

# Nuevos agentes trombolíticos: presente y futuro

J. A. Páramo\* / J. Fernández\* / B. Cuesta\* / A. Aranda\* /  
M. J. Paloma\* / E. Rocha\*

El espectacular avance experimentado por la terapéutica trombolítica en los últimos años ha radicado en un mejor conocimiento de los mecanismos que controlan y regulan el sistema fibrinolítico, permitiendo la obtención de sustancias caracterizadas por su afinidad por la fibrina y capaces de inducir una trombolisis selectiva. En primer lugar, se conocen con mayor precisión los mecanismos de activación del plasminógeno a plasmina y se sabe que el plasma humano contiene al menos dos activadores del plasminógeno diferentes: activadores tipo tisular (t-PA) y activadores tipo urokinasa (u-PA), caracterizados por una activación selectiva del plasminógeno en presencia de fibrina<sup>1</sup>. En segundo lugar, se han establecido diversas interacciones moleculares entre los componentes del sistema fibrinolítico, fundamentalmente entre el plasminógeno y la fibrina, el t-PA y la fibrina y la plasmina y la  $\alpha_2$ -antiplasmina. Ello ha permitido formular un modelo molecular para explicar la fibrinólisis in vivo como un fenómeno que tiene lugar en los lugares de depósito de fibrina<sup>2</sup>.

Una trombolisis eficaz es aquella que, confinada a la superficie del coágulo, no induce estado lítico sistémico (Fig. 1), el cual se caracteriza por consumo de fibrinógeno, plasminógeno y  $\alpha_2$ -antiplasmina e incremento de los productos de degradación del fibrinógeno/fibrina.

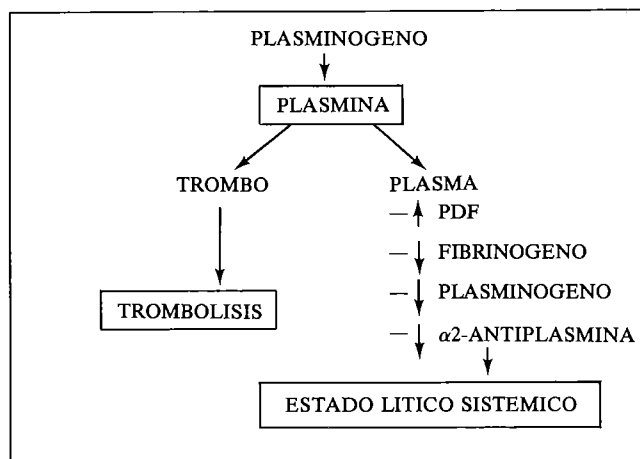


Fig. 1.—Diferente acción de la plasmina a nivel de la circulación y sobre la superficie del trombo.

\* Servicio de Hematología. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona.

Tabla I. ESQUEMAS TERAPEUTICOS

- Administración sistémica o local de activadores exógenos: estreptokinasa - urokinasa.
- Estreptokinasa o urokinasa + LYS - plasminógeno.
- Enzimas acilados: BRL 33575 - BRL 26291.
- Activador tisular del plasminógeno.
- Prourokinasa.
- Estimulación de la fibrinólisis endógena.

Se han propuesto los siguientes esquemas terapéuticos (Tabla I):

1) Administración sistémica o local de activadores exógenos (estreptokinasa, urokinasa). La urokinasa activa directamente el plasminógeno, mientras que la estreptokinasa lo hace de forma indirecta. Ambas carecen de afinidad específica por la fibrina, ya que activan el plasminógeno circulante y el ligado a la fibrina de forma indiscriminada. La plasmina generada en exceso sobrepasa el potencial inhibitorio de la  $\alpha_2$ -antiplasmina, siendo capaz de degradar el fibrinógeno, los factores V y VIII y producir fibrinólisis y fibrinogenólisis, cuya consecuencia es un estado lítico sistémico y una mayor tendencia hemorrágica<sup>3</sup>.

2) Tratamientos asociados con estreptokinasa y urokinasa. Se han utilizado tratamientos de estreptokinasa y urokinasa asociados con Lys-plasminógeno, con la idea de incrementar la afinidad por la fibrina y aumentar la concentración de plasminógeno. El mayor inconveniente es el de provocar una marcada hiperplasminemia sistémica con depleción de  $\alpha_2$ -antiplasmina<sup>4</sup>.

3) Enzimas acilados. La acilación del centro activo de la plasmina y de otros compuestos (estreptokinasa y urokinasa) ha permitido obtener sustancias que, siendo enzimáticamente inactivas, son capaces de unirse a la fibrina a través de los lugares de fijación de lisina y no degradan proteínas circulantes. Teóricamente la acilación del centro activo no afecta la capacidad de la molécula de unirse a la fibrina. La deacilación progresiva del enzima absorbido sobre la superficie de la fibrina libera el enzima activo e induce trombolisis local sin estado lítico sistémico. Tienen la ventaja de que pueden ser administrados rápidamente por vía intravenosa. Sin embargo, el proceso de deacilación es lento y ello limita su potencial. En clínica humana se han utilizado dos compuestos estreptokinasa-plasminógeno acilados: el BRL 33575 y el BRL 26921. Los resultados en el tratamiento

trombolítico de trombosis venosa profunda e infarto de miocardio son satisfactorios, pero producen un síndrome de defibrinación similar al observado durante el tratamiento con estreptokinasa y, por consiguiente, pueden causar tendencia hemorrágica<sup>5, 6</sup>.

4) Activador tisular del plasminógeno y prourokinasa. Son fibrinolíticos con acción muy selectiva. Se caracterizan por su gran afinidad por el plasminógeno adsorbido sobre la fibrina y no por el plasminógeno sistémico, lo que permite una activación eficaz sobre la superficie del coágulo. Por consiguiente, son capaces de inducir trombolisis sin fibrinólisis sistémica.

