

# ESTERES DE POLISACARIDOS Y POTENCIAL FIBRINOLITICO \*

TH. HALSE

*München (Alemania)*

## I. INTRODUCCIÓN

En el tubo de ensayo la sangre no presenta, o sólo en raras excepciones, signos de autólisis. Realizándose la fibrinólisis «in vitro», prácticamente siempre sólo de manera parcial y no manifestándose normalmente en una descoagulación total, apenas es observable —en contraposición al fenómeno evidente de la coagulación— de forma visual. Ópticamente el proceso queda enmascarado por la simultánea retracción del coágulo. Se debe probablemente a esta circunstancia el hecho de que la fibrinólisis fisiológica apenas fuera tomada en consideración y que se dejara de lado en el último decenio mientras se desarrollaban las teorías de la coagulación. Aparte de ello se fue extendiendo, incluso hoy en día, el concepto de que «in vitro» no se manifiesta la actividad fibrinolítica de la sangre, o al menos no de manera espontánea, hecho atribuible a que los métodos de «test» utilizados no permitían reconocer ninguna reacción.

Desde 1947 nos hemos referido repetidas veces a los motivos por los que nos parecía ventajoso el obtener, en primer lugar, una idea sobre el comportamiento de la fibrinólisis global en la sangre o en el plasma, bajo circunstancias lo más naturales posible, a fin de conseguir evitar conclusiones erróneas por modificaciones artificiales del medio y del sustrato. Mientras que no pueda excluirse una especificidad de sustrato bajo las complejas condiciones «in vivo» para el sistema enzimático, activo aquí proteolíticamente, seguirán persistiendo a mi entender prejuicios contra el empleo de sustratos artificiales tales como caseína, hemoglobina, TAM, etc. Una vez percatados de que el proceso endógeno se basa en un sistema de regulación muy complejo y que en este terreno les corresponde una importancia definitiva también, y no en último término, a factores inespecíficos en forma de modificaciones físicas del medio, aumentó aún más nuestro escepticismo ante las conclusiones procedentes de determinaciones en las que se daba preferencia a sistemas modélicos aislados y purificados.

Por los motivos citados elegimos entonces, en analogía al «potencial de coagulación», como concepto orientador predominante el término «po-

---

\* Original en español.

tencial fibrinolítico» para la caracterización general de la actividad fibrinolítica actual tal como se presenta en la sangre o en el plasma, como resultante de los diversos factores agonistas y antagonistas. En consideración a los criterios anteriormente citados ideamos para la determinación del potencial fibrinolítico un análisis cuantitativo que nos daría la medida de la capacidad catabolizadora de fibrina «in vitro». En principio trátase a este respecto de determinaciones cuantitativas de fibrina realizadas periódicamente en coágulos procedentes de plasma nativo durante incubación a 37°. Una medida de la lisis que ha tenido lugar se desprende de la diferencia entre los valores calculados después de la coagulación y los obtenidos en un intervalo de tiempo dado. Mediante aditamentos seriados de citrato (u oxalato) al plasma resultó posible con este procedimiento seguir, junto a otros factores, tanto la formación (coagulación) como también la destrucción de la fibrina (descoagulación) en una muestra de sangre.

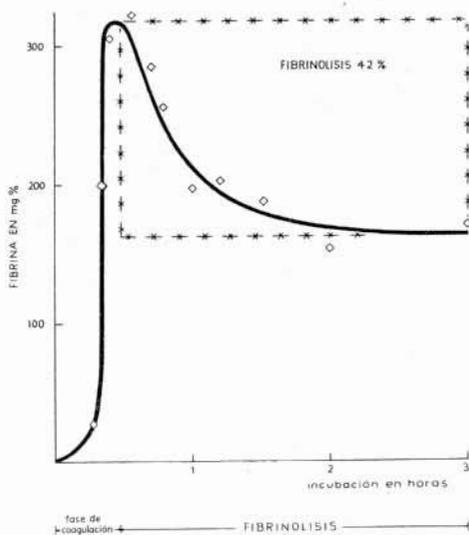


FIGURA 1

Fig. 1. — Contenido en fibrina de coágulo procedentes de plasma citratado recalcificado, durante incubación a 37° en diversos intervalos de tiempo. Serie paralela con 11 coágulos procedentes de la misma muestra de sangre (18).

Por motivos prácticos nos limitamos por lo general a determinaciones en cada ensayo una vez finalizada la coagulación y después de 24 horas de incubación. Con respecto a las particularidades técnicas debemos hacer referencia a comunicaciones anteriores (18, 23, 27). Para el análisis bioquímico podría establecerse como inconveniente la falta de un sustrato es-

tandarizado. Pero por otra parte el procedimiento tiene, precisamente para el estudio de las reacciones fisiológicas, la ventaja de que éstas se desarrollan bajo condiciones como las que se encuentran en circunstancias naturales. Para el análisis de la cuestión fundamental concerniente a si y en qué grado se correlacionan los valores medidos «in vitro» con los procesos intravasculares nos servimos de especiales ordenaciones experimentales de ensayo. Resultó posible de esta manera el obtener una visión de la cinética reactiva y de la fisiología del proceso. Los resultados han sido expuestos en una serie de aportaciones aisladas (13, 14, 15, 16, 17, 19, 20, 21, 22, 24, 25, 26, 27, 28, 29; 30) así como en detalle en dos monografías (18, 23).

