



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 331 653**

51 Int. Cl.:
A61K 38/48 (2006.01)
A61P 7/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05756838 .8**
96 Fecha de presentación : **21.06.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1761274**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.03.2007**

54 Título: **Factor VIIa o equivalentes de Factor VIIa para prevenir o atenuar el crecimiento hemorrágico, y/o la generación de edema después de una hemorragia intracerebral (ICH).**

30 Prioridad: **21.06.2004 DK 2004 00972**
23.06.2004 DK 2004 00981

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
12.01.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
12.01.2010

73 Titular/es: **Novo Nordisk Health Care AG.**
Andreasstrasse 15
8050 Zürich, CH

72 Inventor/es: **Brun, Nikolai Constantin;**
Erhardtson, Elisabeth y
Skolnick, Brett E.

74 Agente: **Tomás Gil, Tesifonte Enrique**

ES 2 331 653 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

Factor VIIa o equivalentes de Factor VIIa para prevenir o atenuar el crecimiento hemorrágico, y/o la generación de edema después de una hemorragia intracerebral (ICH).

Campo de la invención

La invención se refiere a la producción de un medicamento para prevenir o minimizar la gravedad de complicaciones en pacientes de ICH.

Antecedentes de la invención

Hemostasis es un proceso fisiológico complejo que en última instancia resulta en el cese del sangrado. Esto depende de la función apropiada de tres componentes principales: vasos sanguíneos (especialmente el revestimiento endotelial), factores de coagulación, y plaquetas. Una vez formado un tapón hemostático, la activación oportuna del sistema fibrinolítico es igualmente importante para prevenir la activación hemostática innecesaria adicional. Cualquier malfuncionamiento de este sistema (debido a un número reducido, o disfunción molecular, de los componentes hemostáticos o activación aumentada de los componentes fibrinolíticos) pueden llevar al sangrado clínico tal como, p. ej., diátesis hemorrágica de gravedad variable.

En la mayoría de las situaciones fisiológicas, la hemostasis es desencadenada por la interacción del factor de coagulación VII activado (FVIIa) circulante con el factor tisular (TF) después de la exposición de TF en el lugar de una herida. FVIIa endógeno se vuelve proteolíticamente activo sólo después de formar un complejo con TF. Normalmente, TF es expresado en las capas profundas de la pared del vaso y es expuesto después de la herida. Esto asegura una activación altamente localizada de coagulación e impide la coagulación diseminada. TF también parece existir en una forma no activa denominada TF encriptado. La regulación de encriptado contra TF activo sigue siendo desconocida.

La hemorragia intracerebral (ICH) es una condición neurológica que ocurre espontánea y resulta en sangre acumulándose en el tejido cerebral intraparenquimal. Los resultados de una ICH han sido demostrados para suponer morbilidad y mortalidad significantes. En los últimos años se ha mostrado que ICH aumenta en volumen en las horas siguientes al traumatismo inicial. Esto ocurre en aproximadamente el 38% de los pacientes que sufren de ICH. La razón para el aumento no está clara, pero está considerada que es bien a través de una filtración continua del hematoma original o a través de un proceso complejo de resangrados.

Días después del traumatismo inicial una zona de edema puede ser identificada en escáneres TC ... rodeando la sangre en el hematoma. El mecanismo para la generación del edema está también mal entendido pero puede ser debido a una combinación de una reacción inflamatoria en el tejido que rodea el coágulo al igual que un efecto de masa directo del coágulo que ejerce presión en el tejido cerebral circundante. El impacto del edema aislado puede ser significativo pero no evaluado en el contexto de una hemorragia significativa pero puede tener efectos en el volumen del tejido cerebral comprometido después de una ICH que ha sido estimada para ser hasta 3 veces el volumen real del hematoma. La importancia del volumen de tejido global efectuado representará uno de los predictores más fuertes de resultados después de ICH. Por tanto hay un interés clínico en reducir cualquier expansión de hemorragia y en reducir y/o minimizar el volumen de lesión total (sangre y edema resultante).

Así, hay una necesidad en la técnica para composiciones mejoradas para el tratamiento agudo de ICH, al igual que para la prevención y atenuación de complicaciones posteriores que se originan de ICH y de modalidades convencionales que se utilizan para tratar pacientes con ICH.

Resumen de la invención

La invención proporciona el uso de un primer agente de coagulación comprendiendo factor VIIa, o un factor VIIa equivalente, para la producción de un medicamento para la prevención o atenuación de una o más complicaciones de hemorragia intracerebral (ICH) en un paciente, donde dicho paciente no ha sido diagnosticado con un trastorno de sangrado congénito y no ha sido tratado previamente con terapias de anticoagulación.

En un aspecto, dicho paciente ha experimentado ICH espontánea o traumática.

En un segundo aspecto, la cantidad administrada de factor VIIa o factor VIIa equivalente comprende al menos aproximadamente 40 $\mu\text{g/kg}$, tal como al menos aproximadamente 80 $\mu\text{g/kg}$, tal como al menos aproximadamente 120 $\mu\text{g/kg}$.

En un tercer aspecto, el factor VIIa o factor VIIa equivalente es administrado dentro de aproximadamente 24 horas de la incidencia del ICH.

En un cuarto aspecto, el factor VIIa o factor VIIa equivalente es administrado dentro de aproximadamente 4 horas de la incidencia del ICH.

En un quinto aspecto, el medicamento además comprende un segundo agente de coagulación; donde las cantidades de dicho primero y segundo agentes de coagulación juntos son eficaces en dicha prevención o atenuación de ICH. Este segundo agente de coagulación puede ser un factor de coagulación, seleccionado, por ejemplo, de cualquiera del grupo que consiste en factor VIII, factor IX, factor V, factor XI, factor XIII, un factor VII o factor VIIa. El segundo agente de coagulación puede también ser un agente antifibrinolítico, seleccionado del grupo que consiste en PAI-1, apterinina, ácido ϵ -aminocaproico, ácido tranexámico y combinaciones de cualquiera de los precedentes.

En otro aspecto, dicho efecto de prevención o atenuación resulta en la reducción en uno o varios días que un paciente de ICH es hospitalizado después de ICH y una reducción en el riesgo de muerte en un paciente de ICH.

En otro aspecto, la invención proporciona, el uso de factor VIIa o un factor VIIa equivalente para la producción de un medicamento para reducir el número de días de hospitalización de un paciente de ICH, incluso días en la unidad de cuidados intensivos (UCI), confinamiento en cama, y/o calidad de vida según está medido por la calidad europea de calidad de vida (EuroQOL), o instrumentos similares, en el periodo desde el inicio del tratamiento (SOT) hasta el día 90, preferiblemente día 15 después del inicio del tratamiento o para reducir el riesgo de muerte en un paciente de ICH. En una forma de realización, (i) una cantidad de 40, 80 o 160 $\mu\text{g/kg}$ de factor VIIa o factor VIIa equivalente es administrada al paciente al principio del tratamiento como un bolo lento único.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona composiciones que pueden ser usadas ventajosamente para prevenir o atenuar el crecimiento de la hemorragia, y/o generación de edema después de ICH, que el paciente puede experimentar después de su herida y/o como resultado de intervenciones médicas que pueden ser usadas para tratar sus heridas. Los métodos son realizados administrando, a un paciente de ICH, un factor VIIa o un factor VIIa, equivalente en cierto modo que es eficaz para prevenir o atenuar el crecimiento de hemorragia, formación de edema al igual que una o más complicaciones relacionadas con ICH. Una manera eficaz para prevenir o atenuar el crecimiento de hemorragia, formación de edema y las complicaciones posteriores pueden comprender administrar una cantidad predeterminada de factor VIIa o un factor VIIa equivalente, y/o utilizar un régimen de dosificación particular, formulación, modo de administración, combinación con otros tratamientos, y similares. La eficacia de los métodos de la invención en la reducción del crecimiento de hemorragia, formación de edemas o en prevenir complicaciones de ICH pueden ser evaluadas usando uno o más métodos de imaginología convencionales (p. ej., escáner TC, MRI) o usando parámetros que evalúan complicaciones (véase abajo). Complicaciones que pueden ser evitadas por el uso según la presente invención, o cuya gravedad puede ser atenuada, incluyen, sin limitación, crecimiento de hemorragia, generación de edema, y calidad de vida reducida inclusive muerte provocada por uno o más de estos síndromes.

Selección de pacientes

Pacientes que pueden beneficiarse del uso según la presente invención incluyen, sin limitación, pacientes que han sufrido de ICH espontánea o traumática. ICH espontánea incluye pacientes que sufren un sangrado intracerebral normalmente asociado a la incidencia de edad avanzada, hipertensión, o deposición de amiloide en la vasculatura cerebral. ICH normalmente resultada de la rotura de un único vaso que provoca daño extensivo al tejido cerebral circundante contiguo al vaso dañado. ICH traumático puede estar asociado a accidentes que resultan de p. ej. accidentes de automóvil o caída desde una altura. La resultante contusión en la cabeza puede llevar a la rotura de uno o más vasos intracerebrales o extracerebrales (pero intracraneales). Muchos sangrados intracraneales (pero extracerebrales) son evacuados quirúrgicamente ya en la fase aguda, mientras que las lesiones intracerebrales más frecuentemente son inaccesibles para evacuación directa puesto que la evacuación misma causa daños significantes al tejido cerebral.

Sangrado se refiere a extravasación de sangre de cualquier componente del sistema circulatorio y comprende cualquier sangrado (incluyendo sangrado, sin limitación, excesivo, descontrolado, es decir, hemorrágico) en relación con ICH. En una serie de formas de realización, el desangrado es provocado por ICH espontáneo; en otras es provocado por ICH traumático.

El uso según la presente invención puede ser aplicado ventajosamente a cualquier paciente que haya sufrido ICH espontáneo o traumático que, si se deja sin tratar, resultaría en un crecimiento significativo de la hemorragia y en edema y/o complicaciones asociadas.

Pacientes tratados según la invención no padecen un trastorno de sangrado congénito.

Factor VIIa y equivalentes de Factor VIIa

En la práctica de la presente invención, cualquier factor VIIa o equivalente puede ser usado que es eficaz en la prevención de complicaciones administradas a un paciente de ICH. En algunas formas de realización, el factor VIIa es el factor VIIa humano, como se describe, p. ej., en patente U.S. n°. 4,784,950 (factor VII tipo salvaje). El término "Factor VII" se destina a comprender polipéptidos del factor VII en su forma (zimógena) no dividida, al igual que aquellos que han sido proteolíticamente procesados para producir sus formas bioactivas respectivas, que pueden ser designados Factor VIIa. Normalmente, el factor VII es dividido entre los residuos 152 y 153 para producir el factor VIIa.

Equivalentes del factor VIIa incluyen, sin limitación, polipéptidos del factor VII que han sido modificados químicamente con respecto al factor VIIa humano y/o contienen una o más alteraciones de la secuencia de aminoácidos con respecto al factor VIIa humano. Tales equivalentes pueden mostrar propiedades diferentes con respecto al factor VIIa humano, incluyendo estabilidad, unión de fosfolípidos, actividad específica alterada, y similares.

5

En una serie de formas de realización, un factor VIIa equivalente incluye polipéptidos que presentan al menos aproximadamente 10%, preferiblemente al menos aproximadamente 30%, más preferiblemente al menos aproximadamente 50%, y de la forma más preferible al menos aproximadamente 70%, de la actividad biológica específica del factor VIIa humano. Para objetivos de la invención, actividad biológica de factor VIIa puede ser cuantificada midiendo la capacidad de una preparación para promover coagulación sanguínea usando un plasma deficitario de factor VII y tromboplastina, como se describe, p. ej., en la patente U.S. n.º. 5,997,864. En este ensayo, la actividad biológica es expresada como la reducción en tiempo de coagulación con respecto a una muestra de control y es convertida en “unidades de Factor VII” por comparación con un suero humano agrupado estándar que contiene 1 unidad/ml de actividad de factor VII. De forma alternativa, la actividad biológica de factor VIIa puede ser cuantificada por (i) medición de la capacidad de factor VIIa o un equivalente de factor VIIa para la producción de Factor Xa en un sistema comprendiendo TF introducido en una membrana lipídica y de factor X (Persson *et al.*, J. Biol. Chem. 272:19919- 19924, 1997); (ii) medición de hidrólisis de factor X en un sistema acuoso, (véase ejemplo 5 abajo); (iii) medición de la unión física de factor VIIa o un factor VIIa equivalente a TF usando un instrumento basado en resonancia de plasmón de superficie (Persson, FEBS Letts. 413:359-363, 1997) y (iv) midiendo la hidrólisis de un subestado sintético por factor VIIa y/o un factor VIIa equivalente.