5) Otros agentes. Se han utilizado sustancias capaces de inducir la liberación del t-PA desde el endotelio vascular como DDAVP o estanzolol o disminuir la concentración de  $\alpha_2$ -antiplasmina antes de iniciar la terapéutica trombolítica, como el arvin. Hipotéticamente se podría inhibir la actividad del factor XIII para impedir la interacción de la  $\alpha_2$ -antiplasmina con la fibrina y con ello aumentar la sensibilidad de la plasmina. Sin embargo, la mayoría de estas sustancias no han sido suficientemente evaluadas en clínica humana como agentes trombolíticos, aunque resultados iniciales obtenidos con alguno de estos esquemas parecen ser esperanzadores.

Revisaremos fundamentalmente el efecto trombolítico del activador tisular del plasminógeno y de la prourokinasa, así como algunos de los más recientes avances sobre el papel de la estimulación de la fibrinólisis endógena.

### Trombolisis con activador tisular del plasminógeno

El activador tisular del plasminógeno (t-PA) es una glicoproteína de cadena única con Pm 70.000 presente en numerosos órganos, tejidos y secreciones. Ha sido purificado satisfactoriamente a partir del tejido uterino y células de melanoma humano y recientemente ha podido obtenerse con técnicas de DNA recombinante habiéndose demostrado que éste es indistinguible del activador natural purificado a partir de células de melanoma tanto desde el punto de vista bioquímico como en cuanto a su efecto trombolítico<sup>7, 8</sup>. El t-PA monocatenario puede ser convertido en bicatenario por proteólisis. Ambos son serina proteasas activas y tienen similares propiedades enzimáticas. In vitro el t-PA es producido por varias líneas celulares tumorales, principalmente melanoma y tumores neuronales. In vivo es sintetizado por las células endoteliales. Una propiedad importante del t-PA es su afinidad específica por la fibrina<sup>9</sup>. El mecanismo que controla su liberación no ha sido suficientemente aclarado. Hoy se piensa que el t-PA es sintetizado por las células endoteliales y liberado a la circulación por acción de diversos estímulos. Numerosas drogas vasoactivas y algunos esteroides anabolizantes aumentan la actividad fibrinolítica sanguínea porque incrementan la síntesis y liberación de activador desde la pared vascular. Stress,

ejercicio físico y oclusión venosa estimulan la actividad fibrinolítica plasmática. También se ha sugerido por Cash que la secreción de t-PA al torrente circulatorio estaría modulada por una hormona peptídica central (plasminogen activator releasing hormone, PARH)<sup>10</sup>. Por último, se ha pensado en la existencia de un mecanismo de control en el que se vería implicada la proteína C activada. El t-PA es aclarado fundamentalmente por el hígado y su vida media en el hombre es aproximadamente 3-5 minutos. Su concentración plasmática es 6 ng/ml. Como todos los activadores ejerce su acción por hidrólisis del enlace Arg 560-Val 561 en la molécula del plasminógeno.

### Estudios en animales

— Modelos experimentales de trombosis venosa y embolismo pulmonar.

Se ha comparado el efecto trombolítico de t-PA y urokinasa en conejos y ratas con embolismo pulmonar, en perros con trombosis experimental de la vena femoral y en conejos con trombosis de la vena yugular<sup>11-13</sup>. En todos los casos el t-PA causaba trombolisis a dosis menores que la urokinasa y no producía estado lítico sistémico.

— Modelos de infarto de miocardio (Tabla II).

Hasta el presente se han completado cuatro estudios. Bergmann y cols.<sup>14</sup> produjeron un trombo coronario en perros introduciendo un hilo de cobre en la arteria descendente anterior izquierda. La infusión de t-PA obtenido a partir de células de melanoma (melanoma t-PA) a dosis de 10.000 UI/min por vía intravenosa o intracoronaria produjo reperusión en 10 minutos, sin inducir estado lítico. Utilizando un modelo similar Van de Werf y cols., compararon el efecto trombolítico de t-PA obtenido por DNA recombinante (Rt-PA) y urokinasa a dosis de 1.000 U/kg/min<sup>15</sup>. Se produjo trombolisis en todos los perros tratados con Rt-PA y en 7 de 10 tratados con urokinasa y además en éstos existió embolización distal en dos y fibrinólisis sistémica en todos. Gold y cols., estudiaron el potencial trombolítico y el área de infarto en un modelo de trombosis coronaria a corazón abierto realizado mediante lesión endotelial e instilación de trombina y sangre fresca<sup>16</sup>. La infusión intravenosa de Rt-PA a dosis de 10-25  $\mu$ g/kg/min consiguió trombolisis en un período entre 15 y 30 min, sin deplección de fibrinógeno, plasminógeno o  $\alpha_2$ -antiplasmina y con significativa reducción en la elevación del espacio ST en todos los animales. El mismo autor realizó un estudio doble ciego utilizando Rt-PA a dosis de 15  $\mu$ g/kg/min o solución salina en perros a los que provocaban 30 minutos de trombosis coronaria. Comprobó que el tamaño del infarto determinado por planimetría ocupaba el 2,5 % de la pared ventricular en el grupo Rt-PA y el 16 % en el grupo salino. Por último, Flameng y cols., produjeron un trombo oclusivo en descendente anterior izquierda, mediante cirugía a corazón abierto, en 16 primates<sup>17</sup>. En los 6 controles la trombosis persistió por un período de 4 horas y se evidenció, mediante angiografía coronaria, un gran infarto transmural