## II. *Heparina y fibrinólisis*

También la heparina fue incluida desde 1946 en el marco de nuestros estudios. Tanto «in vitro» como «in vivo» los resultados fueron concluyentes, dándonos ocasión a ocuparnos con mayor intensidad de esta substancia. Fue entonces, a partir de 1947, que informamos en varias comunicaciones sobre la propiedad de la heparina como estimuladora de la fibrinólisis (16, 18, 19, 20, 23, 25, 26, 27, 28, 29). La lisis más intensa se desarrolló después de tratamiento del plasma con heparina antes de la coagulación. También en floculaciones de fibrina que fueron incubadas en suero heparinizado se evidenció una destrucción, aunque desde luego cuantitativamente más debilitada. Este hecho permitió deducir la existencia de un «co-factor» abundante en el plasma; más limitado, por el contrario, en el suero (18, 20, 23, 26). Especiales investigaciones determinaron que el participante reactivo es tecomolábil y desaparece de la sangre transcurridas más de 24 horas. De faltar este componente, como acontece por ejemplo en un sistema modelo purificado, no se presenta el efecto. Es realidad aditamentos experimentales de plasma-fibrina lavado en solución de C1Na no resultan influenciados después de la mezcla con heparina; concentraciones crecientes cursan incluso con una inhibición de la proteólisis (18, 20). Ensayos con coágulos de fibrinógeno bovino y trombina dieron igualmente resultados negativos (34). Se dispone de observaciones análogas con placas de fibrina procedentes de fibrinógeno bovino coagulado con trombina (1).

Para el reconocimiento de estas relaciones podría pensarse, como es lógico, que el uso de sistemas incompletos de «test» —al menos con vistas a abarcar el curso global de la reacción— proporciona una indicación insuficiente. Aun cuando aisladamente se consigue (43, 59, 60) acelerar la capacidad autolítica de un coágulo de fibrinógeno-trombina mediante su tratamiento con heparina, lejos está de nuestra intención el ver en ello una confirmación inmediata de nuestros propios hallazgos. Por un lado, esta substancia fibrilar se aparta en su estructura microscópica de la que corresponde a la fibrina nativa; pero ante todo contiene la trombina y el mismo fibrinógeno, incluso de un máximo grado de pureza según sea la elaboración y carga, vestigios de proteinasas indefinidas, es decir, presencia de elementos nada indiferentes desde el punto de vista enzimológico. No puede sorprendernos por lo tanto que la heparina, según sea la cualidad de

las substancias de «test», se comporte de manera completamente distinta (44). En cualquier caso las relaciones resultan ser aquí polifacéticas y difíciles de prever. La justificación de las reservas a tener ante la interpretación correcta de las observaciones hechas con semejantes sistemas incompletos de «test» nos la puede facilitar el siguiente ejemplo: Puesto que la licuefacción de fibrinógeno seco coagulado con trombina bajo la influencia de la heparina permite reconocer relaciones en función con la cantidad de trombina adicionada, sería consecuentemente deducible por analogía que la activación heparínica de la fibrinólisis condiciona fisiológicamente también «in vivo» un exceso en fermento de coagulación (59). Una tal interferencia hipotética queda eliminada de las condiciones de ensayo por nosotros escogidas ya que no se adicionó fibrinógeno ni tampoco trombina. Además, mediante series paralelas ha sido ya demostrado que un exceso de trombina apenas afecta, o al menos no de manera importante, la reacción en el plasma (66).

Puesto que la heparina se comporta por lo demás con respecto a las proteinasas como un inhibidor (6, 8, 10, 11, 33, 38, 54 y otros), puede muy bien sorprendernos en un principio un comportamiento diametralmente opuesto en la proteólisis de la fibrina. Pero recientes investigaciones hablan evidentemente en favor de la existencia en la sangre de varios sistemas proteolíticos con respuesta parcialmente contrapuesta a las modificaciones del medio y del sustrato (4, 35, 46, 53, 65). Tal vez el diverso comportamiento con respecto a la heparina pudiera ofrecernos un criterio adicional —sobre todo «in vivo» desde el punto de vista del sistema fermentativo fibrinolítico endógeno— para la diferenciación fibrinolítica.

Varios autores han expuesto, recientemente, sus ideas sobre la cuestión de una influenciación del catabolismo de la fibrina por la heparina, confirmando todos ellos en principio el haber verificado su función como activador (9, 36, 39, 48, 49, 50, 62, 63, 64). Pudo ser así demostrado que incluso en placas de fibrina procedentes de fibrinógeno seco bovino se observa la ausencia de una actividad lítica y que a elevadas concentraciones (0,5-0,1 mg/ml) llega hasta alcanzarse una inhibición. Si se utiliza no obstante como sustrato fibrina nativa procedente de plasma humano, pequeñas cantidades de heparina (0,005 ó 0,025 mg/ml) ejercen una potencialización de la lisis en el plasma de «test» (36). En pruebas plasmáticas que fueron extraídas después de la inyección de heparina y de diversos heparinoides se apreció, sobre placas de fibrina procedentes de fibrinógeno bovino y trombina, un efecto en el sentido de una fibrinólisis incrementada con respecto a los controles después de que primero se adicionara al plasma de «test» vestigios de estreptoquinasa (62). En contraposición al resultado negativo con plasma heparinizado «in vitro», se manifestaba claramente el efecto en la fracción euglobulínica cuando el plasma había sido tratado antes de la precipitación con vestigios de heparina (48, 49). También sobre la base del «Euglobulin-Lysis-Time» como del «Clot-Lysis-Time» pudo ser demostrado en pacientes un significativo aumento de la fibrinólisis después de la administración de 75 mg. de heparina por vía intravenosa. El efecto resultó mensurable con ambos «tests» al cabo de media

hora, y mantuvo su nivel óptimo a partir de la primera, conservándose durante aproximadamente dos horas (39).

