %, al menos 70 %, al menos aproximadamente 80 % o al menos aproximadamente 90 % de la actividad AP de la AP de longitud completa correspondiente). En algunos aspectos, la AP es una variante o un derivado de una AP divulgada en el presente documento.

Una AP para uso de acuerdo con la presente divulgación puede ser una enzima AP comercial, o cualquier composición que comprenda la enzima AP y cualquier medio capaz de producir una enzima AP funcional en el contexto de la presente invención, tal como ácidos nucleicos de ADN o ARN que codifican una proteína AP.

El ácido nucleico que codifica AP puede estar incrustado en vectores adecuados tales como plásmidos, fagémidos, fagos, (retro)virus, transposones, vectores de terapia génica y otros vectores capaces de inducir o conferir la producción de AP. También se pueden aplicar microorganismos nativos o recombinantes, tales como bacterias, hongos, protozoos y levaduras, como fuente de AP en el contexto de la presente divulgación.

Las composiciones que contienen AP para su uso de acuerdo con la presente divulgación pueden comprender una AP eucariótica, por ejemplo, una AP de mamífero, que puede ser de los tipos AP no específico de tejido, tal como de tipo hígado-hueso o riñón, o específico de tejido tal como AP placentario, AP intestinal y AP de tipo placentario. Este último, también conocido como AP de células germinales, se localiza en los testículos, el timo y ciertos tumores de células germinales, y está estrechamente relacionado con las formas placentaria e intestinal de AP.

En algunos aspectos, la AP de mamífero es una AP humana o bovina. Se pueden encontrar ejemplos no limitantes de una secuencia AP humana en la colección NCBI (Genpept) e incluyen: NP_001622 (AP intestinal), NP_001623 (AP placentaria), NP_112603 (AP de tipo placentario) o NP_000469 (AP no específica de tejido). En algunos aspectos, la AP comprende un polimorfismo. En algunos aspectos, la AP es AP placentaria, AP de tipo placentario, AP intestinal, AP de hígado/hueso/riñón, o una combinación de las mismas. En algunos aspectos, la AP es AP recombinante.

Desde un punto de vista conformacional, una AP consta aproximadamente de dos dominios: un dominio de corona y un dominio de sitio activo. El dominio del sitio activo se puede dividir en partes separadas como el residuo catalítico y los tres sitios de iones metálicos (Zn1, Zn2 y Mg3). Desde el punto de vista de la estructura primaria, el dominio de la corona está flanqueado por los aminoácidos que forman el dominio del sitio activo. El experto conoce la secuencia de aminoácidos de las AP y las posiciones relativas del dominio catalítico y de corona.

En algunos aspectos de la presente divulgación, la AP es una AP aislada o recombinante que comprende un dominio corona y un dominio catalítico, en donde dicho dominio corona y dicho dominio catalítico se obtienen de diferentes AP y en donde al menos una de dichas diferentes fosfatasas es fosfatasa humana. En algunos aspectos, la AP es, por ejemplo, ECAP (AP de *Escherichia coli*) o uno de los siete BIAP conocidos (AP Intestinal Bovina).

En algunos aspectos, AP es una AP aislada o recombinante que comprende un dominio corona y un dominio catalítico, en donde dicho dominio corona y dicho dominio catalítico se obtienen de diferentes AP y en donde las diferentes AP son AP humanas. Esto es especialmente útil si la fosfatasa modificada se utiliza posteriormente en terapia humana. Las AP para uso en los métodos descritos pueden modificarse, por ejemplo, AP genéticamente modificados de origen humano que no son inmunogénicos o lo son sólo débilmente.

Una AP modificada descrito en el presente documento se puede utilizar, por ejemplo, en diagnósticos o tratamientos "in vitro" o "ex vivo". Dicha fosfatasa modificada puede comprender, por ejemplo, un ser humano y una AP de *E. coli* o puede estar compuesto por un bovino y una AP de *E. coli*.

5 En algunos aspectos de la presente divulgación, la AP es una AP aislado o recombinante que comprende un dominio de corona y un dominio catalítico, en donde dicho dominio de corona y dicho dominio catalítico se obtienen de diferentes AP y en donde dicho dominio de corona es el dominio de corona de AP placentaria (ALPP) y en donde dicho dominio catalítico es el dominio catalítico de AP intestinal (ALPI). En algunos aspectos, al menos una de las diferentes AP es una fosfatasa humana. En otros aspectos, ambos AP diferentes son fosfatasas humanas.

10 Los mutantes de dominio intercambiado adecuados para los métodos divulgados en el presente documento que se basan en las AP humanas se enumeran en la TABLA 1.

TABLA 1 Dominios intercambiados de enzimas fosfatasa alcalina. ALPI es AP intestinal, ALPP es AP placentaria, GCAP es AP de tipo placentario y TNAP es AP no específica de tejido.

Dominio catalítico	Dominio de la corona	Denominado
ALPI	GCAP	catALPI/crownGCAP
	TNAP	catALPI/crownTNAP
ALPP	GCAP	catALPP/crownGCAP
	TNAP	catALPP/crownTNAP
GCAP	ALPI	catGCAP/crownALPI
	ALPP	catGCAP/crownALPP
	TNAP	catGCAP/crownTNAP
TNAP	ALPI	catTNAP/crownALPI
	ALPP	catTNAP/crownALPP
	GCAP	catTNAP/crownGCAP

15 En algunos aspectos, la AP es una combinación entre el dominio catalítico de ECAP o cualquiera de las formas humanas (ALPI, ALPP, GCAP o TNAP) con el dominio corona de BIAP. Además, también se pueden producir combinaciones del dominio corona de BIAP con el dominio catalítico de ECAP o cualquiera de las formas humanas.

20 En algunos aspectos, la AP modificado es una AP que, en condiciones naturales, está unido a la membrana de una célula mediante un anclaje de glicosilfosfatidilinositol (GPI), pero que está modificado de manera que ya no está unido a la membrana de una célula. Todas las isoenzimas son funcionalmente activas en la membrana celular y las formas deficientes en el anclaje de GPI no están presentes de forma natural en niveles detectables. Aunque se ha demostrado la actividad sérica de AP, generalmente se acepta que la enzima todavía está presente en fracciones de membrana desprendidas o vesículas de membrana. La actividad de AP en la leche también está presente en fracciones que contienen vesículas de membrana. El anclaje GPI se almacena como una molécula precursora en la célula donde se une al sitio de unión a través de una transamidasa. La columna vertebral del anclaje GPI es idéntica en los mamíferos, pero se conocen modificaciones dependientes del tipo de célula.

25 En algunos aspectos, para el tratamiento de sujetos humanos, la AP es humana. Esto se debe principalmente al hecho de que las formas de AP obtenidas de otras especies pueden ser inmunogénicas en seres humanos y el tratamiento podría provocar reacciones inmunológicas y efectos secundarios patológicos. En algunos sujetos pueden producirse incluso efectos secundarios letales, es decir, shock anafiláctico y, por lo tanto, los riesgos de efectos secundarios inmunológicos se minimizan preferentemente mediante el uso de formas AP humanas.

30 Como el aislamiento de AP de humanos no es práctico, se pueden producir de forma rutinaria formas recombinantes humanas de proteínas AP en diferentes plataformas de expresión recombinantes. Sin embargo, la expresión y purificación de proteínas ancladas a membrana y modificadas con GPI es notoriamente difícil; las proteínas GPI son

difíciles de separar de las membranas y difíciles de aislar y purificar. Por lo tanto, en algunos aspectos, las AP recombinantes comprenden una modificación en la secuencia señal de GPI, en donde dicha modificación da como resultado una AP secretada, es decir, la AP no está unida a la membrana celular.

5 No existe una secuencia general responsable de la fijación de un anclaje GPI, pero existen algunas características de consenso específicas:

(i) tramo hidrofóbico de aminoácidos en el término C (al menos 11 aminoácidos, pero preferiblemente más de 11 aminoácidos);

(ii) aguas arriba de la región hidrofóbica, un espaciador de aminoácidos hidrófilos (5-12 aminoácidos);

(iii) GPI está unido a un pequeño aminoácido: glicina, ácido aspártico, asparagina, alanina, serina o cisteína; y,

10 (iv) los 2 aminoácidos posteriores aguas abajo del sitio de unión de GPI deben ser aminoácidos pequeños y en la mayoría de los casos se seleccionan entre glicina, ácido aspártico, asparagina, alanina, serina o cisteína.

En algunos aspectos, la AP recombinante comprende una modificación en la secuencia señal de GPI, en donde dicha modificación da como resultado una AP secretada que es biológicamente activa, es decir, que muestra actividad hacia un sustrato biológicamente relevante. En algunos aspectos, la AP secretada es una AP humana. En algunos aspectos, 15 la fosfatasa AP humana secretada de hígado-riñón-hueso humano, AP intestinal humana o fosfatasa alcalina similar a la placenta humana.

Basándose en las características de consenso anteriores, un experto puede introducir modificaciones, por ejemplo, insertando uno o múltiples aminoácidos, que alterarían parte del consenso y darían como resultado una AP no capaz de fijar un anclaje GPI. Por lo tanto, en algunos aspectos, la AP recombinante comprende una modificación en la 20 secuencia señal de GPI que da como resultado una AP secretada, en donde la modificación comprende una mutación o una eliminación de al menos un aminoácido en la secuencia que abarca la secuencia señal de GPI de consenso.

En algunos aspectos, la AP es una AP divulgada en la Patente de EE. UU. No. 8,557,545. En algunos aspectos, la AP es una AP quimérica o una proteína quimérica similar a AP tal como las descritas en la Publicación de Solicitud de Patente de EE.UU. No. US2017/0009216 y US2014/0193388. En algunos aspectos específicos de la presente 25 divulgación, la AP es una fosfatasa alcalina recombinante que comprende el dominio catalítico de ALPI (fosfatasa alcalina intestinal) y el dominio corona de ALPP (fosfatasa alcalina placentaria), por ejemplo, RecAP (SEQ ID NO: 1). RecAP también se conoce como catALPI/crownALPP, Xinlap, y sALPI-ALPP-CD. En algunos aspectos, la AP es una RecAP mejorada, por ejemplo, LVL-RecAP (correspondiente a SEQ ID NO:1 en la Publicación de Solicitud de Patente de EE. UU. No. US2017/0009216).

30 En algunos aspectos, una AP de la presente divulgación comprende (i) una secuencia que tiene al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 75 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 % o al menos 99 % de 35 identidad de secuencia con el dominio de la corona de una ALPP humana, y (ii) una secuencia que tiene al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 75 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 98 % al menos 99% de identidad de secuencia con el dominio catalítico de una ALPI humana.

40 En algunos aspectos, dicha secuencia que tiene dicha identidad de secuencia con el dominio de la corona de ALPP está situada en una proteína de acuerdo con la invención aproximadamente en la misma posición que el dominio de la corona de ALPP en la proteína ALPP nativa.

El porcentaje de identidad de una secuencia de aminoácidos o de ácidos nucleicos, o el término "% de identidad de secuencia", se define en el presente documento como el porcentaje de residuos en una secuencia de aminoácidos o de ácidos nucleicos candidata que es idéntica a los residuos en una secuencia de referencia después de alinear las 45 dos secuencias e introducir espacios, si es necesario, para lograr el porcentaje máximo de identidad. En una realización preferida, el cálculo de dicho al menos porcentaje de identidad de secuencia se lleva a cabo sin introducir espacios. Los métodos y programas informáticos para el alineamiento son bien conocidos en la técnica, por ejemplo "Align 2" o el servicio National Center for Biotechnology Information (NCBI).

V. Mejora de los efectos adversos de los tratamientos y diagnósticos

50 En algunos aspectos, la AP para uso en los métodos descritos en el presente documento se puede aplicar a pacientes con SA-AKI que deben someterse a reemplazo renal, sometidos al uso de medios de contraste con fines de diagnóstico, etc.

Terapia de reemplazo renal: La función renal reducida puede ser una indicación de RRT, pero en algunos casos la función renal reducida también puede ser una contraindicación para la RRT. Esto se explica por el hecho de que la

RRT generalmente va acompañada de una depleción de líquido intravascular y los pacientes críticamente enfermos no toleran las fluctuaciones en la cantidad de líquido intravascular. En última instancia, esto puede provocar un choque hipovolémico, que compromete el flujo sanguíneo a los riñones, exponiéndolos a una agresión isquémica. Se ha observado una pérdida completa de la función renal residual en sujetos que reciben RRT crónica. La presente invención proporciona AP para uso en un método para disminuir y/o prevenir la pérdida de función renal en pacientes con SA-AKI, por ejemplo, pérdida completa de función renal residual, en un sujeto que recibe RRT crónica, en donde una AP, preferiblemente una AP como descrita en el presente documento, por ejemplo, RecAP, se administra antes y/o durante la RRT.

Medios de contraste: Otro tratamiento con riesgo de reducir la función renal es el uso de medios de contraste intravasculares, tal como por ejemplo medios de contraste yodados. Especialmente los medios de contraste iónicos, que en comparación con el plasma (sanguíneo) son altamente hiperosmolares, a menudo se asocian con una reducción de la función renal. El efecto de los medios de contraste iónicos se puede explicar de la siguiente manera. El agente de contraste hiperosmolar puede atraer líquidos extravasales al sistema vascular, lo que puede provocar que las arterias de los riñones se expandan. Cuando las arterias se expanden, se liberan vasoconstrictores para compensar la expansión de las arterias. Estas acciones pueden resultar en una rápida acción de apertura y cierre de las arterias. El resultado de esta acción es una disminución del suministro de sangre a los riñones, lo que puede provocar su cierre total. Las arterias también pueden contraerse hasta el punto de cerrarse por completo. El cuerpo intenta regular la sobrecarga de líquido en el sistema vascular. Sin embargo, si los riñones no funcionan, ya sea como resultado de los medios de contraste o independientemente de ellos, el líquido se ve obligado a buscar otras vías de escape, lo que provoca que se produzca una sobrecarga de líquido en otros sistemas del cuerpo. Uno de los principales resultados de este evento es el edema pulmonar. Por consiguiente, la presente divulgación proporciona AP para su uso en métodos para retener o mejorar la función renal en pacientes con SA-AKI, cuando se usan medios de contraste iónicos que comprenden la administración de una AP, preferiblemente una AP como se divulga en el presente documento, por ejemplo, RecAP. En tal caso, un paciente que requiera medios de contraste puede recibir el tratamiento necesario con un riesgo reducido de reducir la función renal. En los casos en los que los medios de contraste estaban contraindicados en pacientes con SA-AKI con función renal reducida (grave), debido a un tratamiento alternativo que podría preservar o mejorar la función renal, ahora es posible tratar a dichos pacientes con una AP, preferiblemente una AP como se divulga en el presente documento, por ejemplo, RecAP, para permitirles recibir dichos medios de contraste. En algunos aspectos, se puede administrar una AP, preferiblemente una AP como se describe en el presente documento, por ejemplo, RecAP, antes y/o durante y/o después de la administración de medios de contraste. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "medio de contraste" abarca no sólo un único medio de contraste (agente de contraste) sino también combinaciones de dos o más medios de contraste.

VI. Reducción de la medicación

En algunos aspectos, AP, preferiblemente RecAP o cualquiera de los AP descritos anteriormente, para uso en un método para tratar SA-AKI puede reducir la cantidad de (co)medicación, preservando así al menos en parte y/o aumentando la función renal. En algunos aspectos, la (co)medicación es para el tratamiento de una afección cardíaca, por ejemplo, una afección cardíaca resultante de un infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca. En otro aspecto, la (co)medicación es un medicamento diurético. Los medicamentos diuréticos influyen en el equilibrio de líquidos de un individuo mediante la diuresis forzada. Se ha demostrado que los diuréticos son útiles, entre otros, para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, la hipertensión y las enfermedades renales. Por otro lado, en una persona que ya sufre una función renal reducida, los diuréticos pueden reducir aún más la función renal, como resultado de la reducción de la presión arterial debido a la diuresis. AP, sin embargo, es capaz de reducir dicha reducción de la presión arterial y/o prevenir o mejorar la función renal reducida resultante de dicha reducción de la presión arterial.

En otro aspecto, la (co)medicación es un antiarrítmico de clase III, un β -bloqueante selectivo, un glucósido digital, un antagonista de la vitamina K o un agonista selectivo de los receptores adrenérgicos β -2.

En otro aspecto más, la (co)medicación es potasio, un benzoderivado, una sulfonamida simple, magnesio y/o glucósidos digitálicos. En algunos aspectos, la (co)medicación es un antiarrítmico de clase III, un β -bloqueante selectivo, un glucósido digital, un antagonista de la vitamina K o un agonista selectivo de los receptores adrenérgicos β -2.

En otros aspectos, la (co)medicación es potasio, un benzoderivado, una sulfonamida simple, magnesio y/o glucósidos digitálicos. Como los medicamentos mencionados anteriormente son potencialmente dañinos para los riñones en sujetos expuestos a ellos, reducir la cantidad de estos medicamentos da como resultado un riesgo reducido de función renal reducida en estos sujetos.

Si bien la solicitud actual puede describir características como parte de la misma realización o como partes de realizaciones separadas, el alcance de la presente invención también incluye realizaciones que comprenden cualquier combinación de todas o algunas de las características descritas en el presente documento y que caen dentro del alcance de las reivindicaciones.

Ejemplos

Ejemplo 1

Fosfatasa alcalina recombinante humana para la lesión renal aguda asociada a sepsis

La lesión renal aguda (AKI) asociada a sepsis afecta negativamente a los resultados renales a largo plazo y a la supervivencia. La administración de la enzima desintoxicante fosfatasa alcalina mejoró la función renal y la supervivencia en estudios preclínicos. Investigamos la eficacia y seguridad de una fosfatasa alcalina recombinante humana (RecAP) (**FIG. 2**) en pacientes con AKI asociada a sepsis.

En la Parte 1 del ensayo adaptativo de fase 2a/2b STOP-AKI, los pacientes se aleatorizaron para recibir RecAP 0.4, 0.8 o 1.6 mg/kg, o placebo, una vez al día durante 3 días para establecer la dosis óptima.

En la Parte 2, esta dosis se comparó con un placebo. El criterio de valoración primario fue el área bajo la curva del aclaramiento de creatinina endógena corregida en el tiempo durante los días 1-7 (AUC_{1-7} ECC), con la terapia de reemplazo renal (RRT) como criterio de valoración secundario clave. También se analizaron la función renal a largo plazo, los eventos renales adversos mayores (MAKE) en los días 28, 60 y 90 y la supervivencia. En total, se inscribieron 301 pacientes. En comparación con placebo (n=116), RecAP (1.6 mg/kg, n=111) no afectó significativamente las tasas AUC_{1-7} ECC o RRT. Sin embargo, la mejora de la ECC en los días 21 ($P = 0.02$) y 28 ($P = 0.01$) fue más pronunciada y el MAKE compuesto en los días 60 ($P = 0.045$) y 90 ($P = 0.03$) tuvo una menor incidencia en los pacientes que recibieron RecAP. La mortalidad por todas las causas a los 28 días fue del 14.4 % en los pacientes tratados con RecAP frente al 26.7 % en los pacientes tratados con placebo ($P = 0.02$). No se observaron diferencias en los eventos adversos (graves) entre los grupos.

El tratamiento con RecAP dio como resultado una recuperación mejorada y sostenida de la función renal y una mejor supervivencia en comparación con el placebo. RecAP pareció segura y bien tolerada.

Métodos

I. Diseño y participantes del ensayo STOP-AKI

El ensayo STOP-AKI fue un ensayo internacional de fase 2a/2b, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de cuatro brazos, de grupos paralelos y adaptativo de búsqueda de dosis, realizado en adultos críticamente enfermos con SA-AKI. El protocolo, que incluye ligeros cambios en los criterios de elegibilidad implementados después de la inclusión de 120 pacientes, se publicó anteriormente (Peters et al. BMJ Open 2016;6:e012371).

Pacientes de ICU de ≥ 18 años con diagnóstico de sepsis (Levy et al. (Mehta et al. Crit Care Med 2003;31:1250-6) y un primer diagnóstico de AKI Crit Care 2007;11:R31) eran elegibles para participar en el estudio. Los criterios de inclusión y exclusión se proporcionan a continuación.