Tabla II. TROMBOLISIS CORONARIA EXPERIMENTAL

Autor	Animal experimentación	Trombosis	t-PA	Dosis	Tiempo reperusión
Bergmann y cols (1983)	Perro	Hilo de cobre	Melanoma	10.000 UI/min	10 min
Van de Werf y cols (1984)	Perro	Hilo de cobre	DNA-recombinante	1.000 UI/min	13 min
Gold y cols (1984)	Perro	Lesión + Trombina	DNA-recombinante	10-25 $\mu$ g/kg/min	15-30 min
Flameng y cols (1985)	Primate	Trombo oclusivo	DNA-recombinante	1.000 UI/min	30 min

Tabla III. TROMBOLISIS CORONARIA EN EL HOMBRE CON t-PA

Autor	N.º	Dosis	Tiempo	Reperusión		
				t-PA	Placebo	SK
Van de Werf y cols, 1984	7	540-1.300.000 UI IC-IV	15-60 min	6 (84 %)	—	—
Collen y cols, 1984	47	0,5-0,75 mg/kg IV	90 min	25/33 (75 %)	1/14 ( 7 %)	—
TIMI Trial, 1985	240	80 mg IV	60 min	78/118 (66 %)	—	44/122 (36 %)
European Cooperative Study, 1985	129	0,75 mg/kg IV	90 min	43/64 (70 %)	—	34/65 (55 %)
Verstraete y cols, 1985	124	0,75 mg/kg IV	90 min	38/62 (61 %)	13/62 (21 %)	—
Williams y cols, 1986	47	80 mg IV	90 min	33/47 (70,2 %)	—	—
Gold y cols, 1986	29	0,4-0,75 mg/kg IV	60-120 min	24/ 29 (83 %)	—	—

(63 % del área perfusional). En 10 animales Rt-PA se infundió a dosis de 1.000 UI/kg/min durante 30 minutos y se produjo reperusión en 9 de ellos con reducción del tamaño del infarto al 38 % y sin estado lítico sistémico.

— Oclusión arterial. Topol y cols., han demostrado recientemente que Rt-PA administrado intravenosamente es eficaz en la trombosis arterial de oclusiones ateroscleróticas<sup>18</sup>. Se utilizó un modelo animal en conejos provocando lesión aórtica y denudación subendotelial, seguida de dieta rica en colesterol durante 8 semanas e inyección de coágulo humano conteniendo fibrinógeno-I<sup>25</sup>. Se administraron 100.000 U de Rt-PA o estreptokinasa por vía intravenosa midiéndose la radiactividad liberada. Existieron diferencias favorables para el t-PA, tanto en cuanto a la radiactividad sanguínea como para el tiempo de trombólisis máxima.

— Embolismo cerebral. La administración de Rt-PA, por vía intravenosa, en un modelo de trombosis cerebral en conejos en los que se habían introducido previamente pequeños coágulos sanguíneos en la circulación carotídea, fue efectiva en cuanto a la prevención del daño neurológico observado en controles y además a la dosis de t-PA administrada (aproximadamente 1 mg/kg) no se produjeron complicaciones hemorrágicas<sup>19</sup>. Los autores sugieren que esta droga podría ser de utilidad en pacientes con ictus en evolución.

De todos esos estudios se concluyó que la inyección intravenosa de t-PA puede recanalizar vasos coronarios o periféricos trombosados sin causar hemorragia.

### Estudios en el hombre

— Trombosis venosa y embolismo pulmonar. Los primeros pacientes fueron tratados con t-PA en 1981<sup>20</sup>. La infusión de melanoma t-PA (7,5 mg) indujo lisis completa de un trombo ileo-femoral y renal en un paciente que había recibido un trasplante renal y en otro con síndrome nefrótico y trombosis de vena cava y vena renal. En ambos casos la trombólisis no se asoció con consumo de fibrinógeno, plasminógeno ni  $\alpha$ -antiplasmina.

Recientemente se ha reportado la primera trombólisis con Rt-PA en embolismo pulmonar masivo demostrado angiográficamente<sup>21</sup>. Se trataba de un varón de 63 años al que se administró Rt-PA a dosis de 0,5 mg/kg durante 90 minutos con recanalización completa, sin fibrinólisis sistémica. Sin embargo, estos resultados deben ser interpretados con cautela ya que en 4 pacientes con trombosis ileo-femoral la infusión intravenosa de t-PA (5-15 mg durante 24-36 horas) no produjo trombólisis (Collen, comunicación personal).

— Infarto de miocardio. El papel de la trombosis como un factor iniciador en el desarrollo del infarto de miocardio sigue planteando interrogantes. Sin embargo, existe eviden-

cia del papel etiológico del trombo. Por una parte, un gran número de pacientes con infarto transmural muestran oclusión vascular coronaria en las primeras horas de la enfermedad<sup>22</sup>. En segundo lugar se ha demostrado que la administración de agentes trombolíticos pueda recanalizar una coronaria obstruida en la mayoría de los pacientes y la reperusión impide ulterior necrosis miocárdica. Desde el trabajo inicial de Rentrop y cols.<sup>23</sup> utilizando estreptokinasa intracoronaria han sido diversos los estudios realizados y los esquemas empleados<sup>24, 25</sup>. La incidencia de trombólisis por vía intracoronaria es del 70-90 %, pero tiene el inconveniente de que se precisa cateterización lo que exige medidas especiales, retrasa la iniciación y hoy se sabe que el tiempo de reperusión condiciona la supervivencia miocárdica. Cuando se utiliza la vía intravenosa la incidencia disminuye al 40-60 % y se ve limitada por el riesgo de fibrinólisis sistémica cuando se emplean activadores convencionales como la estreptokinasa y urokinasa. En último término el lugar de la trombólisis coronaria en la terapéutica del infarto de miocardio dependerá de la resolución de cuestiones tales como la frecuencia de reoclusión posttrombólisis, la prevención efectiva de necrosis miocárdica y preservación ventricular, la incidencia de arritmias postreperusión y la morbilidad y mortalidad a largo plazo<sup>26</sup>.