Ejemplos de factor VII equivalentes incluyen, sin limitación, factor VII de tipo salvaje, L305V-FVII, L305V/M306D/D309S-FVII, L305I-FVII, L305T-FVII, F374P-FVII, VI58T/M298Q-FVII, VI58D/E296V/M298Q-FVII, K337A-FVII, M298Q-FVII, VI58D/M298Q-FVII, L305V/K337A-FVII, VI58D/E296V/M298Q/L305V-FVII, V158D/E296V/M298Q/K337A-FVII, V158D/E296V/M298Q/L305V/K337A-FVII, K157A-FVII, E296V-FVII, E296V/M298Q-FVII, V158D/E296V-FVII, VI58D/M298K-FVII, y S336G-FVII, L305V/K337A-FVII, L305VN158D-FVII, L305V/E296V-FVII, L305V/M298Q-FVII, L305VN158T-FVII, L305V/K337AN158T-FVII, L305V/K337A/M298Q-FVII, L305V/K337A/EZ96V-FVII, L305V/K337AN158D-FVII, L305VN158D/M298Q-FVII, L305VN158D/E296V-FVII, L305VN158T/M298Q-FVII, L305VN158T/E296V-FVII, L305V/EZ96V/M298Q-FVII, L305VN158D/E296V/M298Q-FVII, L305VN158T/E296V/M298Q-FVII, L305VN158T/K337A/M298Q-FVII, L305VN158T/E296V/K337A-FVII, L305VN158D/K337A/M298Q-FVII, L305VN158D/EZ96V/K337A-FVII, L305VN158D/E296V/M298Q/K337A-FVII, L305VN158T/E296V/M298Q/K337A-FVII, S314E/K316H-FVII, S314E/K316Q-FVII, S314E/L305V-FVII, S314E/K337A-FVII, S314EN158D-FVII, S314E/E296V-FVII, S314E/M298Q-FVII, S314EN158T-FVII, K316H/L305V-FVII, K316H/K337A-FVII, K316HN158D-FVII, K316H/E296V-FVII, K316H/M298Q-FVII, K316HN158T-FVII, K316Q/L305V-FVII, K316Q/K337A-FVII, K316QN158D-FVII, K316Q/E296V-FVII, K316Q/M298Q-FVII, K316QN158T-FVII, S314E/L305V/K337A-FVII, S314E/L305VN158D-FVII, S314E/L305V/E296V-FVII, S314E/L305V/M298Q-FVII, S314E/L305VN158T-FVII, S314E/L305V/K337AN158T-FVII, S314E/L305V/K337A/M298Q-FVII, S314E/L305V/K337A/E296V-FVII, S314 E/L305V/K337AN158D-FVII, S314E/L305VN158D/M298Q-FVII, S314E/L305VN158D/E296V-FVII, S314E/L305VN158T/M298Q-FVII, S314E/L305VN158T/E296V-FVII, S314E/L305V/E296V/M298Q-FVII, S314E/L305VN158T/K337A/M298Q-FVII, S314E/L305VN158T/E296V/K337A-FVII, S314E/L305VN158D/K337A/M298Q-FVII, S314E/L305VN158D/E296V/M298Q/K337A-FVII, K316H/L305V/K337A-FVII, K316H/L305VN158D-FVII, K316H/L305V/E296V-FVII, K316H/L305V/M298Q-FVII, K316H/L305VN158T-FVII, K316H/L305V/K337AN158T-FVII, K316H/L305V/K337A/M298Q-FVII, K316H/L305V/K337A/E296V-FVII, K316H/L305V/K337AN158D-FVII, K316H/L305VN158D/M298Q-FVII, K316H/L305VN158D/E296V-FVII, K316 H/L305VN158T/M298Q-FVII, K316H/L305VN158D/EZ96V/M298Q-FVII, K316H/L305VN158T/E296V/M298Q-FVII, K316H/L305VN158T/K337A/M298Q-FVII, K316H/L305VN158T/E296V/K337A-FVII, K316H/L305VN158D/K337A/M298Q-FVII, K316H/L305VN158D/E296V/K337A-FVII, K316H/L305VN158D/E296V/M298Q/K337A-FVII, K316H/L305VN158T/E296V/M298Q/K337A-FVII, K316Q/L305V/L305VN158D-FVII, K316Q/L305V/E296V-FVII, K316Q/L305V/M298Q-FVII, K316Q/L305V/K337AN158T-FVII, K316Q/L305V/K337A/M298Q-FVII, K316Q/L305V/K337A/E296V-FVII, K316Q/L305V/K337AN158D-FVII, K316Q/L305VN158D/M298Q-FVII, K316Q/L305VN158D/E296V-FVII, K316Q/L305VN158T/M298Q-FVII, K316Q/L305VN158T/E296V-FVII, K316Q/L305V/E296V/M298Q-FVII, K316Q/L305VN158D/E296V/M298Q-FVII, K316Q/L305VN158T/E296V/M298Q-FVII, K316Q/L305VN158T/K337NM298Q-FVII, K316Q/L305VN158T/E296V/K337A-FVII, K316Q/L305VN158D/K337A/M298Q-FVII, K316Q/L305VN158D/E296V/K337A-FVII, K316Q/L305VN158D/E296V/M298Q/K337A-FVII, y K316Q/L305VN158T/E296V/M298Q/K337A-FVII.

60

Preparaciones y formulaciones

La presente invención comprende la administración terapéutica de Factor VIIa o equivalentes de factor VIIa, que se consigue usando formulaciones que comprenden preparaciones de factor VIIa. Como se utiliza en este caso, una “preparación de Factor VII” se refiere a una pluralidad de polipéptidos de factor VIIa o polipéptidos equivalentes a factor VIIa, incluyendo variantes y formas químicamente modificadas, que han sido separadas de la célula donde éstas fueron sintetizadas, si una célula de origen o una célula recombinante que ha sido programada para sintetizar factor VIIa o un equivalente al factor VIIa.

Separación de polipéptidos de su célula de origen puede ser conseguida por cualquier método conocido en la técnica, incluyendo, sin limitación, eliminación del medio de cultivo celular que contiene el producto deseado de un cultivo celular adherente; centrifugado o filtración para eliminar células no adherentes; y similares.

Opcionalmente, polipéptidos del factor VII pueden ser adicionalmente purificados. La purificación puede ser conseguida usando cualquier método conocido en la técnica, inclusive, sin limitación, cromatografía de afinidad, tal como, p. ej., en una columna de anticuerpos anti-factor VII (véase, p. ej., Wakabayashi *et al.*, J. Biol. Chem. 261:11097, 1986; y Thim *et al.*, Biochem. 27:7785, 1988); cromatografía de interacción hidrofóbica; cromatografía de intercambio de iones; cromatografía por exclusión de tamaños; procedimientos electroforéticos (p. ej., isoelectroenfoque preparatorio (IEF), solubilidad diferencial (p. ej., precipitación de sulfato amónico), o extracción y similares. Véase, generalmente, Scopes, Protein Purification, Springer-Verlag, New York, 1982; and Protein Purification, J.-C. Janson and Lars Ryden, editors, VCH Publishers, New York, 1989. Después de la purificación, la preparación preferiblemente contiene menos de aproximadamente el 10% en peso, más preferiblemente menos de aproximadamente el 5% y de la forma más preferible menos de aproximadamente el 1%, de proteínas no factor VII derivadas de la célula huésped.

Factor VII y polipéptidos relacionados con el Factor VII pueden ser activados por rotura proteolítica, usando factor XIIa u otras proteasas que tienen especificidad de tipo tripsina, tal como, p. ej., factor IXa, calicreína, Factor Xa, y trombina. Véase, p. ej., Osterud *et al.*, Biochem. 11:2853 (1972); Thomas, patente U.S. n.º. 4,456,591; y Hedner *et al.*, J. Clin. Invest. 71:1836 (1983). De forma alternativa, factor VII puede ser activado para pasarlo a través de una columna de cromatografía de intercambio de iones, tal como Mono Q[®] (Pharmacia) o similar. El resultante factor VII activado puede luego ser formulado y administrado como se describe abajo.

Composiciones farmacéuticas o formulaciones para el uso en la presente invención comprenden una preparación de factor VIIa en combinación con, preferiblemente disuelta en, un portador farmacéuticamente aceptable, preferiblemente un portador acuoso o diluyente. Una variedad de portadores acuosos pueden ser usados, tales como agua, agua tamponada, 0.4% solución salina, 0.3% glicina y similares. Las preparaciones de la invención pueden también ser formuladas en preparaciones de liposoma para entrega o enfoque a los sitios de herida. Preparaciones de liposoma son generalmente descritas en, p. ej., Patentes U.S. Nos. 4,837,028, 4,501,728, y 4,975,282. Las composiciones pueden ser esterilizadas por técnicas de esterilización bien conocidas convencionales. Las soluciones acuosas resultantes pueden ser envasadas para el uso o filtradas bajo condiciones asépticas y liofilizadas, la preparación liofilizada siendo combinada con una solución estéril acuosa antes de la administración.

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

Régimen de tratamiento

Al poner en práctica la presente invención, factor VIIa o equivalente del factor VIIa pueden ser administrados a un paciente como una dosis individual que comprende una cantidad única-dosis-eficaz para prevenir el crecimiento de la hemorragia, y/o la formación de edemas y/o para tratar complicaciones, o en una serie organizada de dosis que juntas comprenden una cantidad eficaz para prevenir o tratar complicaciones. Una cantidad eficaz de factor VIIa o equivalente del factor VIIa (véase abajo) se refiere a la cantidad de factor VIIa o equivalente que, administrada en una dosis individual o en conjunto de dosis múltiples, o como parte de cualquier otro tipo de régimen de tratamiento definido, produce una mejora estadística apreciable en los resultados, según está resaltado por al menos un parámetro clínico asociado a ICH y/o sus complicaciones (véase abajo). Cuando equivalentes del factor VIIa son administrados, una cantidad eficaz puede ser determinada comparando la actividad coagulante del factor VIIa equivalente con aquella del factor VIIa y ajustando la cantidad para ser administrada proporcionalmente a la dosis efectiva predeterminada de factor VIIa.

La administración de factor VIIa o un equivalente de factor VIIa según la presente invención está preferiblemente iniciada dentro de aproximadamente 4 horas después de la incidencia del ICH tal como, p. ej., dentro de aproximadamente 3 horas, dentro de aproximadamente 2 horas, o dentro de aproximadamente 1 hora.

La administración de una dosis individual se refiere a la administración de una dosis entera de factor VIIa o equivalente del factor VIIa como un bolo lento sobre un periodo inferior a aproximadamente 5 minutos. En algunas formas de realización, la administración ocurre sobre un periodo inferior a aproximadamente 2.5 minutos, y, de alguna manera, sobre menos que aproximadamente 1 min. Normalmente, una cantidad mono-dosis eficaz comprende al menos aproximadamente 40 µg/kg de factor VIIa humano o una cantidad correspondiente de un equivalente de factor VIIa, tal como, al menos aproximadamente 50 µg/kg, 75 µg/kg, o 90 µg/kg, o al menos 160 µg/kg de factor VIIa.

Será entendido que la cantidad eficaz de factor VIIa o equivalente de factor VIIa, al igual que el régimen de dosificación global, puede variar según el estado hemostático del paciente, que, sucesivamente, puede ser reflejado en uno o varios parámetros clínicos, incluyendo, p. ej., niveles relativos de factores de coagulación de circulantes; cantidad de sangre perdida; nivel de sangrado; hematocrito, y similares. Será adicionalmente entendido que la cantidad eficaz puede ser determinada por los expertos en la técnica por experimentación rutinaria, construyendo una matriz de valores y examinando puntos diferentes en la matriz.

