

CONSIDERACIONES HISTÓRICAS SOBRE LA HEPARINA

A finales del siglo XIX varios investigadores europeos descubrieron que se podía acelerar la coagulación de la sangre si se añadían extractos preparados tratando tejidos corporales con disolventes grasos.

A comienzos del siglo XX, en 1911, *Doyon*, en Francia descubrió que el extracto acuoso preparado a partir de hígado de perro des-grasado tenía actividad anticoagulante. A este extracto acuoso lo llamó antitrombina (**C. R. Soc. Biol., 1911; 70: 341-44**). *Doyon* mejoró la técnica de preparación, a la par que estudió concienzudamente sus efectos, durante los 15 años siguientes.

Al otro lado del Atlántico, *William Howell*, profesor de fisiología en la universidad *John Hopkins*, en *Baltimore* aisló en 1922 un material similar, al que denominó "heparina" (**Am. J. Physiol., 1922; 63: 434-5**). El término "heparina" ya había sido usado con anterioridad para designar a un extracto obtenido por maceración grasa del hígado, y no por extracción acuosa de hígado desgrasado.

Durante el resto de la década de 1920, *Howell* estudió sus extractos de hígado obtenidos con disolventes acuosos, denominados genéricamente "heparina". Las primeras determinaciones analíticas indicaban que se trataba de polisacáridos conteniendo azufre (**Bull. Johns Hopkins Hosp., 1928; 42: 199-206**). Vendió sus primeros hallazgos a una compañía farmacéutica de *Baltimore* (*Hynson, Westcott and Dunning*) para obtener financiación con la que seguir investigando. El extracto inicial de *Howell* era muy impuro, conteniendo entre un 1% y un 2% de principio activo. Algunos intentos de usarlo durante transfusiones fracasaron, como consecuencia de los efectos adversos, achacables a la impureza de las preparaciones usadas. No obstante, los extractos atrajeron la atención de investigadores canadienses y suecos.

Y así, 1928, año de publicación de los primeros resultados analíticos del nuevo extracto (ver referencia bibliográfica en el párrafo previo), *David Scott* y *Arthur Charles*, adscritos al *Connaught Laboratories*, en la universidad de *Toronto*, Canadá, iniciaron sus trabajos con el fin de obtener preparados de suficiente pureza para su empleo clínico. Tras estudiar muchas fuentes, concluyeron en 1933 que el tejido pulmonar del vacuno era la mejor fuente de obtención del preparado anticoagulante (**J. Biol. Chem., 1933; 102: 437-48**).

El preparado anticoagulante obtenido por los investigadores canadienses a partir de pulmón vacuno era diferente de los preparados obtenidos por *Howell*.

En el trienio siguiente (1933-1936), *Scott* y *Charles* mejoraron la técnica de purificación hasta lograr un preparado con la suficiente pureza para iniciar estudios clínicos en pacientes. Ello hizo factible el primer estándar internacional para la sal sódica de la heparina en 1935.

Otros preparados de heparina sódica, obtenidos por *Albert Fischer* en la universidad de *Copenhague* (*Z. Physiol. Chem.*, 1933; **216**: 274-80), y por *Erik Jorpes* en el Instituto *Karolinska* de *Estocolmo* (*Acta Med. Scand.*, 1936; **88**: 427-33), también se ajustaban al estándar establecido.

Erik Jorpes descubrió que la heparina era un polisacárido sulfatado ácido que interfería con la formación de trombina (*J. Biol. Chem.*, 1937, **118**: 447-57). Mucho más adelante se desentrañó que el número de unidades de azúcar varía en función del tejido usado para su obtención, pero, de sólo, se hallaba entre 12 unidades y 20 unidades de monosacáridos (*Carbohydrate Res.*, 1976; **51**: 119-217).

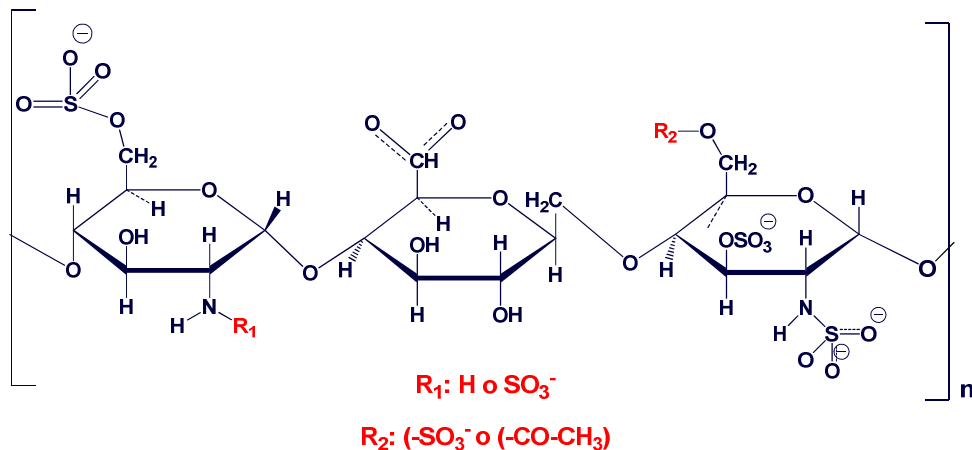
Gordon Murray inició ensayos clínicos en *Toronto* (Canadá) al objeto de determinar las dosis de heparina necesarias para prevenir la trombosis tras graves injurias (*Surgery*, 1937; **2**: 163-87).