Como ya hemos citado, ha sido también tenida en cuenta la objeción según la cual la heparina, debido a su actividad anticoagulante, podría influir y con ello simular una estimulación de los procesos enzimáticos, por ejemplo en el sentido de generar una fibrina lábil, es decir, proteolíticamente atacable con facilidad. Esta eventualidad no debía ser sin duda pasada por alto en nuestro método, habida cuenta de que el tratamiento del plasma tiene lugar antes de la coagulación. Si bien «in vitro» pudo inducirse una lisis por concentraciones que no actúan anticoagulantemente, o apenas lo hacen en este sentido, mientras que dosis muy elevadas, y correspondientemente activas desde el punto de vista de la coagulación fisiológica, condujeron por el contrario a una inhibición, no sería de prever cualquier tipo de afectación o modificación. Con los ensayos de incubación anteriormente descritos creemos haber excluido una tal interferencia. Pudo demostrarse además que la heparina, tanto añadida «in vitro» como aportada al organismo en forma de inyecciones, confiere el plasma o a la sangre la propiedad de descomponer el coágulo de fibrina, incluso autolíticamente inactivo. Concluyente es a este respecto, finalmente, la facultad de reproducirlo sobre placas de fibrina. Como pudimos demostrar nosotros, sustancias del tipo del Dicumarol, por lo demás inhibidoras de la coagulación, resultan sin efecto sobre las propiedades líticas de la sangre (15, 18).

Hallazgos similares han sido observados repetidas veces (39, 45). Recientes investigaciones hablan incluso más bien en el sentido de que los dicumaroles inhiben la fibrinólisis (5, 47).

### III. *Ester sulfúrico polisacárido y fibrinólisis.*

En la heparina se trata de una mezcla heterogénea de ésteres sulfónicos polisacáridos con distinto grado de polimerización y de grupos sulfónicos sustituidos. Por tal motivo sería más correcto hablar de «heparinas» en lugar de «heparina». Siendo imposible establecer una exacta definición química de los extractos tisulares, nos vemos obligados a referirnos a una estandarización biológica según unidades anticoagulantes. Pese a una amplia equivalencia en el sentido de actividad anticoagulante, los productos pueden mostrar divergencias dentro de ciertos límites tanto por lo que respecta a su composición química como por lo que concierne a sus demás propiedades biológicas. En efecto, entre los preparados comerciales analizados se han dado significativas diferencias cuantitativas en su actividad estimuladora de la fibrinólisis (18, 20, 23).

Resulta de interés comprobar que pudieron también reproducirse efectos equivalentes con compuestos sintéticos procedentes del grupo de los heparinoides. A pesar de una actividad anticoagulante mucho más débil fueron inducidos —principalmente «in vivo»— reacciones fibrinolíticas que superaron incluso las de la heparina. Con un éster polisulfonado de pentosa bastaron «in vivo» para la consecución de un efecto máximo dosis relativamente pequeñas (unos 2 mg/kg). La administración de cantidades que aseguraran una correspondiente hipocoagulemia como la que se procura al-

canzar habitualmente con la heparina, vino seguida, por el contrario, de una pérdida de actividad.

Mediante la utilización de la técnica de placas de fibrina se ha ocupado recientemente OLESEN de este tema con particular detenimiento (48, 49, 50). Para sus experimentaciones se sirvió como sustrato de placas de fibrinógeno bovino y trombina, según ASTRUP-MÜLLERTZ, parte sin calentar, parte termoinactivadas a  $-85^{\circ}$  (40). Las placas fueron tratadas con fracciones euglobulínicas de plasma o suero a las que se adicionaron los productos, previo a la precipitación. Con una dosis óptima de aproximadamente 0.05 mg/ml condujo la heparina a una evidente intensificación de la lisis (48, 50). El

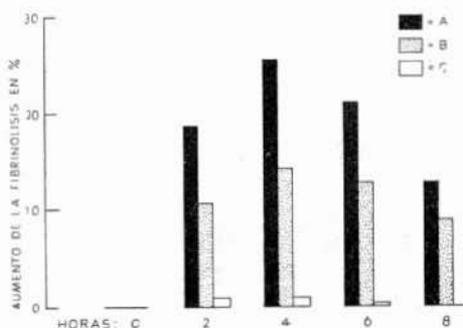


FIGURA 2

Fig. 2. — A) Fibrinolisis en % del coágulo de plasma después de 24 horas de incubación. Sujeto de ensayo tratado previamente con 4 mg./kg. de polisulfoéster de pentosa. B) Fibrinolisis de un coágulo sin autólisis espontánea por incubación de 24 horas en el suero de A. C) Incubación de coágulo de plasma autolíticamente neutro en el suero de A después de termoinactivación durante una hora a  $56^{\circ}$  (23).

componente anticoagulante se reveló como intrascendente. En contraposición al tiempo de coagulación cursaron las concentraciones más elevadas paralelamente a una debilitación de la lisis; las grandes dosis conducían incluso a una inhibición. *En cuanto a magnitud de su efecto la  $\alpha$ -heparina fue superada no sólo por la  $\beta$ -heparina sino también por el ácido condroitinsulfúrico y una serie de otros ésteres polisacáridos.* Especialmente activos —tanto sobre las placas «calentadas» como sobre las normales— resultaron ser además de un poliéster sulfúrico de celulosa, dos sulfoésteres de pentosa ensayados, en particular un compuesto de este grupo, de molécula relativamente pequeña (peso molecular aproximado 3.000).