Criterios de inclusión

Para incluirse en el estudio, el sujeto

(i) tiene un formulario de consentimiento informado firmado por el paciente o sus representantes legales o un investigador independiente, de acuerdo con las normas y regulaciones locales,

(ii) tiene entre 18 y 85 años, inclusive,

(iii) es admitido en la unidad de cuidados intensivos o unidad de cuidados intermedios,

(iv) tiene un diagnóstico de sepsis (<96 horas antes de la primera administración del fármaco del estudio o <72 horas antes del diagnóstico de lesión renal aguda (AKI), de acuerdo con los criterios definidos por el the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine (Bone et al. Chest 1992;101:1644-55.), con base en

A. una infección bacteriana comprobada o fuertemente sospechada

B. al menos dos de los siguientes cuatro criterios SIRS dentro de un período de 72 horas en el momento del diagnóstico de AKI (Nota: no es necesario que los síntomas estén presentes simultáneamente en la aleatorización del estudio)

1. Temperatura central $>38^{\circ}\text{C}$ o $<36^{\circ}\text{C}$

2. Frecuencia cardíaca >90 bpm (a menos que el paciente tenga una afección médica que se sabe que aumenta la frecuencia cardíaca o esté recibiendo tratamiento para prevenir la taquicardia)

3. Frecuencia respiratoria >20 respiraciones/min, $\text{PaCO}_2 <32$ mm Hg o el uso de ventilación mecánica para un proceso respiratorio agudo

4. Recuento de glóbulos blancos $>12,000/\text{mm}^3$ o $<4000/\text{mm}^3$ o un recuento diferencial que muestre $>10\%$ de neutrófilos inmaduros

(v) tiene un primer diagnóstico de AKI, definido como AKI en estadio 1 o superior, de acuerdo con los siguientes criterios AKIN (Nota: ajustado con respecto al período de tiempo):

A. Gasto urinario <0.5 ml/kg/h durante >6 horas después de una reanimación adecuada con líquidos, cuando corresponda, en ausencia de enfermedad renal primaria subyacente, o

5 B. Aumento (absoluto) de la creatinina sérica >26.2 $\mu\text{mol/l}$ (0.30 mg/dl) en comparación con un valor de creatinina sérica dentro de las 48 horas anteriores, o que se presume que ocurrió en las 48 horas anteriores en comparación con un valor de creatinina de referencia (ver más abajo), o

10 C. Aumento (relativo) de la creatinina sérica >150 % (>1.5 veces) en comparación con un valor de creatinina sérica en las 48 horas anteriores o que se presume que ocurrió en las 48 horas anteriores, en comparación con un valor de creatinina de referencia (en la ausencia de enfermedad renal primaria subyacente).

El valor de creatinina de referencia es un valor de creatinina sérica en el siguiente orden de preferencia:

1. Valor más bajo dentro de los 3 meses posteriores al ingreso hospitalario. Si no está disponible:

2. Al ingreso hospitalario. Si no está disponible:

3. Al ingreso a ICU. Si no está disponible:

15 4. Valor más bajo entre 3 y 12 meses antes del ingreso hospitalario

(vi) cuando el diagnóstico de AKI se realiza de acuerdo con uno de los criterios de creatinina sérica de AKIN, la continuidad de la AKI debe confirmarse mediante una medida confirmativa de creatinina sérica corregida con líquido, definida como ninguna disminución en la creatinina sérica ≥ 26.2 $\mu\text{mol/l}$ (≥ 0.30 mg/dl). El resultado debe estar disponible antes de la aleatorización. La administración del tratamiento del estudio debe iniciarse dentro de las 24 horas posteriores al primer diagnóstico de AKI.

(vii) cuando el diagnóstico de AKI se realizó de acuerdo con los criterios de producción de orina de AKIN, la oliguria o anuria aún deben cumplir con los criterios de producción de orina de AKIN antes de la aleatorización. La administración del tratamiento del estudio debe iniciarse dentro de las 24 horas posteriores al primer diagnóstico de AKI.

Criterio de exclusión

25 Los sujetos se excluyeron del estudio si se cumplía al menos una de las siguientes condiciones:

(i) Mujer en edad fértil con prueba de embarazo positiva (sangre u orina), embarazada o en período de lactancia.

(ii) Pesa más de 115 kg (253 lb)

(iii) Tiene limitaciones de soporte vital (por ejemplo, no intubar, no dializar, no reanimar)

(iv) Se sabe que es HIV positivo

30 (v) Tiene urosepsis. Como la obstrucción urogenital, frecuentemente observada durante la urosepsis, también puede explicar un aumento en los niveles de creatinina sérica, no es posible definir qué proporción podría deberse a SA-AKI. Por tanto, los pacientes con urosepsis están excluidos.

(vi) Ya está en terapia de reemplazo renal (RRT) o se ha tomado la decisión de iniciar RRT dentro de las 24 horas posteriores al inicio planificado de la administración del fármaco del estudio.

35 (vii) Está recibiendo tratamiento inmunosupresor o está tomando dosis altas crónicas (terapia de dosis alta que excede las 2 semanas de tratamiento) de esteroides equivalentes a prednisona/prednisolona 0.5 mg/kg/día, incluyendo pacientes con trasplante de órganos sólidos. Se pueden incluir pacientes con choque séptico tratados con hidrocortisona (por ejemplo, 3×100 mg).

(viii) Se espera que tenga un desenlace fatal rápidamente (en 24 horas)

40 (ix) Tiene sepsis fúngica conocida y confirmada.

(x) Tiene enfermedad hepática crónica avanzada, confirmada por una puntuación de Child-Pugh de 10-15 (Clase C)

(xi) Tiene pancreatitis aguda sin fuente de infección establecida.

(xii) Ha participado en otro estudio de investigación dentro de los 30 días anteriores a la inscripción en el estudio.

45 (xiii) No se espera que sobreviva durante 28 días debido a afecciones médicas distintas a SA-AKI, incluyendo el cáncer (malignidades hematológicas previas que no se tratan activamente), enfermedad cardíaca en etapa terminal, paro

cardíaco que requiera reanimación cardiopulmonar o con actividad o asistolia eléctrica sin pulso en los últimos 30 días, enfermedad pulmonar terminal y enfermedad hepática terminal

(xiv) Tiene antecedentes conocidos de CKD con una eGFR documentada <60 ml/min mediante una fórmula comúnmente utilizada como MDRD o CKD-EPI, GFR conocida <60 ml/min o antecedentes conocidos de nivel de creatinina persistente ≥ 150 $\mu\text{mol/l}$ (1.70 mg/dl) antes del ingreso por motivos distintos a la condición de sepsis actual. La CKD es una enfermedad con una fisiopatología distinta en comparación con la AKI. Además, si la eGFR está alterada, las posibilidades de una intervención para evitar un mayor deterioro son limitadas. Por lo tanto, para aumentar la homogeneidad de la población de estudio, estos pacientes están excluidos.

AKI, lesión renal aguda; AKIN, red de daño renal agudo; CDK, enfermedad renal crónica; CKD-EPI, Colaboración sobre epidemiología de la enfermedad renal crónica; eGFR: tasa de filtrado glomerular estimada; Unidad de cuidados intensivos; IV, intravenoso; MDRD, Modificación de la Dieta en Enfermedad Renal; AINE, fármacos antiinflamatorios no esteroideos; RRT: terapia de reemplazo renal; SRIS, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

(xv) Tiene diagnóstico de malaria u otras infecciones parasitarias.

(xvi) Tiene quemaduras en $>20\%$ de la superficie corporal.

(xvii) Ha tenido un diagnóstico de AKI de acuerdo con los criterios de inclusión de AKI durante un período superior a 24 horas antes de la administración del fármaco del estudio.

(xviii) Se prevé que se tratará con RRT no continuo desde el día 1 al día 7

(xix) Durante el día 1 al día 7, se prevé que el RRT continuo se inicie o interrumpa no de acuerdo con los criterios del protocolo.

(xx) Lo más probable es que la AKI sea atribuible a otras causas además de la sepsis, tales como fármacos nefrotóxicos (NSAIDs, contraste, aminoglucósidos) y relacionadas con la perfusión renal (aneurisma aórtico abdominal agudo, disección, estenosis de la arteria renal).

(xxi) Mejora de la creatinina sérica de al menos 26.2 $\mu\text{mol/l}$ (0.30 mg/dl) antes de la administración del fármaco del estudio

(xxii) Los pacientes que usan medicamentos nefrotóxicos y que cumplen con los criterios de inclusión de SA-AKI en la selección no son elegibles si se planea continuar con el uso de este medicamento nefrotóxico (, NSAIDs, inhibidores de ACE, gentamicina, tobramicina) cuando esté disponible un fármaco alternativo, medicamento apropiado no nefrotóxico.

(xxiii) Tiene antecedentes de abuso de drogas intravenosas conocido.

(xxiv) Es un empleado o familiar del investigador o del personal del sitio del estudio.

(xxv) Tiene una neoplasia maligna hematológica activa.

El tratamiento se inició dentro de las 24 horas posteriores al diagnóstico inicial de SA-AKI y dentro de las 96 horas posteriores al cumplimiento de los criterios de sepsis (Levy et al. Crit Care Med 2003;31:1250-6.). Los pacientes inscritos durante la primera parte del estudio se asignaron aleatoriamente para recibir placebo o una de tres dosis de RecAP (0.4; 0.8; 1.6 mg/kg) una vez al día durante 3 días utilizando una relación de asignación de 1:1:1.

Después del paciente número 120, la inutilidad o superioridad de la intervención en los datos del criterio de valoración primario y el ajuste a un efecto máximo supuesto atribuible al fármaco ($E_{\text{máx}}$) se evaluó la curva dosis-respuesta del modelo. Un análisis intermedio procedió de la siguiente manera.

Análisis intermedio: Se realizó un análisis intermedio no ciego de los datos de la Parte 1 para determinar la dosis RecAP óptima para la Parte 2. Este análisis comparó el criterio de valoración primario de eficacia y una selección de datos de seguridad para los cuatro grupos de tratamiento de la Parte 1. El análisis intermedio se realizó cuando se habían recopilado los primeros 7 días de datos de laboratorio de 120 pacientes de la Parte 1, a menos que el paciente fuera aleatorizado, pero hubiera muerto o hubiera interrumpido el tratamiento antes de completar los 7 días.

Para mantener el enmascaramiento, el análisis intermedio fue realizado y entregado por un equipo de bioestadística de PPD no ciego ubicado en un sitio diferente al personal de bioestadística de PPD ciego involucrado en el estudio. Se realizó un análisis de inutilidad en el análisis intermedio.

Análisis de inutilidad: En el análisis intermedio, se revisaron los datos para identificar si ninguna de las dosis de RecAP muestra evidencia de eficacia. Los resultados se evaluaron a partir de la comparación de cada dosis de RecAP con placebo en el criterio de valoración primario, utilizando un nivel de significancia unilateral de 0.8. Este nivel de significancia se eligió para el análisis de inutilidad para garantizar un poder general suficiente para el estudio y permitir la comparación múltiple con el placebo. En el análisis de inutilidad, solo se consideraría que cada dosis de RecAP ha

mostrado alguna evidencia de eficacia si el valor p unilateral y no ajustado para su comparación con placebo es inferior a 0.8.

Selección de dosis óptima de RecAP: La dosis óptima se definió como la dosis con la mayor mejora segura en el aclaramiento de creatinina en comparación con el placebo.

- 5 A menos que el DSMB tuviera preocupaciones de seguridad relacionadas con los niveles de dosis específicos de RecAP y/o el modelo Emax (modelado de dosis-respuesta del criterio de valoración primario) destaque tendencias inusuales, la dosis óptima sería, preferiblemente, la dosis más alta de RecAP (es decir, 1.6 mg/kg).

10 Si hubiera preocupaciones de seguridad y/o algunas preocupaciones con respecto a la curva dosis-respuesta, la selección de la dosis óptima se llevaría a cabo utilizando los siguientes criterios de efectividad. El nivel de dosis óptimo se seleccionaría entre los niveles de dosis en los que no existen preocupaciones sobre la seguridad o el modelado de dosis-respuesta.

15 La eficacia de un nivel de dosis se determinaría basándose en el valor p unilateral no ajustado para compararlo con el placebo en el criterio de valoración primario, es decir, la dosis con el valor p más pequeño se consideraría la dosis más eficaz. Se consideraría que cualquier dosis con un valor p unilateral no ajustado inferior a 0.025 tiene una mejora significativamente mayor en el aclaramiento de creatinina que el placebo. Sin embargo, la comparación con el placebo no tenía que ser significativa al nivel del 2.5% para que una dosis se considerara la más eficaz. Si más de una dosis parece ser la más efectiva con el mismo efecto, se deben examinar de cerca los datos de seguridad y el modelo de dosis-respuesta de Emax para seleccionar la dosis óptima.

20 El diseño adaptativo dirigió el cese de dos brazos de tratamiento, como se describe en el plan de análisis estadístico, de modo que, en la Parte 2, los pacientes se asignaron aleatoriamente para recibir placebo o la dosis óptima de RecAP seleccionada con base en el análisis intermedio de los datos del criterio de valoración primario.

II. Aleatorización y medicación del estudio.

El programa de aleatorización se estratificó por sitio. Justificación de la dosis del fármaco del estudio (Peters et al. BMJ Open 2016;6:e012371) se explica a continuación.

25 Justificación de la dosis y farmacocinética

30 Selección de dosis en el estudio y momento de dosis para cada paciente: No se observó toxicidad limitante de la dosis en estudios preclínicos y clínicos con RecAP hasta dosis diarias de 18 mg/kg (10 000 U/kg) y 36 mg/kg (20 000 U/kg) mantenidas durante 14 días en minicerdos Göttingen y en voluntarios sanos para una dosis única de hasta 3.2 mg/kg (2000 U/kg) y para dosis múltiples de hasta 3 dosis diarias de 1.6 mg/kg (1000 U/kg). Por lo tanto, la justificación de la dosis se basó principalmente en: 1) parámetros RecAP PK observados de la Fase 1; 2) niveles mínimos (293 U/l, correspondientes a 0.171 mg/l de RecAP) obtenidos en un estudio previo utilizando fosfatasa alcalina intestinal bovina (BiAP); y 3) exposición mantenida durante el estudio anterior utilizando BiAP y asociada con la actividad clínica. Los tres esquemas de niveles de dosis para la primera parte de este estudio de Fase 2, además del grupo de placebo, se muestran en FIG. 1.

35 Utilizando experimentos de simulación PK, estos programas proporcionaron el área bajo la curva concentración-tiempo desde cero hasta un tiempo infinito ($AUC_{0-\infty}$) y la concentración plasmática o sérica mínima observada tras la administración (C_{min}) niveles que eran similares o excedían los requisitos mínimos supuestos de acuerdo con dos estudios BiAP diferentes. Además, era probable que estos grupos de dosis logran exposiciones significativamente diferentes al comparar tres grupos de 30 pacientes (de acuerdo con lo informado por la variabilidad farmacocinética observada en los pacientes de la Fase 1). Al analizar las simulaciones farmacocinéticas, se esperaba que el grupo de dosis baja de RecAP lograra una exposición suficiente, con C_{min} cayendo por debajo de la concentración mínima objetivo antes de la reinfusión, mientras que los grupos de dosis media y alta excedieron la exposición objetivo y la C_{min} . Si se observó que la actividad clínica era diferente en el estudio de Fase 2 de STOP-AKI en el análisis intermedio, el diseño propuesto de grupos de dosis probablemente permitiría una decisión clara sobre la dosis óptima de RecAP para continuar en la segunda parte del estudio.

45 Farmacocinética: El modelo PK desarrollado en la fase I todavía es aplicable, lo que indica propiedades farmacocinéticas similares. El modelo PK permite un análisis de covariables. Las covariables estudiadas incluyen: edad, peso, BMI, estadio AKIN, RRT, CICr de línea base, KIM, PCR, IL6, IL18, LBP, FeNa, BUN, albúmina, ALAT, ASAT y bilirrubina. Excepto ALAT y ASAT en la línea base, ninguno de estos parámetros parece tener influencia en la PK de RecAP. Ver la FIG. 6.

55 Se seleccionó la dosis más baja para alcanzar concentraciones plasmáticas mínimas por debajo de la concentración efectiva estimada. Se seleccionaron las dosis media y más alta para tener concentraciones mínimas iguales o superiores a la concentración efectiva estimada, respectivamente. El fármaco del estudio se administró como una infusión intravenosa de 1 hora dentro de las 24 horas posteriores al diagnóstico inicial de SA-AKI, y luego 24 ± 1 y 48 ± 1 horas después. En la medida de lo posible, se evitó la administración de fármacos nefrotóxicos, tal como se recomienda (Okusa et al. Kidney Int 2014;85:39-48). El personal involucrado en este estudio estaba cegado a la

asignación del tratamiento durante las Partes 1 y 2; por lo tanto, para mantener el cegamiento, los niveles de AP no se midieron hasta el día 14 (los detalles sobre el cegamiento se muestran a continuación).

Cegador: RecAP se suministró como una solución transparente, incolora y libre de pirógenos para infusión intravenosa con un contenido de 40 mg por vial a 8.0 mg/ml en un tampón acuoso. El placebo equivalente se suministró de manera idéntica. Todas las ampollas y cajas de medicamentos tenían una apariencia y una etiqueta totalmente idénticas. Todas las personas involucradas en el estudio estaban ciegas a la asignación del tratamiento. El programa de aleatorización lo llevó a cabo un equipo independiente en una ubicación regional diferente y no se reveló al equipo del estudio ciego hasta que todos los pacientes completaron el estudio y la base de datos se finalizó para el final del estudio. La determinación de la actividad de AP, que a menudo forma parte del panel de química clínica de rutina, podría conducir a un desenmascaramiento y a una interpretación errónea de la función hepática, ya que la RecAP administrada aumentaría la actividad de AP, excediendo muchas veces los niveles de AP del intervalo de referencia. Por esa razón, no se permitió informar a los miembros del equipo del estudio ni a ningún otro miembro del personal del estudio involucrado en la realización del estudio los niveles de actividad AP de las muestras tomadas durante los primeros 14 días del estudio. Después del día 14, considerando la vida media terminal de RecAP, se esperaba que los niveles de actividad de AP hubieran vuelto a los niveles normales. Por lo tanto, se informaron resultados de actividad AP en muestras que se tomaron después del día 14.

IV. Medidas de resultado

El objetivo principal de este estudio fue investigar la dosis terapéutica óptima de RecAP y evaluar su efecto sobre la función renal (ECC), definida como el área bajo la curva (AUC) corregida en el tiempo (es decir, medida por día) para la ECC desde el día 1 a 7, dividido por 7 para proporcionar un aclaramiento de creatinina medio (AUC_{1-7} ECC). La necesidad de terapia de reemplazo renal (RRT) fue el principal parámetro clínico relacionado. Se recomendó a los sitios que siguieran los criterios para el inicio y la finalización del RRT (Bellomo et al. The Lancet 2012;380:756-66.). Otros criterios de valoración renales incluyeron aclaramiento de nitrógeno ureico en sangre (BUN), días sin RRT, función renal (ECC y tasa de filtración glomerular estimada (eGFR)) y puntuaciones MAKE compuestas en los días 28 (RRT o muerte <28 días), 60 (eGFR < 60 ml/min, o RRT crónico, o muerte <60 días) y 90 (eGFR <60 ml/min, o RRT crónico, u hospitalización por nuevo episodio de AKI, o muerte <90 días). Ver la FIG. 3.

También se investigaron la seguridad, la tolerabilidad, la farmacocinética (en los primeros 120 pacientes), la inmunogenicidad, los biomarcadores sistémicos y urinarios y el efecto de RecAP sobre la calidad de vida en pacientes con SA-AKI. Se planificaron análisis de subgrupos a priori para determinar si el tratamiento con RecAP demuestra diferentes niveles de eficacia en grupos de pacientes específicos. Todos los criterios de valoración, incluidos los criterios de valoración secundarios no relacionados con la seguridad y los no renales, se describen en detalle a continuación.

