

Nuevos fibrinolíticos para el tratamiento del infarto agudo de miocardio

P. JIMÉNEZ GÓMEZ, J.M. GULIAS LÓPEZ, S. CALVO BARROS, M.J. CASTRO ORJALES
Y P. RASCADO SEDES

Unidad Coronaria. Servicio de Medicina Intensiva. Área del Corazón.
Hospital Juan Canalejo. A. Coruña.

El tratamiento fibrinolítico ha mejorado significativamente el pronóstico de los pacientes con infarto agudo de miocardio. Pero esta estrategia terapéutica tiene limitaciones importantes como son: la escasa utilización, no conseguir óptima perfusión en todos los pacientes y las complicaciones sobre todo hemorrágicas que en ocasiones pueden ser graves.

Se están investigando fármacos que eviten o disminuyan estos problemas, que actúen más rápidamente, sean más fáciles de administrar, lo que facilitaría el uso prehospitalario, y que tengan más capacidad lítica y menores complicaciones hemorrágicas.

PALABRAS CLAVE: *fibrinolíticos, infarto agudo de miocardio.*

NOVEL FIBRINOLYTICS FOR TREATMENT OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

The fibrinolytic agents have improved significantly the prognosis of patients with acute myocardial infarction, but this therapy has significant limitations like: they remain underutilized, do not get an optimal reperfusion in all patients and they can cause complications, mainly bleeding, sometimes serious.

There are under investigation newer drugs to prevent or decrease these problems, drugs that work faster and that are of easier administration. These new drugs would allow a prehospital use

and they would have a greater lytic power and less bleeding complications.

KEY WORDS: *Fibrinolytic agents, acute myocardial infarction.*

(Med Intensiva 2000; 24: 267-274)

INTRODUCCIÓN

La terapéutica fibrinolítica en el tratamiento del infarto agudo de miocardio (IAM) es el avance más significativo de las dos últimas décadas.

Dos observaciones decisivas fueron el desencadenante de esta estrategia terapéutica:

1. El trabajo de De Wood¹ en 1980 que demuestra que la necrosis miocárdica está asociada a trombosis coronaria aguda.

2. La evidencia de que la extensión de la necrosis miocárdica después de la obstrucción coronaria es un fenómeno tiempo-dependiente, que alcanza el máximo después de seis horas y puede ser limitado mediante perfusión temprana.

El interés por los fármacos fibrinolíticos para el tratamiento del IAM, parte de la observación en 1979 por Peter Rentrop et al², de que la administración de estreptocinasa (SK) intracoronaria restaura el flujo de la arteria relacionada con el infarto en la mayoría de los pacientes. Posteriormente se inicia el uso de estos fármacos por vía intravenosa (iv), con menor eficacia fibrinolítica pero con posibilidad de llegar a un mayor número de pacientes, por la facilidad de administración.

Desde entonces se han sucedido múltiples estudios que han demostrado la eficacia de esta terapéutica sobre la supervivencia de los pacientes con IAM:

1. En 1986 se publicó el estudio GISSI³ que incluyó a 11.806 pacientes con IAM, para recibir de forma aleatoria frente a placebo SK, observándose

Correspondencia: Dr. P. Jiménez Gómez.
Unidad Coronaria. Servicio de Medicina Intensiva.
Hospital Juan Canalejo.
Carretera de las Jubias de arriba, 84.
15006 A Coruña.

Manuscrito aceptado el 17-II-2000.

entre los pacientes tratados un descenso de la mortalidad del 23%.

2. En 1988 se publicaron los resultados del estudio ISIS II⁴ en el que se randomizaron 17.187 pacientes con IAM para recibir SK, ácido acetilsalicílico (AAS), ambas o ninguna, demostrándose una reducción de la mortalidad del 42% en los pacientes tratados con SK y AAS.

3. En septiembre de 1993 se publicó el estudio GUSTO I⁵ con 41.021 pacientes. En él se compararon cuatro estrategias trombolíticas para el tratamiento del IAM: a) SK y heparina subcutánea; b) SK y heparina iv; c) activador tisular del plasminógeno (t-PA) en "pauta acelerada" (15 mg en bolo, 50 mg en 30 minutos y 35 mg en 60 minutos) y heparina iv, y d) SK, t-PA y heparina iv. El objetivo principal era valorar la mortalidad a los 30 días. Se demostró que la combinación de t-PA "acelerado" y heparina iv era superior a ambos regímenes SK y SK/t-PA.

4. En noviembre de ese mismo año se publicó el subestudio angiográfico⁶ que demostró la hipótesis de que una más rápida y completa restauración del flujo coronario deriva en una mejor función ventricular. Este sería el mecanismo por el que con el t-PA "acelerado" se consiguen mejores resultados.

OBJETIVOS DE LA TERAPÉUTICA FIBRINOLÍTICA

1. Restaurar el flujo normal *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI 3) en la arteria responsable del IAM.

2. Evitar la reoclusión coronaria.

El fibrinolítico ideal⁷ será aquel que consiga: más rápida reperusión, restablezca un flujo TIMI 3 en la mayoría de los pacientes, tenga una vida media más larga que permita administrarlo en bolos, presente menor riesgo de hemorragia intracraneal y todo ello con un coste razonable (tabla 1).