Los siguientes conceptos pueden ser considerados como suficientemente fundamentados:

1.º Los ésteres sulfúricos de polisacáridos del tipo de los existentes en las heparinas influyen sobre la fibrinolisis fisiológica en el sentido de efectores.

2.º No existe ninguna relación entre la actividad anticoagulante por una parte y la actividad fibrinolítica por la otra. En analogía con el metabolismo de las grasas el efecto es atribuible a un componente activo relativamente inespecífico.

3.º A juzgar por su valoración cuantitativa las propiedades fisicoquímicas de la heparina en este sentido resultan superadas por una serie de ésteres polisacáridos tanto orgánicos como sintéticos.

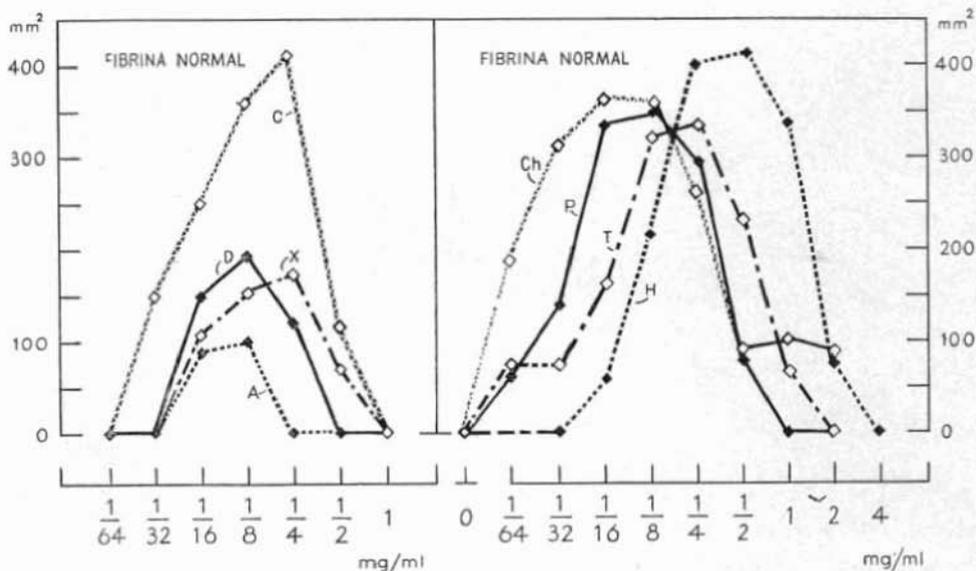


FIGURA 3

Fig. 3. — Actividad fibrinolítica del suero englobulínico (cobayo) analizada frente a placas de fibrina. Suero tratado previamente a la precipitación con sulfopolisacáridos (48). A:  $\alpha$ -heparina, D: sulfato de dextrano, X: éster de xilano, C: éster de celulosa-ácido sulfúrico, H: ácido alginínico, T: polisulféster de pentosa, P: paritol, CH: éster sulfónico de alginina.

Estas informaciones nos indujeron a tratar de desarrollar compuestos que provistos de un mínimo de acción anticoagulante fueran capaces de desencadenar un óptimo en cuanto a actividad fibrinolítica. En medida satisfactoria vinieron a ser cumplimentados estos criterios por un poliéster sulfúrico de pentosa disponible bajo la denominación de «SP 54» «Fibrocid» Lácer, Barcelona. Se diferencia de las heparinas por la pequeña magnitud de su molécula (2.000 en comparación con las heparinas, cuyo peso molecular es aproximadamente 16.000).

Como puede observarse en la figura 4, la adición de SP 54 «in vitro» con un óptimo que corresponde a una concentración entre 12,5-25  $\gamma$  /ml, ejerce una acción activadora de la fibrinólisis en el plasma. En conexión con inyecciones de 1 a 2 mg/kg. demostraron las determinaciones realizadas, en muestras de sangre extraídas, el aumento «in vivo» del potencial fibrinolítico.

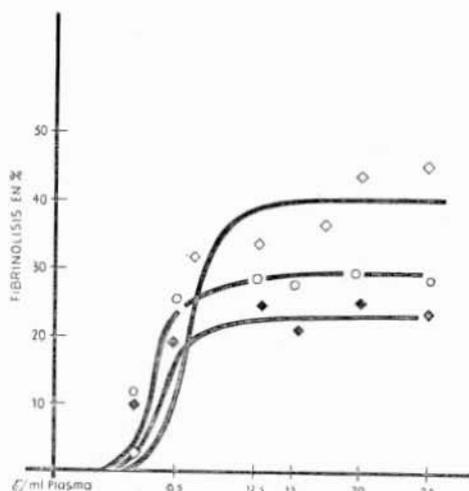


FIGURA 4

Fig. 4. — Activación de la fibrinólisis después de tratar las preparaciones «in vitro» con el polisulfato de pentosa SP 54 (Fibrocid). Coágulos de plasma citratado humano recalcificado.