Criterios de valoración del estudio

Criterio de valoración primario: El criterio de valoración primario fue el área bajo la curva de aclaramiento de creatinina endógena (ECC) corregida en el tiempo desde el día 1 al día 7 (AUC_{1-7}), calculado como el promedio de los valores estandarizados de aclaramiento de creatinina endógena durante los 7 días. Se recogió orina durante 5 a 7 horas y se calculó la ECC a partir de la concentración de creatinina sérica y en orina y el volumen de orina. La ECC se determinó diariamente desde el día 1 al día 7. El AUC completo se calculó y se dividió por 7 para producir una ECC media.

Criterios de valoración secundarios

(a) Criterio de valoración secundario clave: El criterio de valoración secundario clave fue la incidencia del RRT durante el período comprendido entre el día 1 (después del primer tratamiento) y el día 28, inclusive.

(b) Otros criterios de valoración secundarios:

Renal

Los criterios de valoración renales incluyeron los siguientes:

- Volumen de orina (diario desde el día 1 al día 7, inclusive, y en los días de visita posteriores si fue posible una recolección confiable de orina de 6 horas) normalizado por hora.
- Creatinina sérica y BUN/urea (diariamente desde el día 1 al día 7, inclusive, y en los días de visita posteriores).
- Aclaramiento de BUN/LTrea (diariamente desde el día 1 al día 7, inclusive, y en los días de visita posteriores si fue posible una recolección de orina confiable).
- Valor máximo de creatinina sérica y valores máximos de BUN/urea (durante el período comprendido entre el día 1 y el día 7, inclusive).
- Días sin RRT: Días de vida y no dependientes del RRT desde la aleatorización hasta el día 28, inclusive. Los días sin soporte se calcularon como se describe aquí. En el Plan de Análisis Estadístico, los días sin soporte se definieron como "un día en donde un paciente no recibió soporte" (RRT/ventilación mecánica/vasopresor/inotrópico) en donde se llevaba a cabo la última observación en caso de muerte o abstinencia.

- Número total de días en RRT (durante el período comprendido del día 1 al día 28, inclusive). Un día de RRT se definió como un día en donde un paciente recibió cualquier forma de RRT (incluido RRT con interrupciones) durante cualquier período de tiempo de ese día.
- Motivos de inicio de RRT (durante el período comprendido entre el día 1 y el día 28, inclusive).
- 5 • Función renal en los días 14, 21 y 28 de acuerdo con la evaluación mediante el aclaramiento de creatinina medido, si está disponible; de lo contrario, de acuerdo con la evaluación de la eGFR (estimada mediante la fórmula CKD-EPI basada en la concentración de creatinina sérica).
- Función renal el día 60 y el día 90 de acuerdo con la evaluación de la eGFR (estimada mediante la fórmula CKD-EPI basada en la concentración de creatinina sérica).
- 10 • Pérdida sostenida de la función renal en el día 60 y el día 90, definida por eGFR <60 ml/min (con eGFR estimada mediante la fórmula CKD-EPI basada en la concentración de creatinina sérica).
- Incidencia de dependencia de diálisis el día 60 y el día 90.

Otros órganos

Los criterios de valoración para órganos distintos del riñón incluyeron los siguientes:

- 15 • Enzimas hepáticas (aspartato aminotransferasa [AST], alanina aminotransferasa [ALT], gamma-glutamyl transpeptidasa [GGT], lactato deshidrogenasa [LDH], bilirrubina) con excepción de AP.
- Función pulmonar evaluada por la fracción de presión parcial de oxígeno arterial (PaO₂)/fracción de índice Carrico de oxígeno inspirado (FiO₂) (Relación P/F), presión positiva al final de la espiración (PEEP) y volumen tidal en pacientes con ventilación mecánica.
- 20 • Días sin ventilador mecánico: Días de vida y no dependientes de ventilación mecánica desde la aleatorización hasta el día 28, inclusive#. Un día sin ventilador se definió como un día en donde un paciente no estaba conectado a un ventilador (ventilación mecánica invasiva o no invasiva).
- Tiempo desde el inicio de la primera administración del fármaco del estudio hasta que se desconecta el ventilador mecánico (desde el día 1 al día 28, inclusive) para aquellos pacientes que estaban conectados a un ventilador mecánico al inicio de este período.
- 25 • Días sin sobresaltos. Días de vida y no dependientes de terapia vasopresora/inotrópica desde la aleatorización hasta el día 28, inclusive. Se consideró que un paciente estaba libre de choque si no estaba tomando vasopresores o agentes inotrópicos (incluyendo, entre otros, noradrenalina, adrenalina, dobutamina, dopamina, vasopresina o enoximona). Los días sin soporte se calcularon como se describe aquí. En el Plan de Análisis Estadístico, los días sin soporte se definieron como "un día en donde un paciente no recibió soporte" (RRT/ventilación mecánica/vasopresor/inotrópico) en donde se llevaba a cabo la última observación en caso de muerte o abstinencia.
- 30 • Tiempo desde el inicio de la primera administración del tratamiento hasta que se liberan de los choques (desde el día 1 al día 28, inclusive) para aquellos pacientes que no se encontraban libres de choques al inicio de este período.
- 35 • Puntuaciones de evaluación secuencial de insuficiencia orgánica (SOFA) durante la estancia en ICU/cuidados intermedios.
- Número de órganos disfuncionales de acuerdo con la evaluación de las puntuaciones SOFA (desde la línea base hasta el día 28, inclusive).
- 40 • Muertes durante el período de estudio de 90 días (por fecha de registro).

Biomarcadores

Los criterios de valoración de los biomarcadores incluyeron los siguientes:

- 45 • Marcadores de función renal.
- Biomarcadores de lesión tubular.
- Biomarcadores de inflamación sistémica.
- Farmacocinética de RecAP en los tres grupos de tratamiento activo durante la Parte 1 del estudio.
- Además de las mediciones de la concentración de RecAP PK, la AP de línea base (antes de la dosis) se midió mediante la actividad (laboratorio central).

50 Otros criterios de valoración

Los criterios de valoración adicionales incluyeron los siguientes:

- Tres criterios de valoración compuestos de eventos adversos renales importantes (MAKE): pacientes que cumplieron o no al menos uno de los siguientes criterios:
- 55 ○ MAKE criterio de valoración compuesto 1: Recibió RRT o falleció (antes del día 28 [inclusive]).
- MAKE criterio de valoración compuesto 2: eGFR <60 ml/min en el día 60 (estimado mediante la fórmula CKD-EPI); o dependencia de diálisis; o murió (antes del día 60).

- MAKE criterio de valoración compuesto 3: eGFR <60 ml/min el día 90 (estimado mediante la fórmula CKD-EPI); o dependencia de diálisis; hospitalizado por un nuevo episodio de AKI (en el día 90) o fallecido (antes del día 90).
- Serología evaluada por inmunoglobulina G (IgG), inmunoglobulina E (IgE) e inmunoglobulina total.
- 5 • Parámetros de seguridad, incluidos eventos adversos (graves), evaluaciones de laboratorio (parámetros de química clínica, hematología y análisis de orina no considerados en el análisis de eficacia), signos vitales y datos de ECG.
- Calidad de vida, evaluada mediante el cuestionario EQ-5D en la línea de base, al alta de la ICU/cuidados intermedios y al día 90.
- 10 • Tiempo desde el inicio de la primera administración del tratamiento hasta el alta de la ICU/cuidados intermedios, donde el alta se definió como el momento en que se tomó la decisión de transferir al paciente (a diferencia del momento del traslado real, que podría retrasarse debido a problemas de ubicación).
- Tiempo total en ICU/cuidados intermedios desde el inicio de la primera administración del fármaco del estudio (durante el período del día 1 al día 28 inclusive y durante el período del día 1 al día 90, inclusive) utilizando el tiempo de transferencia real.
- 15 • Tiempo desde el inicio de la primera administración del tratamiento hasta el alta hospitalaria, donde el alta se definió como el momento en que se tomó la decisión de trasladar al paciente (a diferencia del momento del traslado real).
- Tiempo total en el hospital desde el inicio de la primera administración del fármaco del estudio (durante el período del día 1 al día 28, inclusive, y durante el período del día 1 al día 90, inclusive) utilizando el momento en que se tomó la decisión de dar de alta al paciente.
- 20

V. Análisis estadístico

Los datos se analizaron de acuerdo con el principio de intención de tratar para los pacientes de quienes se obtuvo el consentimiento informado y que se asignaron al azar a un grupo de tratamiento. Los detalles relacionados con los cálculos del tamaño de la muestra se describen a continuación.

25

Cálculos del tamaño de la muestra

Se planificó un tamaño de muestra de $n_1 = 30$ pacientes por grupo de tratamiento en la Parte 1 con $n_2 = 85$ pacientes adicionales reclutados para los grupos de tratamiento con dosis óptima de RecAP y placebo en la Parte 2 (para un tamaño de muestra total de $n = 290$ pacientes). Se realizaron simulaciones programadas a medida utilizando el software SAS V.9.2 para determinar la potencia y la tasa de error de tipo I del tamaño de muestra y el diseño elegidos en varios escenarios diferentes de dosis-respuesta. Cada escenario asumió una desviación estándar de 49 ml/min para el criterio de valoración principal con una respuesta supuesta de 60 ml/min para el grupo de placebo, y entre 60 ml/min (sin efecto del tratamiento) y 79 ml/min (fuerte efecto del tratamiento) para los grupos de dosis de RecAP.

30

Se realizaron cincuenta mil simulaciones para mostrar que la tasa de error unilateral de tipo I es del 2.4% (y por lo tanto está bien controlada en un nivel de significancia unilateral del 2.5%). El poder se definió como la probabilidad de rechazar la hipótesis nula (de que no hay diferencias entre los grupos de tratamiento) cuando uno o más grupos de dosis de RecAP tienen un efecto del tratamiento, definido como una respuesta de 69.5 ml/min. Esto se investigó en siete escenarios con 10 000 simulaciones realizadas para cada uno. El diseño elegido logró una potencia de entre el 79 % y el 86 % para escenarios con fuertes efectos del tratamiento para los grupos de dosis media y alta de RecAP; una respuesta variable para el grupo de dosis baja, y entre 66% y 67% cuando solo el grupo de dosis alta tuvo un fuerte efecto del tratamiento. Como la determinación del tamaño de la muestra se basó en la cantidad de pacientes necesarios para el análisis por intención de tratar (ITT), los pacientes que se asignan al azar y posteriormente se retiran antes de completar el estudio no debían reemplazarse.

35

40

Un análisis por protocolo comparó los grupos de intervención con el grupo de placebo para los pacientes que recibieron la medicación del estudio de acuerdo con el protocolo del estudio y no tenían más de dos valores faltantes de ECC en los días 1 a 7, como se detalla en el plan de análisis estadístico.

45

Para la estadística descriptiva, las variables continuas se presentan como media con desviación estándar o mediana con intervalo intercuartílico, de acuerdo con su distribución. Las variables distribuidas normalmente se compararon mediante la prueba de t de Student; se utilizaron pruebas Mann-Whitney U para comparar variables no distribuidas normalmente. Las variables categóricas (y binarias) se presentan como números con porcentajes y se analizan mediante pruebas de chi-cuadrado. Se utilizaron análisis de supervivencia con curvas de Kaplan-Meier para la presentación gráfica. Se utilizaron análisis de regresión de riesgo proporcional de Cox para estimar la relación de riesgo para la supervivencia y para el número de días sin RRT, choque y ventilación mecánica durante los días 1-28 del estudio con el uso de RecAP versus placebo.

50

El análisis del criterio de valoración primario de eficacia se realizó mediante un análisis de varianza. Todos los análisis realizados sobre los criterios de valoración secundarios tuvieron únicamente fines exploratorios, por lo que no fue necesario ningún ajuste de multiplicidad. Se realizó un análisis multivariado post-hoc para establecer la solidez del efecto RecAP. Todas las pruebas estadísticas (software SAS versión 9.4; SAS Institute Inc., Cary, Carolina del Norte,

55

EE. UU.), realizadas en la población por intención de tratar, fueron bilaterales utilizando un nivel de significancia del 5%.

Resultados

I. Participantes

- 5 De 326 pacientes que pasaron una evaluación inicial, se inscribieron 301 pacientes (FIG. 4) en 53 sitios en 11 países de la Unión Europea y América del Norte. Los pacientes recibieron RecAP 0.4 mg/kg (n=30), 0.8 mg/kg (n=32), 1.6 mg/kg (n=29 en la Parte 1 y n=82 en la Parte 2) o placebo (n=30 en la Parte 1 y n=86 en la Parte 2). La aleatorización resultó en características demográficas y de pacientes bien equilibradas, excepto por ligeras diferencias de línea base en la función renal entre los grupos (FIG. 5).

10 II. Resultados de eficacia

En la Parte 1 del ensayo para encontrar dosis, la mediana del AUC_{1-7} ECC fue de 47.0, 63.5 y 60.7 ml/min en pacientes tratados con RecAP 0.4, 0.8 y 1.6 mg/kg, respectivamente, en comparación con 46.2 ml/min en el grupo de placebo. Ver la FIG. 7.

- 15 Tras el análisis intermedio, el DSMB recomendó continuar el estudio con RecAP 1.6 mg/kg. Según el plan de análisis estadístico, en los análisis primarios sólo se compararon los efectos del grupo de RecAP 1.6 mg/kg con los del grupo de placebo. Cuando se combinaron los datos de los grupos de RecAP 1.6 mg/kg de las Partes 1 y 2 (n=111), no se observaron diferencias significativas en el resultado primario de eficacia ($AUC_{1-7}ECC$) para el tratamiento con RecAP en comparación con placebo (n = 116). Además, el requisito de RRT no se vio afectado significativamente por el tratamiento con RecAP (FIG. 8).

- 20 Como la infusión del fármaco del estudio comenzó lo antes posible después del diagnóstico de AKI, en menos de la mitad de los pacientes los datos de eliminación se obtuvieron el día 0. En la FIG. 9A y la FIG. 9B, la diferencia en la eliminación de ECC y BUN se calculó desde el día 1 en adelante. Mejora de la ECC ($P=0.036$) (FIG. 9A), así como la eliminación de BUN ($P = 0.033$) (FIG. 9B), durante 28 días, mejoró en los pacientes tratados con RecAP en comparación con los que recibieron placebo, con base en las diferencias que se produjeron a partir del día 21 en adelante.

- 25 El tratamiento con RecAP no afectó a $MAKE_{28}$, pero resultó en una incidencia significativamente menor de MAKE el día 60 ($P = 0.045$) y el día 90 ($P = 0.031$) en comparación con el placebo (FIG. 8).

- 30 La mortalidad por todas las causas al día 28 fue estadísticamente significativamente menor en el grupo de RecAP versus el grupo de placebo (14.4% versus 26.7%, respectivamente; $P = 0.022$). La FIG. 10 muestra la mortalidad hasta el día 90 (tratamiento favorecido, $P = 0.030$). Se observó un beneficio de supervivencia similar en el grupo con dosis de RecAP de 0.8 mg/kg. Ver la FIG. 11, que presenta una curva de supervivencia de Kaplan Meier para todos los grupos.

- 35 Los biomarcadores de lesión inflamatoria y renal, así como otros criterios de valoración no renales, no se vieron influenciados significativamente por el tratamiento con RecAP. Ver la FIG. 12 (tabla que presenta los criterios de valoración primarios y secundarios para todos los grupos) y FIGS. 13A a 31E.

Los análisis por protocolo arrojaron resultados comparables.

- 40 Para probar la solidez del efecto mediado por RecAP sobre la supervivencia, se realizó un análisis multivariado post-hoc, que incluyó subgrupos de evaluación de insuficiencia orgánica secuencial (SOFA) y el brazo de estudio como covariables. El tratamiento con RecAP siguió estando significativamente relacionado con la supervivencia (relación de riesgo 0.50, CI del 95 %: 0.28-0.90; $P = 0.02$; ver FIG. 14).

III. Análisis de subgrupos

- 45 No se observaron efectos estadísticamente significativos en el criterio de valoración primario ni en el criterio de valoración secundario clave en los subgrupos definidos a priori. Ver FIGS. 15A a 15L. La ECC de línea base y del día 1 está fuertemente correlacionada con AUC_{1-7} ECC [$r=0.88$, pendiente común 1.023 (intervalo de confianza [CI] del 95%: 0.946-1.100); $P<0.0001$], lo que indica la relevancia de la función renal inicial.

IV. Seguridad

- 50 Se informaron eventos adversos graves surgidos durante el tratamiento en el 43 % de los pacientes que recibieron RecAP 1.6 mg/kg y en el 50 % de los pacientes que recibieron placebo. Ver la FIG. 16. No se observó dependencia de la dosis de RecAP en la incidencia y naturaleza de los eventos adversos (AE). Los títulos de anticuerpos antidrogas estuvieron justo por encima del límite de detección en 9 pacientes tratados con RecAP.

Discusión

En este ensayo controlado aleatorio, doble ciego y multinacional en donde participaron pacientes con SA-AKI, observamos que la adición de RecAP al tratamiento estándar tuvo un gran impacto en la supervivencia, asociado con una recuperación mejorada y sostenida de la función renal y resultados clínicos a más largo plazo, incluyendo los criterios de valoración MAKE compuestos. Debido a que se trataba de un ensayo de fase 2 de prueba de principio para la búsqueda de dosis, se diseñó para incluir criterios de valoración relacionados tanto con la disfunción renal (por ejemplo, ECC a corto plazo) como con los resultados clínicos a largo plazo, más centrados en el paciente (por ejemplo, MAKE_{día60-90}, supervivencia).

La función es un criterio de valoración que compite con la muerte y, por lo tanto, puede diferir del resultado clínico (Billings et al. *Nephron Clinical practice* 2014;127:89-93). En el estudio actual, no se utilizó ninguna penalización por muerte en las medidas funcionales, por lo que la separación de las curvas de supervivencia hace que sea más difícil tener en cuenta la función en los no supervivientes, lo que puede explicar la discrepancia entre la eficacia terapéutica observada a corto y largo plazo.

En la sepsis, se sabe que la lesión es heterogénea en todo el riñón, siendo el daño tubular parcheado el hallazgo histológico más común (Kellum et al. *Nat Rev Nefrol* 2018). Por el contrario, la función renal es una medida global. En consecuencia, las medidas agudas de la función de los órganos pueden ocultar un daño orgánico subyacente que sólo se hace evidente más tarde. RecAP redujo el daño renal y facilitó la función de los órganos y podría manifestarse después de semanas. Son posibles varias razones adicionales para la RecAP observada en la ECC a corto plazo y sus efectos positivos en los resultados clínicos a largo plazo. En primer lugar, se reconoce que la creatinina y su aclaramiento tienen una precisión limitada para estimar la función renal (Shemesh et al. *Kidney International* 1985;28:830-8; Perrone et al. *Clin Chem* 1992;38:1933-53), sin embargo, actualmente no existe ninguna alternativa viable. En segundo lugar, a pesar de la aleatorización, hubo un ligero desequilibrio en la función renal entre los grupos. Trabajo previo (Kellum et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:784-91), así como el ensayo actual, ilustran que el grado de disfunción renal inicial dicta el grado de recuperación y supervivencia renal, ya que una insuficiencia renal más grave se correlaciona con peores resultados. Por lo tanto, la función renal algo más deteriorada puede explicar la ausencia de mejora de la ECC en la primera semana. En tercer lugar, surgieron diferencias estadísticamente significativas en la recuperación de la ECC entre los grupos de tratamiento a partir del día 21 en adelante. En cuarto lugar, la tasa de supervivencia significativamente mayor en el grupo tratado con RecAP probablemente afectó los resultados primarios y secundarios clave, ya que la función renal deficiente en los pacientes más gravemente enfermos, pero que sobrevivieron, en el grupo de tratamiento puede haber atenuado la ECC. Es interesante señalar que el beneficio de supervivencia en el grupo de tratamiento no afectó negativamente a ninguno de los otros criterios de valoración, tal como la calidad de vida. Para explorar más a fondo la solidez del efecto de RecAP en la supervivencia, realizamos un análisis multivariado post hoc que incluye subgrupos SOFA, que se sabe que influyen en la supervivencia. En este análisis, la aleatorización al brazo de tratamiento siguió siendo un fuerte predictor de supervivencia.