LIMITACIONES DEL TRATAMIENTO FIBRINOLÍTICO

No hay duda de que la terapéutica fibrinolítica mejora la supervivencia de los pacientes con IAM y de que el beneficio es mayor cuando más precozmente se administra⁸. A pesar de ello, sólo reciben el tratamiento alrededor del 50%⁹ de los pacientes y con la mejor de las pautas terapéuticas posibles sólo se consigue una recanalización completa (TIMI 3) en el 54% de los casos, con una incidencia de sangrado grave de 2%-5% y de hemorragia intracraneal

TABLA 1. Características del fibrinolítico ideal

Rápida reperusión
Máxima eficacia
Posibilidad de administración en forma de bolos
Baja incidencia de hemorragia cerebral
Especificidad para trombos recientes
Baja tasa de reoclusión
Coste razonable

de 0,3%-1,5%. Además el retraso en recibir el tratamiento sigue siendo alto, aunque se están haciendo esfuerzos para conseguir que los pacientes acudan antes al hospital y para reducir el retraso síntomas-fibrinolítico dentro del mismo¹⁰.

Por estos motivos se están investigando fármacos que actúen y se puedan administrar más rápidamente (bolos), consigan mayor porcentaje de reperusión y tengan menos incidencia de sangrado.

NUEVOS TRATAMIENTOS FIBRINOLÍTICOS

La investigación actual para mejorar la eficacia fibrinolítica¹¹ se ha desarrollado en cuatro diferentes vías (tabla 2).

Nuevos agentes fibrinolíticos

Se están desarrollando estudios de biología molecular para obtener nuevos fármacos fibrinolíticos de los que el grupo más numeroso es el compuesto por derivados del activador tisular del plasminógeno.

Mutantes del activador tisular del plasminógeno

El activador tisular del plasminógeno es una glucoproteína formada por 527 aminoácidos con un peso molecular de 70.000 Dalton^{7,12,13} en una sola cadena, que es convertida *in vivo* por división de su unión arginina-isoleucina en un polipéptido de doble cadena. La molécula de t-PA está compuesta de cuatro dominios: un *finger* que es responsable de la unión a la fibrina, un *dominio del factor de crecimiento* que es responsable de la unión al receptor hepático y su rápida eliminación, el *kringle-1* que está asociado con la unión al receptor, el *kringle-2* que está asociado a baja afinidad a la fibrina y en parte acelera la conversión de plasminógeno en plasmina y el *dominio de proteasa* que es plasminógeno específico y contiene la región de ligadura del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI).

Fue desarrollado para uso clínico por ser más selectivo para la fibrina que otros conocidos como la estreptocinasa o la urocinasa. Clínicamente el t-PA o alteplase tiene una acción fibrinolítica más rápida

TABLA 2. Nuevos tratamientos trombolíticos

Nuevos agentes fibrinolíticos
Mutantes del activador tisular del plasminógeno (t-PA)
r-PA (reteplase)
TNK-t-PA (tenecteplase)
n-PA (lanoteplase)
Activadores del plasminógeno de la saliva del <i>desmodus rotundus</i> (DSPA)
Prourocinasa (saruplase)
Activadores del plasminógeno recombinante quiméricos
Estafilocinasa (Sak)
Nuevos regímenes de administración
Nuevas combinaciones de fibrinolíticos
Nuevas asociaciones de fibrinolíticos e inhibidores de la glucoproteína plaquetaria IIb/IIIa

y mayor poder de reperfusión comparado con los anteriores⁵, sin embargo, el alteplase produce una cantidad significativa de fibrinogenolisis y no hay diferencia significativa con los activadores del plasminógeno no selectivos para la fibrina en cuanto a las complicaciones hemorrágicas. Otras limitaciones del alteplase son el retraso en el tiempo de recanalización y el no insignificante riesgo de reoclusión. Otro inconveniente desde el punto de vista práctico es su corta vida media, que hace imprescindible el administrarlo en infusión continua.

Partiendo de la molécula de t-PA como "gold standard" y en un intento de conseguir mejores condiciones líticas y menor riesgo de sangrado, se han utilizado técnicas de ingeniería genética para modificar su molécula y así conseguir fármacos con vida media más larga, lo que permitiría administrarlos en forma de "bolos", tendrían más rápido efecto y podrían ser capaces de conseguir un flujo TIMI 3 en mayor porcentaje de pacientes y también se podría disminuir el riesgo de sangrado.

Los más conocidos de estos nuevos fármacos fibrinolíticos son (tabla 3): r-PA (reteplase), TNK-t-PA (tenecteplase) y n-PA (lanoteplase).

Reteplase (r-PA). Es un mutante del t-PA obtenido por pérdida de material genético desde este último^{7,14-16}. Está formado por una sola cadena de 355 aminoácidos y un peso molecular de 39.000 D. Los tres dominios de los que carece son: el *kringle1*, el *finger* y el del *factor de crecimiento*; estos dominios son los responsables de la unión a la fibrina y la unión a los receptores hepáticos para su aclaramiento, por lo que tendrá una vida media más prolongada (13-16 minutos) y menos especificidad para la fibrina. Puede administrarse en bolos. Al ser menos fibrinoespecífico puede penetrar más en el trombo y así conseguir una mayor eficacia fibrinolítica.

Estudios con r-PA. Probablemente es el fibrinolítico de tercera generación mejor estudiado (tabla 4).

El RAPID I¹⁷ es un estudio de dosificación que se publicó en 1995, comparó el r-PA con el t-PA, con la hipótesis de que la administración en bolo de una

o más dosis de r-PA sería superior a la dosis estándar de t-PA para conseguir la permeabilidad de la arteria responsable del IAM a los 90 minutos de iniciado el tratamiento. Se incluyeron 606 pacientes con infarto agudo de miocardio, que se dividieron en cuatro grupos de tratamiento: a) t-PA 100 mg en 3 horas; b) r-PA bolo único de 15 MU; c) r-PA en doble bolo de 10 y 5 MU con un intervalo de 30 minutos, y d) r-PA en doble bolo 10 y 10 MU. Se encontró que el régimen más eficaz era el doble bolo de 10 y 10 MU con una tasa de permeabilidad de la arteria responsable del infarto a los 90 minutos (TIMI 2 ó 3) de 85% frente a 78% del t-PA.