En la figura 5 se reproduce diagramáticamente el comportamiento de los valores líticos que caracteriza la administración intermitente de SP 54 en tres sujetos de ensayo. Con respecto al grado de actividad, el curso y trazado de la curva permite suponer en cierta medida una intensificación acumulativa, puesto que como valores máximos son de destacar los registrados después de la aplicación repetida. Lo mismo resulta también válido, por cierto, para la duración del efecto, el cual sólo alcanza pocas horas después de una dosis única, mientras que las inyecciones ulteriores aseguran por lo general efectos que se mantienen durante 24 horas y aún más tiempo. La elevación de la dosis única por encima de 1-2 mg/kg., coincidiendo con los ensayos «in vitro», no produce ningún nuevo aumento.

Mediante experiencias seriadas (por cada 10 ml. de plasma citratado 6 aditamientos de 0,5 ml. de plasma. Determinación cuantitativa de la Fibrina. Después de la recalcificación incubación de todos los tubos de ensayo a 37°. En diversos intervalos de tiempo determinación cuantitativa de

la fibrina en cada una de las disposiciones experimentales de esta serie) fueron registradas, además, curvas de reacción para la destrucción de la fibrina durante la administración de 100 mg. de SP 54 tres veces diarias durante cinco días. La primera toma de sangre se realizó siempre por la mañana, antes de la inyección, y una segunda unas tres o cuatro horas después. Los diagramas reproducidos en la figura 6 confirman el efecto prolongado: a la mañana siguiente resulta todavía demostrable una considerable fibrinolisis, que a partir del tercer día no permite reconocer ya inmediatamente después de la inyección ningún nuevo aumento digno de

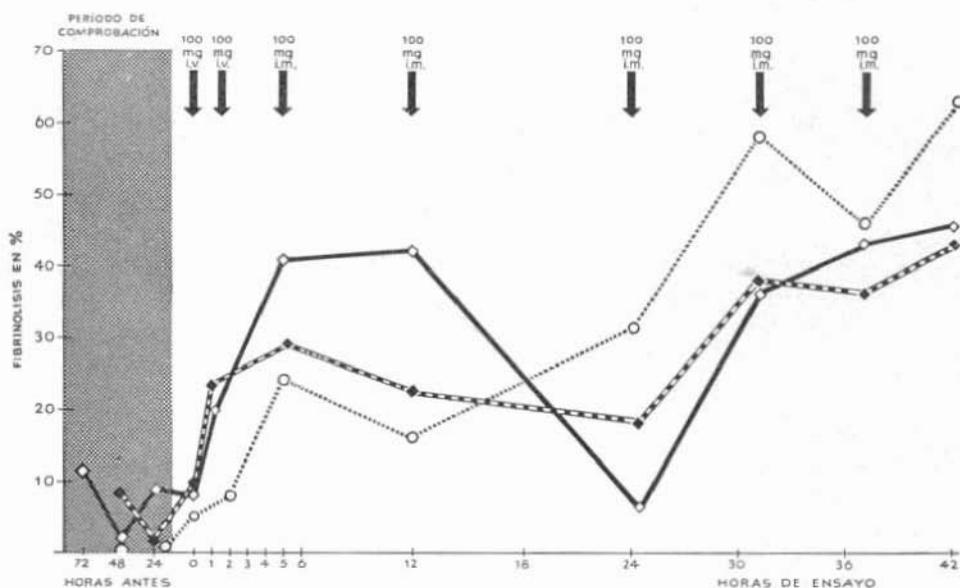


FIGURA 5

Fig. 5. — Comportamiento de la fibrinolisis plasmática en tres pacientes mediante aplicación intermitente de SP 54 (Fibrocia).

mención. A pesar de un previo intervalo libre sin administración del preparado, de treinta y seis horas, en este caso el sujeto de ensayo muestra, el 7.º día por la mañana, que se conserva todavía en la sangre un persistente aumento del potencial fibrinolítico.

#### IV. Trombolisis y experimentación animal.

La disminución de los valores nitrogenados cuando los fragmentos de émbolos obtenidos por autopsia son incubados «in vitro» en plasma heparinizado indica que el aumento de la fibrinolisis inducido en la sangre por la heparina se manifiesta también frente a los trombos o embolias de formación intravascular (18, 19). Teóricamente debería ser factible atacar trombos «in situ» —en todo caso su fracción conteniendo fibrina— a través

de una intensificación intravascular del potencial fibrinolítico. Es satisfactorio comprobar que disponemos de varios puntos de apoyo que justifican en este sentido nuestras esperanzas terapéuticas. Especialmente concluyentes son los resultados conseguidos en la experimentación animal sobre el comportamiento «in vivo» de trombos artificiales.

Ya en 1943 se refirieron RABINOVITCH y PINES a una recanalización acelerada que se observaba cuando los animales, después de la provocación experimental de trombos vasculares, eran sometidos a la administración