Por ejemplo, en una serie de formas de realización, la invención comprende (i) administrar una primera dosis de factor VIIa o un equivalente de factor VIIa; (ii) evaluar el estado de coagulación del paciente después de un tiempo predeterminado; y (iii) basado en la valoración, administrar otra dosis de factor VIIa o equivalente de factor VIIa si es necesario. Fases (ii) y (iii) pueden ser repetidas hasta conseguir una hemostasis satisfactoria.

Según la invención, factor VIIa o un equivalente de factor VIIa puede ser administrado por cualquier vía eficaz, inclusive, sin limitación, vías de administración intravenosa, intramuscular, subcutánea, mucosa, y pulmonar. Preferiblemente, la administración es por una vía intravenosa.

Tratamientos combinatorios

La presente invención comprende la administración combinada de un agente adicional de concierto con factor VIIa o un equivalente de factor VIIa. En algunas formas de realización, el agente adicional comprende un coagulante, inclusive, sin limitación, un factor de coagulación tal como, p. ej., factor VIII, factor IX, factor V, factor XI, o factor XIII; o un inhibidor del sistema fibrinolítico, tal como, p. ej., PAI-1, apterinina, ácido aminocaproico o ácido tranexámico.

Será entendido que, en formas de realización que comprenden la administración de combinaciones de factor VIIa con otros agentes, la dosificación de factor VIIa o equivalente de factor VIIa pueden comprender por sí mismas una cantidad eficaz y agente(s) adicional(es) pueden además aumentar el beneficio terapéutico para el paciente. De forma alternativa, la combinación de factor VIIa o equivalente y el segundo agente pueden juntos comprender una cantidad eficaz para prevenir complicaciones asociadas con ICH. También será entendido que cantidades eficaces pueden ser definidas en el contexto de regímenes de tratamiento particular, inclusive, p. ej., señales de sincronización y número de administraciones, modos de administraciones, formulaciones, etc.

Resultados del tratamiento

La presente invención proporciona composiciones para prevenir o atenuar el crecimiento de hemorragias, y/o la generación de edemas después de ICH, al igual que previenen y/o atenúan una o varias complicaciones de ICH. Las complicaciones incluyen, sin limitación, edema cerebral, calidad disminuida de vida incluso muerte provocada por uno o varios de estos síndromes.

En la práctica de la presente invención, la gravedad de ICH y sus complicaciones pueden ser evaluadas usando métodos convencionales, tales como, p. ej., imaginería por escáner TC o MR o las puntuaciones de valoración Clínica (Scores) descritas aquí. Las valoraciones pueden ser realizadas al menos aproximadamente 15 días desde el inicio del tratamiento según la invención, tal como, p. ej., al menos aproximadamente 30 días, al menos aproximadamente 40 días, o al menos aproximadamente 90 días desde el inicio del tratamiento.

Daño de órgano o fallo de órgano comprende, sin limitación, daño a la estructura y/o daño al funcionamiento del órgano es decir el cerebro, definido pero no limitado al cerebro, cerebeloso, protuberancia anular, médula, tronco cerebral, médula espinal o tejidos circundantes. Ejemplos de daño a los órganos incluyen, pero no se limitan a, daño morfológico/estructural y/o daño al funcionamiento del órgano tal como, por ejemplo acumulación de fluido en exceso o proteínas. Los términos, “lesión del órgano”, “daño del órgano” y “fallo del órgano” pueden ser usados de forma intercambiable. Normalmente, daño del órgano resulta en un fallo del órgano. Por fallo del órgano se entiende una reducción en la función del órgano en comparación con el funcionamiento normal medio de un órgano correspondiente en una persona saludable normal. El fallo del órgano puede ser una reducción menor en función (p. ej., 80, 90% de lo normal) o puede ser una reducción más importante en función (p. ej., 10, 20% de lo normal); la reducción puede también ser un fallo total de la función del órgano. Fallo del órgano incluye, sin limitación, funcionamiento biológico disminuido, p. ej., debido a la necrosis tisular, deposición de fibrina, hemorragia, edema, o inflamación y/o las complicaciones que ocurren en respuesta a estos fallos como hernia cerebral. Daño de órgano incluye, sin limitación, necrosis tisular, deposición de fibrina, hemorragia, edema, o inflamación.

Métodos para examinar la función y eficiencia del órgano, y parámetros bioquímicos o clínicos adecuados para este tipo de prueba, son conocidos para los expertos clínicos. Tales marcadores o parámetros bioquímicos de función del órgano son, por ejemplo:

Perfusión cerebral: mediciones de flujo sanguíneo cerebral.

Metabolismo cerebral: mediciones de extracción de oxígeno cerebral o mediciones directas de nivel metabólico cerebral de oxígeno (p. ej., por escáneres MRS, PER o SPECT). Medición de otros sustratos a parte de oxígeno tales como glucosa están también incluidos.

Integridad cerebral: MRI (cualquiera y todas las secuencias de protocolo estandarizadas), CT, CTA, función eléctrica de las células cerebrales por MRA según está medido por EEG.

Función cerebral por pruebas bien establecidas neurológicas (p. ej., Microdialisis, Doppler Transcraneal).

ES 2 331 653 T3

Métodos para diagnosticar coagulopatía e inflamación son también bien conocidas para los expertos clínicos. Marcadores de un estado coagulopático son, por ejemplo, PTT, depleción fibrinógena, elevación en complejos TAT, actividad ATIII, IL-6, IL-8, o TNFR-1.

- 5 En el contexto presente, la prevención incluye, sin limitación, la atenuación, eliminación, minimización, alivio o mejora de uno o más síntomas o condiciones asociadas a ICH y/o sus complicaciones, incluyendo, pero no limitadas a, la prevención de daño adicional a y/o fallo del órgano efectuado ya sujeto a algún grado de fallo y/o daño del órgano, al igual que la prevención de daño y/o fallo de órganos adicionales todavía no sujetos a fallo y/o daño del órgano.
- 10 Ejemplos de síntomas de este tipo o condiciones incluyen, pero no se limitan a, daño morfológico/estructural y/o daño al funcionamiento de órganos tales como, pero no limitados a, órganos cerebrales y circundantes.

- Ejemplos de síntomas de este tipo o condiciones incluyen, pero no se limitan a, daño morfológico/estructural y/o daño al funcionamiento del órgano(s) tal como, por ejemplo, acumulación de proteínas o fluidos debido a efecto de masa del hematoma o de reacciones inflamatorias resultantes en el tejido circundante, necrosis tisular, deposición de fibrina, hemorragia, edema, o inflamación.
- 15

- Atenuación de fallo o daño de órgano comprende cualquier mejora en función de órgano según está medido por al menos uno de los marcadores bien conocidos de función de dicho órgano (véase abajo) en comparación con el(los) valor(es) correspondiente(s) encontrado(s) en pacientes de ICH que no son tratados conforme a la presente invención.
- 20

- En varias formas de realización, crecimiento de hematoma es reducido por al menos 5%, tal como, p. ej., 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, o al menos 70% en comparación con el crecimiento de hematoma en pacientes no tratados con factor VIIa o un equivalente de factor VIIa conforme a la presente invención. En varias formas de realización, generación de edema es reducida por al menos 5%, tal como, p. ej., 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, o al menos 70% en comparación con la generación de edemas en pacientes no tratados con factor VIIa o un equivalente de factor VIIa conforme a la presente invención. En otras formas de realización, volumen de hemorragia total (ICH+IVH) es reducido por al menos 5%, tal como, p. ej., 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, o al menos 70% en comparación con volumen de hemorragia total en pacientes no tratados con factor VIIa o un equivalente de factor VIIa conforme a la presente invención.
- 25
- 30

Medición de gravedad y/o complicaciones de ICH

- 35 Los siguientes son ejemplos no limitativos de métodos para evaluación de la incidencia y gravedad de complicaciones de ICH.

- La escala de coma de Glasgow (GCS; Teasdale and Jennett, The Lancet 13; 2(7872):81-84, 1974) es determinada usando el instrumento unido o sus equivalentes (Apéndice 1; abajo).
- 40

La escala modificada de Rankin (mRS.; Bonita y Beaglehole, Stroke 1988 Dec; 19(12): 1497-1500) es determinada usando el instrumento unido o sus equivalentes (Apéndice 2; abajo).

- El índice de Barthel (BI; Mahoney y Barthel, Maryland State Medical Journal 1965; 14:56-61) es determinado usando el instrumento unido o sus equivalentes (Apéndice 3; abajo).
- 45

La escala de enfermedad cerebrovascular del NIH (NIHSS; Brott *et al.*, 1989) está determinada usando el instrumento unido o su equivalente (Apéndice 4; abajo).

- La versión extendida de la escala pronóstica de Glasgow (GOSe, Lindsay *et al.*, Journal of Neurotrauma; 15 (8): 573-580, 1998) es determinada usando el instrumento unido o sus equivalentes (Apéndice 5; abajo).
- 50

- Información de escalas y herramientas de valoración, incluyendo los cinco instrumentos bien conocidos mencionados arriba, se encuentran en The Internet Stroke Center Washington, University School of Medicine, Departamento de Neurología (www.strokecenter.org).
- 55

Otros índices de tratamiento

- 60 La eficacia de los métodos de la presente invención puede también ser evaluada usando otros parámetros clínicos, incluyendo, sin limitación, reducción en uno cualquiera o varios de los siguientes parámetros en relación a un paciente similar al que no se le ha administrado factor VIIa o un equivalente de factor VIIa según la invención: una mejora en resultados neurológicos según está determinado por el NIHSS, el mRS., el E-GOS, el GCS o las escalas BI como se describe arriba.; una reducción en el número de días de hospitalización después de sufrir un ICH, incluyendo una reducción en el número de días que un paciente puede pasar en una unidad de cuidados intensivos (UCI) y una reducción en el número de días donde determinadas intervenciones (tales como, p. ej., un ventilador) son requeridas. Ejemplos no limitativos de resultados incluyen: (i) una mejora en puntuaciones en el NIHSS por al menos 1, 2, 4, 8, 10, o 20 puntos en la escala (ii) una mejora en la escala de mRS por al menos 1, 2, 3, o 4 puntos en la escala;
- 65

(iii) una mejora en la escala BI por al menos 5, 10, 15, 20 o 30 puntos en la escala; (iv) una mejora en el 8 punto GOS por al menos 1, 2, 3, 5, o 7 puntos en la escala (v) una reducción en días de UCI por 1 día, 2 días, o 4 días; (vi) una reducción en el número de días en un ventilador por 1 día, 2 días, o 4 días; (vii) una reducción en los días totales de hospitalización por 2 días, 4 días, o 8 días.

5

Varias formas de realización de la invención

La presente invención comprende el uso de factor VIIa o un equivalente de factor VIIa para la producción de un medicamento para prevenir o atenuar el crecimiento de hemorragia, y/o la generación de edema después de ICH al igual que para prevenir o atenuar una o más complicaciones de ICH. Ejemplos no limitativos de complicaciones incluyen: edema cerebral y resultados neurológicos pobres después de ICH, y muerte. En algunas formas de realización, el paciente está sufriendo de ICH espontánea y en algunas de ICH traumática.

En algunas formas de realización, el medicamento comprende al menos aproximadamente 160 $\mu\text{g/kg}$ de factor VIIa o una cantidad correspondiente de un equivalente de factor VIIa. En algunas formas de realización, el medicamento es para administración en una primera dosis que contiene al menos aproximadamente 160 $\mu\text{g/kg}$.

En otro aspecto, la invención comprende el uso de factor VIIa o un equivalente de factor VIIa para la producción de un medicamento para reducir el número de días que un paciente de ICH es hospitalizado después de la aparición de síntomas o aparición de heridas. En algunas formas de realización, el medicamento es para reducir el número de días que un paciente de ICH pasa en una unidad de cuidados intensivos (UCI) después de la aparición de una herida o síntoma.