En el estudio RAPID II¹⁸ se comparó la dosis más eficaz en el estudio anterior de r-PA (10 y 10 MU) con el t-PA en pauta "acelerada". Se incluyeron 324 pacientes con IAM. Se encontró que la permeabilidad de la arteria responsable del mismo a los 90 minutos y la tasa de flujo TIMI 2 ó 3 fueron significativamente mayores con r-PA (83%) que con t-PA (73%), sin mayor incidencia de sangrado. La mortalidad a los 35 días fue de 4,1% para el reteplase y de 8,4% para el alteplase, sin embargo el estudio carece de poder estadístico para valorar la mortalidad por el escaso número de pacientes incluidos.

El estudio INJECT¹⁹ comparó el r-PA (10 + 10 MU) con estreptocinasas. Se incluyeron 6.010 pacientes con IAM con el objetivo de determinar si el efecto del r-PA sobre la supervivencia era como mínimo equivalente a la pauta estándar de estreptocinasas. Se concluyó que el r-PA es tan efectivo como la SK para reducir la mortalidad (9% frente al 9,5%). La frecuencia de hemorragia fue similar en ambos grupos.

El estudio GUSTO III²⁰ publicado en octubre de 1997 se diseñó para probar la hipótesis de que la mortalidad a los 30 días después de un infarto podría ser significativamente más baja con reteplase que con alteplase. Se incluyeron 15.059 pacientes, con IAM de menos de 6 horas de evolución, fueron randomizados en una relación 2/1 para recibir reteplase 10 y 10 MU separadas por 30 minutos, frente a alteplase en régimen "acelerado", pero los resultados de mortalidad y complicaciones hemorrágicas fueron similares para ambos fármacos.

En un subestudio publicado en junio de 1998²¹ se demostró que la actividad plaquetaria es mayor a las 24 horas en el grupo de reteplase frente al alteplase, lo que sugeriría que un antiagregante plaquetario (inhibidor de la glucoproteína IIb/IIIa) asociado al tratamiento podría mejorar los resultados cuando se utiliza en las primeras 12-24 horas después de los fibrinolíticos; con esta hipótesis se ha iniciado el estudio GUSTO IV²² que investiga la asociación de un antiagregante de ese grupo (abciximab) y una dosis reducida de reteplase.

Tenecteplase (TNK-t-PA). Es una variante del t-PA^{13,23} en el que se realizan los siguientes cambios: T = treonina 103 por asparagina; N = asparagina 117 por glutamina, y K = lisina, histidina, 2 argininas (296-299) por 4 alaninas; con lo que se con-

TABLA 3. Mutantes del t-PA

r-PA
Delección del <i>finger</i> , <i>factor de crecimiento</i> y <i>kringle-1</i>
Vida media más prolongada: 18 minutos
Menor especificidad para la fibrina
TNK
Treonina/asparagina, asparagina/glutamina, lisina histidina y 2 argininas/4 alaninas
Vida media más prolongada: 18 minutos
Mayor especificidad para la fibrina
Mayor resistencia a la inhibición por el PAI-1
n-PA
Delección del <i>finger</i> y <i>factor de crecimiento</i>
Asparagina/glutamina
Menor especificidad para la fibrina
Vida media más prolongada: 30-45 minutos

PAI-1: inhibidor de la activación del plasminógeno de tipo I; t-PA: activador tisular del plasminógeno; r-PA: reteplase; TNK: tenecteplase; n-PA: lanoteplase.

TABLA 4. Estudios clínicos con reteplase

Estudio	Fármacos / dosis	N.º pacientes	TMI III 90 minutos	Mortalidad
Rapid I (1995)	r-PA/15 MU(10+5 MU 10+10 MU)/ t-PA 100 mg en 3 horas	606	62,7%/49% (p < 0,05)	1,9%/3,9%
Rapid II (1996)	r-PA10+10 MU/t-PA/100 mg en 90 minutos	324	59,6%/45,2%(p < 0,05)	4,1%/8,4%
Inject (1995)	r-PA10+10 MU/SK1.500.000 u	6.010		9,02%/9,53% (NS)
Gusto III (1997)	rPA10+10 MU/t-PA 100 mg en 90 minutos	15.063		7,47%/7,24% (NS)

TIMI: *Thrombolysis in Myocardial Infarction*; r-PA: reteplase; t-PA: activador tisular del plasminógeno; SK: estreptocinasa; NS: no significativa.

sigue una vida media más larga, mayor especificidad para la fibrina y mayor resistencia a la inhibición por parte del PAI-1; al tener una vida media más larga se administra en bolos. Los estudios con este fármaco se resumen en la tabla 5.

El estudio TIMI 10 A²⁴ publicado en 1997, es un estudio piloto de dosificación, diseñado para evaluar la farmacocinética, seguridad y eficacia del TNK-t-PA en pacientes con IAM. Se incluyeron 113 pacientes con criterios de IAM transmural de menos de 12 horas de evolución y sin contraindicaciones para los fibrinolíticos. Se estudiaron 8 dosis diferentes de TNK en bolo único (5;7,5;10;15;20;30;40 y 50 mg). Todos recibieron aspirina y heparina de forma habitual. Se realizó coronariografía a los 90 minutos y a los 60 y 75 cuando fue posible. La tasa de permeabilidad con dosis de 30 y 50 mg fueron similares al t-PA (TIMI 3: 57% frente al 64%). La mortalidad a los 30 días fue de 3,5%, reinfarto 4,4%, hemorragia intensa 6,2% sin hemorragias intracraneales.