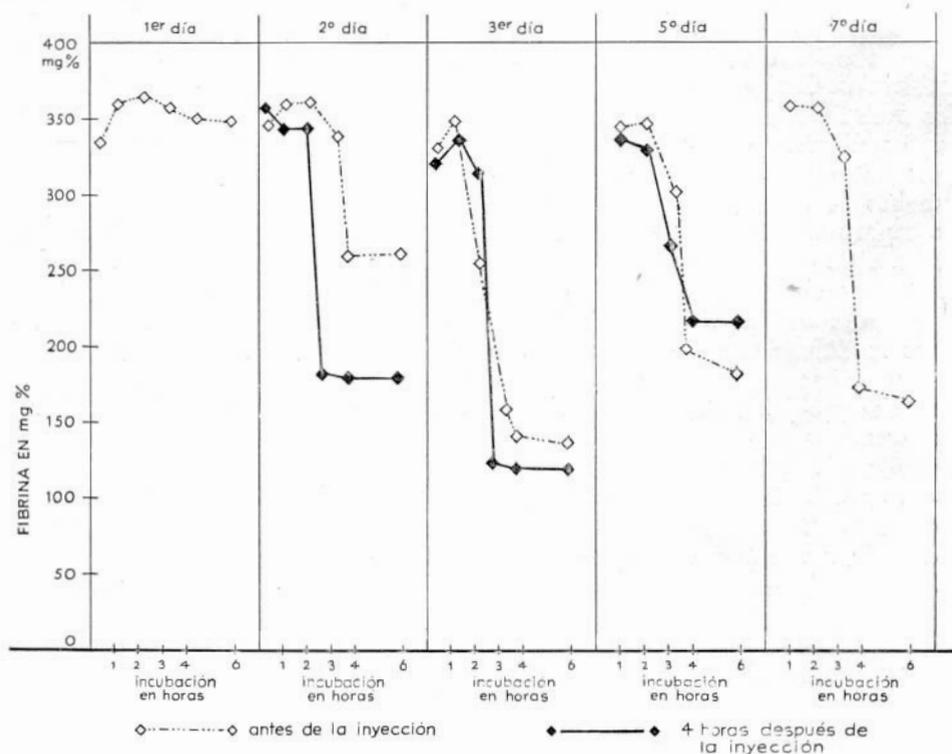


FIGURA 6

Fig. 6. — Cinética reactiva de la fibrinólisis durante la administración de 100 mg. de SP 54 (Fibrocid) 3 veces diarias por vía intramuscular a lo largo de 5 días. Por la mañana y 4 horas postinyección toma de 10 ml. de sangre venosa citratada para 6 adiciones a 0,5 ml. de plasma. Recalcificación simultánea e incubación de la serie a 37°. Después de 1, 2, 3, 4 ó 6 horas se toma cada vez un tubo de ensayo para determinar cuantitativamente la fibrina (Kjeldahlometría).

de heparina. En una aportación complementaria (1949) demostraron dichos autores que en los procesos purulentos la trombolisis sólo se ponía en marcha después de la simultánea aplicación de penicilina. Junto a la reproducción de estos hallazgos (42) se dispone de resultados sobre el destino de trombos

traumáticos de la arteria carótida, en el conejo, consecutivamente a la inyección intratrombótica de 50 mg. de heparina. En las tres cuartas partes de los casos se presentó en el transcurso de cuarenta y ocho horas una completa recanalización, mientras que en los controles se instauró una obliteración de tejido conjuntivo (31, 32).

Ensayos propios mediante marcaje radiactivo de coágulos intravasculares permitieron gracias a la radioactividad liberada por la fibrinólisis el seguir «in vivo» la influencia de la heparina y de los heparinoides (23, 29). En el arteriograma conseguimos demostrar además una licuefacción de trombos de la arteria femoral en animales de experimentación (23).

Un extenso material sobre el comportamiento «intra vitam» de trombos artificiales después de la administración de heparinas y heparinoides (ácidos polisulfonados de pentosa, polisulfonados aglacturónicos) fue presentado en los últimos años por SANDRITTER y colaboradores, habiendo sometido estos autores a estudio tanto los trombos de disgregación como también los trombos de coagulación. Mediante dosis intermitentes de 2.000 unidades/kg. de heparina —iniciando la administración de doce a cuarenta y ocho horas después de la formación de los trombos— pudo ser obtenida una regresión total o parcial (55, 57, 56). Se subraya que sólo pudo disolverse la fracción coagulante de los trombos mixtos, demostrándose mediante cortes histológicos modificaciones en la fibrina característica del proceso catabólico. Puesto que la incrementada propiedad lítica de la sangre sólo venía seguida de una disociación de la fibrina y este proceso cursaba gradualmente de manera retrógrada a partir del extremo caudal, no se presentó en ningún caso una embolización por «predigestionabilidad». Resulta de interés consignar que con el poliéster-pentoso de ácido sulfúrico de pequeña molécula, SP 54, se consiguiera una destrucción comparativamente de mayor magnitud (58). Dosis de 2 mg./kg. desarrollaron por término medio un acortamiento del 80 %. Siguiendo la tónica del comportamiento de la fibrinólisis plasmática, el efecto trombolítico no pudo ser ya aumentado en mayor escala mediante dosis más elevadas, sino que por el contrario demostraron ser estas concentraciones altas menos favorables. En absoluta coincidencia con lo expuesto se encuentran los resultados comunicados por TESSARI relativos a un estudio comparativo de heparina y SP 54.

Concluyente y decisivo es el hecho de que el efecto trombolítico óptimo queda asegurado mediante dosis de SP 54 que no ejercen ninguna acción retardadora o acaso insignificante, desde un punto de vista comparativo, del tiempo de coagulación, mientras que las cantidades necesarias de heparina cursan simultáneamente con una marcada hipo o acoagulemia. *Con ello quedan confirmados los resultados obtenidos «in vitro» según los cuales el efecto anticoagulémico es irrelevante para la fibrinólisis.*

Desde que junto a las heparinas se dispone también de anticoagulantes orales del tipo del Dicumarol se idearon comparaciones cualitativas con respecto a la actividad antitrombótica. Dignas de atención en tal sentido son las investigaciones en animales de experimentación (67). Pese al extremo alargamiento del tiempo de coagulación, los efectos antitrombóticos en el

grupo del Dicumarol resultaron ser insatisfactorios (trombosis en 12 de 13 animales). Por el contrario en los animales heparinizados con un tiempo de coagulación retardado al doble quedó prácticamente excluida toda trombosis. Incluso después de dosis que cursaban con una escasa hipocoagulemia sólo en casos aislados tuvo lugar la formación de trombos. En virtud de estas comprobaciones acordes en principio con los éxitos de otros autores (37) era lógico que hubiera de ponerse en tela de juicio la validez del criterio de si la inhibición de la coagulación permite realmente valorar en forma absoluta las propiedades antitrombóticas. Según todas las apariencias le correspondería a la heparina en el terreno de la trombogénesis un componente activo, quizá otro aún más decisivo, que faltaría por el contrario en el Dicumarol.