En el ensayo más amplio actual, evaluamos una AP recombinante humana que es adecuada para un uso clínico generalizado. Aún no está claro hasta qué punto la protección renal está mediada por efectos directos sobre las células tubulares o efectos sistémicos que previenen indirectamente el daño a los riñones, o si la función renal mejora como efecto general de mejorar la sepsis. Por un lado, la AP se agota en el riñón después de una agresión isquémica (Khundmiri et al. *Soy J Physiol* 1997;273:849-56), y RecAP atenúa la respuesta inflamatoria en células aisladas del túbulo proximal humano (Peters et al. *Br J Pharmacol* 2015;172:4932-45). Por otro lado, las propiedades desintoxicantes sistémicas pueden conducir a una normalización más rápida de los marcadores inflamatorios circulantes (Pickkers et al. *Crit Care* 2012;16:R14) beneficiando indirectamente a los riñones. Parece que los efectos directos sobre el tejido renal son importantes. El tratamiento con RecAP puede atenuar la inflamación renal y, por lo tanto, influye en sus efectos perjudiciales a largo plazo, y/o RecAP posiblemente puede mejorar la recuperación renal de la AKI en lugar de prevenir la lesión primaria en sí.

En conclusión, la terapia RecAP se consideró segura y bien tolerada. En pacientes con sepsis y AKI, se observó que el tratamiento con RecAP proporciona mejoras significativas en la función renal a largo plazo, MAKE₆₀₋₉₀ y supervivencia.

Un análisis post hoc en donde se estratificó a los pacientes de acuerdo con la gravedad de la enfermedad renal definida de acuerdo con la ECC de línea base o la eGFR de línea base reveló efectos distintos resultantes de la administración de RecAP a pacientes con lesión moderada a grave y a pacientes con lesión renal grave. Ver la FIG. 17. La SA-AKI leve no aumentó la mortalidad en los pacientes y la administración de AP parece no haber tenido ningún efecto sobre la supervivencia de esa población. Lo mismo se observó en el grupo de SA-AKI de moderada a grave. Sorprendentemente, los pacientes que presentaron una eGFR de línea base <60 ml/min se beneficiaron de la administración AP con respecto a la mortalidad de manera similar al grupo de ECC <15 ml/min. Véase la FIG. 22. Por otro lado, los individuos con SA-AKI grave (según lo determinado por ECC <15 ml/min) tratados con AP tuvieron una tasa de supervivencia comparable a los grupos con lesiones moderadas a graves y con lesiones leves tratados con AP o tratados con placebo. Por el contrario, los pacientes con SA-AKI tratados con placebo tienen una tasa de supervivencia mucho menor. El tratamiento de pacientes con varios SA-AKI con dosis de 1000 U/kg de RecAP durante tres días después del inicio de la sepsis resultó en un aumento dramático de la supervivencia (>20%) hasta 90 días después del tratamiento. Además, se observaron aumentos estadísticamente significativos en la función renal (aumento del aclaramiento de creatinina) en pacientes con SA-AKI de moderada a grave en los días 21 y 28 después

del tratamiento. Se observó un aumento en la función renal en el grupo SA-AKI grave. Ver también FIGS. 18, 19 y 20. Las estadísticas de ajuste del modelo presentadas en la FIG. 18 tales como R cuadrado y prueba de relación de probabilidad logarítmica (LR) demuestran un ajuste comparable pero ligeramente mejor para el modelo continuo (Modelo 1) en comparación con el modelo categórico (Modelo 2) con un parámetro menos; Sin embargo, el modelo categórico proporciona coeficientes que son interpretables como índices de riesgo (HR).

Ejemplo 2

Determinación de la actividad enzimática RecAP y la concentración de proteínas

Ensayo de actividad:

La determinación de la actividad de la enzima recAP se basó en la conversión (hidrólisis) de 4-nitrofenolfosfato en 4-nitrofenol, que está coloreado en amarillo. El cambio en la densidad óptica a 405 nm por unidad de tiempo es una medida de la actividad de la fosfatasa alcalina. El tampón de ensayo consistió en tampón de glicina 0.25 M, pH 9.6 a 25 °C con MgCh 2 mM y ZnCh 0.1 mM y 4-nitrofenolfosfato 8.5 mM.

La definición de unidad (U) para recAP, expresada como U/ml, es la cantidad de enzima que provoca la hidrólisis de 1 μmol de 4-nitrofenolfosfato por minuto a pH 9.6 y 25 °C.

Concentración de proteínas:

La determinación de la concentración de proteína total en la sustancia farmacológica y el producto farmacológico RecAP se realizó mediante análisis UV/Vis. Se analiza una solución RecAP a 280 nm y la absorbancia es una medida del contenido de proteína (mg/mL) usando la fórmula:

Concentración (mg/mL) = $[A / (a \times b)] \times DF$ con $A=A_{280}$; b = longitud del camino; a= coeficiente de extinción masiva de 1.01 mL mg⁻¹ cm⁻¹; DF es el factor de dilución.

REIVINDICACIONES

1. Fosfatasa alcalina (AP) para usar en un método para tratar la lesión por enfermedad renal aguda asociada a sepsis (SA-AKI) en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar una cantidad eficaz de AP a dicho sujeto, en donde
 - (i) el sujeto tiene una eGFR (tasa de filtración glomerular estimada) <60 ml/min antes del tratamiento con AP,
 - 5 (ii) la AP se administra en al menos una dosis de 500 U/kg a 2000 U/kg, y
 - (iii) la administración de AP produce un aumento de la función renal.
2. La AP para uso de la reivindicación 1, en donde el sujeto tiene 15 - 60 ml/min de eGFR antes del tratamiento con AP.
3. La AP para uso de la reivindicación 1, en donde el sujeto tiene <15 ml/min de eGFR antes del tratamiento con AP.
- 10 4. La AP para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la AP es una AP humana.
5. La AP para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la AP es una AP recombinante.
6. La AP para uso de la reivindicación 5, en donde la AP recombinante es quimérica.
7. La AP para uso de la reivindicación 6, en donde la AP quimérica tiene al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 %, o 100 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de RecAP (SEQ ID NO: 1).
- 15 8. La AP para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el aumento de la función renal comprende un aumento del aclaramiento de creatinina endógena (ECC) con respecto a la ECC en ausencia de tratamiento, o un aumento de la eGFR con respecto a la eGFR en la ausencia de tratamiento.
9. La AP para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la sepsis se detecta menos de 96 horas antes de la administración de la AP y/o menos de 72 horas antes de la detección de SA-AKI.
- 20 10. La AP para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el tratamiento se inicia dentro de las 24 horas posteriores a la detección de la sepsis y/o dentro de las 24 horas posteriores a la detección de SA-AKI.
11. La AP para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde la AP se administra una vez al día o en tres dosis diarias.
- 25 12. La AP para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde la AP se administra por vía intravenosa.
13. La AP para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde la dosis de AP es 0.8 mg/kg o 1.6 mg/kg de RecAP y/o 500 U/kg o 1000 U/kg de RecAP.
14. La AP para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde la administración de al menos una dosis de AP da como resultado un acortamiento de la duración o el cese de la terapia de reemplazo renal (RRT) en un sujeto sometido a RRT.
- 30 15. La AP para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde la administración de al menos una dosis de AP da como resultado la preservación o aumento de la tasa de filtración glomerular (GFR) o eGFR en el sujeto.

Grupo de dosis	AUC _{0-∞} (h•U/L) Mediana [IQR]	Plegamiento (sobre BiAP)	C _{max} (U/L) Media (SD)	Plegamiento (sobre BiAP)	T _{minimo} (h)
250 U/kg o 0.40 mg/kg qd x 3	45762 [26225-75202]	2.29	C _{max1} : 120 (74 - 187) C _{max2} : 183 (113 - 287)	0.41	T _{minimo1} : 7.2 T _{minimo2} : 35.0 T _{minimo3} : 63.2
500 U/kg o 0.80 mg/kg qd x 3	90901 [58782-156914]	4.55	C _{max1} : 241 (140 - 391) C _{max2} : 369 (213 - 599)	0.82	T _{minimo1} : 18.7 T _{minimo2} : NR T _{minimo3} : 92.1
1000 U/kg o 1.60 mg/kg qd x 3	184347 [102688-301544]	9.22	C _{max1} : 486 (288 - 742) C _{max2} : 746 (443 - 1136)	1.66	T _{minimo1} : NR T _{minimo2} : NR T _{minimo3} : 144
BiAP				2.54	
67.5 U/kg (10 min) + 132.5 U/kg/24 h por 48 h	20000 (estimado)	NA	293 ± 257 (minimo)	NA	NA

AUC_{0-∞} denota el área bajo la curva concentración-tiempo desde cero hasta un tiempo infinito. BiAP fosfatasa alcalina intestinal bovina. C_{max} concentración plasmática o sérica mínima observada tras la administración. NA no disponible; NR no registrado; qd cada día (cuando sea necesario).

C_{max} se determinó justo antes de la reinfusión (C_{max1} en t = 24 h; C_{max2} en t = 48 h). La concentración mínima de fip en 293 U/L.

T_{minimo} refleja el tiempo necesario para alcanzar el punto mínimo (T_{minimo1} después de la primera infusión, T_{minimo2} después de la segunda infusión, etc).

FIG. 1

[illegible]

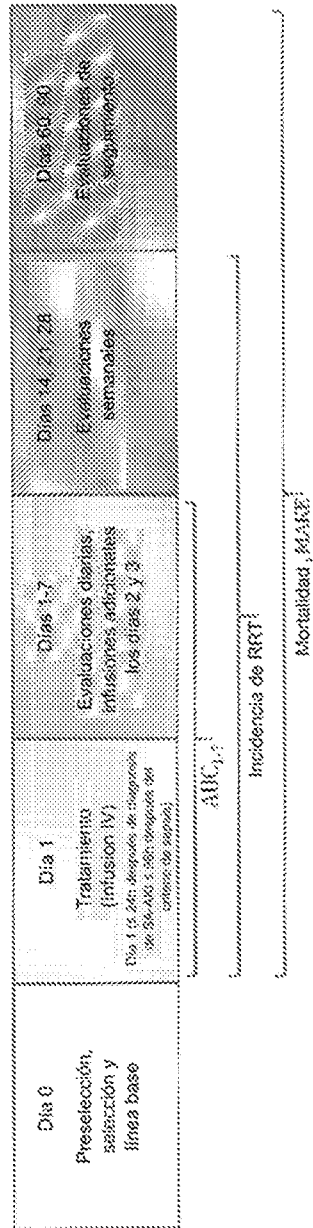


FIG. 3

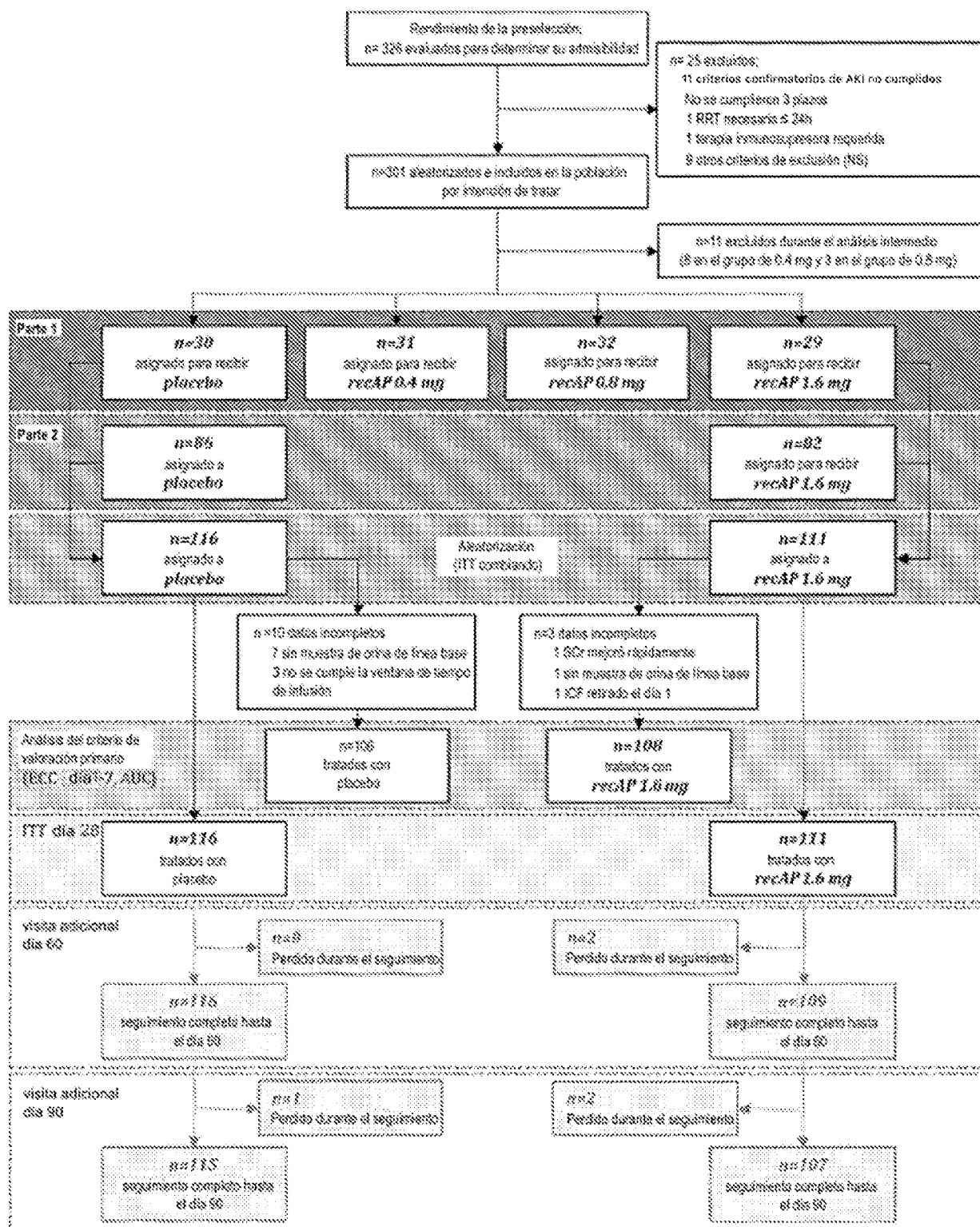


FIG. 4

Características demográficas de línea base de la enfermedad

Características	mg/kg			
	Placebo {N=116}	0.3 mg/kg {N=111}	0.8 mg/kg {N=112}	1.6 mg/kg {N=111}
Edad, mediana {Q1} --- años	68.1 {63.0 - 73.0}	67.0 {61.0 - 73.0}	66.5 {62.5 - 72.0}	65.0 {57.0 - 73.0}
Varón --- no. (%)	69 {74.4}	25 {74.2}	16 {59.6}	42 {73.9}
Cardíaco --- no. (%)	95 {81.9}	25 {80.6}	27 {84.4}	45 {88.6}
Peso, mediana {Q1} --- kg	79.2 {70.0 - 88.5}	78.0 {70.0 - 86.0}	79.0 {72.0 - 88.0}	80.0 {72.0 - 90.0}
Altura, mediana {Q1} --- cm	174.0 {165.0 - 178.0}	172.5 {165.0 - 184.0}	167.0 {160.0 - 174.0}	173.0 {166.0 - 178.0}
BMI, mediana {Q1} --- kg/m ²	26.5 {23.9 - 29.4}	25.8 {22.4 - 28.4}	27.4 {25.2 - 30.7}	26.9 {23.9 - 29.4}
Gravedad de la enfermedad				
Puntuación APACHE II, mediana {Q1} ---	26.0 {20.0 - 33.5}	30.0 {25.0 - 35.0}	26.0 {20.0 - 34.5}	25.0 {19.0 - 31.0}
SAPS, mediana {Q1} ---	47.0 {39.0 - 60.0}	52.0 {42.0 - 70.0}	50.5 {40.0 - 60.5}	50.0 {42.0 - 61.0}
Puntuación SOFA, mediana {Q1} ---	10.0 {8.0 - 12.0}	10.0 {8.0 - 13.0}	9.0 {8.0 - 11.0}	10.0 {8.0 - 12.0}
Ventilación mecánica --- no. (%)	68 {58.6}	23 {74.2}	20 {62.5}	70 {63.1}
Uso de terapia vasoactiva/intravenosa --- no. (%)	103 {88.8}	28 {90.2}	30 {93.8}	102 {91.9}
Signos vitales				
Frecuencia cardíaca, mediana {Q1} --- latidos/min	98.0 {85.0 - 111.0}	91.0 {77.0 - 115.0}	90.0 {75.5 - 107.5}	95.0 {83.0 - 110.0}
Presión arterial sistólica, mediana {Q1} --- mm Hg	112.0 {101.5 - 131.5}	108.0 {100.0 - 119.0}	118.5 {96.0 - 131.0}	107.0 {95.0 - 119.0}
Presión arterial diastólica, mediana {Q1} --- mm Hg	55.5 {51.0 - 62.5}	54.0 {49.0 - 62.0}	58.0 {54.0 - 65.0}	55.0 {49.0 - 62.0}
Temperatura corporal --- no. (%)				
<36°C	11 {9.5}	4 {12.9}	5 {15.6}	11 {9.9}
≥36°C a <38°C	76 {65.5}	40 {64.5}	27 {80.0}	79 {71.2}
>38°C	27 {23.3}	7 {21.6}	5 {15.4}	10 {10.2}
Función renal				
eGFR, mediana {Q1} --- ml/min	37.5 {23.0 - 50.0}	27.2 {20.0 - 42.4}	25.6 {20.4 - 40.7}	29.7 {20.5 - 46.5}
EOC, mediana {Q1} --- ml/min				
Día 0	31.8 {18.7 - 42.5}	34.4 {20.0 - 50.0}	26.0 {23.4 - 30.0}	24.1 {16.5 - 34.9}
Día 1	35.9 {12.2 - 82.9}	20.5 {4.3 - 64.4}	25.2 {9.4 - 41.3}	26.0 {8.8 - 59.5}
Escala AKI --- no. (%)				
Escala 1	91 {78.4}	22 {71.4}	25 {73.9}	61 {73.0}
Escala 2	16 {13.8}	5 {16.1}	5 {15.6}	17 {15.3}
Escala 3	5 {4.3}	4 {12.9}	4 {12.5}	11 {9.9}
Producción de urina, mediana {Q1} --- ml/h	40.0 {21.6 - 59.3}	50.0 {31.7 - 101.7}	27.4 {16.4 - 50.0}	30.1 {18.9 - 85.7}
Creatinina sérica, mediana {Q1} --- mg/dl	1.8 {1.3 - 2.4}	2.3 {1.5 - 2.8}	1.9 {1.5 - 2.8}	2.0 {1.4 - 2.8}
Total				
				67.0 {59.0 - 73.0}
				205 {72.7}
				247 {83.4}
				80.0 {70.0 - 89.1}
				173.0 {163.0 - 178.5}
				26.6 {23.9 - 29.4}
				26.0 {21.0 - 33.0}
				49.5 {40.0 - 63.0}
				10 {8.0 - 12.0}
				181 {82.4}
				263 {90.7}
				95.5 {81.0 - 110.0}
				110.0 {96.0 - 123.0}
				56.0 {50.0 - 62.0}
				31 {16.7}
				197 {67.9}
				57 {19.7}
				31.8 {21.0 - 47.8}
				27.9 {8.3 - 58.0}
				29.4 {10.0 - 57.9}
				217 {74.8}
				43 {14.8}
				23 {8.3}
				46.5 {16.7 - 91.7}
				1.9 {1.4 - 2.8}