En otro aspecto, la invención comprende el uso de factor VIIa o un equivalente de factor VIIa para la producción de un medicamento para mejorar la función cerebral en un ICH paciente. En algunas formas de realización, el medicamento es para reducir la cantidad de edema cerebral y los riesgos asociados de deterioro neurológico adicional asociados a edema de este tipo en un paciente de ICH. En algunas formas de realización, el medicamento es para reducir el riesgo de progresión de traumatismo cerebral.

En otro aspecto, la invención comprende el uso de factor VIIa o un equivalente de factor VIIa para la producción de un medicamento para reducir el riesgo de muerte en un paciente de ICH.

En algunas formas de realización, el medicamento además comprende un segundo agente de coagulación en una cantidad que aumenta dicha prevención o atenuación por el factor VIIa o equivalente de factor VIIa. En algunas formas de realización, el segundo agente de coagulación es seleccionado del grupo que consiste en un factor de coagulación y un agente antifibrinolítico. Ejemplos no limitativos de un factor de coagulación incluyen factor VIII, factor IX, factor V, factor XI, factor XIII, y cualquier combinación de los precedentes; y ejemplos no limitativos del agente antifibrinolítico incluyen PAI-1, aprotinina, ácido aminocaproico, y ácido tranexámico.

En algunas formas de realización, la cantidad eficaz comprende al menos aproximadamente 40 $\mu\text{g/kg}$ de factor VIIa o una cantidad correspondiente de un equivalente de factor VIIa. En algunas formas de realización, una primera cantidad de al menos aproximadamente 160 $\mu\text{g/kg}$ de factor VIIa o una cantidad correspondiente de un equivalente de factor VIIa es administrado al principio del tratamiento, y una segunda cantidad de aproximadamente 40, 80 o 160 $\mu\text{g/kg}$ de factor VIIa o una cantidad correspondiente de un equivalente de factor VIIa es administrada al paciente una hora después del inicio del tratamiento.

Los siguientes ejemplos están destinados como ilustraciones no limitativas de la presente invención.

50

Ejemplos

Métodos generales

Métodos de medición

Hematoma, hemorragia intraventricular (IVH) y volúmenes de edema (mm^3) fueron medidos por exploración de tomografía computada (escáner TC) usando el software AnalyzeTM (Recurso de imagerie biomédica en la fundación Mayo) equipado con un módulo ROI (región de interés).

Hematoma, hemorragia intraventricular (IVH) y volúmenes de edema (mm^3) fueron calculados por un neuroradiólogo cegado para asignación de tratamiento a una ubicación centralizada trazando el perímetro de la zona de atenuación alta o baja apropiada en cada imagen implicada de sección transversal ("rodaja") usando un sistema de imagerie informatizada. Todas las mediciones serán hechas usando el módulo de la región de Interés (ROI) dentro del software AnalyzeTM. El revisor definirá cada área de objetivo usando la segmentación semi-automatizada y/o herramientas de trazado a pulso. Cada área definida será editable para ayudar al revisor a incluir sólo el área de interés, que está representado como un ROI en la imagen (véase Figs. 1a y 1b). Este procedimiento será reproducido para cada rebanada al igual que para cada área de objetivo separada el revisor determinará si es necesaria.

ES 2 331 653 T3

Una vez que todas las áreas han sido definidas por el revisor, el software Analyze™ será usado para calcular la estadística de cada ROI. Esto es para incluir el área del ROI, definido en mm² y el volumen del ROI, definido en mm³. El volumen del ROI es calculado multiplicando el espesor de rebanada de la adquisición por el área. Puesto que un objeto puede incluir más de una rebanada, el volumen de ROI para cada rebanada es visualizado en una ventana “Región de Log estadíst. de Interés”. Esta información en esta ventana es guardada como un fichero ASCII y directamente importada en la base de datos Blind Read. Una vez que todos los volúmenes han sido importados en la base de datos Blind Read, las regiones definidas por el revisor son almacenadas como mapas de objeto y guardadas. Una mapa de objeto es simplemente una copia del volumen con áreas/estructuras definidas.

El revisor usará el módulo de región de Interés (ROI) del software Analyze™ á para medir lo siguiente:

- El volumen de ICH.
- El volumen de hemorragia intraventricular (IVH).
- El volumen total de edema de perihematoma.

Basándose en las mediciones se calculará lo siguiente:

- El cambio de volumen ICH de la selección al escáner TC 24 horas expresado en mm³ y porcentaje.

Calculado como cambio en porcentaje = [(volumen de ICH a 24 horas - volumen de ICH en la selección)/volumen de ICH en la selección] 100.

Calculado como cambio en milímetros³ = volumen de ICH en 24 horas - volumen de ICH en la selección

- Proporción de volumen de edema/ICH a cada escáner TC

Proporción = volumen de edema/volumen de ICH

- Hemorragia total en cada escáner TC.

Calculado como Hemorragia Total = ICH + IVH

Los cálculos siguientes serán usados en escáneres TC sometidos usando técnicas de espesor multi-rebanada. (Un espesor de rebanada más pequeña usado a través de la fosa posterior con una transición a un espesor de rebanada más grande a través de al vértice.)

1 = Adquisición de espesor de rebanada más pequeño

2 = Adquisición de espesor de rebanada más grande

Calculado como espesor de rebanada (mm) / Separación de rebanada (mm) = X / [Posición 1 de la Tabla (mm) + ½ Separación 1 de rebanada (mm)] - [Posición 2 de la Tabla (mm) - ½ Separación 2 de rebanada (mm)] Volumen de espacio/superposición en milímetros³ = X (Área de rebanada final en 1 en milímetros²)

Ejemplos de funcionamiento

Ejemplo 1

Eficacia, de factor VIIa dado para pacientes de ICH

Objetivos

Para evaluar la eficacia y seguridad de NovoSeven® para prevenir el crecimiento temprano de hematoma en hemorragia intracerebral aguda (ICH). El tratamiento se destina a ser administrado cuanto antes después de la aparición de una herida o síntoma pero puede ser retardada debido a transporte y/o mitigación de circunstancias médicas. Señales de sincronización deberían ser en horas de a la orden de no días aparición siguiente de herida o síntomas.

Diseño del ensayo

El ensayo fue un ensayo de eficacia y seguridad aleatorio, doble ciego, multi-centro, multi-nacional, controlado por placebo con cuatro brazos de tratamiento: dosis de 40, 80 y 160 µg/kg contra placebo.

ES 2 331 653 T3

Población del ensayo

Número de sujetos para ser estudiados: 400 (cuatrocientos) pacientes con ICH.

Criterios de inclusión

1. ICH espontánea (incl tronco del encéfalo y cerebelo) diagnosticado por escáner TC dentro de 3 horas de aparición.

2. Sujetos varones o mujeres, edad ≥ 18 años.

3. Formulario de consentimiento informado firmado o en países donde la renuncia de consentimiento informado es permitida por IRB/IEC, un formulario de renuncia completado.

Criterios de exclusión

1. Tiempo de aparición de síntomas de ICH desconocido o >3 horas.

2. Pacientes con ICH secundaria relacionada con infarto, tumor, infarto hemorrágico, trombosis venosa cerebral, aneurisma, malformaciones arteriovenosas (AVM), trombolisis o traumatismo severo.

3. Evacuación de hematoma quirúrgica planificada o realizada dentro de 24 horas desde la aparición.

4. Coma Profundo (GCS 3-5) en el momento de admisión.

5. Uso anticoagulante oral conocido (a menos que INR documentado debajo de 1.4). Uso de aspirina no es un criterio de exclusión.

6. Trombocitopenia conocida (a menos que plaquetas documentadas superiores a 50,000/ μ L).

7. Incapacidad preexistente (es decir debe tener una puntuación de mRS de 0-2 antes de la apoplejía).

8. Cualquier historia de hemofilia u otra coagulopatía.

9. Isquemia aguda de miocardio, septicemia aguda, lesión por aplastamiento aguda, coagulación intravascular hemorrágica diseminada aguda, o apoplejía trombótica aguda.

10. Embarazo.

11. Historial de angina, infarto de miocardio, embolia isquémica, amputación de brazo precedente debido a enfermedad vascular, o claudicación dentro de los últimos 30 días.

12. Alergia conocida o sospechada para producto de prueba o productos relacionados.

13. Participación previa en esta prueba.

14. Participación en cualquier ensayo de fármaco o de dispositivo investigacional dentro de 30 días desde la entrada en la prueba.

Valoraciones

Resultados principales de eficacia

- El resultado principal de eficacia primaria es el cambio en volumen ICH según está medido por escáneres principales TC desde antes de la dosificación hasta 24 horas después de la exploración de línea base.
- Los resultados principales de eficacia secundaria son diferencias entre grupos en la escala modificada de Rankin (mRS., el Índice de Barthel (BI), la escala de coma de Glasgow (GCS), la escala de resultados de Glasgow de 8-puntos (GOS), la escala EuroQOL, y el instituto nacional de escala de apoplejía en la salud (NIHSS) durante la duración de la prueba.

ES 2 331 653 T3

Resultados principales de seguridad

- La incidencia de eventos adversos hasta emisión y eventos serios adversos hasta el final del formulario de ensayo es completada.
- Parámetros de coagulación de laboratorio de seguridad (fibrinógeno y Fragment1+2) antes de dosificación hasta una hora post-dosificación.
- Exacerbación de edema cerebral (proporción de volumen edema/ICH) según está evaluado usando escáner TC principal a 72 horas post-dosificación.

Producto(s) de prueba

Factor VII activado humano recombinante (rFVIIa/NovoSeven®) y placebo son suministrados por Novo Nordisk NS, Dinamarca como polvos liofilizados para ser reconstruidos con agua para inyección.

Ejemplo 2

Administración de factor VIIa para pacientes de ICH

La población ITT incluía 399 pacientes, después de que 1 paciente fuera eliminado después de haber retirado su consentimiento.

Crecimiento de hematoma por ICH (ITT): % cambio en base de referencia a 24 horas

Placebo	40 µg/kg	80 µg/kg	160 µg/kg	P valor
29%	16%	14%	11%	0.0175 (prueba global para tendencia)
	p=0.0710	p=0.0486	p=0.0150	0.0112 (combinado NovoSeven® vs placebo)

Cambio en volúmenes de TC: % cambio en línea de base a 24 horas (ilustrado también en la figura 1)

Placebo	40 µg/kg	80 µg/kg	160 µg/kg	P valor
ICH 29%	ICH 16%	ICH 14%	ICH 12%	Prueba de tendencia global: ICH p=0.0175 ICH+IVH P=0.0156
		P<0.05	P<0.05	
ICH+IVH 31%	ICH+IVH 16%	ICH+IVH 14%	ICH+IVH 13%	
	P<0.05	P<0.05	P<0.01	
ICH: hemorragia intracerebral		IVH: hemorragia intraventricular		
Hemorragia total = ICH + IVH				

ES 2 331 653 T3

Ejemplo 3

Administración de factor VIIa a pacientes de ICH

- 5 Eficacia secundaria, análisis de resultados principales de hemorragia de volumen de edema a 72 horas después de la población ITT de base de referencia

	Media	SE	98. 3% CI	p-valor
Prueba para tendencia				0.0014
40 ug/kg - placebo	-3.90	2.51	[-9.95, 2.15]	0.1219
80 ug/kg - placebo	-6.05	2.62	[-12.35, 0.25]	0.0216
160 ug/kg - placebo	-7.97	2.56	[-14.13; -1.82]	0.0020
RFVIIa combinado - placebo	-5.92	2.10	[-10.98; -0.86]	0.0051
Cambio en volúmenes son analizados por un modelo generalizado lineal mezclado con sujeto y lector como efectos aleatorios y volumen en la base de referencia, tiempo de recorrido para TC de base de referencia, y tiempo desde TC de base de referencia hasta dosificación como efectos fijos covaría				

- 35 Eficacia secundaria, análisis de resultados principales de hemorragia de volumen de edema total (ICH+IVH+ Edema) a 72 horas después de la población de ITT de base de referencia

	Media	SE	98. 3% CI	p-valor
Prueba para tendencia				0.0006
40 ug/kg - placebo	-6.54	4.37	[-17.06, 3.97]	0.1351
80 ug/kg - placebo	-12.23	4.55	[-23.18; -1.28]	0.0076
160 ug/kg - placebo	-14.41	4.45	[-25.11; -3.72]	0.0013
RFVIIa combinado - placebo	-10.92	3.66	[-19.73; -2.12]	0.0030
Cambio en volúmenes son analizados por un modelo generalizado mezclado lineal con sujeto y lector como efectos aleatorios y volumen en la base de referencia, tiempo desde apoplejía hasta TC de la base de refencia, y tiempo desde TC de la base de referencia hasta dosificación como efectos fijos covaría				

Ejemplo 4

Administración de factor VIIa a pacientes de ICH

5 Pacientes que no desarrollan edemas (volumen de edema =0) - cambio en base de referencia a 72 horas

	Placebo	40 µg/kg	80 µg/kg	160 µg/kg
10	3	1	2	7
	1.7%	0.5%	1.2%	3.9%

15

Todas las patentes, solicitudes de patente, y referencias de bibliografía referidas en la presente están incorporadas en la presente por referencia en su integridad.