Por otra parte, *Clarenc Crafoord*, en *Estocolmo* comenzó a inyectar preparados de heparina (según el primer estándar internacional de 1935) para prevenir la trombosis postoperatoria (*Acta Chir. Scand.*, 1937; **79**: 407-26).

También en el año 1937, *Charles Best*, en Canadá, comenzó a usar heparina para prevenir la coagulación durante las transfusiones de sangre; técnica que tan útil sería apenas dos años más tarde cuando se desencadenó la II Guerra Mundial. Así mismo, la técnica desarrollada por *Charles Best* hizo posible el desarrollo de la circulación extracorpórea; y con ella la hemodiálisis (1944); y el desarrollo de la cirugía de "by-pass" algunos años más tarde.

El hallazgo a finales de la década de 1960 (Instituto *Choay*, Francia) de que solo una parte de parte de la molécula de heparina era precisa para la inhibición del Factor Xa, condujo a la síntesis y comercialización a partir de finales de la década de 1980 de las denominadas genéricamente "heparinas de bajo peso molecular" (HBPM). Se obtienen por dos técnicas: filtración en gel, y despolimerización de la heparina porcina (para la Enoxaparina) (*Eur. Pat.* 1981; 40144). Las heparinas de bajo peso molecular tienen fundamentalmente dos ventajas en relación con las heparinas clásicas: (1^o) su vida media más prolongada, que permite una única administración diaria, a veces dos; y (2^o) menor riesgo de hemorragia, dado que sus cadenas de polisacáridos son más cortas y no inhiben otros Factores de coagulación.

ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA HEPARINA



HEPARINA

MECANISMO DE ACCIÓN

La molécula de heparina actúa:

1. Catalizando (acelerando) la unión “antitrombina-III \leftrightarrow trombina”.
2. Neutralizando al Factor X activado (Xa).

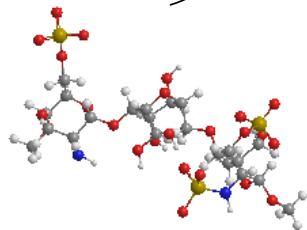
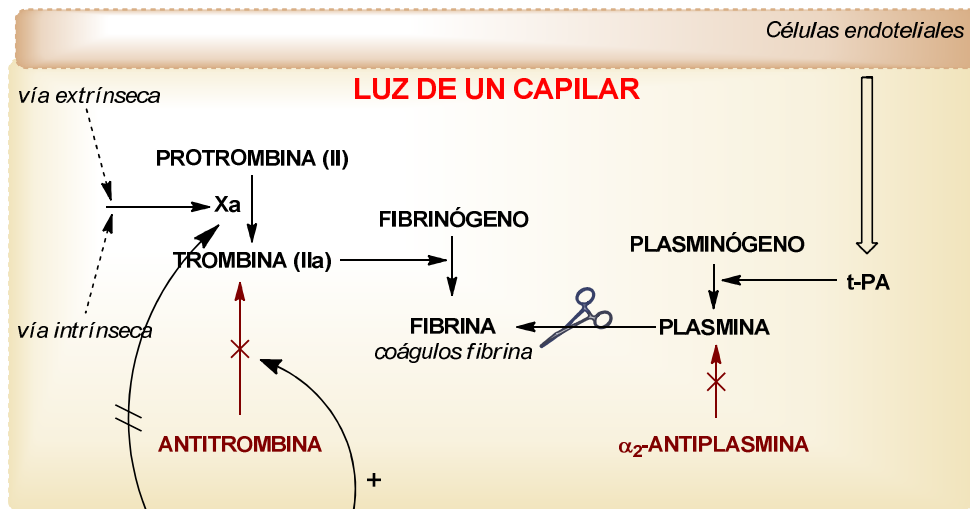
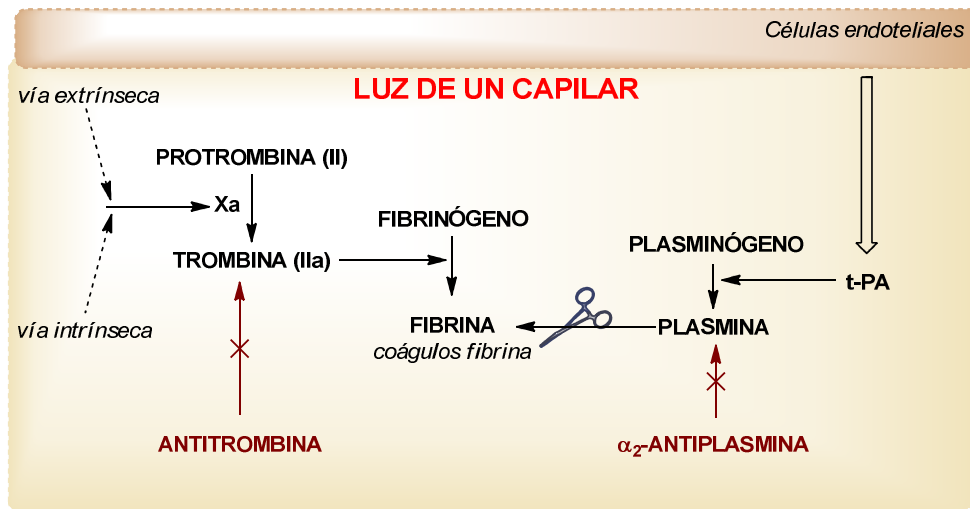
La unión de la antitrombina-III a los Factores de coagulación es estequiométrica. La inhibición es irreversible. La heparina actúa como cofactor, acelerando el proceso muchos órdenes de magnitud. La interacción de la heparina con la antitrombina-III da lugar a cambios en la conformación de ésta última, que acelera su interacción tanto con la trombina (su ligando fisiológico) como con el Factor Xa. Pero, en presencia de heparina, la antitrombina-III también neutraliza otros Factores de coagulación activados (IXa, XIa, XIIa, y plasmina).