La selectividad por la fibrina convierte al t-PA en un agente útil para trombólisis coronaria por diversos motivos. Se puede inducir lisis sin estado lítico sistémico, no precisa monitorización tan rigurosa, se disminuye o evita el riesgo hemorrágico y se posibilita que actuaciones quirúrgicas posteriores como la angioplastia transluminal o el by-pass aorto-coronario puedan efectuarse rápidamente, dada la corta vida media del t-PA (5 minutos), y sin hemorragia<sup>27</sup>.

En la tabla III se recogen los trabajos más importantes utilizando activador del plasminógeno en trombosis coronaria. El primer estudio piloto con melanoma t-PA en 7 pacientes con infarto agudo de miocardio fue realizado por Van de Werf y cols. en 1984<sup>28</sup>. La administración por vía intravenosa o intracoronaria indujo trombólisis, demostrada angiográficamente, en 6 pacientes. En el paciente donde no se produjo recanalización con t-PA tampoco pudo conseguirse con estreptokinasa. No existió deplección de fibrinógeno, plasminógeno ni  $\alpha$ -antiplasmina. Estos hechos indicaban la selectividad de la trombólisis coronaria con t-PA. Además en dos de los pacientes la tomografía con positrones evidenció mejoría postreperusión.

Este estudio fue la base de otros a gran escala con puntos de referencia en Estados Unidos y Europa. El primero es un análisis prospectivo randomizado doble ciego de Rt-PA intravenoso o placebo en 50 pacientes con infarto agudo de miocardio<sup>29</sup>. Veinticinco de 33 pacientes (75 %) que recibieron 0,5-0,75 mg/kg de Rt-PA durante 30-120 minutos presentaron recanalización completa, demostrada angiográficamente a los 90 minutos de iniciado el tratamiento, mientras que sólo 1 de los 14 pacientes a los que se

administró placebo tuvieron recanalización espontánea ( $p < 0,001$ ). Los 13 restantes recibieron Rt-PA por vía intracoronaria (0,375 mg/kg durante 15-30 minutos) con recanalización completa en 9 (69 %). Es importante señalar que 6 pacientes que no respondieron al t-PA tampoco respondieron a estreptokinasa intracoronaria, y además los niveles de fibrinógeno únicamente descendieron un 8 % con respecto a los valores basales cuando el t-PA se administró por vía intravenosa o intracoronaria.

En 1983 se crea el grupo de estudio de trombolisis en infarto de miocardio (TIMI) para establecer la eficacia de la estreptokinasa intravenosa y otros agentes trombolíticos. En un estudio piloto, previo a la randomización, Williams y cols., habían demostrado un porcentaje de recanalización de 65 % (17 de 26 pacientes)<sup>30</sup>. La fase I del estudio TIMI consistió en determinar la actividad trombolítica y efectos secundarios de Rt-PA (80 mg) y estreptokinasa (1.500.000 U) administrados por vía intravenosa en pacientes con infarto y demostración angiográfica de oclusión total de la arteria coronaria<sup>31</sup>. El punto final era la recanalización de la arteria a los 90 minutos de iniciada la infusión. De los 240 pacientes tratados, 118 recibieron t-PA y 122 estreptokinasa. A los 90 minutos, 78 pacientes del grupo t-PA (66 %) y 44 del grupo estreptokinasa (36 %) presentaron recanalización ( $p < 0,001$ ), demostrando que el t-PA intravenoso era casi dos veces más efectivo que la estreptokinasa aunque la incidencia de complicaciones hemorrágicas era similar en los dos grupos (6-10 %).

En Europa se ha llevado a cabo un trabajo similar por el Grupo Europeo de Estudio del t-PA Recombinante, pero sin realizar angiogramas previos para evitar el retraso que supone la cateterización<sup>32</sup>. Sesenta y cuatro pacientes recibieron t-PA i.v. a dosis de 0,75 mg/kg durante 90 minutos y la recanalización se produjo en el 70 %. Sesenta y cinco pacientes recibieron 1.500.000 U de estreptokinasa i.v. con recanalización en el 55 % ( $p < 0,05$ ). Los episodios hemorrágicos fueron menos frecuentes en el grupo que recibió t-PA y el tratamiento con estreptokinasa indujo un estado lítico sistémico. Sin embargo, la mortalidad fue similar en ambos grupos. Posteriormente se realizó un estudio doble ciego con RT-PA y placebo administrado intravenosamente en el que se constató un porcentaje de recanalización de 61 % en el primer caso y 21 % en el grupo placebo<sup>33</sup>.

Dos trabajos recientes han demostrado que Rt-PA es capaz de restaurar el flujo en infarto de miocardio consecutivo a obstrucción coronaria total y que una infusión de mantenimiento puede disminuir el grado de reoclusión posttrombolisis<sup>34, 35</sup>.

De los estudios realizados hasta la actualidad parece desprenderse que la selectividad por la fibrina convierte al t-PA en un agente prometedor en el tratamiento trombolítico del infarto de miocardio, aunque serán necesarios estudios multicéntricos con amplias poblaciones para confirmar su eficacia.