20 Muchas variaciones de la presente invención surgirán para los expertos en la técnica como consecuencia de la descripción arriba detallada. Tales variaciones obvias están dentro del completo alcance previsto de las reivindicaciones anexas.

25 *Apéndices*

Apéndice 1

Puntuación de Coma de Glasgow (GOS):

30

Apéndice 2

Escala de Rankin modificada (mRS):

35

Apéndice 3

Índice de Barthel (BI)

40

Apéndice 4

Escala de accidente cerebrovascular de NIH (NIHSS):

45

Apéndice 5

versión extendida de Escala de Resultados de Glasgow (GOSe o E-GOS):

50

55

60

65

ESCALA DE COMA DE GLASGOW

Nombre del paciente: _____

Nombre del evaluador: _____

Fecha: _____

Actividad

Puntuación

ABERTURA DE OJOS

Ninguna

1 = incluso hasta presión supra-orbital

Hasta dolor

2 = Dolor a partir de presión en esternón/extremidad/supra-orbital

Hasta hablar

3 = respuesta no específica, no necesariamente a una orden

Espontánea

4= Ojos abiertos, no necesariamente consciente

RESPUESTA MOTORA

Ninguna

1 = A cualquier dolor; extremidades permanecen flácidas

Extensión

2 = Hombros aducidos y hombro y antebrazo girados hacia adentro

Respuesta flexora

3 = Respuesta de retirada o asunción de postura hemipléjica

Retirada

4 = El brazo se retira hasta dolor, el hombro se aduce

Localiza dolor

5 = Brazo intenta eliminar presión supra-orbital/pecho

Obedece órdenes

6= Sigue órdenes simples

RESPUESTA VERBAL

Ninguna

1 = ninguna verbalización de cualquier tipo

Incomprensible

2 = Gemidos/quejidos, ningún habla

Inapropiada

3 = frases inteligibles, no continuas

Confusa

4 = Conversaciones pero confusas, desorientadas

Orientada

5 Conversaciones y orientadas

TOTAL (3-15):

Referencias

Teasdale G, Jennett B. "Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale." *The Lancet* 13;2(7872):81-4, 1974.

ESCALA**Nombre del paciente:** _____**MODIFICADA DE****Nombre del evaluador:** _____**RANKIN (MRS)****Fecha:** _____

Puntuación	Descripción
0	Ningún síntoma Ninguna incapacidad significativa a pesar de los
1	síntomas; capaz de efectuar todas las tareas y actividades habituales
2	Ligera incapacidad; incapaz de llevar a cabo todas las actividades anteriores, pero capaz de ocuparse de sus propios asuntos sin asistencia
3	Incapacidad moderada; requiere alguna ayuda, pero capaz de caminar sin asistencia
4	Incapacidad moderadamente severa; incapaz de caminar sin asistencia e incapaz de atender las necesidades físicas propias sin asistencia
5	Incapacidad severa; postrado en cama, incontinente y requiriendo cuidados de enfermería constantes y atención
6	Muerte

TOTAL (0-6): _____**Referencias**

Rankin J. "Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60." *Scott Med J* 1957;2:200-15

Bonita R, Beaglehole R. "Modification of Rankin Scale: Recovery of motor function after stroke." *Stroke* 1988 Dec;19(12):1497-1500

Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. "Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients." *Stroke* 1988;19(5):604-7

EL ÍNDICE BARTHEL

Nombre del paciente: _____
Nombre del evaluador: _____
Fecha: _____

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Actividad	Puntuación
ALIMENTACIÓN	
0 = incapaz	
5 = necesita ayuda para cortar, extender mantequilla, etc., o requiere dieta modificada	
10 = independiente	_____
BAÑO	
0 = dependiente	
5 = independiente (o en ducha)	_____
ASEO	
0 = necesita ayuda con cuidado personal	
5 = cara/pelo/dientes/afeitado independiente (instrumentos proporcionados)	_____
VESTIRSE	
0 = dependiente	
5 = necesita ayuda pero puede vestirse casi totalmente sin ayuda	
10 = independiente (incluyendo botones, cremalleras, lazos, etc.)	_____
INTESTINOS	
0 = incontinente (o necesita administración de enemas)	
5 = accidente ocasional	
10 = continente	_____
VEJIGA	
0 = incontinente, o cateterizado e incapaz de desenvolverse solo	
5 = accidente ocasional	
10 = continente	_____
USO DE CUARTO DE BAÑO	
0 = dependiente	
5 = necesita alguna ayuda, pero puede hacer algo solo	
10 = independiente (dentro y fuera, vestirse, limpieza)	_____
TRANSFERENCIAS (CAMA A SILLA Y DETRÁS)	
0 = incapaz, ningún equilibrio en posición sentada	
5 = ayuda mayor (una o dos personas, físicas), puede sentarse	
10 = menor ayuda (verbal o física)	
15 = independiente	_____
MOVILIDAD (EN SUPERFICIES DE NIVEL)	
0 = inmóvil o < 50 yardas	
5 = silla de ruedas independiente, incluyendo ángulos, > 50 yardas	

10 = camina con ayuda de una persona (verbal o física) > 50
yardas

15 = independiente (pero puede usar cualquier ayuda; por
ejemplo, bastón) >50 yardas

ESCALERAS

0 = incapaz

5 = necesita ayuda (verbal, física, ayuda para sostenerse)

10 = independiente

TOTAL (0-100):

El índice BARTHEL ADL: Directrices

1. El índice debería ser usado como un registro de qué hace un paciente, no como un registro de qué podría hacer un paciente.
2. El objetivo principal es establecer el grado de independencia de cualquier ayuda, física o verbal, aunque sea menor y por cualquier razón.
3. La necesidad de supervisión convierte al paciente en no independiente.
4. Un rendimiento del paciente debería ser establecido usando la mejor evidencia disponible. Preguntar al paciente, amigos/parientes y enfermeros que son las fuentes usuales, pero la observación directa y el sentido común son también importantes. No obstante la evaluación directa no es necesaria.
5. Normalmente el rendimiento del paciente en las 24-48 horas precedentes es importante, pero ocasionalmente períodos más largos serán pertinentes.
6. Categorías medias implican que el paciente proporcione sobre un 50 por ciento del esfuerzo.
7. El uso de ayuda para ser independiente está permitido.

Referencias

Mahoney FI, Barthel D. "Functional evaluation: the Barthel Index." *Maryland State Medical Journal* 1965;14:56-61. Usado con permiso.

Loewen SC, Anderson BA. "Predictors of stroke outcome using objective measurement scales." *Stroke*. 1990;21:78-81.

Gresham GE, Phillips TF, Labi ML. "ADL status in stroke: relative merits of three standard indexes." *Arch Phys Med Rehabil*. 1980;61:355-358.

Collin C, Wade DT, Davies S, Home V. "The Barthel ADL Index: a reliability study." *Int Disability Study*. 1988;10:61-63.

Información de derechos de autor

El Maryland State Medical Society tiene los derechos de autor para el índice Barthel. Puede ser usado libremente para fines no comerciales con la citación siguiente:

Mahoney FI, Barthel D. "Functional evaluation: the Barthel Index."

Maryland State Med Journal 1965;14:56-61. Usado con permiso.

Se requiere permiso para modificar el índice Barthel o para usarlo para fines comerciales.

ESCALA DE ACCIDENTE Cerebrovascular de NIH

Ensayo de accidente cerebrovascular de NINDS t-

PA No.

Formulario 5

Pt. Fecha de nacimiento

1 de 4

Hospital

Fecha de Examen

Intervalo; 1[] base de referencia 2[] 2 horas post-tratamiento
3[] 24 horas post-aparición de síntomas ± 20 minutos
4[] 7-10 días 5[] 3 meses 6[] otro

Tiempo:----:----: 1[] am 2[] pm

Administrar los puntos de la escala de accidente cerebrovascular en el orden catalogado. Registrar el rendimiento en cada categoría después de cada examen de la subescala. No retroceder ni cambiar puntuaciones. Seguir las directrices proporcionadas para cada técnica de examen. Las puntuaciones deberían reflejar qué hace el paciente, no lo que el médico piensa que el paciente puede hacer. El médico debería registrar las respuestas mientras que administra el examen y trabajar rápidamente. A excepción de que se indique lo contrario, el paciente no debería no ser entrenado (es decir, repetir peticiones al paciente para que haga un esfuerzo especial).

SI UN PUNTO SE DEJA SIN EVALUAR, UNA EXPLICACIÓN DETALLADA DEBE SER CLARAMENTE ESCRITA EN EL FORMULARIO. TODOS LOS PUNTOS NO EVALUADOS SERÁN REVISADOS POR EL INSTRUCTOR MÉDICO, Y DISCUTIDOS CON EL EXAMINADOR POR TELÉFONO.

Instrucciones	Definición de escala	Puntuación
1a Nivel de conciencia: El investigador debe elegir una respuesta, aunque una evaluación completa es evitada por obstáculos tales como un tubo endotraqueal, barrera de lenguaje, traumatismo orotraqueal/vendajes. Un 3 es puntuado sólo si el paciente no hace ningún movimiento (aparte de posturas reflexivas) en respuesta a una estimulación nociva.	0 = Alerta; agudamente sensible. 1 = sin alerta, pero estimulable por estimulación menor para obedecer, contestar, o responder. 2 = Sin alerta, requiere estimulación repetida para atender, o está adormecido y requiere estimulación fuerte o	

5		dolorosa para hacer movimientos (no stereotipados). 3 = Responde sólo con efectos motores reflejos o autónomos o totalmente insensibles, flácidos, irreflexivos.	
10			
15	1b. Preguntas LOC; Se pregunta al paciente el mes y su edad. La respuesta debe ser correcta - no hay ningún crédito parcial por aproximarse. Los pacientes afásicos y letárgicos que no comprenden las preguntas puntuarán 2. Los pacientes incapaces de dar palmadas debido a la intubación endotraqueal, traumatismo orotraqueal, disartria severa por cualquier causa, barrera de lenguaje o cualquier otro problema no secundario para afasia son dados un 1. Es importante que sólo la respuesta inicial sea valorada y que el examinador no "ayude" al paciente con señales verbales o no verbales.	0 = Responde a ambas preguntas correctamente. 1 = Responde a una pregunta correctamente.. 2 = No responde ninguna pregunta correctamente.	
20			
25			
30			
35			
40	1c. Órdenes LOC; Se pide al paciente de abrir y cerrar los ojos y luego que agarre y suelte la mano no parética. Sustituir otra orden de una fase si las manos no pueden ser usadas. Se da crédito si hace un intento inequívoco aunque no completado debido a la debilidad. Si el paciente no responde a la orden, la tarea debería ser demostrada correctamente a ellos (pantomima) y puntuar el resultado (es decir, no sigue ninguna, una o dos órdenes). Los pacientes con traumatismo, amputación, u otros impedimentos físicos deberían ser dados órdenes de una fase adecuadas. Sólo el primer intento es puntuado.	0 = ejecuta ambas tareas correctamente 1 = ejecuta una tarea correctamente 2 = no ejecuta ninguna tarea	
45			
50			
55			
60			
65	2. Mejor mirada: sólo serán evaluados los movimientos oculares horizontales. Movimientos oculares voluntarios o reflexivos (oculocefálicos) serán puntuados pero no se	0 = normal 1 = parálisis de la mirada parcial. Esta puntuación es dada cuando la mirada es	

ES 2 331 653 T3

5	hace la evaluación calórica. Si el paciente tiene una desviación conjugada de los ojos que puede ser superada por actividad voluntaria o reflexiva, la puntuación será 1. Si un paciente tiene una paresis nerviosa periférica aislada (CN III, IV o VI) puntúan 1. La mirada es evaluable en todos los pacientes afásicos. Los pacientes con traumatismo ocular, vendajes, ceguera preexistente u otro trastorno de agudeza o campos visuales deberían ser evaluados con movimientos reflexivos y una elección hecha por el investigador. El establecimiento del contacto ocular y después del desplazamiento del paciente de un lado a otro ocasionalmente clarificará la presencia de una parálisis de la mirada parcial.	anormal en uno o ambos ojos, pero cuando no hay una desviación forzada o parálisis de la mirada total 2 = desviación forzada, o parálisis de la mirada total no es superada por la maniobra oculocefálica.	
---	--	---	--

**ESCALA DE ACCIDENTE
CEREBROVASCULAR DE NIH**

Ensayo de accidente
cerebrovascular de NINDS t-

PA No.