FIG. 5

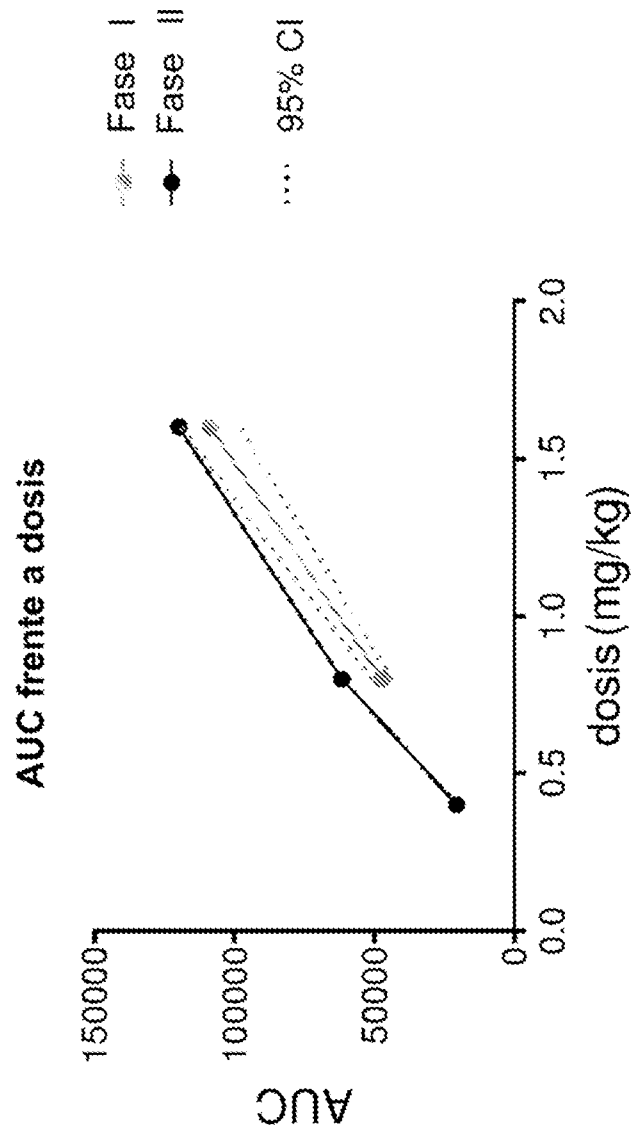


FIG. 6

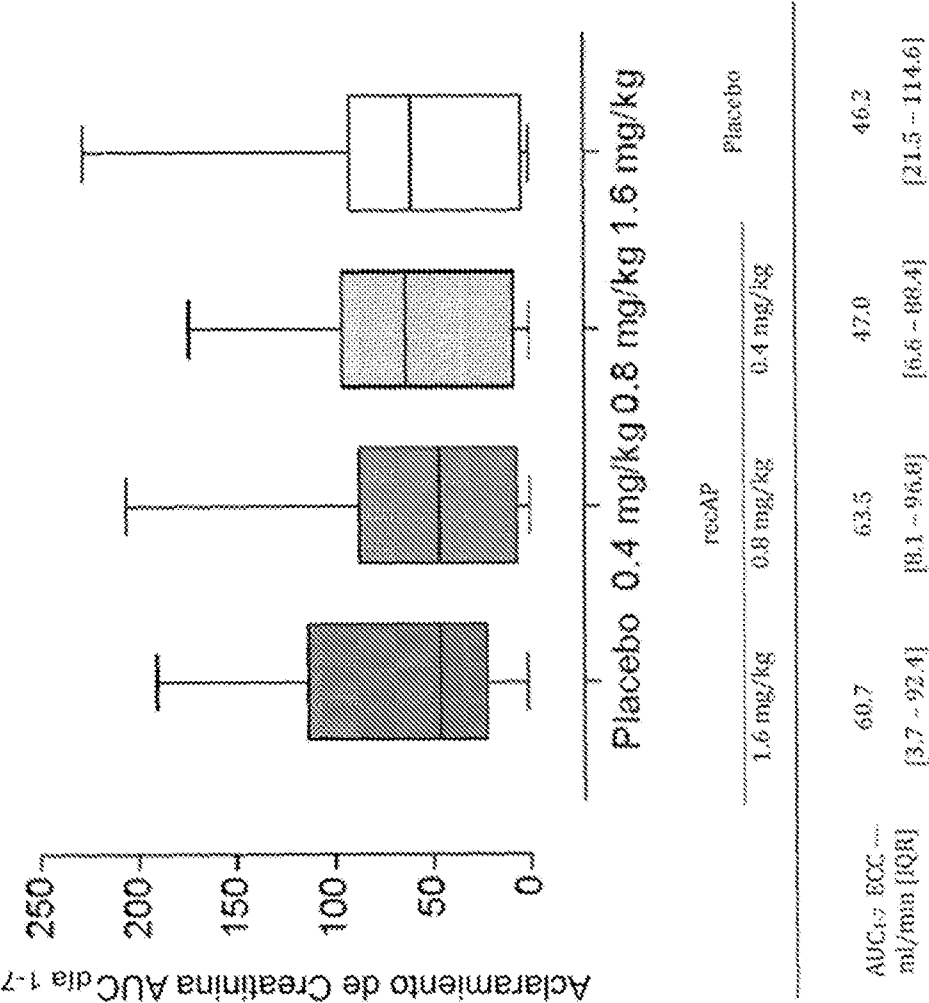


FIG. 7

Criterios de valoración primarios y secundarios

Criterio de valoración	revAP 1.6 mg/kg	Placebo	Diferencia de medias		Valor p
			{Inferior; Límite superior 95% CI}		
Criterio de valoración primario					
Área bajo la curva ECC corregida en el tiempo (AUC ₀₋₂₄)					
mediana[IQR] --- ml/min					
Parte 1	60.7 [31.7-92.4]	46.2 [21.5-114.6]	-16.3% [-42.6; 29.5]		0.949
Parte 2	51.8 [17.6-94.6]	44.5 [17.7-108.9]	-4.7% [-23.1; 13.8]		0.694
Parte 1 + Parte 2	55.1 [15.0-93.9]	45.6 [12.7-112.4]	-7.9% [-27.4; 23.0]		0.312
Criterios de valoración secundarios					
incidencia RRR (días 1-28) --- %	36.0	29.3	1.8% [-6.6; 24]		0.281
Días sin IRR (días 1-28) mediana[IQR] --- días	28 [16-28]	28 [16-28]	0.7% [-1.6; 3.2]		0.601
Función renal mediana [IQR] --- ml/min					
Día 28 (ECC/cGFR)	88.0 [61.9-107.5]	82.6 [53.8-104.3]	-3.9% [-23.7; 15.9]		0.499
Día 60 (cGFR)	90.7 [75.8-108.9]	85.6 [73.1-104.0]	-4.9% [-19.4; 6.5]		0.658
Día 90 (cGFR)	91.4 [79.7-107.8]	88.6 [72.1-101.3]	-2.8% [-10.2; 6.3]		0.638
Criterios de valoración compuestos (MAE) - no (%)					
MAE 28*	42.3 [47]	41.4 [48]	1.0% [-0.6; 1.6]		0.883
MAE 60*	27.0 [30]	29.7 [46]	1.3% [-1.0; 3.1]		0.645
MAE 90*	26.1 [29]	29.7 [46]	1.3% [-1.1; 3.3]		0.651
Criterios de valoración clínicos no renales					
Días sin ventilación mecánica (días 1-28) mediana [IQR] - días	17 [3-23]	14 [3-22]	1.3% [-1.7; 4.3]		0.396
Días sin choque (días 1-28) mediana [IQR] --- días	23 [13-25]	22 [3-25]	1.8% [-1.0; 4.7]		0.260
Duración de la estancia en la ICU (días 1-90) mediana[IQR] --- días	13 [7-20]	14 [6-20]	1.0% [-0.8; 1.3]		0.992
Duración de la estancia hospitalaria días (1-90) mediana[IQR] --- días	28 [22-28]	28 [24-28]	0.0% [-0.8; 1.3]		0.988
Mortalidad por todas las causas a los 28 días - no (%)	16 [14-4]	31 [26-7]	12.3 [-1.9-22.7]		0.022

FIG. 8

FIG. 9A Aclaramiento endógeno de creatinina

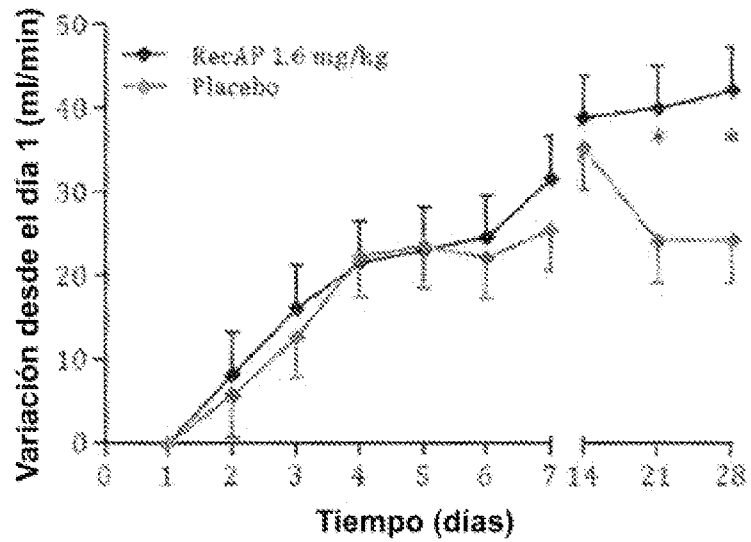
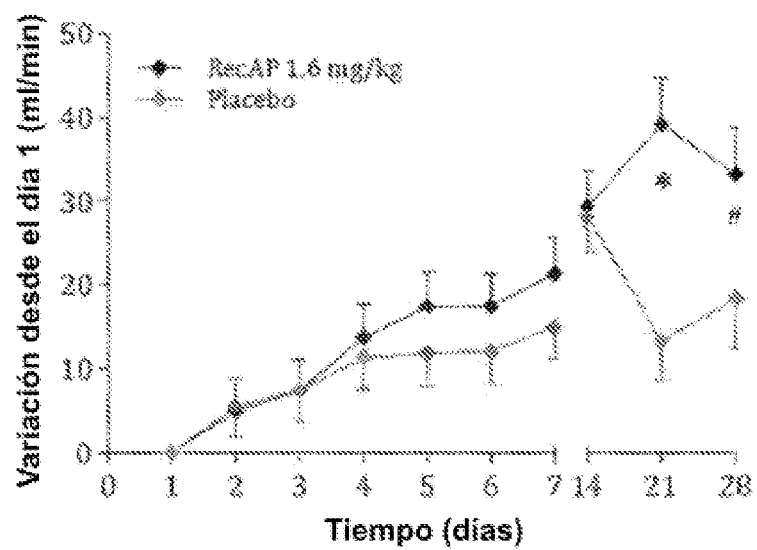


FIG. 9B Aclaración de BUN



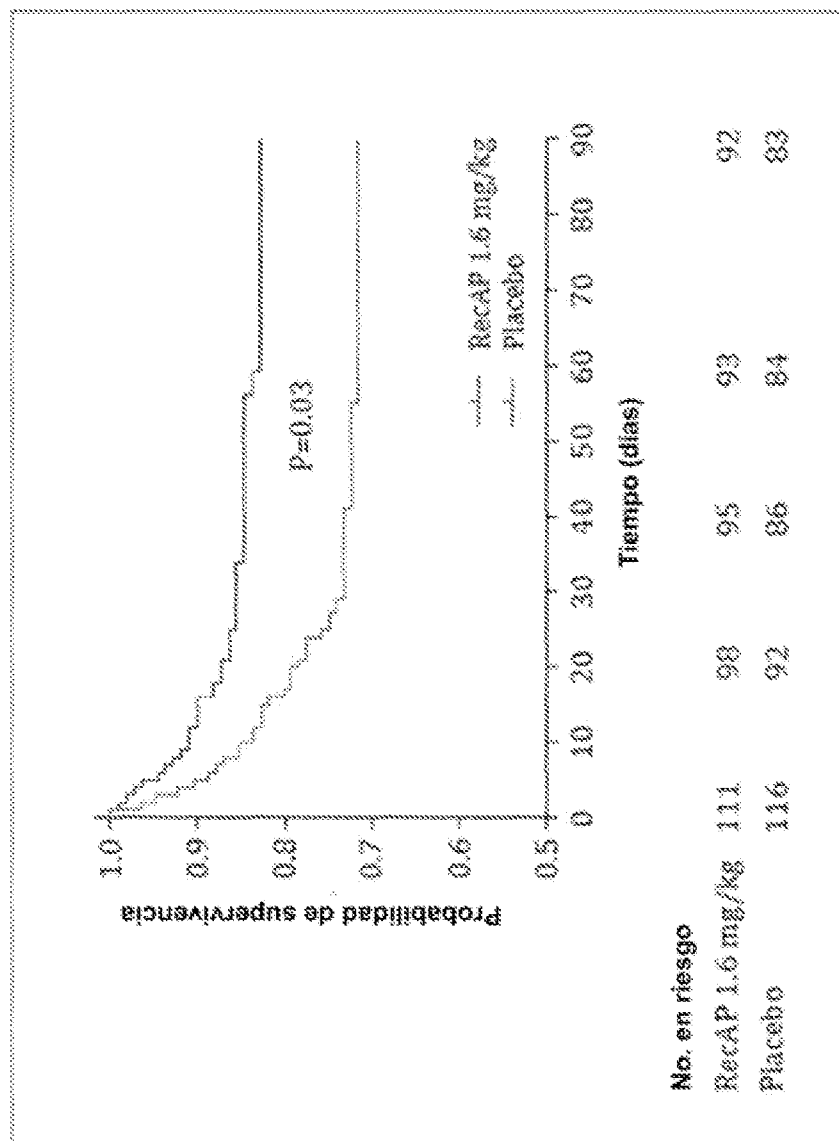


FIG. 10

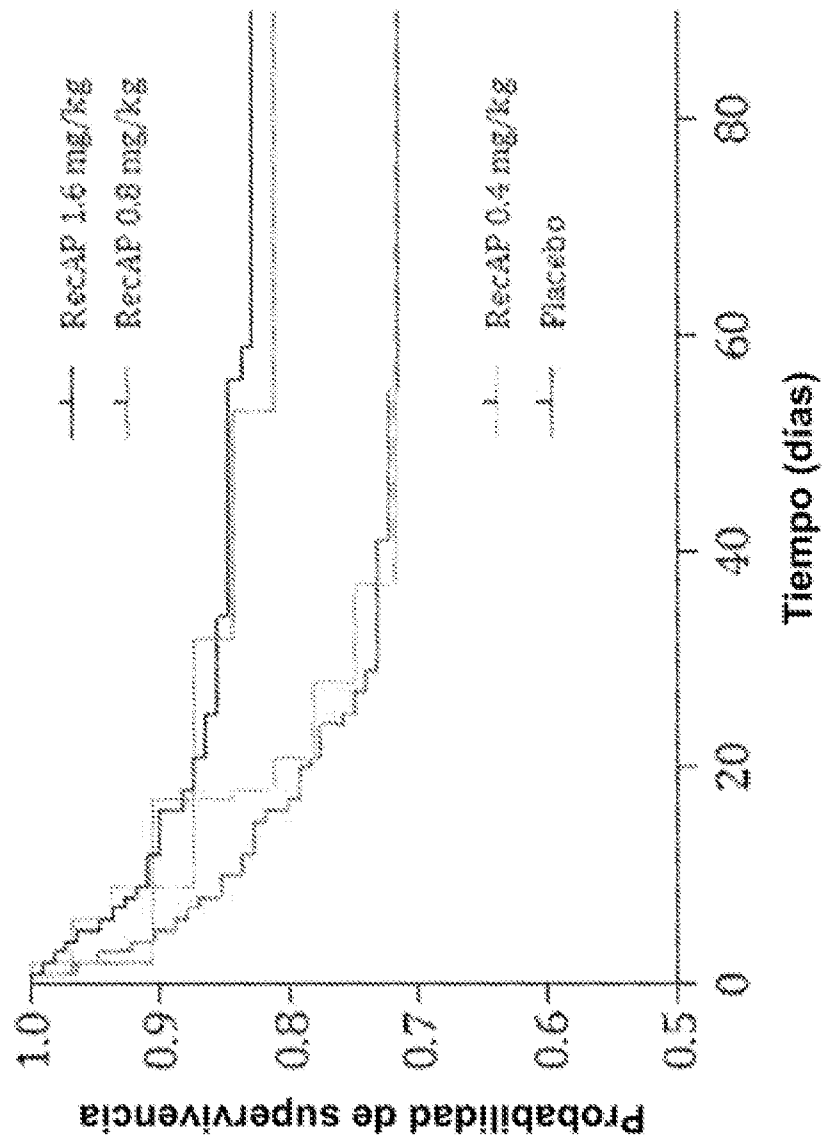


FIG. 11

Calidad de vida (QoL) medida mediante la puntuación EuroQoL5D (EQ5D) al alta de la ICU y el día 90

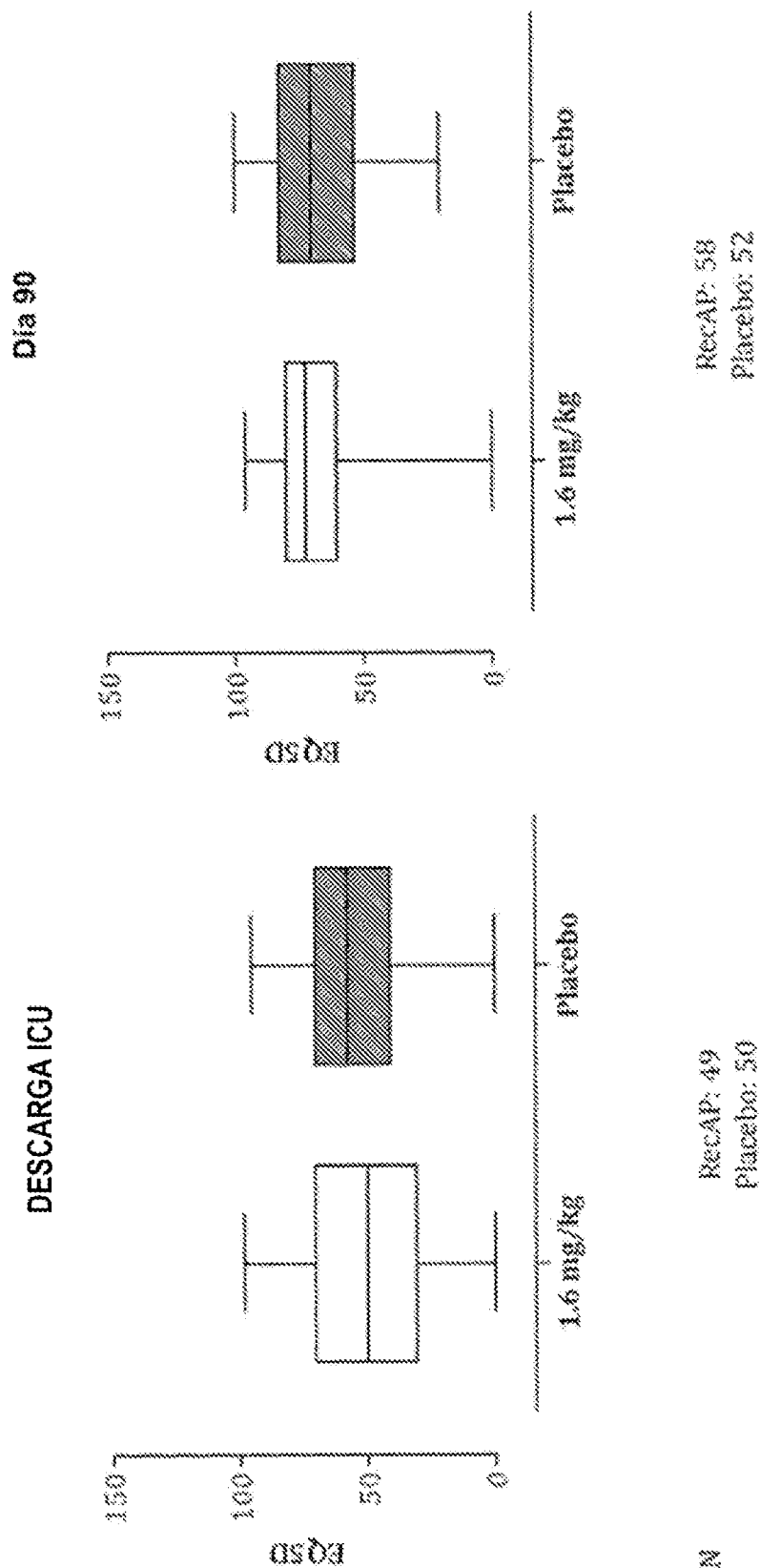


FIG. 13A

Parámetros pulmonares, representados como medianas [IQR]