## Estudios sobre el efecto trombolítico de la prourokinasa

La urokinasa es una proteasa tripsina-like compuesta por dos cadenas polipeptídicas (PM 34.000 y 20.000) unidas por un puente disulfuro. La evidencia de que es secretada en forma inactiva (prourokinasa) que podía ser activada por plasmina fue proporcionada por Bernik en 1973<sup>36</sup>, pero su mecanismo de acción permaneció desconocido. Recientemente, varios grupos han aislado y caracterizado parcialmente la urokinasa monocatenaria a partir de orina, plasma y bacterias transformadas<sup>37-39</sup>. Se trata de un proenzima

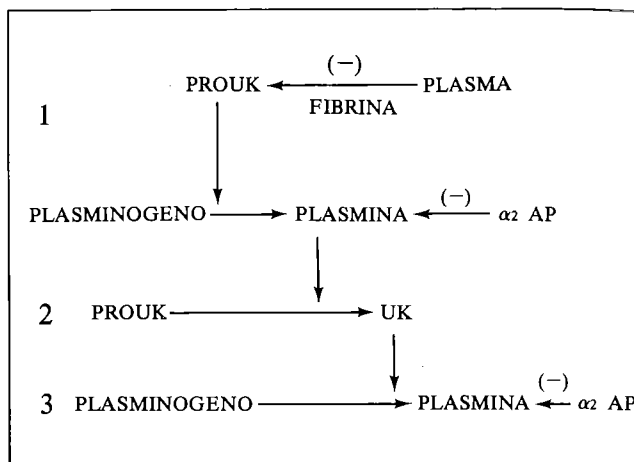


Fig. 2.—Mecanismo de acción de la prourokinasa.

que es inactivo en plasma, pero se activa lentamente en presencia de fibrina y tiene mayor actividad trombolítica y selectividad por la fibrina que la urokinasa de doble cadena, pero difiere sensiblemente de ésta y del t-PA. Zamarrón y cols., han demostrado que en sistemas purificados activa directamente el plasminógeno<sup>40</sup>. Sin embargo, es inactiva en plasma por la existencia de un inhibidor competitivo, mientras que en presencia de fibrina dicho inhibidor es disociado de la prourokinasa resultando una activación del plasminógeno asociado a la fibrina (Fig. 2).

— Estudios "in vitro". Utilizando un sistema compuesto de un coágulo de fibrina marcada con  $I^{125}$  Pannell y Gurewich demostraron que la lisis era similar para t-PA y prourokinasa y la especificidad por la fibrina equivalente<sup>41</sup>. En un sistema similar en el que el coágulo radiactivo se suspendía en plasma humano se ha observado un efecto fibrinolítico similar de prourokinasa obtenida por técnica de DNA recombinante y urokinasa, mientras que el t-PA causaba lisis similar a dosis 10 veces inferiores<sup>40</sup>. Además, mientras que la prourokinasa no producía activación sistémica de la fibrinólisis todas las concentraciones de urokinasa que causaban lisis del coágulo inducían fibrinólisis sistémica<sup>42</sup>. Por último, así como la urokinasa es inactivada en plasma a las pocas horas y el t-PA sufre una inactivación progresiva, la prourokinasa retiene su potencial fibrinolítico al menos durante 24 horas.

— Estudios "in vivo". La vida media de la prourokinasa es igual a la de la urokinasa activa (3-6 minutos) como se ha demostrado en conejos y primates. Varios grupos han comparado el efecto de la prourokinasa y de la urokinasa en modelos animales; Sumi y cols.<sup>43</sup> estudiaron el efecto de ambas sustancias administradas por vía intravenosa a dosis de 3.000 UI/kg es un modelo de trombosis en perros y demostraron que el tiempo de lisis era 1,5 horas para prourokinasa y 3 horas para urokinasa. Gurewich y cols.<sup>44</sup> estudiaron el efecto trombolítico de la prourokinasa en conejos y perros con embolismo pulmonar. En conejos la trombolisis fue 6 %, 17 % y 53 % a las 5 horas de infusión de suero salino, urokinasa y prourokinasa respectivamente. La infusión de urokinasa produjo fibrinogenólisis sistémica, mientras que la prourokinasa no indujo degradación del fibrinógeno. Los resultados fueron similares en perros, si bien éstos fueron diez veces más sensibles a la urokinasa que los conejos.

Recientemente Collen y cols., han comparado el efecto trombolítico de prourokinasa y urokinasa, obtenidos con técnicas de DNA recombinante, y de urokinasa obtenida a

partir de orina, en un modelo de trombosis yugular en conejos con coágulo radiactivo<sup>45</sup>. Los agentes fueron infundidos intravenosamente durante 4 horas y se midió la diferencia entre la radiactividad introducida en el coágulo y la recogida en el segmento venoso al final del experimento. Se produjo significativa trombolisis únicamente cuando la urokinasa urinaria y recombinante se administraban a dosis de 240.000 UI/kg y ello se asociaba sistemáticamente con consumo de plasminógeno y  $\alpha_2$ -antiplasmina así como incremento de los productos de degradación de fibrinógeno/fibrina. Sin embargo, se consiguió trombolisis efectiva con R-prourokinasa a dosis de 60.000 UI/kg, sin activación fibrinolítica sistémica. En dicho estudio se comprobó que la actividad trombolítica del t-PA era 2-4 veces superior que la de la prourokinasa.

Collen y cols., estudiaron el efecto de la prourokinasa intravenosa en un modelo de trombosis coronaria en perros<sup>46</sup>. Se produjo trombolisis con dosis de 20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  a los 23 minutos de la infusión sin fibrinolisis sistémica en 4 perros. La administración intravenosa de urokinasa a dosis de 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  produjo trombolisis en 4 de 7 perros en 20 minutos, pero se asoció con un descenso importante de fibrinógeno y  $\alpha_2$ -antiplasmina.

En un estudio reciente se administró prourokinasa obtenida de medio de cultivo de adenocarcinoma renal humano en 6 pacientes con infarto de miocardio de menos de 5 horas de duración. La dosis fue 40 mg por vía intravenosa durante 60 minutos seguida por otra dosis de 20 mg por vía intracoronaria durante 30 minutos. En 4 de los 6 pacientes se produjo reperfusión completa durante la administración intravenosa y en 1 tras la administración intracoronaria. Únicamente en un paciente se observó descenso de fibrinógeno y presencia de PDF<sup>47</sup>.