En el estudio TIMI 10 B²⁵ se randomizaron 886 pacientes con IAM para recibir un bolo de 30, 40 ó 50 mg de TNK-tPA o t-PA en pauta "acelerada", realizándose a continuación coronariografía, la dosis de 50 mg fue suspendida debido a aumento de sangrado. Se demostró que la dosis de 40 mg de TNK-tPA en bolo consiguió reperusión (TIMI 3) en el 63% de los pacientes, similar a la conseguida con t-PA.

El ASSENT-1²⁶, estudio en fase II, realizado en paralelo al TIMI 10 B, se planteó para evaluar la seguridad de diferentes dosis de TNK. Tres mil doscientos treinta y cinco pacientes con IAM recibieron 30, 40 ó 50 mg de TNK con heparina y aspirina; la dosis de 50 mg fue sustituida por 40 mg al conocerse el incremento de sangrado observado en los pacientes que recibieron esa dosis en el TIMI 10 B. En los resultados se observó una mortalidad de 5,7%, accidente cerebrovascular (ACV) total 1,5% y otros sangrados intensos en 1,6% de los pacientes sin diferencia entre grupos tratados.

El ASSENT-2²⁷ es un estudio en fase III en el que se comparó TNK nuevamente con t-PA en 16.950

pacientes con criterios de IAM de menos de 6 horas de evolución. Es un ensayo de equivalencia con el objetivo de demostrar que la mortalidad a los 30 días sería igual con TNK, dosis ajustada a peso (0,5 mg/kg) que con t-PA en dosis y pauta habitual. Se demostró que no había diferencias significativas en mortalidad (6,17% frente al 6,15%) ni tampoco en la frecuencia de hemorragia cerebral (0,93% frente al 0,94%). Concluyeron que ambos fármacos son clínicamente y estadísticamente equivalentes y que el riesgo de sangrado cerebral era similar en ambos, solamente se detectó un menor número de sangrados de grado ligero-moderado con TNK.

Lanoteplase (n-PA). Es otro mutante del t-PA con un peso molecular de 53.600 Dalton^{7,28}, en el que se han eliminado: el *finger* y el *dominio del factor de crecimiento* y sustituido la asparagina 117 por una glutamina, con lo que se consigue una vida media más larga (30-45 minutos), menos especificidad para la fibrina y mejor actividad lítica (tabla 3).

El estudio In-TIME I²⁹ se diseñó para determinar la dosis más adecuada, comparándolo con t-PA. Se demostró que 120 kU/kg en bolo de lanoteplase consigue un flujo TIMI 3 a los 60 minutos en el 47,1% de los pacientes frente a 37,4% de los tratados con alteplase, la incidencia de eventos adversos (fallecimiento, reinfarto, fallo cardíaco o sangrado intenso) a los 30 días, fue de 11% con lanoteplase y 24% con alteplase.

El ensayo In-TIME-II ha reclutado 15.000 pacientes en los que se comparó la dosis de 120 kU/kg de lanoteplase con 100 de alteplase, con la hipótesis primaria de que un bolo único de lanoteplase podría ser al menos tan efectiva como el t-PA en pauta acelerada, para reducir la mortalidad de cualquier causa a los 30 días en pacientes con IAM de menos de 6 horas de evolución. El estudio ha finalizado recientemente y sus resultados se han presentado en el *American College of Cardiology Meeting* en marzo de 1999. Concluyeron que no hay diferencia significativa en la mortalidad (nPA 6,77% frente a t-PA

TABLA 5. Estudios con TNK-t-PA

Estudio	Fármaco	Dosis	N.º pacientes	TIMI 90 min	Mortalidad 30 días
TIMI 10 A (1997)	TNK	5 a 50 mg	113	57%	
TIMI 10 B (1997)	TNK-tPA	30-40-50 mg/100 mg	886	63%	
ASSENT-1 (1999)	TNK	40 mg	3.325		
ASSENT-2 (1999)	TNK-t-PA	0,5 mg/kg/100 mg	16.950		6,17%/6,15%

TNK-t-PA: tenecteplase; TIMI: *Thrombolysis in Myocardial Infarction*.

6,60%), aunque se observó en los pacientes tratados con lanoteplase una mayor incidencia de hemorragia cerebral sobre todo en pacientes ancianos y mujeres.

Activadores del plasminógeno de la saliva del desmodus rotundus

Son dos activadores del plasminógeno obtenidos de la saliva del murciélago vampiro (*desmodus rotundus*)^{9,13,30} llamados DSPA. Comprende cuatro proteínas distintas: alfa 1, alfa 2, beta y gamma; la más larga es la Dspa alfa 1 con 477 aminoácidos y con peso molecular de 52.000 D, la más corta es la Dspa gamma con 393 aminoácidos y peso de 40.000 D. La alfa tiene un dominio *finger*, un *dominio factor de crecimiento* y una sola cadena, a las variantes beta y gamma les falta el *finger* y además a la gamma el *dominio del factor de crecimiento*. Tienen una vida media larga por lo que pueden administrarse en bolo. Actualmente obtenidos por tecnología recombinante, carecen del segundo dominio *kringle* y por tanto del lugar de anclaje para convertirse en activador del plasminógeno de doble cadena. El alfa 1 tiene más alta potencia trombolítica y es más selectivo para la fibrina. Aún no se han estudiado en humanos, pero en los estudios experimentales en animales, sus resultados son prometedores.

Prourocinasa (saruplase)

Es una cadena simple de urocinasa^{11,12,31}, conseguida desde la década de 1980 por tecnología recombinante (scu-PA) que se convierte en urocinasa de doble cadena en presencia de plasmina. Es menos específica para la fibrina que el t-PA. Está compuesta por 411 aminoácidos, su peso molecular es de 54.000 D, tiene una vida media corta por lo que es necesario administrarla en infusión continua. La dosis habitual es de 80 mg (20 mg en bolo y 60 mg en 60 minutos).