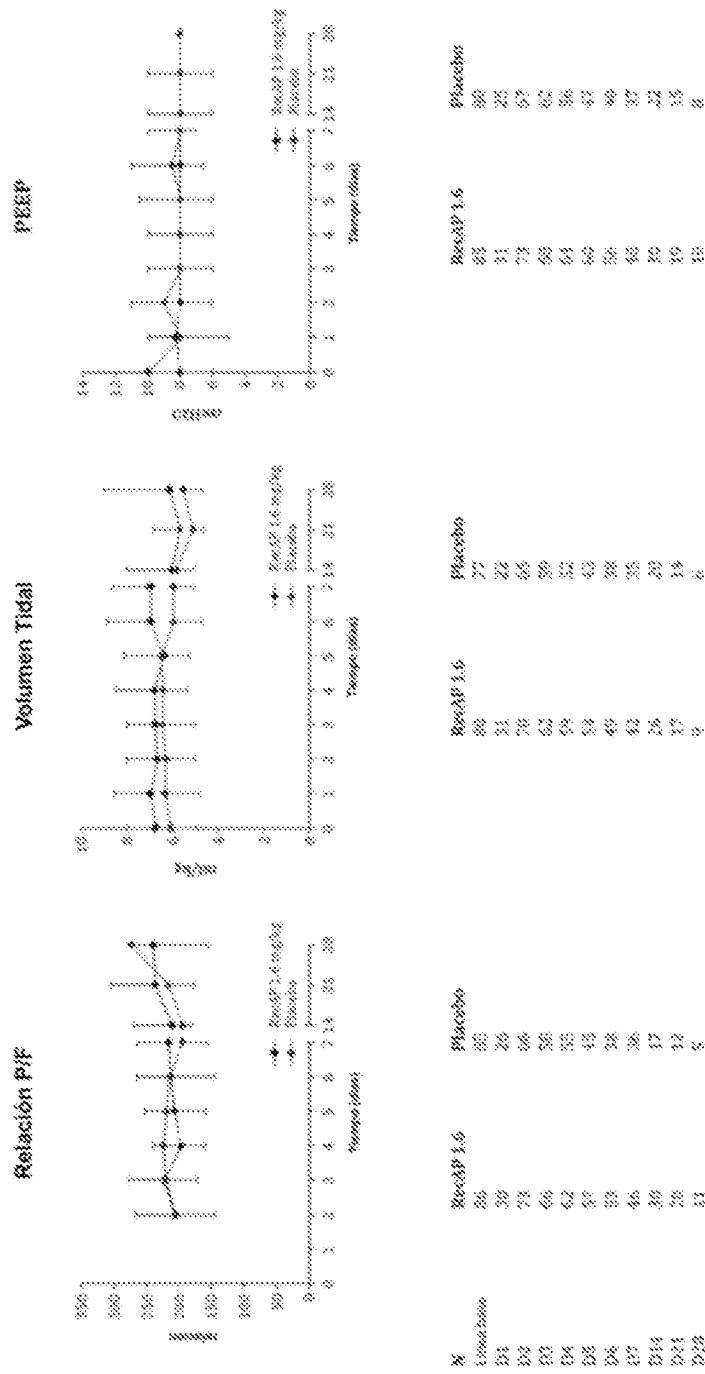


FIG. 13B

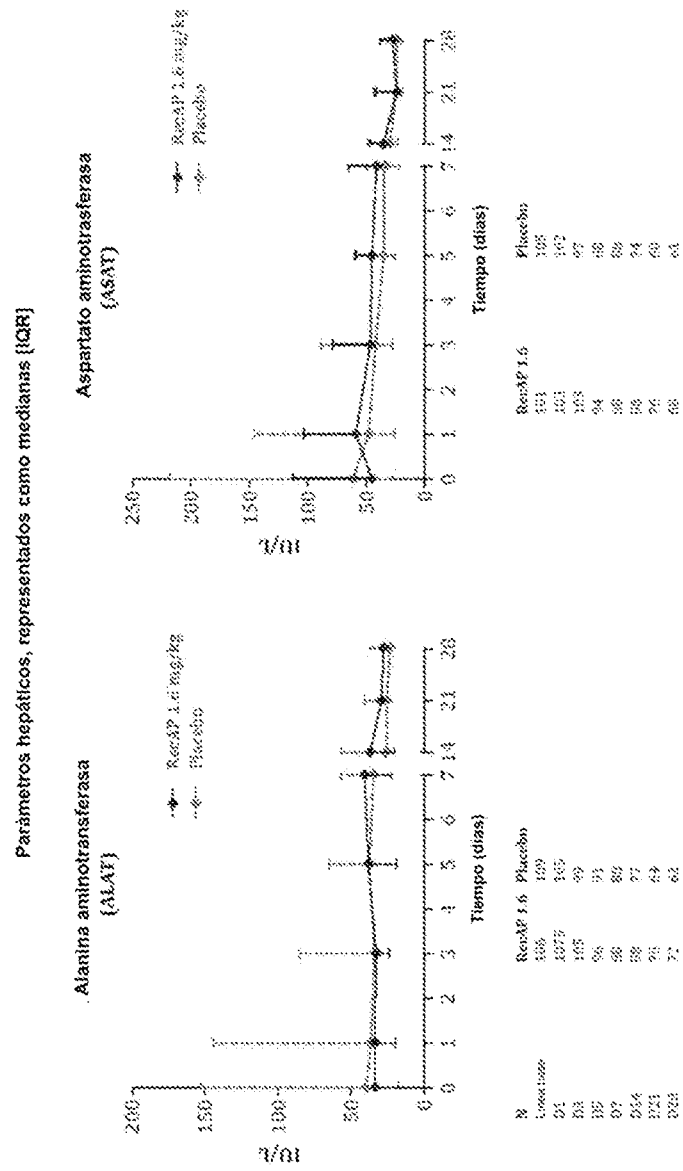


FIG. 13C

Parámetros hepáticos, representados como medianas [IQR]

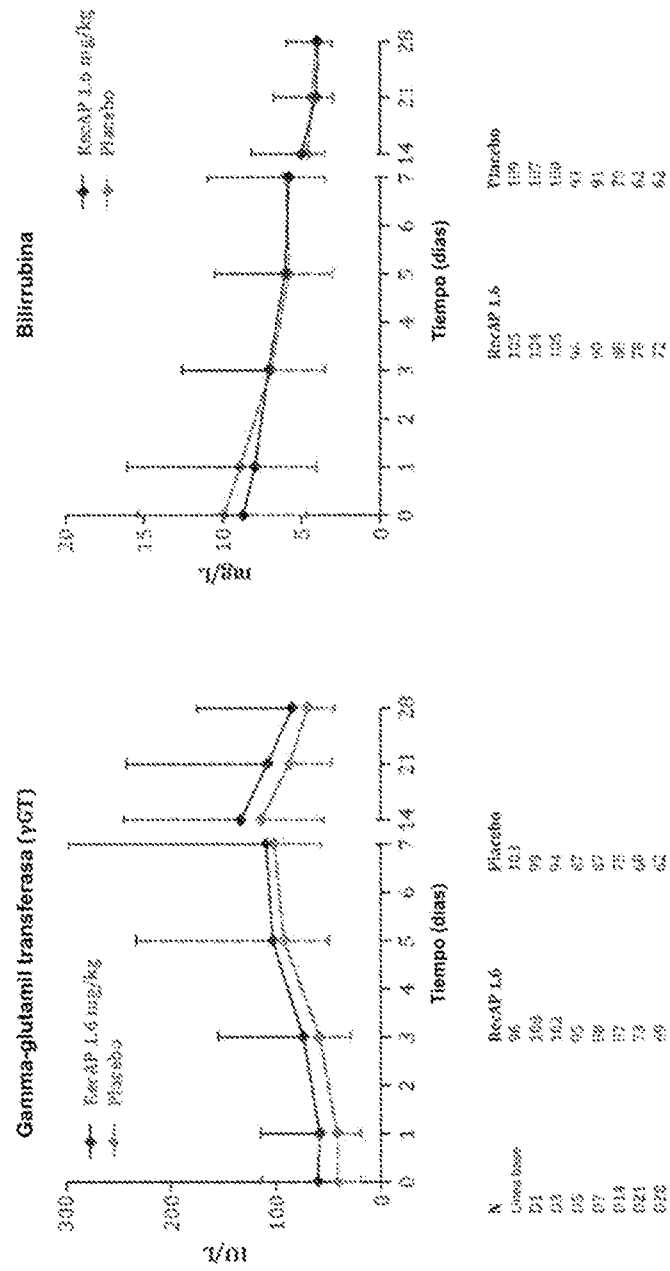


FIG. 13D

Parámetros hepáticos, representados como medianas [IQR]

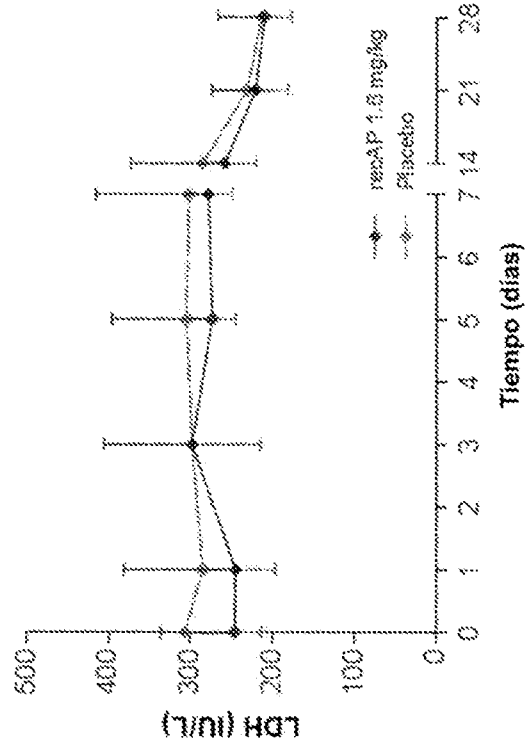


FIG. 13E

N	RetAP	Placebo
Linea base	95	97
D1	100	92
D3	97	87
D5	89	81
D7	82	84
D14	83	75
D21	72	59
D28	66	59

Parámetro	Comparación	HR	CL inferior	CL superior	Valor P
Grupo de tratamiento	recAP 1.6 mg/kg vs placebo	0.50	0.28	0.999	0.020
SOFA Resp	(SOFA Resp + 1) vs SOFA Resp	1.68	1.22	2.31	0.001
SOFA CNS	(SOFA CNS + 1) vs SOFA CNS	1.17	1.00	1.39	0.057
SOFA Cardío	(SOFA Cardío + 1) vs SOFA Cardío	1.52	1.01	2.28	0.044
SOFA Hígado	(SOFA Hígado+ 1) vs SOFA Hígado	1.09	0.79	1.47	0.636
SOFA Coagulación	(SOFA Coag + 1) vs SOFA Coag	1.37	1.03	1.81	0.030
SOFA Renal	(SOFA Renal + 1) vs SOFA Renal	1.15	0.88	1.51	0.306

CL indica límite de confianza y HR relación de riesgos

SOFA Resp: Sistema respiratorio
SOFA CNS: Sistema nervioso central
SOFA Cardío: Sistema cardiovascular
SOFA Hígado: Hígado
SOFA Coag: Coagulación
SOFA Renal: Renal

"SOFA Resp+1" indica el aumento de la proporción de riesgo asociado a un aumento del subgrupo SOFA Respiratorio de 1 punto

FIG. 14

Concentración de proteína C reactiva (PCR) (mg/L), representada como mediana [IQR]

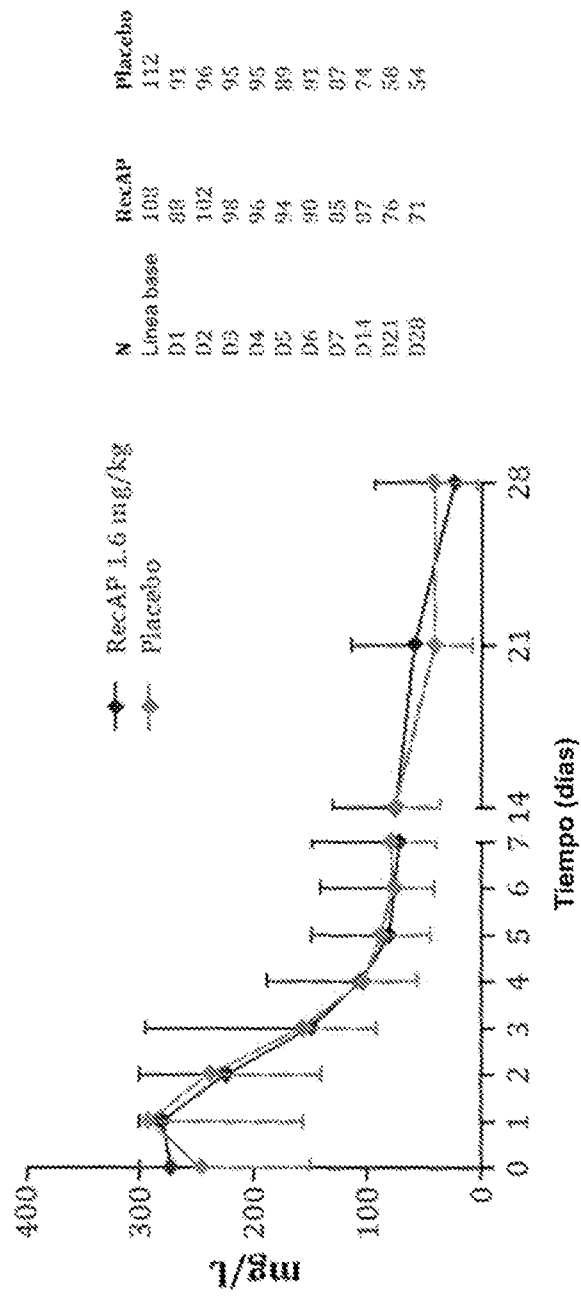


FIG. 15A

Concentraciones de interleucina 6 (IL-6) (pg/ml), representadas como medianas [IQR]

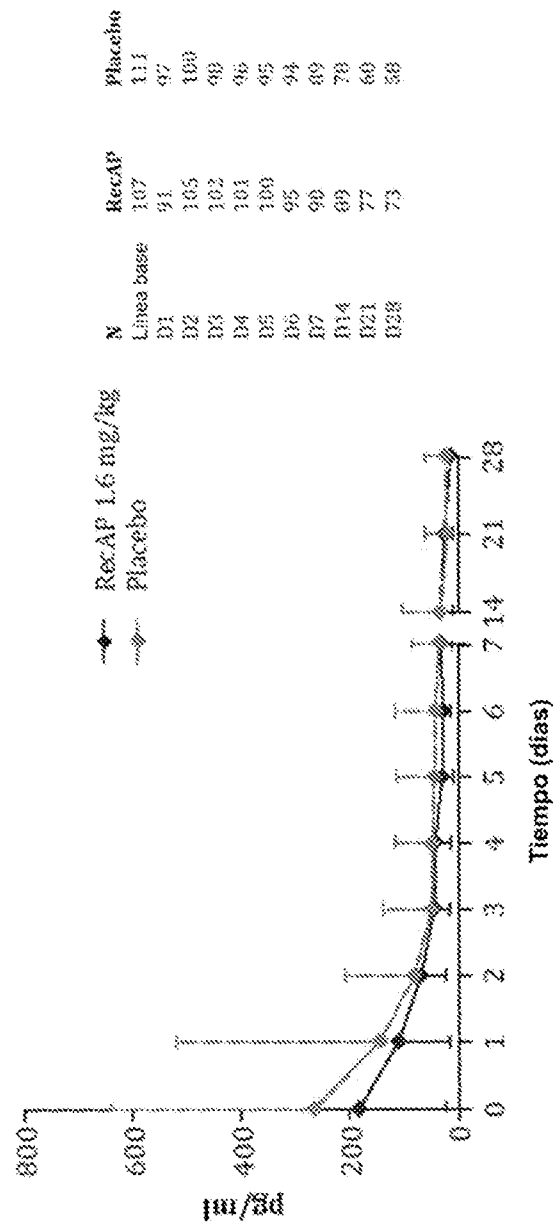


FIG. 15B

Concentraciones de interleucina 18 (IL-18) (pg/ml), representadas como medianas [IQR]

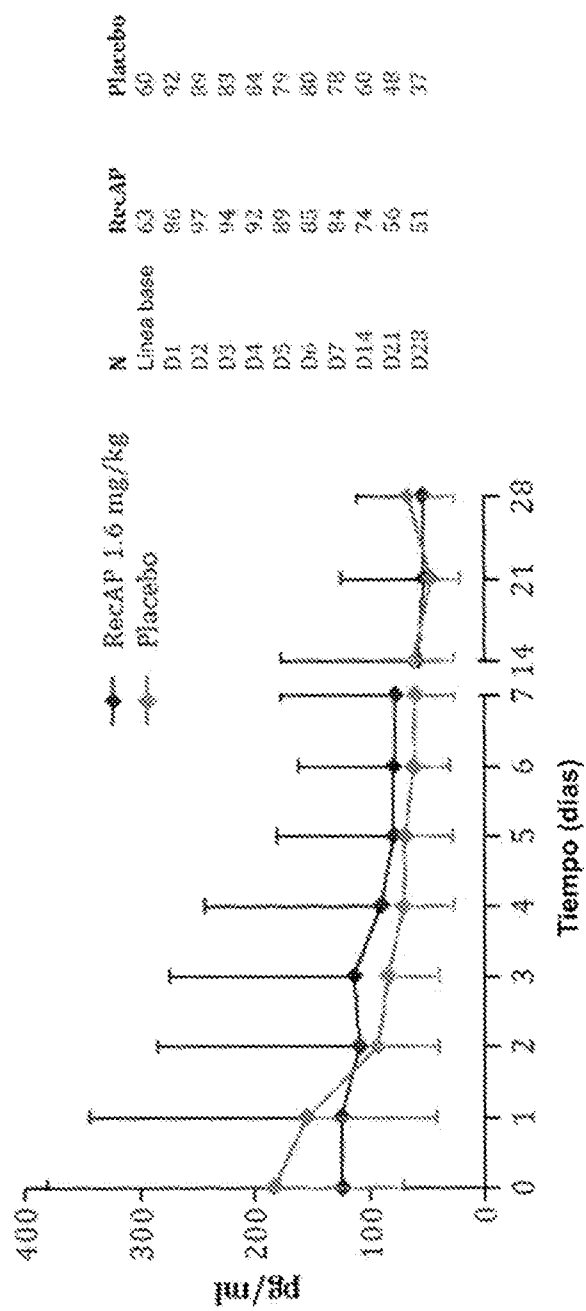


FIG. 15C

Concentraciones de proteína de unión a lipopolisacárido (LBP) ($\mu\text{g/ml}$), representadas como medianas [IQR]