Formulario 5

Pt. Fecha de nacimiento

2 de 4

Hospital

Fecha de Examen

Intervalo; 1[] base de referencia 2[] 2 horas post-tratamiento
3[] 24 horas post-aparición de síntomas ± 20 minutos
4[] 7-10 días 5[] 3 meses 6[] otro

3. Visual: campos visuales (cuadrantes superior e inferior) son evaluados por confrontación, usando el recuento con los dedos o amenaza visual según sea apropiado. El paciente debe ser animado, pero si miran el lado de los dedos en movimiento apropiadamente, esto puede ser puntuado como normal. Si hay ceguera unilateral o enucleación, los campos visuales en el ojo restante son puntuados. Puntuación 1 sólo si una asimetría bien perfilada, incluyendo cuadrantanopsia es encontrada. Si el paciente es ciego por cualquier causa puntúa 3. Estimulación doble simultánea es realizada en este punto. Si hay extinción el paciente recibe un 1 y los resultados se utilizan para responder a la pregunta 11.	0 = ninguna pérdida visual 1 = hemianopia parcial 2 = Hemianopia completa 3 = hemianopia bilateral (ciego incluyendo ceguera cortical)	
4. Parálisis Facial: preguntar, o usar pantomima para animar al paciente para mostrar los dientes o levantar las cejas y cerrar los ojos. Simetría de puntuación de mueca en respuesta a estímulos nocivos en el paciente poco sensible o que no comprende. Si el traumatismo facial/vendajes, el tubo orotraqueal, cinta u	0 = movimiento normal simétrico 1 = parálisis menor (pliegue nasolabial aplanado, asimetría en sonrisa) 2 = parálisis parcial (parálisis total o casi total de la cara inferior)	

ES 2 331 653 T3

5	otra barrera física oscurece la cara, estos deberían ser eliminados en la medida de lo posible.	3 = parálisis completa de uno o ambos lados (ausencia de movimiento facial en la cara superior e inferior)	
10 15 20 25 30 35 40 45	5 & 6. Brazo motor y pierna: el brazo es colocado en la posición apropiada: se extienden los brazos (palmas abajo) 90 grados (si está sentado) o 45 grados (si está en posición supina) y la pierna 30 grados (siempre evaluado en posición supina). La desviación es puntuada si el brazo cae antes de 10 segundos o la pierna antes 5 segundos. El paciente afásico es alentado usando urgencia en la voz y pantomima pero no estimulación nociva. Cada extremidad es evaluada a su vez, comenzando por el brazo no parético. Sólo en el caso de amputación o fusión de articulación en el hombro o cadera puede la puntuación ser "9" y el examinador debe claramente escribir la explicación para puntuar como "9".	0 = Sin desviación, la extremidad está a 90 (o 45) grados durante 10 segundos completos. 1 = Desviación, la extremidad está a 90 (o 45) grados, pero se desvía hacia abajo antes de 10 segundos completos; no golpea la cama u otro soporte. 2 = algún esfuerzo contra la gravedad, la extremidad no puede llegar a o mantener (si se indica) 90 (o 45) grados, se desvía hacia abajo hasta la cama, pero hace algún esfuerzo contra la gravedad. 3 = Ningún esfuerzo contra la gravedad, la extremidad cae. 4 = Sin movimiento. 9 = Amputación, fusión de articulación, explicar: 5a. Brazo izquierdo 5b. Brazo derecho	
50 55 60 65		0 = Sin desviación, la pierna está en una posición de 30 grados durante 5 segundos completos. 1 = Desviación, la pierna cae hasta el final del periodo de 5 segundos pero no golpea la cama. 2 = algún esfuerzo contra gravedad; la pierna cae en la cama en 5 segundos, pero hace algún esfuerzo contra	

ES 2 331 653 T3

	la gravedad. 3 = Ningún esfuerzo contra la gravedad, la pierna cae en la cama inmediatamente. 4 = Ningún movimiento 9 =Amputación, fusión de articulación; explicar: 6a. Pierna izquierda 6b. Pierna derecha	
--	--	--

ESCALA DE ACCIDENTE **CEREBROVASCULAR DE NIH**

Ensayo de accidente
cerebrovascular de NINDS t-

PA No.

Formulario 5

Pt. Fecha de nacimiento

3 de 4

Hospital

Fecha de Examen

Intervalo; 1[] base de referencia 2[] 2 horas post-tratamiento
3[] 24 horas post-aparición de síntomas ± 20 minutos
4[] 7-10 días 5[] 3 meses 6[] otro

7. Ataxia de extremidad; este punto está dirigido a encontrar evidencia de una lesión unilateral cerebelar. Prueba con ojos abiertos. En caso de defecto visual, asegurarse de que la prueba se hace en un campo visual intacto. Las pruebas de dedo-nariz-dedo y talón-tibia son realizadas en ambos lados, y la ataxia es puntuada sólo si está desproporcionada hasta debilidad. La ataxia está ausente en el paciente que no puede entender o que está paralizado. Sólo en el caso de amputación o fusión de articulación puede el punto ser puntuado "9", y el examinador debe claramente escribir la explicación por no puntuar. En caso de de ceguera evaluar tocando la nariz desde la posición de brazo extendido.	0 = ausente 1 = presente en una extremidad 2 = presente en dos extremidades Si está presente, es ataxia en Brazo derecho 1 = sí 2 = no 9 = amputación o fusión de articulación, explicar Brazo izquierdo 1 = sí 2 = no 9 = amputación o fusión de articulación, explicar Pierna derecha 1 = sí 2 = no 9 = amputación o fusión de articulación, explicar Pierna izquierda 1 = sí 2 = No 9 = amputación o fusión de articulación, explicar	
B. Sensorial. Sensación o mueca cuando se evalúa con pinchazo, o retirada de estímulo nocivo en el paciente adormecido o afásico.	0 = normal; ninguna pérdida sensorial. 1 = pérdida sensorial media	

5	Sólo la pérdida sensorial atribuida a accidente cerebrovascular es puntuada como anormal y el examinador debería evaluar tantas áreas del cuerpo [brazos (no manos), piernas, tronco, cara] como se	a moderada; el paciente siente que el pinchazo es menos afilado o es desafilado en el sitio afectado; o hay una pérdida de dolor superficial con el pinchazo aunque el paciente es consciente de que está siendo tocado.	
10	necesite para comprobar con precisión la pérdida semisensorial. Una puntuación de 2, "severa o total" debería ser dada cuando una pérdida severa o total de sensación puede ser demostrada claramente. Los	2 = pérdida sensorial severa a total; el paciente no es consciente de ser tocado en la cara, brazo, y pierna.	
15	pacientes letárgicos y afásicos en consecuencia probablemente puntuarán 1 o 0. El paciente con infarto de tronco cerebral que tiene pérdida bilateral de sensación es		
20	puntuado 2. Si el paciente no responde y es tetraplégico puntúa 2. Los pacientes en coma (punto 1a=3) son dados de forma		
25	arbitraria un 2 en este punto.		
30			
35	9. Mejor lenguaje: Mucha cantidad de información sobre comprensión será obtenida durante las secciones precedentes del examen. Se pide al paciente describir qué está ocurriendo en la imagen adjunta, nombrar los puntos en la hoja para nombrar adjunta, y leer la lista adjunta de frases. La	0 = Sin afasia, normal 1 = afasia media a moderada; alguna pérdida obvia de fluidez o facilidad de comprensión, sin limitación significativa en ideas expresadas o forma de expresión. Reducción de diálogo y/o comprensión, no obstante, la conversación sobre el material provisto se vuelve difícil o imposible. Por ejemplo en conversación sobre los materiales provistos, el examinador puede identificar imágenes o tarjetas para nombrar a partir de la respuesta del paciente.	
40	comprensión es juzgada a partir de respuestas aquí al igual que para todas las órdenes en el examen neurológico general precedente. Si la pérdida visual interfiere con las pruebas, preguntar al paciente que	2 = afasia severa; toda comunicación es a través de expresión fragmentaria; gran necesidad de inferencia,	
45	identifique objetos colocados en la mano, repetir, y dialogar. Se debería pedir al paciente entubado que escriba. El paciente en coma (pregunta 1a=3) puntuará 3 de forma arbitraria en este punto. El		
50	examinador debe elegir una puntuación en el paciente con estupor o cooperación limitada pero una puntuación de 3 debería ser usada sólo si el paciente es mudo y no		
55	sigue ninguna orden de una fase.		
60			
65			

	interrogación y adivinación por el oyente. La gama de información que puede ser intercambiada es limitada; el oyente lleva la carga de la comunicación. El examinador no puede identificar materiales provistos a partir de la respuesta del paciente. 3 = Mudo, afasia global; ningún diálogo utilizable o comprensión auditiva.	
10. Disartria: si se piensa que el paciente es normal una muestra adecuada de discurso debe ser obtenida preguntando al paciente que lea o repita palabras de la lista unida. Si el paciente tiene afasia severa, la claridad de articulación de diálogo espontáneo puede ser evaluada. Sólo si el paciente está entubado o tiene otra barrera física para hablar, el punto puede ser puntuado, "9", y el examinador debe claramente escribir una explicación por no puntuar. No decir al paciente porqué está siendo evaluado,	0 = normal 1 = media a moderada; paciente articula al menos algunas palabras y, en el peor de los casos, puede ser entendido con cierta dificultad. 2 = severa; el discurso de paciente está tan mal articulado que es ininteligible de forma desproporcionada para cualquier disfasia, o es mudo/anártrico. 9 = entubado u otra barrera física, explicar	

**ESCALA DE ACCIDENTE
CEREBROVASCULAR DE NIH**

Ensayo de accidente
cerebrovascular de NINDS t-
PA No.

Formulario 5

Pt. Fecha de nacimiento

4 de 4

Hospital

Fecha de Examen

Intervalo; 1[] base de referencia 2[] 2 horas post-tratamiento
3[] 24 horas post-aparición de síntomas ± 20 minutos
4[] 7-10 días 5[] 3 meses 6[] otro

11. Extinción e inatención (precedentemente descuido): información suficiente para identificar descuidos puede ser obtenida durante la prueba previa. Si el paciente tiene una pérdida visual severa que previene la inatención visual personal doble o estimulación simultánea, y los estímulos cutáneos son normales, la puntuación es normal. Si el paciente tiene afasia pero parece atender a ambos lados, la puntuación es normal. La presencia de descuido o anosagnosia espacial visual puede también ser tomada como evidencia de anomalía. Puesto que la anomalía es puntuada sólo si está presente, el punto nunca es inevaluable,	0 = ninguna anomalía 1 = Visual, táctil, auditiva, espacial, o extinción a estimulación bilateral, simultánea, en una de las modalidades sensoriales 2 = semi-inatención profunda o semi-inatención para más de una modalidad. No reconoce su propia mano o se orienta a sólo un lado del espacio.	
---	---	--

Punto adicional, no forma parte de la puntuación de la Escala de accidente cerebrovascular de NIH.