Los ensayos más significativos con este fármaco se muestran en la tabla 6.

En el ensayo PRIMI (1989)³²⁻³⁴ se comparó con estreptocinasa, es un estudio randomizado doble ciego en que se incluyeron 401 pacientes con IAM en las primeras 4 horas de evolución, se administraron 80 mg de prourocinasa recombinante (saruplase) según pauta habitual, frente a SK 1,5 millones U en 60 minutos, se realizó angiografía a los 60 y 90 minutos y se repitió a las 24-36 horas. El estudio fue diseñado para valorar la permeabilidad de la arteria responsable del infarto a los 90 min, encontrándose

que la permeabilidad a los 60 minutos fue de 71,8% para scu-PA frente a 48% de la SK (p < 0,001), pero a los 90 minutos no se mantiene esa diferencia (71,2% frente al 63,9%), la tasa de reoclusión fue similar y baja para ambos fármacos (5% y 4,4%); las complicaciones de sangrado fueron menores para scu-PA. Se concluyó que el saruplase produce una alta tasa de permeabilidad a los 60 minutos y causa menos sangrado que la administración intravenosa de SK. Recientemente se han publicado los resultados a los 5 años y no muestra diferencias en mortalidad entre ambos fármacos³⁵.

El estudio SESAM³⁶, publicado en 1997, comparó saruplase con t-PA, incluyó 473 pacientes con IAM de menos de 6 horas de evolución, a los que se administró de forma aleatoria doble ciego 80 mg de saruplase (20 mg en bolo y 60 mg en 60 minutos) o 100 mg de alteplase en 180 minutos (10 mg en bolo, 50 mg en 60 minutos y 40 mg en 120 minutos). Se realizó coronariografía a los 45 y 60 minutos y cuando la recanalización no era completa se repetía a los 90 minutos, se realizó nuevo control a las 24 y 40 horas. Se encontró que la frecuencia de permeabilidad era similar para ambos fármacos (72% frente al 68%) a los 90 minutos y la tasa de reoclusión baja, no hubo diferencias en otros parámetros como mortalidad, sangrado, etc.

El ensayo COMPASS (marzo 1998)³⁷ comparó saruplase frente a estreptocinasa en el IAM. Fue diseñado para demostrar la equivalencia de ambos fármacos en términos de mortalidad a los 30 días. Un total de 3.089 pacientes con síntomas de IAM de menos de 6 horas de evolución fueron randomizados para recibir SK 1,5 millones U en 60 minutos o scu-PA 20 mg en bolo y 60 mg en 60 min más heparina de forma convencional. El objetivo primario era valorar la muerte de cualquier causa a los 30 días, así como eventos cerebrales, reinfarto y reintervención (angioplastia, cirugía o necesidad de nuevo tratamiento fibrinolítico). A los 30 días, la mortalidad fue de 5,7% en los que recibieron saruplase y de 6,7% en los que recibieron SK; no hubo diferencias significativas en otros puntos. La conclusión fue que el Saruplase era al menos tan eficaz como la SK para el tratamiento de los pacientes con IAM.

Activadores del plasminógeno recombinante quiméricos

Se han obtenido usando diferentes dominios del t-PA y la proteinserina del scu-PA. Uno de ellos, el *KIK2Pu* tiene una potencia fibrinolítica mayor que el t-PA o el scu-PA. Debido a su lento aclaramiento

TABLA 6. Estudios clínicos con prourocinasa

Estudio	Fármaco / dosis	N.º pacientes	TIMI 3-90 min	Mortalidad
PRIMI (1989)	rscu-PA 80 mg/SK 1,5 mU	401	71,2%/63,9%	
SESAM (1997)	rscu-PA 80 mg/rt-PA 100 mg	473	72%/68%	
COMPASS (1998)	rscu-PA 80 mg/SK 1,5 mU	3.089		57%/67%

TIMI: *Thrombolysis in Myocardial Infarction*; rscu-PA: tecnología recombinante; SK: estreptocinasa.

se puede utilizar en bolos. Necesita más investigación^{30,31}.

Estafilocinasa

El potencial fibrinolítico de algunas cepas de *Staphylococcus aureus* ya fue reconocida en 1908 y se atribuyó a una sustancia llamada estafilocinasa (Sak), que era capaz de disolver trombos. Es una proteína de 136 aminoácidos^{11,12,31}, altamente específica para la fibrina, actualmente obtenida por técnica recombinante. Como la estreptocinasa forma un complejo 1:1 con el plasminógeno y actúa sobre otra molécula de plasminógeno, pero a diferencia de la SK, la activación de este complejo requiere la conversión del plasminógeno en plasmina dentro del mismo. Tiene alta especificidad para la fibrina, por varias razones:

1. El complejo estafilocinasa-plasminógeno es rápidamente neutralizado por la alfa₂ antiplasmina en el plasma en ausencia de fibrina, lo que impide que se produzca un estado lítico sistémico, pero en presencia de fibrina, el complejo se liga al coágulo

2. La estafilocinasa disociada en forma activa desde el complejo después de su inhibición por alfa₂ antiplasmina y las moléculas de estafilocinasa liberadas son recicladas a otras moléculas de plasminógeno.

3. El complejo estafilocinasa-plasminógeno es inactivo e incapaz de convertirse en activo a frecuencia apreciable en presencia de exceso de inhibidor.

La estafilocinasa induce formación de anticuerpos, aunque menos que la estreptocinasa ya que es una proteína heteróloga, últimamente se han obtenido variantes con la misma eficacia trombolítica y menor poder antigénico³⁸.

Los estudios publicados con este fármaco son de pocos pacientes³⁹, el que incluyó mayor número es el publicado en 1997 por Vanderschueren con 102 pacientes con IAM⁴⁰ a los que se administra: estafilocinasa en dos bolos de 15 mg separados por 30 minutos o t-PA en régimen "acelerado", concluyendo que la estafilocinasa es al menos tan eficaz como el t-PA.