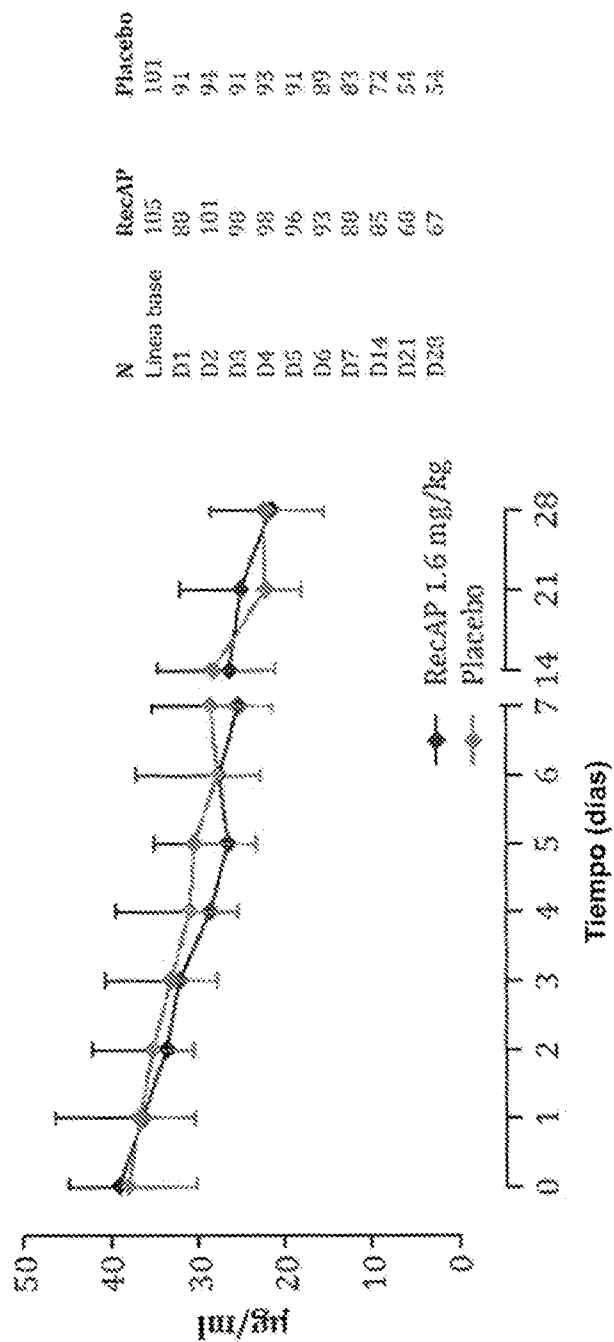


FIG. 15D

Concentraciones de la molécula 1 de lesión renal (KIM-1) (pg/ml), representadas como medianas [ICR]

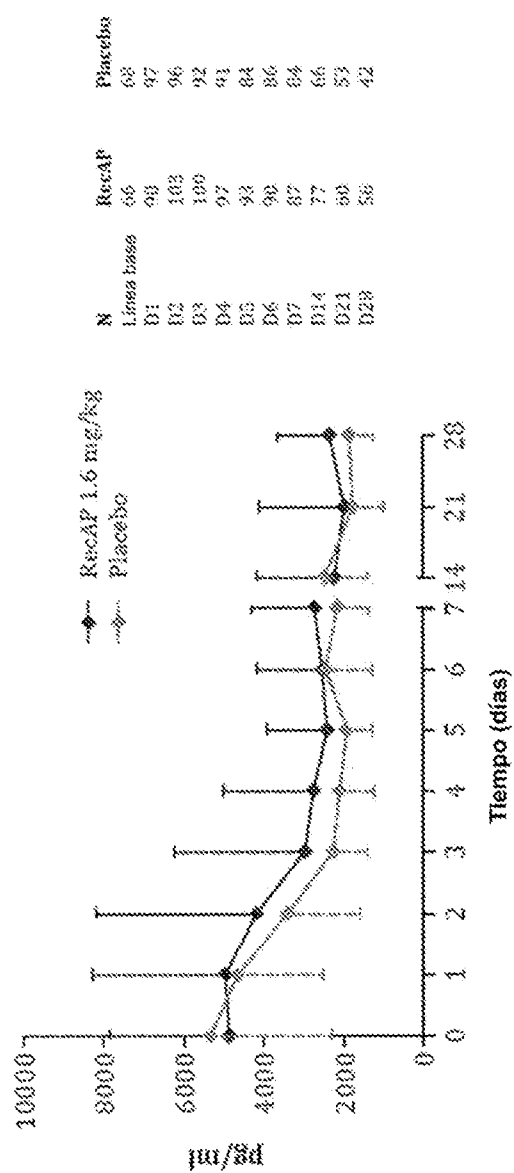


FIG. 15E

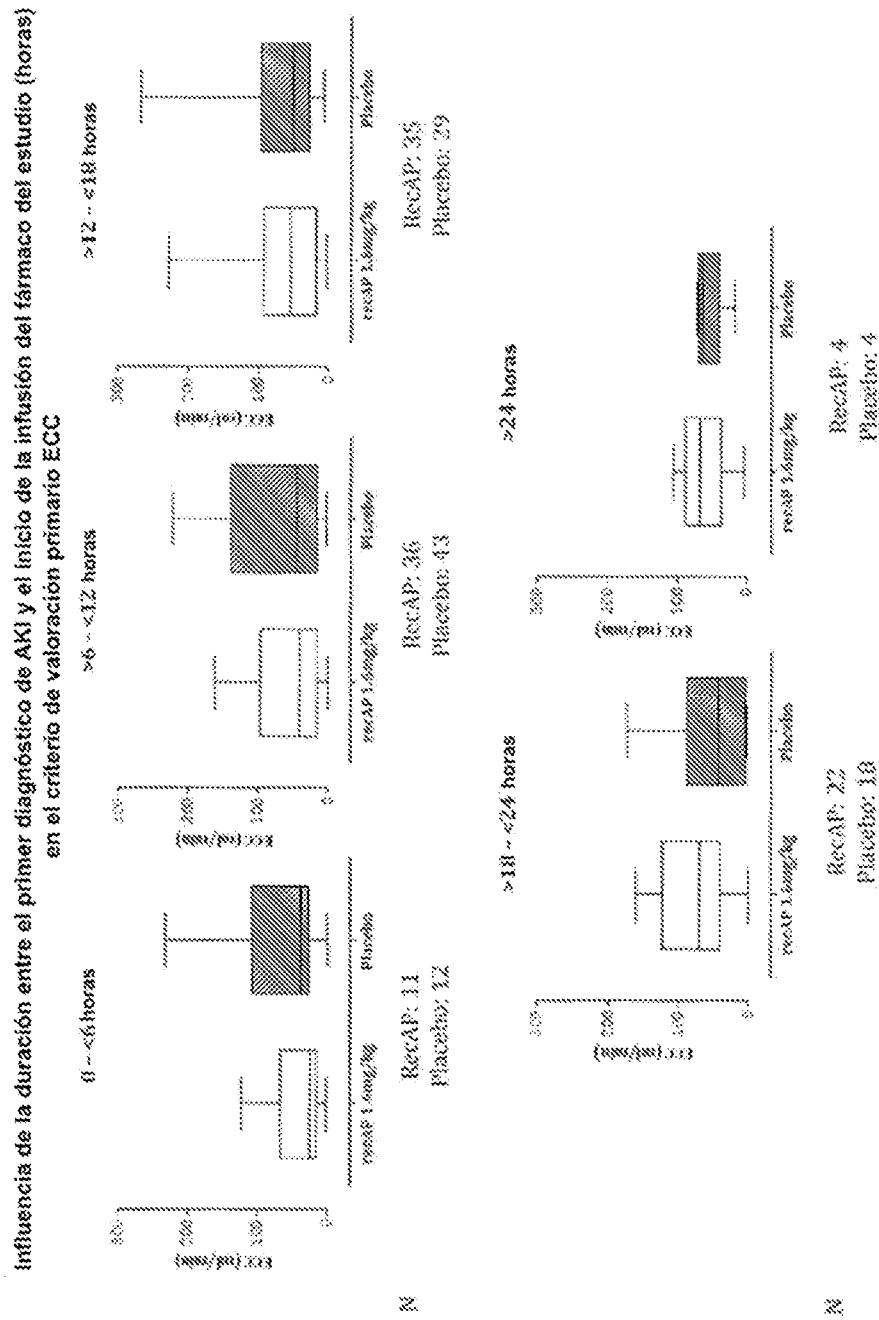


FIG. 15F

Influencia de la gravedad de línea base de la enfermedad según la puntuación APACHE II en el criterio de valoración primario ECC

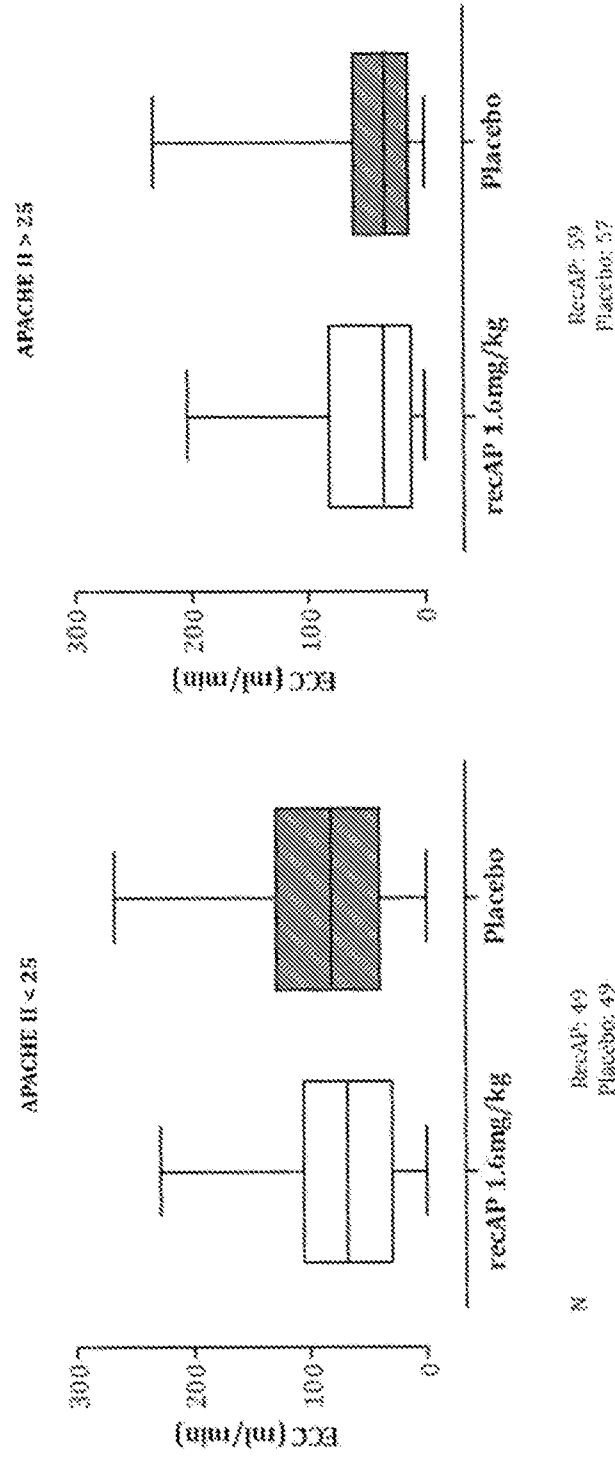


FIG. 15G

Influencia de la inflamación medida por las concentraciones de línea base de proteína C reactiva (PCR) (mg/L) en el criterio de valoración primario ECC

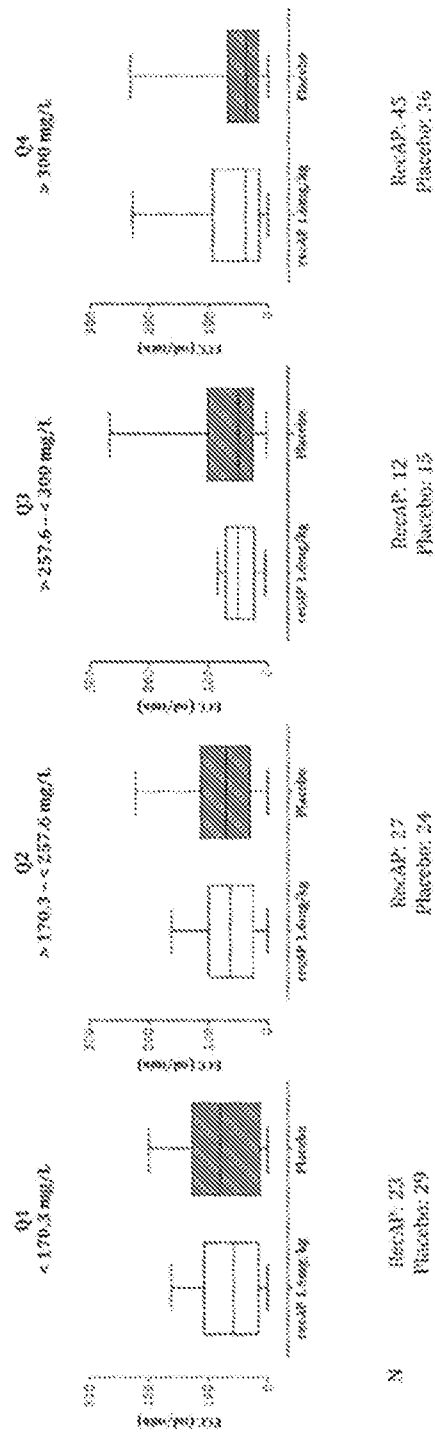


FIG. 15H

Influencia de la inflamación medida por las concentraciones de línea base de interleucina 6 (IL-6) (pg/ml) en el
criterio de valoración primario ECC

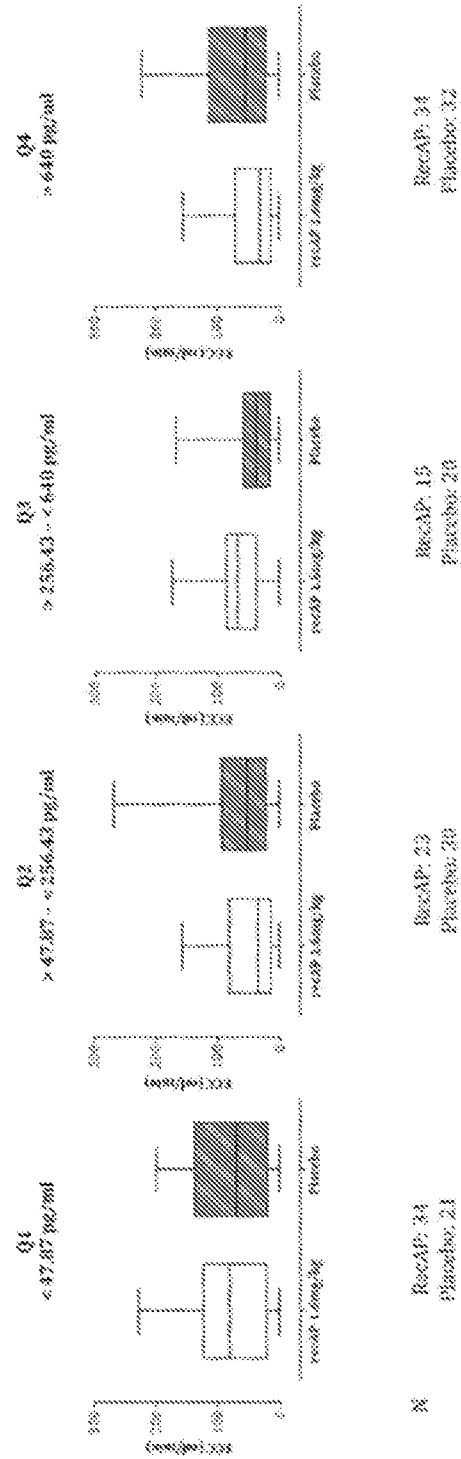


FIG. 15I

Influencia de la excreción fraccional de sodio (% de FeNa) al inicio del estudio sobre el criterio de valoración primario ECC

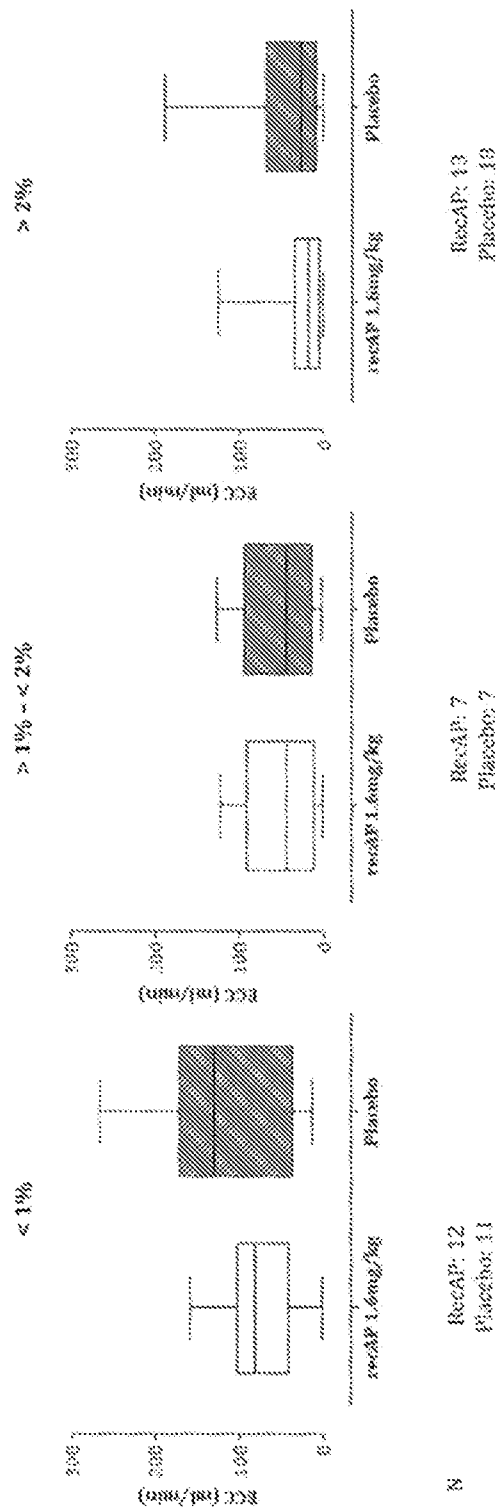


FIG. 15J

Influencia de las concentraciones de línea base de la molécula 1 de la lesión renal (KIM-1) (pg/ml) en el criterio de valoración primario ECC

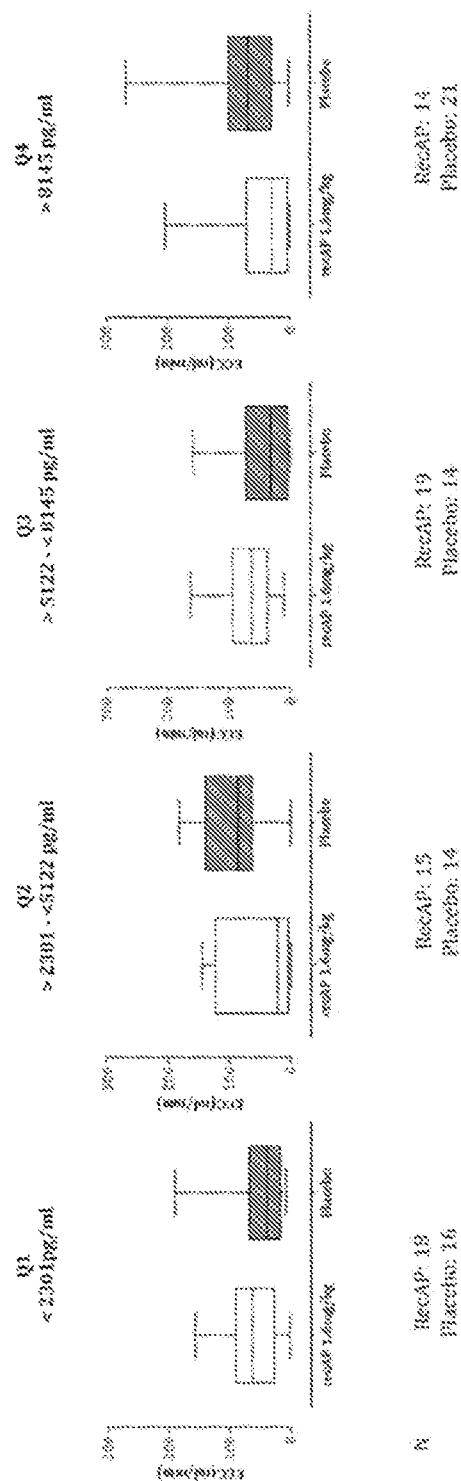


FIG. 15K

Diferencia de la función renal de línea base en el criterio de valoración primario ECC, representada como mediana [QOR].