#### V. *Polisacáridos aniónicos como bioactivadores.*

Ensayos modélicos hablan en favor de que la influenciación del sistema por heparinas y heparinoides depende en menor grado de la estructura químico-específica, sino que es característica en magnitud variable para los polisacáridos aniónicos (48, 49, 50). Las sustancias no esterificadas resultan por el contrario prácticamente inactivas (12, 44). Relaciones similares entre estructura y actividad han podido ser también demostradas de forma muy interesante para las propiedades lipófilas (41).

A juzgar por nuestras investigaciones (17, 18, 22) la secreción de las cavidades serosas, articulaciones, etc., se caracteriza por un grado relativamente elevado de actividad fibrinolítica. Esta circunstancia, confirmada entre tanto por otros autores (49, 61), es atribuible evidentemente al correspondiente contenido elevado de ácidos polisacáridos aniónicos.

Puntos de apoyo para una participación de los mucopolisacáridos en la licuefacción de depósitos de fibrina en el tejido conjuntivo los han proporcionado estudios realizados sobre coágulos implantados subcutáneamente. Pudo ser demostrado histológica o histoquímicamente que las sustancias metacromatizantes inducen el proceso o al menos lo influyen determinadamente (2, 3). Tal como ha sido comunicado recientemente (7), en los tumores de mastocitos pueden demostrarse grandes cantidades de una sustancia de actividad fibrinolítica. En vez de al «activador tisular» específico supuesto por los autores debería ser atribuible el efecto al elevado contenido en polisacáridos metacromáticos, puesto que son precisamente los microsomos los que despliegan la máxima actividad en los extractos tisulares.

Mediante modificación de la técnica analítica OLESEN se esforzó en obtener una clara visión del mecanismo de acción de los polisacáridos aniónicos. En líneas generales consiguió verificar la participación de un «cofactor» (18, 19, 20, 26), pero prefirió sin embargo el término «sistema-activador». Evidentemente no es idéntico a los factores hasta ahora definidos (plasminógeno, proactivador, etc.) cuya presencia condiciona la reaccionabilidad de estreptoquinasa, uroquinasa y extractos tisulares. Parece plenamente fundada la suposición de que a este sistema le correspondería precisamente una posición central en el ámbito de la fibrinólisis endógena

y que estaría regulado por polisacáridos aniónicos. De todas formas y en cualquier caso las concentraciones de éster polisacárido existentes en el organismo extra e intracelularmente alcanzan niveles como los que en la experimentación demuestran ser activos para la fibrinólisis plasmática.

Admitida la suposición de su papel como activadores biológicos, se desprenden de ello interesantes consecuencias prácticas. Según el conocimiento de los criterios químico-físicos rectores quedaba así abierta la posibilidad de elaborar compuestos de actividad óptima para conseguir combatir, mediante una movilización medicamentosa del sistema fermentativo fibrinolítico endógeno, los depósitos patológicos de fibrina en una forma análoga a los sistemas fisiológicos del organismo.

#### RESUMEN

El autor realiza un estudio sobre actividad fibrinolítica de los ésteres polisacáridos y sobre la trombolisis, resaltando las ventajas del SP-54.

#### SUMMARY

The results of the activation of the fibrinolytic potencial in vivo with SP-54 are reported.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. ASTRUP, T. y ALKAJAERSIG, N.: *Nature* 169, 314 (1952).
2. BAECKELAND, E.: *Compt. rend. Soc. Biol.* CXLIV, 1.005 (1950).
3. BAECKELAND, E.: *Compt. rend. Soc. Biol.* CXLIV, 1.007 (1950).
4. CLIFFTON, E. E. y CANNAMELA, D. A.: *J. Applied. Physiol.* 6, 42 (1953).
5. DONNER, L.: *Schweiz. med. Wschr.* Nr. 44, 1254 (1960).
6. DRAGSTEDT, C. A.; WELLS, J. A. y ROCHA E SILVA.
7. ENDE, N. y AUDITORE, J. V.: *Nature* 189, 593 (1961).
8. FEISSLY, R.: *Schweiz. med. Wschr.* 75, 696 (1945).
9. GIACOMAZZI, G.: *Il Policlinico*, 62, 226 (1955).
10. GLAZKO, A. J. y FERGUSON, J. H.: *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 45, 43 (1940).
11. GLAZKO, A. J. y FERGUSON, J. H.: *J. gen. Physiol.* 24, 169 (1940).
12. HAINING, C. G.: *Brit. J. Pharmacol.* 11, 107 (1956).
13. HALSE, TH.: *Pharmazie* 2, 253 (1947).
14. HALSE, TH.: *Schweiz. med. Wschr.* Nr. 14, 411 (1947).
15. HALSE, TH.: *Dtsch. med. Wschr.* 72, 81 (1947).
16. HALSE, TH.: *Klin. Wschr.* 24/25, 728 (1947).
17. HALSE, TH.: *Zschr. inn. Med.* 2, 613 (1947).
18. HALSE, TH.: "Fibrinolyse, eine experimentelle und klinische Studie". Editio Cantor, Aulendorf/Württ. (1948).
19. HALSE, TH.: *Enzymologia* XII, 376 (1948).
20. HALSE, TH.: *Enzymologia* XIII, 176 (1949).
21. HALSE, TH.: *Schweiz. med. Wschr.* 79, 388 (1949).
22. HALSE, TH.: *Klin. Wschr.* 27, 226 (1949).
23. HALSE, TH.: "Heparin und Heparioide, Dicumarol". Hirzel-Verlag Stuttgart (1950).
24. HALSE, TH.: *Arch. intern. pharmacodyn.* 81, 53 (1950).