Nuevos regímenes de administración

La pauta "acelerada" de t-PA (alteplase) ha demostrado una lisis más eficaz del trombo coronario que la "clásica" de 3 horas con la misma dosis. Parece que cuando se acorta el tiempo de infusión hay menos generación y actividad de la trombina, esta evidencia es la que impulsó a realizar estudios utilizando el alteplase en doble bolo de 50 mg⁴¹. El estudio más significativo por el número de pacientes fue el COBALT⁴², que comparó una infusión de alteplase 100 mg en 90 minutos (pauta acelerada) con alteplase en 2 bolos de 50 mg separados por 30 minutos, con la hipótesis de que el doble bolo era al menos tan eficaz como la pauta "acelerada". El objetivo principal era valorar la muerte de cualquier

causa a los 30 días. El estudio se suspendió prematuramente porque la mortalidad global fue ligeramente superior en el régimen de doble bolo (7,98% frente al 7,53%) y también la incidencia de hemorragia intracraneal, aunque analizando los subgrupos, en los pacientes menores de 75 años, IAM anterior o con un retraso menor de 2 horas desde el inicio de los síntomas no había diferencia en la mortalidad, por lo que esta pauta de tratamiento para este grupo de pacientes puede ser válida y de hecho se está utilizando en varios centros y en fibrinólisis prehospitalaria. Además este estudio utilizó unos criterios de equivalencia más estrictos que los adoptados como estándar por la *Food and Drug Administration* (FDA), de haberse utilizado estos últimos, como en el INJECT y en el ASSENT-2, los resultados habrían sido diferentes.

Se ha publicado algún estudio³⁶⁻⁴³ con una pauta de infusión de alteplase en 60 minutos (20 mg en bolo y 80 mg en 60 minutos) con buenos resultados, pero con escaso número de pacientes.

Nuevas combinaciones de fibrinolíticos

La asociación de dos fármacos fibrinolíticos con distintas características de fibrinoespecificidad se ha investigado en la última década, con el objetivo de conseguir mayor eficacia lítica y menor índice de reoclusión. Se combinaron t-PA con estreptocinasa y t-PA con urocinasa. El GUSTO I⁵ estudió la combinación t-PA/SK, no encontrando mayor índice de re-permeabilidad y sí mayores complicaciones hemorrágicas.

La asociación de t-PA y prourocinasa se investigó en el estudio PATENT⁴⁴, en 101 pacientes con IAM se administró t-PA 5-10 mg en bolo y a continuación scu-PA 40 mg/hora durante 90 minutos (60 mg), se realizó coronariografía a los 90 minutos y en uno de los centros participantes a las 24 horas. La tasa de permeabilidad (TIMI 2 ó 3) a los 90 minutos fue de 77%, el centro que realizó coronariografía a las 24 horas obtuvo una recanalización del 100%, pero sólo eran 28 pacientes, el índice de reoclusión fue bajo. Con el escaso número de pacientes incluidos no se pudieron sacar conclusiones definitivas.

Nuevas asociaciones de fibrinolíticos e inhibidores de la glucoproteína plaquetaria IIb/IIIa

A pesar de las esperanzas puestas en los nuevos fármacos fibrinolíticos, sobre todo en los mutantes del t-PA, ninguno ha conseguido superar los resultados conseguidos con este último, por este motivo la investigación se está dirigiendo ahora hacia otros componentes del trombo (trombina y plaquetas), buscando asociar a los fármacos fibrinolíticos mejores antitrombóticos, sobre todo fármacos con mayor efecto antiagregante que el de la aspirina.

Desde la llegada de los inhibidores de la glucoproteína plaquetaria IIb/IIIa que bloquean la vía fi-

nal común de la agregación plaquetaria y por tanto son fármacos con acción antiagregante muy potente se ha abierto otra vía de investigación, asociándolos a fibrinolíticos para tratar el IAM, con el objetivo de conseguir más eficacia^{30,45}.

Este grupo de fármacos incluye tres grupos diferentes: el anticuerpo monoclonal contra el receptor (abciximab), un inhibidor peptídico (eptifibatide) y los inhibidores no peptídicos (tirofiban, lamifiban).

De los estudios clínicos de fibrinolíticos e inhibidores IIb/IIIa en el IAM destacan dos por el número de pacientes incluidos:

1. El estudio TIMI 14⁴⁶ se diseñó para probar la hipótesis de que el abciximab y t-PA o SK a dosis reducidas era efectivo y seguro en pacientes con IAM de menos de 12 horas de evolución. Se incluyeron 888 pacientes. En la primera fase 677 pacientes se dividen en cuatro grupos de tratamiento: el grupo control recibió t-PA 100 mg en 90 minutos y heparina a dosis habituales, los tres grupos restantes recibieron abciximab (0,25 mg en bolo y 0,125 mcg/kg/minuto 12 horas) solo o en combinación con diferentes dosis (reducidas) de t-PA o SK, todos recibieron heparina a dosis bajas (60 U/kg en bolo y 7 U/kg/minuto en perfusión). Se realizó coronariografía a los 90 minutos. En la siguiente fase 211 pacientes se trataron con la dosis de fibrinolítico que mejores resultados obtuvo en la fase previa: t-PA 50 mg (15 mg en bolo y 35 mg en 60 minutos) y abciximab a la dosis anterior, este grupo de pacientes se divide en dos con diferentes dosis de heparina, uno con dosis bajas (la del grupo inicial) y otro con dosis muy bajas (30 U/kg en bolo y 4 U/kg/minuto en perfusión). El mejor resultado se obtuvo con abciximab, t-PA y dosis bajas de heparina con lo que se consiguió una tasa de recanalización del 77% frente al 62% de los pacientes tratados con t-PA, sin mayor porcentaje de hemorragias o mortalidad.