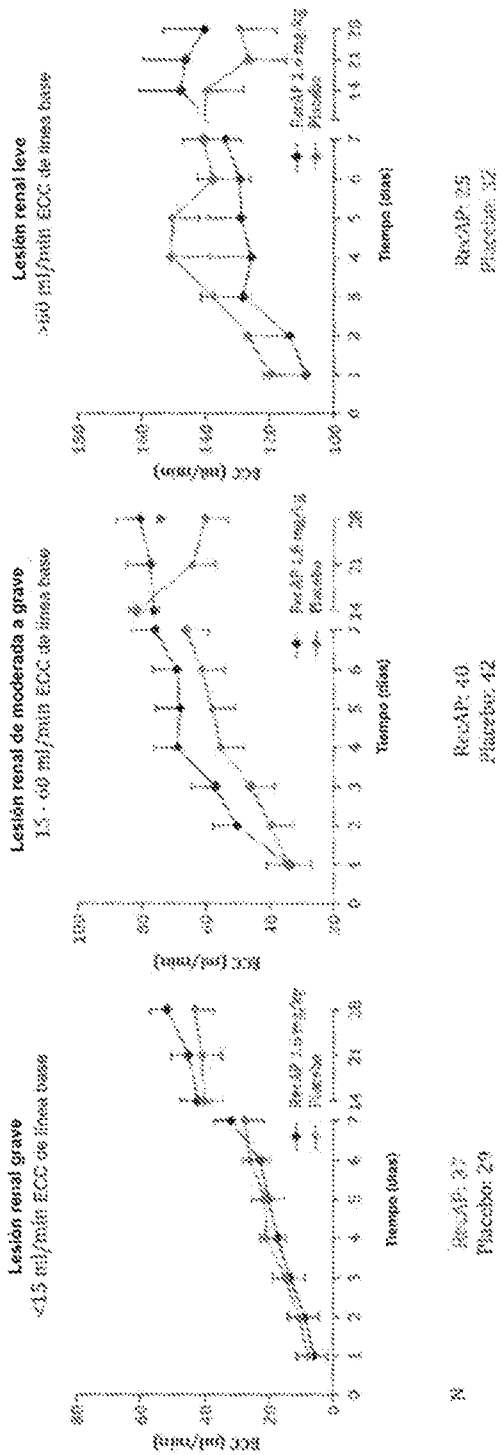


FIG. 15L

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS (GRAVES) EMERGENTES DEL TRATAMIENTO

Evento adverso	AEs emergentes del tratamiento					SAEs emergentes del tratamiento				
	realizP					realizP				
	Placebo	0.4 mg	0.8 mg	1.6 mg	3.2 mg	Placebo	0.4 mg	0.8 mg	1.6 mg	3.2 mg
	(N=112)	(N=36)	(N=35)	(N=109)	(N=112)	(N=112)	(N=36)	(N=35)	(N=109)	(N=112)
Número total de eventos	86	277	250	598	69	34	19	19	74	74
Número de pacientes con al menos un evento emergente del tratamiento	111 (99.1)	35 (97.2)	31 (88.6)	103 (94.5)	56 (50.0)	35 (97.2)	11 (31.4)	11 (31.4)	47 (43.1)	47 (43.1)
Trastornos gastrointestinales	49 (43.8)	17 (47.2)	16 (45.7)	63 (57.8)	6 (5.3)	3 (7.9)	2 (5.7)	2 (5.7)	22 (20.1)	22 (20.1)
Infecciones e infestaciones	47 (42.0)	16 (44.4)	16 (45.7)	60 (55.0)	18 (16.1)	5 (14.3)	3 (8.6)	3 (8.6)	18 (16.5)	18 (16.5)
Trastornos del metabolismo y la nutrición	41 (36.6)	15 (41.7)	13 (37.1)	49 (44.9)	2 (0.9)	0	0	0	0	0
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración	43 (38.4)	19 (52.8)	13 (37.1)	44 (40.4)	9 (8.0)	2 (5.7)	0	0	5 (4.6)	5 (4.6)
Trastornos cutáneos	44 (39.3)	11 (30.6)	12 (34.3)	45 (40.9)	11 (9.8)	0	0	0	9 (8.3)	9 (8.3)
Trastornos pediátricos	39 (34.8)	12 (33.3)	13 (37.1)	42 (38.5)	0	0	0	0	3 (2.8)	3 (2.8)
Trastornos respiratorios, broncos y mediastínicos	55 (49.1)	14 (38.9)	14 (40.0)	40 (36.7)	14 (12.5)	5 (14.3)	3 (8.6)	3 (8.6)	9 (8.3)	9 (8.3)
Trastornos vasculares	46 (40.9)	12 (33.3)	9 (25.7)	36 (33.0)	7 (6.3)	1 (2.9)	0	0	5 (4.6)	5 (4.6)
Investigaciones	30 (26.8)	8 (22.2)	10 (28.6)	30 (27.5)	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)
Trastornos cardíacos y ritmos	22 (19.6)	10 (27.8)	9 (25.7)	24 (22.0)	2 (1.8)	2 (5.7)	0	0	2 (1.8)	2 (1.8)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	17 (15.2)	7 (19.4)	5 (14.3)	22 (20.2)	0	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)
Trastornos del sistema nervioso	15 (13.4)	6 (16.7)	10 (28.6)	19 (17.4)	1 (0.9)	4 (11.4)	1 (2.9)	1 (2.9)	4 (3.7)	4 (3.7)
Trastornos renales y urinarios	42 (37.5)	6 (16.7)	2 (5.7)	16 (14.7)	2 (1.8)	1 (2.9)	0	0	2 (1.8)	2 (1.8)
Lesiones, infecciones y complicaciones de procedimientos	19 (17.0)	13 (36.1)	7 (20.0)	14 (12.8)	3 (2.7)	3 (7.9)	0	0	3 (2.8)	3 (2.8)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	14 (12.5)	5 (13.9)	1 (2.9)	13 (11.9)	1 (0.9)	0	0	0	0	0
Trastornos hepatobilarios	9 (8.1)	1 (2.8)	1 (2.9)	9 (8.3)	0	0	0	0	0	0
Trastornos endocrinos	4 (3.6)	1 (2.8)	1 (2.9)	3 (2.8)	0	0	0	0	0	0
Trastornos oculares	2 (1.8)	5 (13.9)	1 (2.9)	3 (2.8)	0	0	0	0	0	0
Trastornos del ciclo y del sistema	3 (2.7)	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0
Neoplasia benigna, maligna y no especificada (quiste incl y papilo)	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0	0

Datos presentados como n (%).

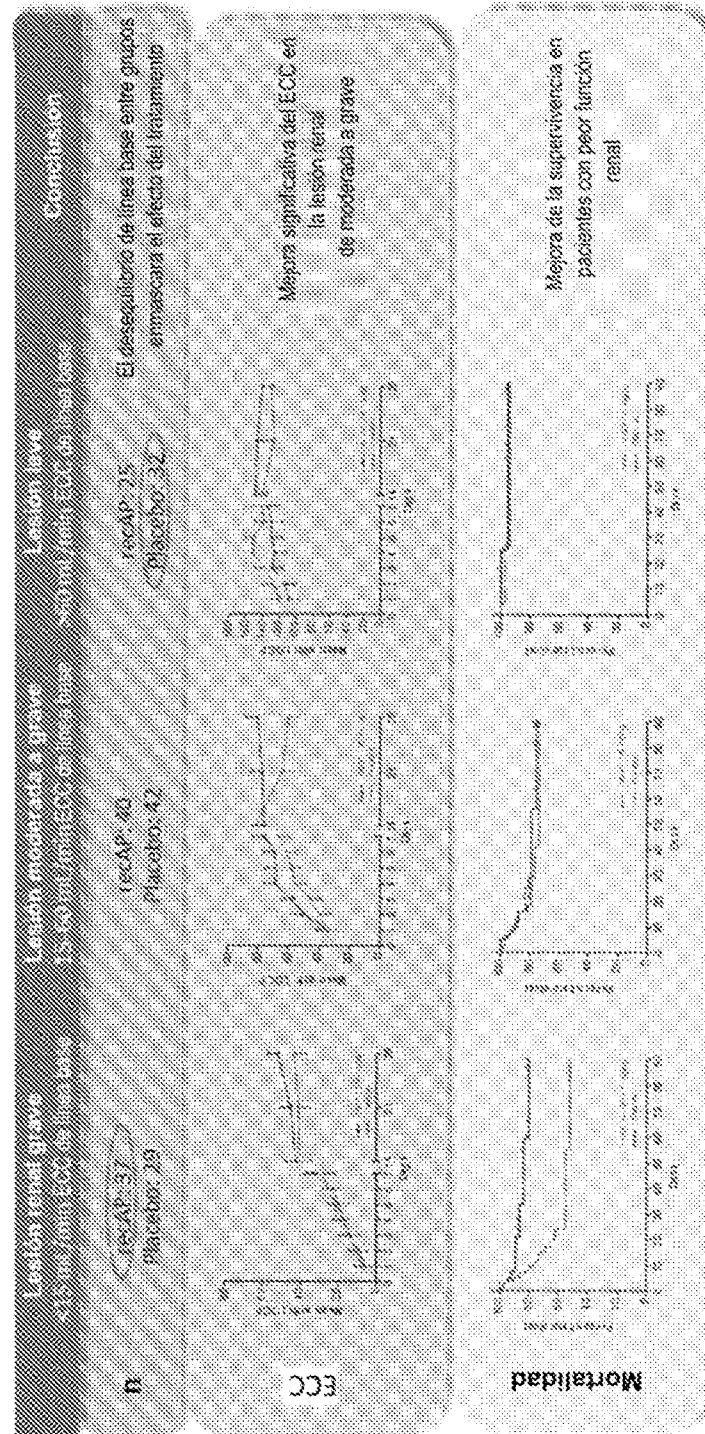
AE indica evento adverso. SAE denota evento adverso grave.

Los eventos adversos (graves) emergentes del tratamiento se clasificaron de acuerdo con el MedDRA Dictionary for Regulatory Activities. Los pacientes se cuentan una vez por cada categoría de acontecimiento, aunque tuvieron múltiples acontecimientos en esa categoría. No hubo diferencias significativas de p<0.05 entre los grupos en el porcentaje de pacientes con acontecimientos adversos (graves) relacionados con el tratamiento.

FIG. 16

STOP-AKI

Análisis de subgrupos sobre ECC de línea base
Línea base* influye significativamente en el AUC₁₋₇ y la mortalidad



* ECC de línea base se define como el promedio entre la línea base y D1ECC

FIG. 17

El modelo de Cox con ECC es muy significativo
El modelo de Cox con ECC es muy significativo

Tabla:

		Variable dependiente	
		OS	
		(1)	(2)
MediaBase	ECC	-0.032*** (0.007)	
CKD	Grave-Leve		-0.751*** (0.274)
CKD	Normal		-2.435*** (0.602)
Observaciones		258	263
R ²		0.144	0.109
Probabilidad logarítmica		-298.524	-303.956
Prueba LR		41.786*** (df = 1)	30.941*** (df = 3)
Prueba de puntuación (Logrank)		18.734*** (df = 1)	27.901*** (df = 2)

Nota:

*p<0.1; **p<0.05; ***p<0.01

FIG. 18

Impacto de la ECC en la HR de acuerdo con el modelo de Cox Por defecto lineal en la escala de riesgo

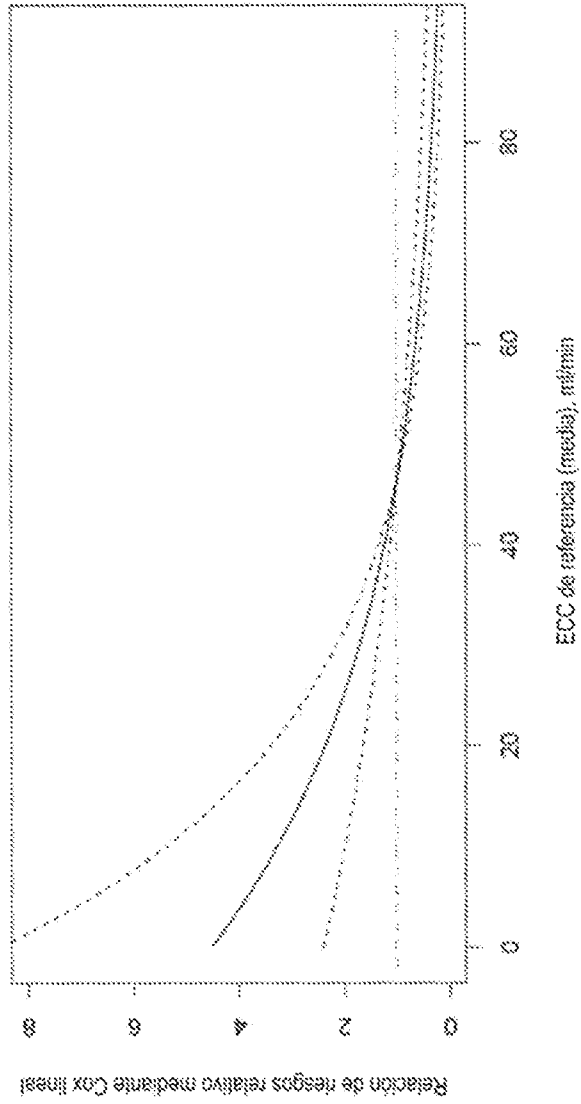


FIG. 19

Predicciones de HR de Cox para medianas y puntos de corte de grupos con CKD

CKD	mediana	n	HR	seHR
Insuficiencia renal	5.46	87	3.79	28.6
Grave-Leve	31.2	109	1.64	10.6
Normal	97.3	72	0.192	35.3
critBajo	15.0		2.78	21.9
critAlto	60.0		0.646	9.37

FIG. 20

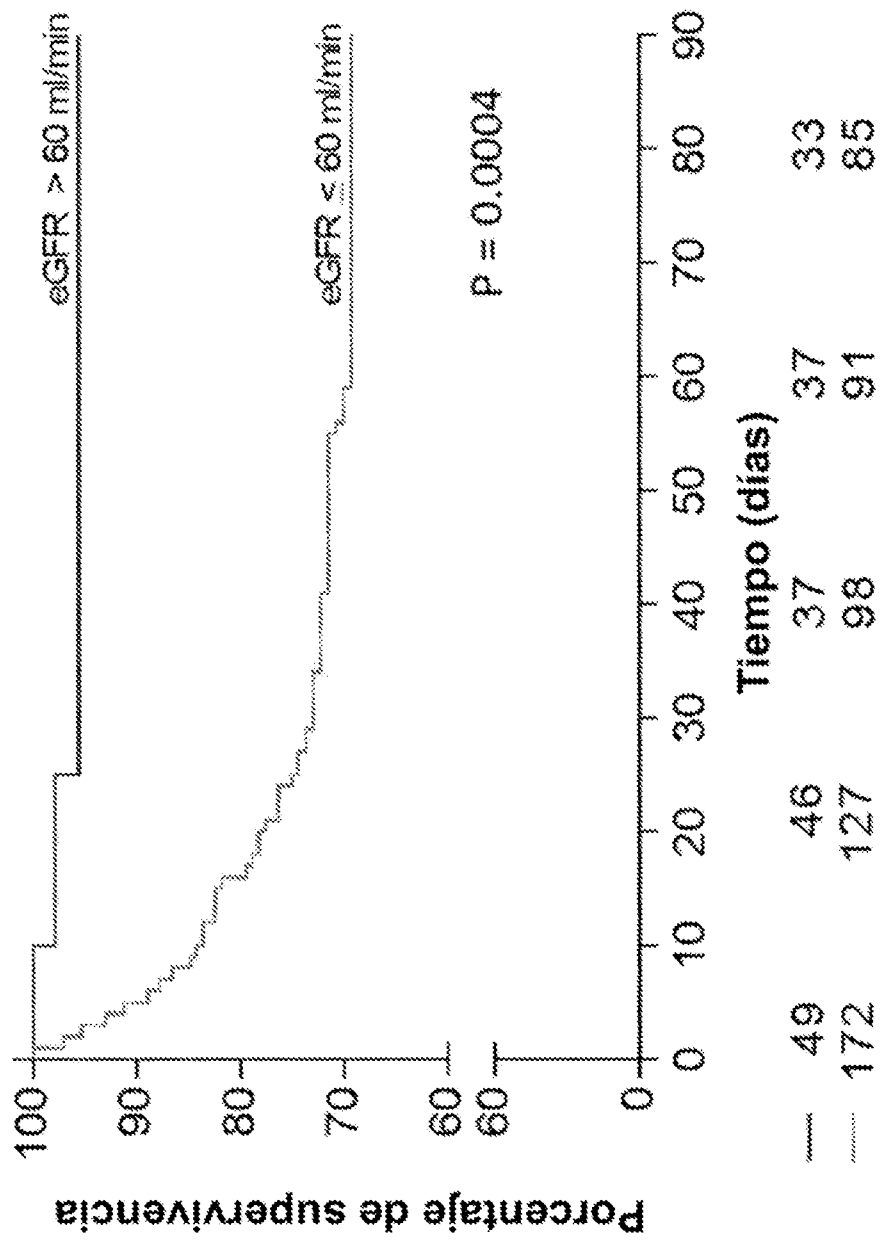


FIG. 21

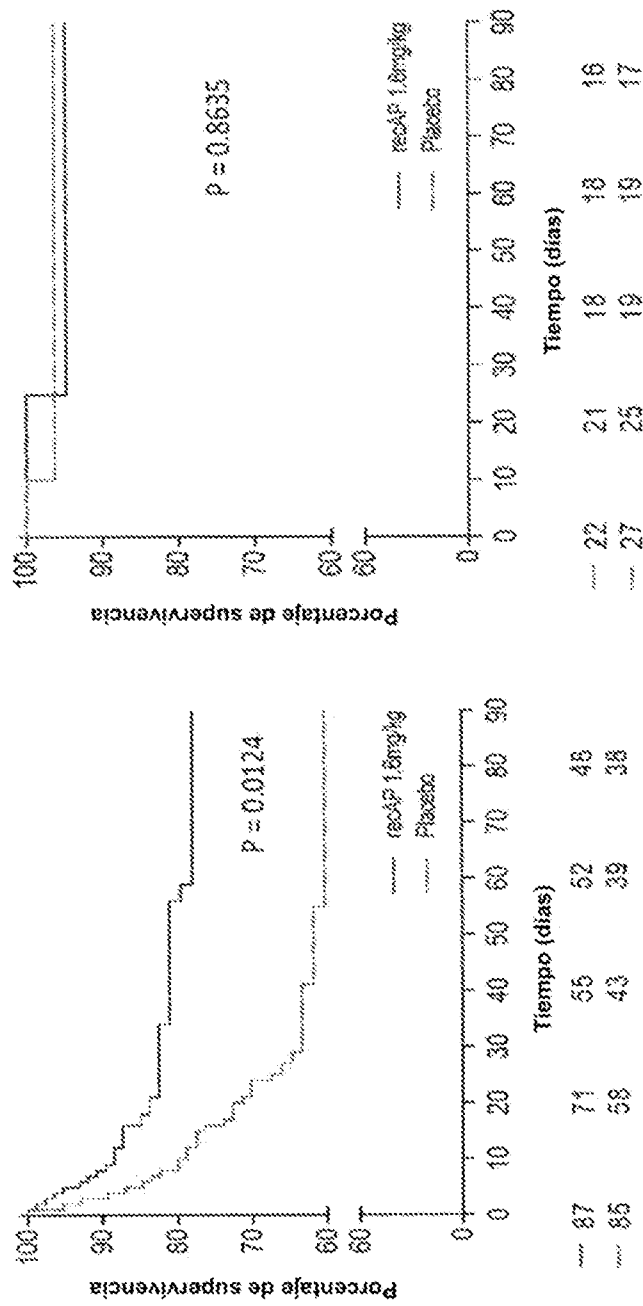


FIG. 22