La conclusión final de estos trabajos fue que la prourokinasa tiene mayor selectividad por la fibrina que la urokinasa y ello lo convierte en un potencial agente trombolítico en el hombre.

### Estimulación de la fibrinolisis endógena

La estimulación farmacológica de la fibrinolisis endógena parece representar un nuevo avance desde el punto de vista profiláctico en la enfermedad tromboembólica.

La trombolisis puede ser una alternativa en la profilaxis de trombosis coronaria en pacientes con alto riesgo de oclusión coronaria (angina inestable, lesiones estenóticas importantes, etc.) y en aquellos que después de trombolisis muestran un grado importante de lesión coronaria residual a pesar de la administración de anticoagulantes y agentes antiplaquetares. En estos pacientes de alto riesgo se ha tratado de acelerar la lisis de coágulos que pudieran formarse. Recientemente Sobel y cols., han demostrado que pueden conseguirse niveles efectivos de t-PA cuando se administra por vía intramuscular asociado a un agente que aumenta su absorción<sup>48</sup>. La administración intramuscular de t-PA a dosis de 1 mg/kg asociada a hidroxilamina y estimulación eléctrica indujo un incremento similar al observado cuando se administran dosis de 0,5-0,75 mg/kg por vía intravenosa.

Es conocido que la adición de t-PA antes de la formación del coágulo acorta significativamente el tiempo de lisis respecto a la administración de t-PA exógeno<sup>49</sup>. En base a estos hechos Fox y cols., utilizando un modelo de trombosis coronaria en perros, han demostrado que la formación de un trombo oclusivo podría prevenirse cuando el t-PA estaba presente en concentraciones subtrombolíticas (430-1.200 ng/ml), lo cual reflejaría la alta afinidad del t-PA por la fibrina y la relativa protección de sus inhibidores<sup>50</sup>. La aplicación potencial de métodos capaces de activar el

sistema fibrinolítico, incrementando la concentración de t-PA endógeno (DDAVP, estanazolol, heparinas de bajo p.m., etc.) puede constituir una nueva alternativa en la terapéutica trombolítica.

Los avances en el conocimiento y caracterización bioquímica del mecanismo fibrinolítico, la producción a gran escala de t-PA y prourokinasa con técnicas de DNA recombinantes, la cuantificación objetiva del metabolismo miocárdico y la detección de trombos intracoronarios con técnicas poco invasivas serán algunas de las líneas futuras para un mejor tratamiento de pacientes con enfermedad arterial coronaria.

### Bibliografía

1. Marsh NA. *Fibrinolysis*. Editado por Marsh NA. J Wiley and Sons, Nueva York 1981, p. 18.
2. Collen D. *Thromb Haemostas* 43: 77, 1980.
3. Samama M, Szwarczer E, Conard J y Horellou MH. *Recent advances in blood coagulation*. Vol 4. Editado por Poller L. Churchill Livingstone, Edinburgo 1985, p. 267.
4. Verstraete M, Vermynen J, Holleman W y Barlow GH. *Thromb Res* 11: 227, 1977.
5. Smith RAG, Dupe RJ, English PD y Green J. *Nature* 290: 505, 1981.
6. Beem M, de Bono DP, Muir AL, Boulton FE, Hillis WS y Hornung R. *Br Heart J* 53: 253, 1985.
7. Rijken DC y Collen D. *J Biol Chem* 256: 7.035, 1981.
8. Pennica D, Holmes WE, Kohr WJ y cols. *Nature* 301: 214, 1983.
9. Hoylaerts M, Rijken DC, Lijnen HR y Collen D. *J Biol Chem* 257: 2.912, 1982.
10. Cash JD. *Progress in chemical fibrinolysis and thrombolysis*. Vol 3. Editado por Davidson JF, Rowan RM, Samama MM y Desnoyers PC. Raven Press, Nueva York 1978, p. 65.
11. Matsuo O, Rijken DC y Collen D. *Nature* 291: 590, 1981.
12. Korninger C, Matsuo O, Suy R, Stassen JM y Collen D. *J Clin Invest* 69: 573, 1982.
13. Collen D, Stassen JM y Verstraete M. *J Clin Invest* 71: 368, 1983.
14. Bergmann SR, Fox KAA, Ter-Pogossian MM, Sobel BE y Collen D. *Science* 220: 1.181, 1983.
15. Van de Werf F, Bergmann SR, Fox KAA y cols. *Circulation* 69: 605, 1984.
16. Gold HK, Fallon JUT, Yasuda T y cols. *Circulation* 70: 700, 1984.
17. Flameng W, Van de Werf F, Vanhaecke J, Verstraete M y Collen D. *J Clin Invest* 75: 84, 1985.
18. Topol EJ, Ciuffo AA, Pearson TA y cols. *J Am Coll Cardiol* 5: 85, 1985.
19. Zivin JA, Fisher M, De Girolami U, Hemenway CC y Stashak JA. *Science* 230: 1.289, 1985.
20. Weimar W, Stibbe J, Van Seyer AJ, Billiau A, de Somer P y Collen D. *Lancet* 2: 1.018, 1981.
21. Bounameaux H, Vermynen J y Collen D. *Ann Intern Med* 103: 64, 1985.
22. De Wood MA, Spores J, Notske R y cols. *N Engl J Med* 303: 897, 1980.
23. Rentrop P, Blanke H, Karsh KR, Kaiser H, Hosterling H y Lestz K. *Circulation* 63: 307, 1981.
24. Marder VJ y Francis CW. *Am J Med* 77: 921, 1984.
25. Rentrop P. *Circulation* 71: 627, 1985.
26. Collen D y Verstraete M. *Circulation* 68: 462, 1983.
27. Sobel BE, Gross RW y Robison AK. *Circulation* 70: 160, 1984.
28. Van de Werf F, Ludbrook PA, Bergmann SR y cols. *N Engl J Med* 310: 609, 1984.
29. Collen D, Topol EJ, Tiefenbraun AJ y cols. *Circulation* 70: 1.012, 1984.
30. Williams DO. *J Am Coll Cardiol* 5: 495, 1985.
31. The TIMI study group. *N Engl J Med* 312: 932, 1985.
32. European Cooperative Study Group for r-t-PA. *Lancet* 1: 842, 1985.
33. Verstraete M, Brower RW, Collen D y cols. *Lancet* 2: 965, 1985.