2. El GUSTO IV-SPEED²² fue diseñado para valorar la eficacia de abciximab y reteplase en pacientes con IAM con elevación de ST. Se comparó abciximab sólo con abciximab y diferentes dosis de reteplase con o sin dosis bajas de heparina. Se realizó control angiográfico a los 60 minutos. Se han publicado los datos de 182 pacientes. El grupo que recibió reteplase 5+5 MU y abciximab a dosis habituales demostró una tasa de recanalización al menos equivalente a la dosis completa de fibrinolítico con bajo porcentaje de reoclusión y sin sangrado excesivo.

CONCLUSIONES

A pesar de la eficacia de los fármacos fibrinolíticos conocidos para el tratamiento del IAM sólo se consigue la recanalización inicial en el 50% de los pacientes. Además todos ellos tienen limitaciones, como resistencia a la reperfusión, reoclusión aguda y complicaciones hemorrágicas que en algunos casos pueden ser graves.

Varias líneas de investigación para mejorar la eficacia de estos fármacos están siendo exploradas en

la actualidad, pero a la vista de los resultados obtenidos en los últimos ensayos clínicos no parece que los nuevos trombolíticos vayan a aportar más beneficio que el conseguido con el t-PA. La investigación se debería dirigir hacia el empleo de nuevos agentes fibrinolíticos, probablemente mutantes del t-PA (en bolo) asociados a fármacos antiplaquetarios como los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, para poder utilizar dosis más bajas y disminuir el riesgo de sangrado, sobre todo cerebral, con la misma eficacia terapéutica.

BIBLIOGRAFÍA

1. De Wood MA, Spores J, Notske R, Mouser LT, Burroughs R, Golden MS, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980; 303: 897-901.
2. Rentrop KT, Blanke H, Karsch KR. Initial experience with transluminal recanalization of recently occluded infarct-related coronary artery in acute myocardial infarction comparison with conventionally treated patients. *Clin Cardiol* 1979; 2: 92-105.
3. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 1: 397-402.
4. Second International Study of Infarct Survival (ISIS-2). Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17.187 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1988; 2: 349-360.
5. The GUSTO Investigators. An International Randomized Trial Comparing Four Thrombolytic Strategies for Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 673-682.
6. The GUSTO angiographic Investigators. The Effects of Tissue Plasminogen Activator, Streptokinase, or Both on Coronary-Artery Patency, Ventricular function, and Survival after Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 1.650-1.652
7. Smalling R. Molecular biology of plasminogen activators: what are the clinical implications of drug design? *Am J Cardiol* 1996; 78 (suppl 12 A): 2-7.
8. Fibrinolytic Therapy Trialists (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *The lancet* 1994; 343: 311-322.
9. Cabadés A, López-Bescós L, Arós F, Loma-Osorio A, Bosch X, Pabón P, et al. Variabilidad en el manejo y pronóstico a corto y medio plazo del infarto de miocardio en España: el estudio PRIAMHO. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 767-775.
10. Aguayo E, Reina A, Colmenero M, Barranco M, Pola M, Jiménez M y grupo ARIAM. Análisis de los retrasos en el tratamiento del síndrome coronario agudo. Datos del registro ARIAM. *Med Intensiva* 1999; 23: 280-287
11. Siches M, Bosch X, Betriu A. Optimización del tratamiento trombolítico en el infarto agudo de miocardio: papel de los nuevos fármacos fibrinoselectivos y de la asociación con los nuevos antitrombóticos. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51: 178-191.
12. Stringer K. Biochemical and pharmacologic comparison of thrombolytic agents. *Pharmacotherapy* 1996; 16 (5 pt 2): 1.195-1.265.
13. Gulba D, Bode C, Runge M, Huber K. Thrombolytic agents - an overview. *Ann Hematol* 1996; 73 (Suppl I): S9-S27.
14. Noble S, Mc Tavish D. Reteplase a review of its pharmacological properties and clinical efficacy in the management of acute myocardial infarction. *Drugs* 1996; 42: 589-605.
15. Weaver W. The role of thrombolytic drugs in the management of myocardial infarction. Comparative clinical trials. *Eur Heart J* 1996; 17 (Suppl F): 9-15.
16. Smalling R. Pharmacological and clinical impact of the unique molecular structure of a new plasminogen activator. *Eur Heart J* 1997; 18 (Suppl F): F11-F16.