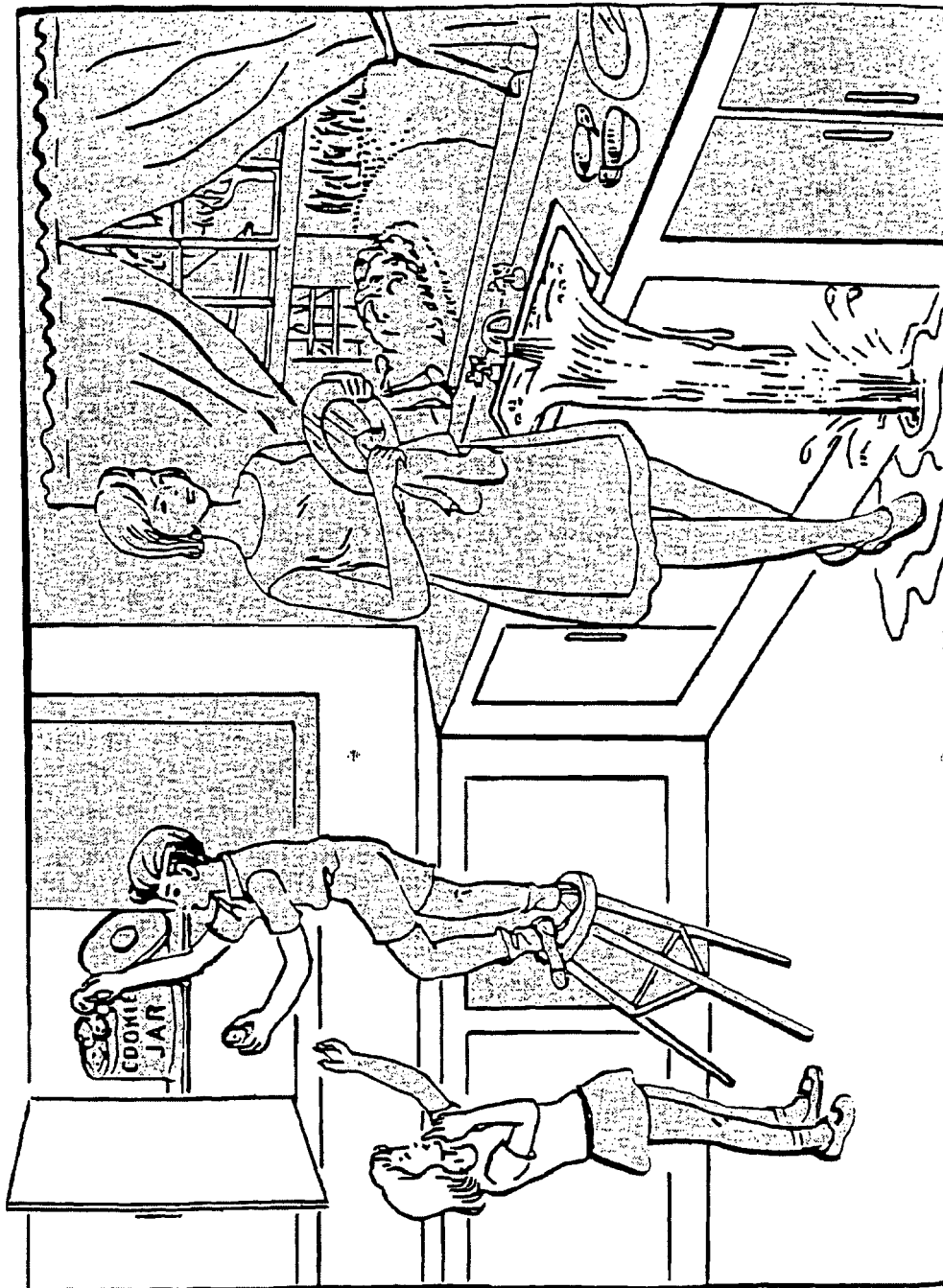
A. función motora distal: la mano del paciente es mantenida en el antebrazo por el examinador y se pide al paciente que extienda sus dedos todo lo posible. Si el paciente no extiende o no puede extender los dedos el examinador posiciona los	0 = normal (ninguna flexión después de 5 segundos) 1 = al menos alguna extensión después de 5 segundos, pero no completamente extendidos.	
--	--	--

ES 2 331 653 T3

5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65	dedos en extensión completa y observa cualquier movimiento de flexión durante 5 segundos. Los primeros intentos del paciente son valorados. La repetición de las instrucciones o de la prueba está prohibida.	Cualquier movimiento de los dedos que no es ordenado no es puntuado. 2 = ninguna extensión después de 5 segundos. Movimientos de los dedos en otro momento no es puntuado. a. brazo izquierdo b. brazo derecho	
--	--	---	--

12. Escala de administración de personas

Código



Tiene experiencia.

5

Abajo hacia el suelo.

10

Voy a casa desde el trabajo.

15

20

Cerca de la mesa en el comedor.

25

30

**Le escucharon hablar por la radio
la pasada noche.**

35

40

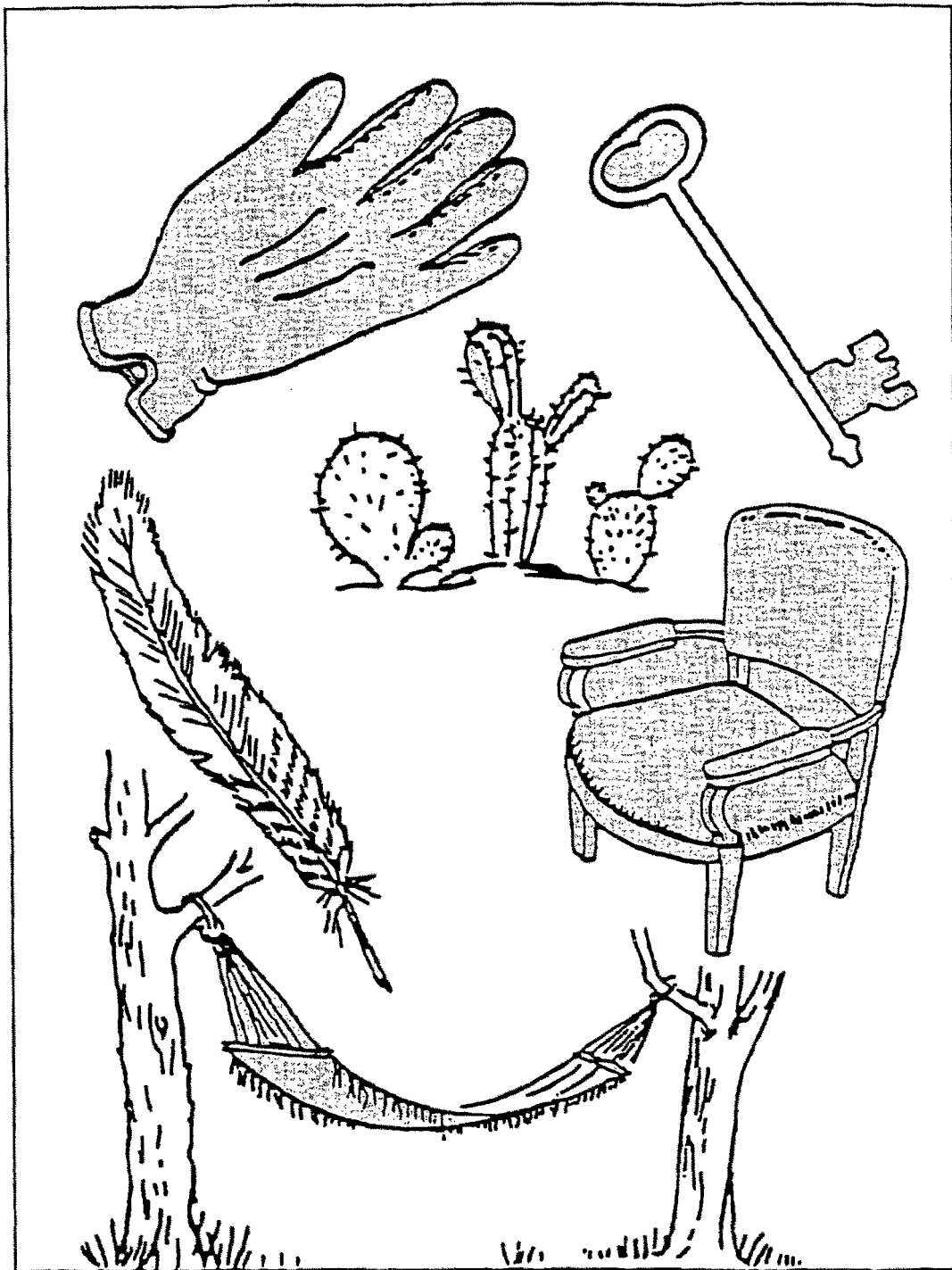
45

50

55

60

65



MAMÁ

EXCELENTE

MITAD Y MITAD

GRACIAS

ARÁNDANO

JUGADOR DE BÉISBOL

[0081] La GOS de 8-puntos (Escala de resultados de Glasgow extendida; e-GOS) es determinada a continuación:

CONCIENCIA	
1. ¿Es la persona con traumatismo craneal capaz de obedecer órdenes simples, o de decir algunas palabras?	1= No (estado vegetativo (VS)) 2= Sí Alguien que muestra capacidad para obedecer órdenes incluso simples, o pronuncia cualquier palabra o se comunica específicamente de cualquier otra manera ya no está considerada como estando en el estado vegetativo. Los movimientos oculares no son una evidencia fiable de receptividad significativa. Corroborar con personal de

5		enfermería. Confirmación de VS requiere valoración completa como en el Colegio Real de Directrices Médicas
10	INDEPENDENCIA EN EL HOGAR	
15	2a. ¿Es esencial la asistencia de otra persona en casa cada día para algunas actividades de la vida diaria?	1= No 2= Sí Para una respuesta "No" deberían ser capaces de cuidarse ellos mismos en casa durante 24 horas si es necesario, aunque no necesitan en realidad cuidarse ellos mismos. Independencia incluye la capacidad para planificar y efectuar las actividades siguientes: lavarse, ponerse ropa limpia sin incitación, preparar alimentos para ellos mismos, tratar con visitantes, y manejar crisis domésticas menores. La persona debería ser capaz de efectuar actividades sin precisar incitar o recordar, y debería ser capaz de ser dejada sola durante toda la noche
20		
25		
30		
35		
40		
45		
50	2b. ¿Necesitan ayuda frecuente o alguien que esté alrededor en casa la mayor parte del tiempo?	1 = No (superior SD) 2= Sí (inferior SD) Para una respuesta "No" deberían ser capaces de cuidarse ellos mismos en casa durante hasta 8 horas durante el día si es necesario, aunque no necesitan en realidad cuidarse ellos mismos.
55		
60		
65	2c. ¿Era la asistencia en casa esencial antes de la lesión?	1 = No 2= Sí

INDEPENDENCIA FUERA DEL HOGAR	
5 10 15	3a. ¿Son capaces de comprar sin asistencia? 1 = No (superior SD) 2= Sí Esto incluye ser capaz de planificar qué comprar, cuidar el dinero ellos mismos, y comportarse apropiadamente en público. No necesitan normalmente comprar, pero deben ser capaces de hacerlo.
20	3b. ¿Eran capaces de comprar sin asistencia antes de la lesión? 1 = No 2= Sí
25 30 35 40	4a. ¿Son capaces de viajar localmente sin asistencia? 1 = No (superior SD) 2= Sí Ellos pueden conducir o usar transporte público para desenvolverse. La capacidad de usar un taxi es suficiente, siempre que la persona pueda llamar por teléfono para sí misma y dar instrucciones al conductor.
45	4b. ¿Eran capaces de viajar localmente sin asistencia antes de la lesión? 1 = No 2= Sí
TRABAJO	
50 55 60 65	5a. ¿Son actualmente capaces de trabajar al nivel de su capacidad anterior? 1 = No 2= Sí Si estaban trabajando antes, entonces su capacidad actual de trabajo debería estar al mismo nivel. Si estaban buscando trabajo antes, entonces la lesión no habría afectado adversamente en sus posibilidades de conseguir trabajo o en el nivel de