34. Williams DO, Borer J, Braunwald E y cols. *Circulation* 73: 338, 1986.
35. Gold HK, Leinbach RC, Garabedian HD y cols. *Circulation* 73: 347, 1986.
36. Bernik MB. *J Clin Invest* 52: 823, 1973.
37. Wun TC, Ossowski L y Reich E. *J Biol Chem* 257: 7.262, 1982.
38. Nielsen LS, Hansen JG, Skriver L y cols. *Biochemistry* 21: 6.410, 1982.
39. Husain S, Gurewich V y Lipinski B. *Arch Biochem Biophys* 220: 31, 1983.
40. Zamarron C, Lijnen HR, Van Hoef B y Collen D. *Thromb Haemostas* 52: 19, 1984.
41. Pannell R y Gurewich V. *Haemostasis* 14: 15, 1984.
42. Lijnen HR, De Wreede K, Demarsin E y Collen D. *Thromb Haemostas* 52: 31, 1984.
43. Sumi H, Toki N, Sasaki K y Mihara H. *Progress in fibrinolysis*. Vol 6. Editado por Davidson JF, Bachmann F, Bouvier CA y Kruihof EKO. Churchill Livingstone, Edinburgo 1983, p. 165.
44. Gurewich V, Pannell R, Louie S, Kelley P, Suddith RL y Greenlee R. *J Clin Invest* 73: 1.731, 1984.
45. Collen D, Stassen JM, Blaber M, Winkler M y Verstraete M. *Thromb Haemostas* 52: 27, 1984.
46. Collen D, Stump D, Van de Wef F, Jang JK, Nobuhara M y Lijnen HR. *Circulation* 72: 384, 1985.
47. Van de Werf F, Nobuhara M y Collen D. *Ann Int Med* 104: 345, 1986.
48. Sobel BE, Fields LE, Robison AK, Fox KAA y Sarnoff SJ. *Proc Natl Acad Sci USA* 82: 4.258, 1985.
49. Kluff C. *Haemostasis* 14: 35, 1984.
50. Fox KAA, Robison AK, Knabb RM, Rosamond TL, Sobel BE y Bergmann SR. *Circulation* 72: 1.346, 1985.