17. Smalling R, Bode C, Kalbfleisch J, Sen S, Limbourg P, Forzycki F and the Rapid investigators. More Rapid, complete and stable coronary thrombolysis with bolus administration of reteplase compared with alteplase infusion in acute myocardial infarction. *Circulation* 1995; 91: 2.725-2.732.
18. Bode C, Smalling R, Berg G, Burnett C, Lorch G, Kalbfleisch J and the RAPID II investigators. Randomized comparison of coronary thrombolysis achieved with double-bolus reteplase (recombinant plasminogen activator) in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1996;94: 891-898.
19. International Joint Efficacy Comparison of thrombolytics. Randomised, double-blind comparison of reteplase double-bolus administration with streptokinase in acute myocardial infarction (INJECT): trial to investigate equivalence. *Lancet* 1995; 346: 329-336.
20. The GUSTO III Investigators. A comparison of Reteplase with Alteplase for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 337: 1.118-1.123.
21. Gurbel P, Serebruany V, Shustov A, Bahr R, Carpo C, Ohman E. Effects of reteplase and alteplase on platelet aggregation and mayor receptor expression during the first 24 hours of acute myocardial infarction treatment. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1.466-1.473.
22. Califf R. Glycoprotein IIb/IIIa blockade and thrombolytics: Early lessons from the SPEED and GUSTO IV trials. *Am Heart J* 1999; 138: S12-S15.
23. Benedict C, Phil D, Refino C, Keit B, Pakala R, Poni N. New variant of human tissue plasminogen activator (TPA) with enhanced efficacy and lower incidence of bleeding compared with recombinant human TPA. *Circulation* 1995; 92: 3.032-3.040.
24. Cannon C, McCabe C, Gibson M, Ghali M, Sequena R, Braunwald E and the TIMI 10 A Investigators. TNK-Tissue Plasminogen Activator in Acute Myocardial Infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI 10 A) Dose-Ranging Trial. *Circulation* 1997; 95: 351-356.
25. Cannon CH, Gibson C, Mc Cabe C, Adgey A, Schweiger M, Braunwald E and the TIMI 10B investigators. TNK-Tissue plasminogen activator compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 98: 2.805-2.814.
26. Van de Werf F, Cannon C, Luyten A, Houbracken K, Mc Cabe C, Berioli S, et al. For the ASSENT-1 investigators. Safety assessment of single-bolus administration of TNK tissue-plasminogen activator in acute myocardial infarction: the ASSENT-1 trial. *Am Heart J* 1999; 137: 786-791.
27. Van de Werf F, Adgey J, Ardissino D, Armstrong P, Aylward Ph, Barbash G, et al. For the ASSENT-2 trial investigators. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 716-722.
28. White H, Van de Werf F. Thrombolysis for acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 1.632-1.646.
29. Heijer P, Vermeer F, Ambrosioni E, Sadowoki Z, Lopez Sendón JL, Van Essen R of the In-TIME investigators group. Evaluation of a weight-adjusted single-bolus plasminogen activator in patients with myocardial infarction. A double-blind randomized angiographic trial of lanoteplase versus alteplase. *Circulation* 1998; 98: 2.117-2.125.
30. Ross A. New Plasminogen Activators: A clinical Review. *Clin Cardiol* 1999; 22: 165-171.
31. Verstraete M, Lijnen H. Novel Thrombolytic Agents. *Cardiovasc Drugs Ther* 1994; 8: 801-812.
32. PRIMI Trial Study Group. Randomised Double-Blind Trial of Recombinant Pro-urokinase against Streptokinase in Acute Myocardial Infarction. *Lancet* 1989; 1: 863-867.
33. Ostermann H, Schmitz-Huebner H, Windeler J, Bar F, Meyer J, Van de Loo J for the PRIMI Trial Study Group. Rate of fibrinogen breakdown related to coronary patency and Bleeding complications in patients with thrombolysis in acute myocardial infarction. Results from the PRIMI Trial. *Eur Heart J* 1992; 13: 1.225-1.232.
34. Schofer J, Lins M, Mathey G, Sheehan F and the PRIMI Trial Study Group. Time course of left ventricular function and coronary patency after saruplase vs streptokinase in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1993; 14: 958-963.
35. Spiecker M, Windeler J, Vermeer F, Michels R, Seabra-Gomes R, Von Dahl J, et al Thrombolysis with Saruplase versus Streptokinase in acute myocardial infarction: Five-year results of the PRIMI trial. *Am Heart J* 1999; 138: 518-524.
36. Bär F, Meyer J, Vermeer F, Michels R, Charbonnier B, Haerten K, et al, for the SESAM Study Group. Comparison of Saruplase and Alteplase in Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 1997; 79: 727-732.
37. Tebbe U, Michels R, Adgey J, Boland J, Caspi A, Charbonnier B, et al, for the COMASS Investigators. Randomized, double-blind study comparing saruplase with streptokinase therapy in acute myocardial infarction: the COMPASS Equivalence Trial of saruplase and streptokinase. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 487-493.
38. Collen D, Bernaerts R, Declerck P, De Cock F, Demarsin E, Stephane J, et al. Recombinant Staphylokinase variants With Altered Immunoreactivity: construction and characterization. *Circulation* 1996; 94: 197-206.
39. Vanderschueren S, Collen D, Van de Werf F. A Pilot Study on bolus Administration of Recombinant Staphylokinase for Coronary Artery Thrombolysis. *Thromb Haemost* 1996; 76: 541-544.
40. Vanderschueren S, Dens J, Kerdsinchai P, Desmet W, Vrolix M, De Man F, et al. Randomized coronary patency trial of double-bolus recombinant staphylokinase versus front-loaded alteplase in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1997; 134: 213-219.
41. Bleich S, Adgey A, Mc Mechan R, Love T for the double-bolus study investigators and angiographic assessment of alteplase: double-bolus and front-loaded infusion regimens in myocardial infarction. *Am Heart J* 1998; 136: 741-748.
42. Van de Werf F and the COBALT investigators. A Comparison of continuous infusion of alteplase with double-bolus administration for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 337: 1.124-1.130.
43. Gulba D, Tanswell P, Dechend R, Sosada M, Weis A, Waigand J, et al. Sixty-minute alteplase protocol: a new accelerated recombinant tissue-type plasminogen activator regimen for thrombolysis in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1.611-1.617.
44. Zarich S, Kowalchuk G, Weaver D, Loscalzo J, Sassower M, Manzo K for the PATENT study group. Sequential combination thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results of the pro-urokinase and t-PA enhancement of thrombolysis (PATENT) trial. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 374-379.
45. Ferguson J, Taqi K. IIb/IIIa Receptor blockade in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1999; 138: S164-S170.
46. Antman E, Giugliano R, Gibson C, Mc Cabe C, Coussement P, Kleiman N, et al. Abciximab Facilitates the rate and Extent of thrombolysis. Results of the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) 14 Trial. *Circulation* 1999; 99: 2.720-2.732.