5		trabajo para el que están capacitados. Si el paciente era un estudiante antes de la lesión, entonces su capacidad para estudiar no debería haber sido afectada de forma adversa.
10	INDEPENDENCIA FUERA DEL HOGAR	
15	5b. ¿En qué medida están limitados? a. Capacidad de trabajo reducida. b. Capaz de trabajar sólo en un taller protegido o no trabajo competitivo, o normalmente incapaces de trabajar	1 = a (MD superior) 2 = b (inferior MD)
20		
25	5c. ¿Estaban trabajando / buscando empleo antes de la lesión (respuesta: sí) o no estaban haciendo nada (respuesta: no)?	1=No 2= Sí
30		
	ACTIVIDADES SOCIALES & DE OCIO	
35	6a. ¿Son capaces de reanudar actividades sociales y de ocio regulares fuera de casa?	1=No 2= Sí No necesitan haber reanudado todas sus actividades de ocio precedentes, pero no deberían ser impedidos por degradación física o mental. Si han detenido la mayoría de actividades por pérdida de interés o motivación entonces esto también se considera una incapacidad
40		
45		
50		
55	6b. ¿Cuál es la extensión de restricción en sus actividades sociales y de ocio? a. Participar un poco menos: al menos la mitad que antes de la lesión. b. Participar mucho menos: menos de la mitad de lo normal. c. Incapaz de participar;	1= a (inferior GR) 2= b (superior MD) 3= c (inferior MD)
60		
65		

5	participan raramente, si acaso alguna vez	
10	6c. ¿Se implicaban en actividades sociales y de ocio regulares fuera de casa antes de la lesión?	1=No 2= Sí
FAMILIA & AMISTADES		
15	7a. ¿Han ocurrido problemas psicológicos que hayan resultado en ruptura familiar o ruptura de amistades actual?	1=No 2= Sí
20		Cambios de personalidad postraumáticos típicos: irascibilidad, irritabilidad, ansiedad, insensibilidad hacia los demás, cambios de humor, depresión, y comportamiento irracional o pueril
25		
30	7b. ¿Cuál ha sido la extensión de la ruptura o tensión? a. Ocasional - menos que semanalmente b. Frecuente - una vez a la semana o más, pero tolerable c. Constante - diaria e intolerable	1= a (inferior GR) 2= b (superior MD) 3= c (inferior MD)
35		
40		
45	7c. ¿Existían problemas con la familia o amigos antes de la lesión?	1=No 2= Sí
50		Si había problemas antes de la lesión, pero estos habían llegado a ser marcadamente peores a partir de la lesión, entonces responder "No" a la Pregunta 7c
55		
VUELTA A LA VIDA NORMAL		
60	8a. ¿Hay cualquier otro problema actual con respecto a la lesión que afecte a la vida diaria?	1=No (superior GR) 2= Sí (inferior GR)
65		Otros problemas típicos informados después del traumatismo craneal: dolores de cabeza, mareo, cansancio,

5		sensibilidad al ruido o a la luz, lentitud, fallos de memoria y problemas de concentración.
10	VUELTA A LA VIDA NORMAL	
15	8b. ¿Existían problemas similares antes de la lesión?	1=No 2= Sí Si había algunos problemas antes de la lesión, pero estos se habían vuelto marcadamente peores a partir la lesión, entonces responder "No" a la Pregunta 8b
20	Puntuación: la valoración global del paciente se basa en la categoría de resultados mínimos indicada en la escala:	
25	1. Muerte	
30	2. Estado Vegetativo	
35	3. Discapacidad Inferior severa (inferior SD)	
40	4. Discapacidad Superior severa (superior SD)	
45	5. Discapacidad inferior moderada (inferior MD)	
	6. Discapacidad superior moderada (superior MD)	
	7. Buena recuperación (inferior GR)	
	8. Buena recuperación superior (superior GR)	

Referencias citadas en la descripción

Esta lista de referencias citada por el solicitante ha sido recopilada exclusivamente para la información del lector. No forma parte del documento de patente europea. La misma ha sido confeccionada con la mayor diligencia; la OEP sin embargo no asume responsabilidad alguna por eventuales errores u omisiones.

Documentos de patente citados en la descripción

- US 4784950 A [0020]
- US 5997864 A [0022]
- US 4456591 A, Thomas [0027]
- US 4837028 A [0028]
- US 4501728 A [0028]
- US 4975282 A [0028]

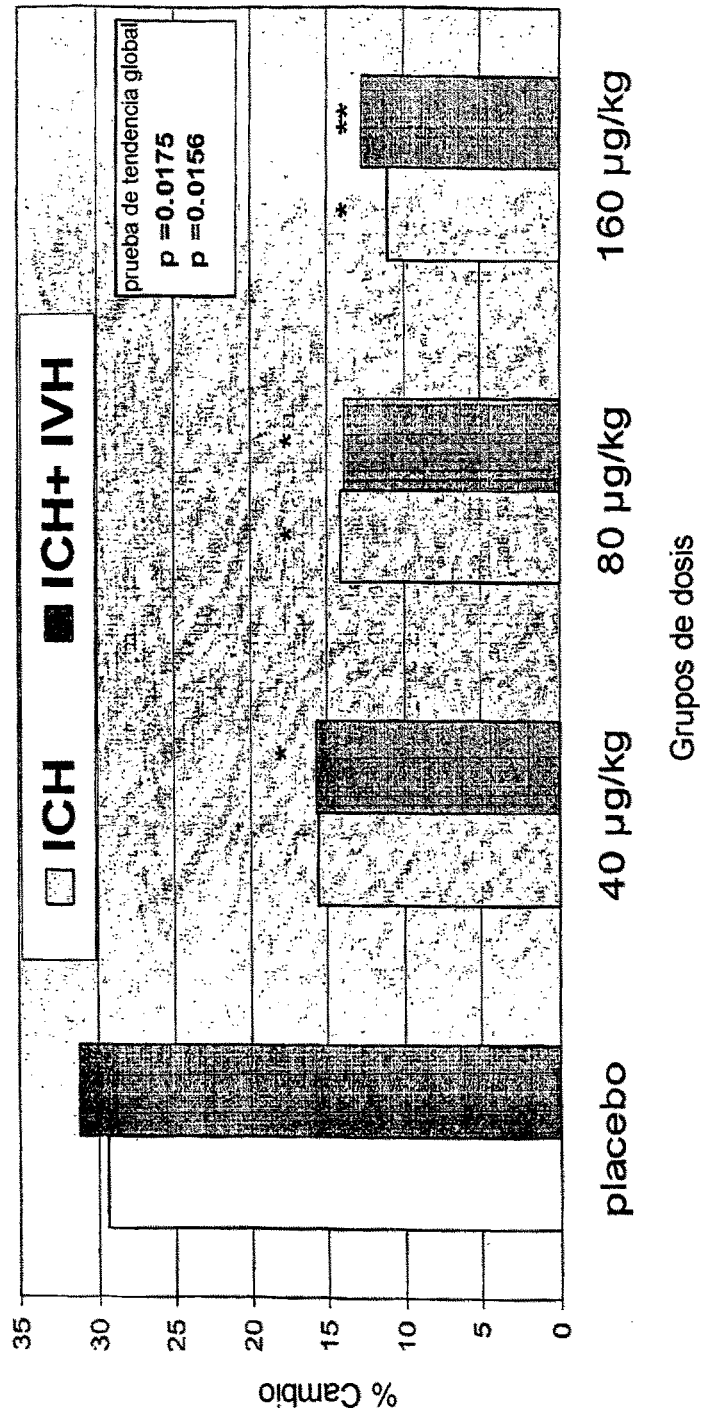
Bibliografía distinta de patentes citada en la descripción

- **Persson** *et al. J. Biol. Chem.*, 1997, vol. 272, 19919-19924 [0022]
- 5 • **Persson**. *FEBS Letts.*, 1997, vol. 413, 359-363 [0022]
- **Wakabayashi** *et al. J. Biol. Chem.*, 1986, vol. 261, 11097- [0026]
- **Thim** *et al. Biochem.*, 1988, vol. 27, 7785- [0026]
- 10 • **Scopes**. *Protein Purification. Springer-Verlag*, 1982. [0026]
- *Protein Purification. VCH Publishers*, 1989. [0026]
- 15 • **Osterud** *et al. Biochem.*, 1972, vol. 11, 2853- [0027]
- **Hedner** *et al. J. Clin. Invest.*, 1983, vol. 71, 1836- [0027]
- **Teasdale; Jennett**. *The Lancet*, 1974, vol. 2, no. 7872. 81-84 [0047]
- 20 • **Bonita; Beaglehole**. *Stroke*, 1988, vol. 19, no. 12. 1497-1500 [0048]
- **Mahoney; Barthel**. *Maryland State Medical Journal*, 1965, vol. 14, 56-61 [0049]
- 25 • **Lindsay** *et al. Journal of Neurotrauma*, 1998, vol. 15, no. 8. 573-580 [0051]

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de un primer agente de coagulación comprendiendo factor VIIa o un equivalente de factor VIIa para la producción de un medicamento para prevenir o atenuar una o más complicaciones de hemorragia intracerebral (ICH) en un paciente, donde dicho paciente no ha sido diagnosticado de un trastorno de sangrado congénito y no ha sido tratado previamente con terapias de anticoagulación.
- 10 2. Uso tal y como se define en reivindicación 1, donde dicho paciente ha experimentado ICH espontánea o traumática.
3. Uso tal y como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-2, donde la cantidad administrada de factor VIIa o equivalente de factor VIIa comprende al menos aproximadamente 40 $\mu\text{g/kg}$.
- 15 4. Uso tal y como se define en la reivindicación 3, donde la cantidad administrada de factor VIIa o equivalente de factor VIIa comprende al menos aproximadamente 80 $\mu\text{g/kg}$.
5. Uso tal y como se define en la reivindicación 4, donde la cantidad administrada de factor VIIa o equivalente de factor VIIa comprende al menos aproximadamente 120 $\mu\text{g/kg}$.
- 20 6. Uso tal y como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde la administración de factor VIIa o equivalente de factor VIIa se realiza dentro de aproximadamente 24 horas a partir de la incidencia de la ICH.
7. Uso tal y como se define en reivindicación 6, donde dicha administración se realiza dentro de aproximadamente 4 horas a partir de la incidencia de la ICH.
- 25 8. Uso tal y como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde el medicamento además comprende un segundo agente de coagulación, y donde las cantidades de dicho primero y segundo agentes de coagulación juntos son eficaces en dicha prevención o atenuación.
- 30 9. Uso tal y como se define en la reivindicación 8, donde el segundo agente de coagulación es un factor de coagulación.
10. Uso tal y como se define en la reivindicación 9, donde dicho segundo agente de coagulación es seleccionado del grupo que consiste en: factor VIII, factor IX, factor V, factor XI, factor XIII, un factor VII o factor VIIa diferente del primer agente de coagulación, y combinaciones de cualquiera de los anteriores.
- 35 11. Uso tal y como se define en la reivindicación 8, donde dicho segundo agente de coagulación es un agente antifibrinolítico.
- 40 12. Uso tal y como se define en reivindicación 11, donde dicho agente antifibrinolítico es seleccionado del grupo que consiste en PAI-1, aptrotinina, ácido aminocaproico, ácido tranexámico, y combinaciones de cualquiera de los anteriores.
- 45 13. Uso tal y como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-12, donde dicha prevención o atenuación resulta en uno o más de: una reducción en el número de días que un paciente de ICH es hospitalizado después de la ICH y una reducción en el riesgo de muerte en un paciente con ICH.
- 50
- 55
- 60
- 65

Cambio en volúmenes de CT
Base de referencia --> 24 horas



* $p < 0.05$
 ** $p < 0.01$

Fig. 1