# TRACRIUM

Besilato de Atracurio

**ACCION TERAPEUTICA.** El besilato de atracurio, principio activo de TRACRIUM es un agente bloqueador neuromuscular que paraliza los músculos esqueléticos al inhibir la transmisión colinérgica y que posee la ventaja de degradarse espontáneamente en condiciones fisiológicas de pH y temperatura. La duración del bloqueo neuromuscular que produce el TRACRIUM no depende de su metabolismo y excreción por hígado y riñón. Por tanto, la duración de su acción no está afectada por las alteraciones renal, hepática o circulatoria. Es posible que las esterases plasmáticas no específicas produzcan un cierto grado de descomposición. Los análisis realizados en plasma de pacientes con deficiencias de pseudocolinesterasas han demostrado que la inactivación de TRACRIUM no se encuentra afectada. **COMPOSICION.** Cada ampolla de TRACRIUM 5 contiene: besilato de atracurio, 50 mg; agua c.s. para, 5 ml. Cada ampolla de TRACRIUM 2.5 ml contiene: besilato de atracurio 25 mg; agua c.s. para, 2.5 ml. **INDICACIONES.** TRACRIUM es un agente bloqueador neuromuscular competitivo o no despolarizante altamente selectivo. TRACRIUM se utiliza en anestesia para relajar la musculatura esquelética durante una amplia variedad de procedimientos quirúrgicos y para facilitar la ventilación controlada. TRACRIUM está especialmente indicado para la práctica de la intubación endotraqueal cuando se desee una subsiguiente relajación muscular. TRACRIUM está indicado para el mantenimiento de la relajación muscular durante la sección cesárea. **POSOLOGIA. Administración por inyección. Adulto.** La dosis recomendada es de 0.3-0.6 mg/kg por vía intravenosa (dependiendo de la duración del bloqueo o de la dosis suplementaria sucesiva de 0.1-0.2 mg/kg, sin que se produzcan riesgos de acumulación del fármaco). Normalmente la intubación endotraqueal se puede realizar a los 90 segundos de administrada una inyección intravenosa de 0.5-0.6 mg/kg de TRACRIUM. El bloqueo neuromuscular producido por TRACRIUM puede revertirse de una forma rápida y permanente administrando dosis normales de neostigmina precedidas de administración de atropina. La recuperación del paciente con bloqueo total, sin utilizar neostigmina, se produce en unos 35 minutos según se ha podido determinar mediante el ensayo de la restauración de la respuesta tetánica al 95% de la función neuromuscular normal. **Administración por infusión.** TRACRIUM puede ser utilizado para el mantenimiento del bloqueo neuromuscular durante operaciones quirúrgicas largas mediante la administración en forma de infusión continua de 0.3-0.6 mg/kg/hora. TRACRIUM puede ser administrado por infusión durante cirugía de bypass cardiopulmonar a los niveles recomendados de infusión. La hipotensión inducida a temperatura corporal de 25° C a 26° C reduce el grado de inactivación del atracurio; por tanto se deberá mantener el bloqueo neuromuscular completo mediante la mitad de los niveles de infusión originales a estas temperaturas. TRACRIUM es compatible con las siguientes soluciones para infusión en los tiempos establecidos: **Solución para infusión:** infusión intravenosa de cloruro sódico BP (0.9% p/v), período de estabilidad 24 horas; infusión intravenosa glucosada BP (5% p/v), período de estabilidad 8 horas; solución de Ringer USP, período de estabilidad 8 horas; infusión intravenosa BP de cloruro sódico (0.18% p/v) y glucosa (4% p/v), período de estabilidad 8 horas; infusión intravenosa compuesta de lactato sódico BP (solución de Hartmann para inyección), período de estabilidad 4 horas. Cuando se diluye en estas soluciones para proporcionar concentraciones de besilato de atracurio de 0.5 mg/ml o superiores, las soluciones resultantes serán estables a la luz natural para los períodos establecidos a temperaturas superiores a 30° C. **Niños:** La dosis recomendada para los niños mayores de un año de edad es similar a la de los adultos sobre la base de mg/kg. **Anclanos y pacientes de alto riesgo.** TRACRIUM puede ser utilizado a la dosis normal en ancianos y aquellos pacientes que presenten fallos respiratorios, renales o hepáticos. **NORMAS DE ADMINISTRACION.** TRACRIUM sólo deberá ser administrado por vía intravenosa. TRACRIUM no deberá mezclarse en la jeringa con tiopentona ni con ninguna sustancia alcalina, ya que su pH inactiva al TRACRIUM. **CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES.** No se han descrito contraindicaciones para la utilización de TRACRIUM, excepto en los casos conocidos de hipersensibilidad al besilato de atracurio. **AL IGUAL QUE SUCEDE CON OTROS BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES, TRACRIUM PARALIZA LOS MUSCULOS RESPIRATORIOS ADEMÁS DE LOS OTROS MUSCULOS ESQUELETICOS, CON LO QUE SE DEBERA APLICAR EN LUGAR DONDE SE TENGA FACIL ACCESO A LA INTUBACION ENDOTRAQUEAL Y VENTILACION ARTIFICIAL.** TRACRIUM se debe administrar con precaución en pacientes con miastenia gravis, otras enfermedades neuromusculares y con síndromes electrolíticos severos en los que se ha evidenciado una potenciación de otros agentes no despolarizantes. Aun cuando los estudios en animales han indicado que TRACRIUM no tiene efectos adversos sobre el desarrollo fetal, es importante que se utilice con mucha precaución, como sucede con otros fármacos bloqueantes neuromusculares, en mujeres embarazadas. TRACRIUM puede ser utilizado para el mantenimiento de la relajación neuromuscular durante la sección cesárea, ya que el atracurio no atraviesa la placenta en proporciones clínicamente significativas. Los pacientes con enfermedad cardiovascular grave pueden ser más susceptibles a los efectos de una hipotensión transitoria. En estos pacientes, TRACRIUM debe ser administrado lentamente en dosis fraccionadas. Cuando se seleccione una vena pequeña como lugar de inyección de TRACRIUM, se recomienda su lavado con suero salino fisiológico. Cuando se administren otros fármacos anestésicos a través de la misma aguja o cánula fija utilizados para la administración de TRACRIUM, es importante que entre la administración de cada fármaco se infunda solución salina fisiológica. **INCOMPATIBILIDADES E INTERACCIONES.** El bloqueo neuromuscular producido por TRACRIUM puede incrementarse por el uso simultáneo de anestésicos inhalantes como el halotano. El bloqueo neuromuscular producido por TRACRIUM puede aumentarse si se administra simultáneamente con antibióticos aminoglucosídicos (tales como la neomicina) y polipeptídicos (como la polimixina). No se debe administrar un relajante muscular despolarizante como el cloruro de suxametonio para prolongar los efectos del bloqueo neuromuscular producidos por agentes de bloqueo no-despolarizantes como atracurio, ya que esto desembocaría en un bloqueo en fase 2 difícil de revertir con fármacos anticolinérgicos. **EFFECTOS SECUNDARIOS.** TRACRIUM no tiene efectos vagales ni efectos bloqueante ganglionar, pero al igual que sucede con otras sustancias bloqueadores neuromusculares, no puede ser excluida la posibilidad de que aparezca una liberación de histamina con sus efectos hipotensores transitorios. Se han señalado casos asociados al uso de TRACRIUM de rubor e hipotensión transitoria, que han sido atribuidos a liberación de histamina. También se han señalado rarísimos casos de broncoespasmo y reacciones anafilácticas. **INTOXICACION Y SU TRATAMIENTO.** En el hipotético caso de una sobredosis el paciente deberá ser tratado con atropina y neostigmina y mantenido bajo ventilación artificial hasta que aparezca la respiración espontánea. **CONDICIONES DE CONSERVACION.** Consérvese, entre 2 y 8° C, protegido de la luz. Evítense la congelación. Son admisibles períodos cortos de tiempo a temperaturas de 30° C, sólo para permitir el transporte o almacenamiento temporal. No deberán utilizarse ampollas de TRACRIUM que lleven abiertas cierto tiempo. **PRESENTACION Y P.V.P. I.V.A.** TRACRIUM 5 ml. Envase con 5 ampollas de 5 ml. 3.747.— Pts. TRACRIUM 2.5 ml. Envase con 5 ampollas de 2.5 ml, 1.948 Pts.