

EFFECTO DE LA MMP-10 SOBRE LA HEMORRAGIA INTRACRANEAL TRAS TRATAMIENTO TROMBOLÍTICO EN EL ICTUS ISQUÉMICO

J. Orbe, J.A. Rodríguez, S. Martínez de Lizarrondo, T. Lizarraga, M. Belzunce, J.A. Páramo

Laboratorio de Aterosclerosis. Centro de Investigación Médica Aplicada de la Universidad de Navarra (CIMA). Pamplona. Navarra

El sistema fibrinolítico y las metaloproteasas (MMPs) actúan coordinadamente en la degradación de la matriz extracelular y la fibrina. La MMP-10 puede constituir una alternativa terapéutica a la fibrinólisis convencional en el ictus isquémico, con menos complicaciones. Nuestro objetivo es evaluar la eficacia de la MMP-10 como trombolítico en un modelo murino de ictus, los mecanismos implicados y su efecto sobre la hemorragia intracranial.

Métodos: Se indujo ictus tromboembólico en ratones WT (n=30) y TAFI^{-/-} (n=20) mediante inyección con trombina en la arteria cerebral media. Los animales se reperfundieron a los 20 min con salino, t-PA (10 mg/Kg) y MMP-10 (2 nM). Se analizó el tamaño del infarto, el tiempo de reperusión, tiempos de coagulación y hemorragia, fibrinógeno y niveles de TAFIa. Como control positivo de hemorragia intracranial, se inyectó collagenasa VII en el área cortical del cerebro de ratones WT (n=3) durante la intervención.

Resultados: El tratamiento del ictus isquémico con MMP-10 redujo significativamente el tiempo de reperusión ($p<0,01$) y el volumen de la lesión ($p<0,01$) a niveles similares a los obtenidos con el t-PA pero con menor tiempo de hemorragia ($p<0,01$). Los parámetros de coagulación; PT, aPTT y fibrinógeno fueron similares entre los ratones que recibieron salino y los que recibieron MMP-10 mientras que se observó un alargamiento en el aPTT en los animales tratados con t-PA. Histológicamente ninguno de los animales tratados con tPA o MMP-10 presentaron hemorragia intracranial macroscópica, ni medida con tinción de Perls o diaminobencidina (DAB). En los ratones TAFI^{-/-} la MMP-10 no modificó el tiempo de reperusión ni el volumen de la lesión. Finalmente, el tratamiento con MMP-10 redujo rápida y significativamente los niveles circulantes de TAFIa (60 % a los 30 min de la inyección).

Conclusiones: Se demuestra un nuevo efecto profibrinolítico de la MMP-10 sin complicaciones hemorrágicas en un modelo de ictus inducido por trombina. La inhibición de TAFIa in vivo podría ser el mecanismo responsable del papel profibrinolítico de la MMP-10.

Financiación: Proyecto de investigación clínica en patología hemorrágica (FETH).