25. HALSE, TH.: *Langenbecks Arch.* 264, 84 (1950).
26. HALSE, TH.: *Arch. intern. pharmacodyn.* 86, 168 (1951).
27. HALSE, TH.: *Zschr. Vit. Horm. Ferm.-Forsch.* XI, 47 (1950).
28. HALSE, TH.: *Med. Welt. Nr.* 33/34, 1.662 (1960).
29. HALSE, TH.; PHILIPP, K. y RUF, F.: *Langenbecks Arch.* 263, 459 (1950).
30. HALSE, TH. y SCHMITZ, M.: *Med. Klin.* 44, 857 (1949).
31. HONKANEN, P.: *Ann. chir. e. gyn. fenn.* 37, 67 (1948).
32. HONKANEN, P. y ELFVING, G.: *Ann. chir. s. gyn. fenn.* 37, 168 (1948).
33. HORWITT, M. K.: *Science* 92, 89 (1940).
34. HUDEMANN, S.: *Kolloid-Zschr.* 92, 189 (1940).
35. JACOBSSON, K.: "Studies on Fibrinogen". Lund (1955).
36. v.KAULLA, K. N.; McDONALD, S. T. y TAYLOR, G. J.: *Lab. a. Clin. Med.* 48, 952 (1956).
37. KIESEWETTER y SCHUMACHER: *Surg.* 86, 687 (1948).
38. KLINGENBERG, H. G.: *Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem.* 288, 89 (1951).
39. LACKNER, H. y MERSKEY, C.: *Brit. J. Haematol.* VI Nr. 4 (1960).
40. LASSEN, M.: *Acta physiol. scand.* 27, 371 (1952).
41. LAZZARINI-ROBERTSON, A.: *Angiology* 12, 525 (1961).
42. LOEWE, HIRSCH, GRAYZEL y KASHDAN: *J. Lab. Clin. Med.* 33, 721 (1948).
43. MARX, R.: *Blut I*, 275 (1955).
44. MARX, R.: *Persönliche Mitteilung.*
45. MARX, R. y SCHMIDT, H.: *Arztl. Forsch.* V, 192 (1951).
46. MEYERS, W. M.; BURDON, K. L. y RILEY, M. N.: *J. Lab. a. Clin. Med.* 49, 377 (1957).
47. NIEWIAROWSKA, M. y WEGRZYNOWIECZ, Z.: *Thromb. diath. haem.* 3, 279 (1959).
48. OLESEN, E. S.: *Acta scand. pharmacol. e. toxicol.* 15, 307 (1959).
49. OLESEN, E. S.: *Scand. J. Clin. a. Lab. Invest.* 13, 37 (1961).
50. OLESEN, E. S.: *Scand. J. Clin. a. Lab. Invest.* 13, 410 (1961).
51. RABINOVITCH, J. y PINES, B.: *Surg.* 14, 669 (1943).
52. RABINOVITCH, J. y PINES, B.: *Arch. Surg.* 58, 163 (1949).
53. RATNOFF, O. D.; LEPOW, I. H. y PILLEMER, L.: *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 94, 169 (1954).
54. ROCHA E SILVA, M. y ANDRADE, S. O.: *Science* 102, 67 (1945).
55. SANDRITTER, W.: *Kongreß der Europ. Ges. f. Hämatologie Wien* (1961).
56. SANDRITTER, W. y BERGERHOF, H. E.: *Frankf. Z. Path.* 65, 127; 65, 330 (1954).
57. SANDRITTER, W.; BERGERHOF, H. E. y KROKER, R.: *Frankf. Z. Path.* 65, 342 (1954).
58. SANDRITTER, W.; HUPPERT, M. y SCHLÜTER, G.: *Klin. Wschr.* 36, 651 (1958).
59. SCHMIDHAUSER-KOPP, M. y EICHENBERGER, E.: *Experientia* VIII, 354 (1958).
60. SCHULTZE, H. E. y SCHWICK, G.: *Hoppe-Seylers Z. Phys. Chem.* 289, 26 (1951).
61. SERAFINE-CESI, F.: *Sperimentale* 109, 535 (1959).
62. SOARDI, F. y MITARD: *Gazz. intern. med. e. chir.* LXIV Nr. 8 (1959).
63. SZCEKLIK, E. y JANIÁKOWA, A.: *Z. inn. Med.* 14, 639 (1957).
64. TESSARI, L.: *Congreso Nazionale della Soc. Ital. Ematologia Genua* 1960.
65. TROLL, W.; SHERRY, S. y WACHMAN, J.: *J. Biol. Chem.* 208, 85 (1954).
66. VINAZZER, H.: *Wiener Z. inn. Med.* 32, 167 (1951).
67. WESSLER, St. y MORRIS, L. E.: *Circulation* 4, 553 (1955).