Con dosis bajas de heparina, el efecto anticoagulante es consecuencia de la neutralización del Factor Xa. El Factor Xa cataliza la conversión “protrombina \rightarrow trombina”.

Con dosis elevadas (dosis plenas) de heparina, el efecto anticoagulante de la heparina es consecuencia de la neutralización de la trombina (acelerando la unión “antitrombina-III \leftrightarrow trombina”). La neutralización de la trombina impide la catálisis por ésta de la conversión del “fibrinógeno \rightarrow fibrina”. Además, la heparina previene la formación de un coágulo de fibrina estable a través de la inhibición del “factor proteico estabilizante de fibrina”.

La heparina no tiene actividad fibrinolítica y no puede, en consecuencia, causar la lisis de un trombo ya establecido.

A la dosis adecuada, el sulfato de protamina neutraliza el efecto anticoagulante de la heparina, según una relación equimolar. Cuando se comercializaba la sal cálcica de la heparina, había ligeras diferencias entre la unidad de heparina y la unidad de sulfato de protamina. Ahora que solo se comercializa la sal sódica la neutralización de 1 unidad de heparina requiere 1 unidad de sulfato de protamina.



INTERFERENCIA CON LOS PARÁMETROS BIOQUÍMICOS

La heparina actúa sobre los factores de coagulación tanto en la vía intrínseca como extrínseca. Es por ello que dosis plenas de heparina prolongan el tiempo de hemostasia en la mayoría de las determinaciones analíticas: **ACT** (Activated Coagulation Time); **APTT** (Activated Partial Tromboplastin Time); **RT** (Recalcification Time); **PT** (Prothrombin Time); **BCT** (Blood Clotting Time).

La heparina a dosis bajas no interfiere, o lo hace mínimamente, con las determinaciones del tiempo de hemostasis referidas en el párrafo previo.

Los tapones heparinizados (10 unidades/ml a 100 unidades/ml) usados para mantener los dispositivos de acceso venoso, no dan lugar a efectos anticoagulantes sistémicos.

INDICACIONES	Bemiparina Na ⁺	Dalteparina Na ⁺	Enoxaparina Na ⁺	Nandroparina Ca ²⁺	Tinzaparina Na ⁺
Profilaxis tromboembólica en cirugía general	+	+	+	+	+
Profilaxis tromboembólica en cirugía ortopédica	+		+	+	+ (solo cirugía de rodilla)
Prevención tromboembólica no-quirúrgica	+		+	+	
Trombosis venosa profunda (prevención recurrencia)	+		+	+	+
Trombosis venosa (con o sin embolismo pulmonar)	+	+	+	+	
Prevención coagulación extravascular (hemodiálisis)	+	+	+	+	+
Angina inestable		+	+ (con Ácido Acetilsalicílico)	+	
Infarto Agudo Miocardio (sin onda Q)		+	+ (con Ácido Acetilsalicílico)	+	

	Bemiparina	Dalteparina	Enoxaparina	Nandroparina	Tinzaparina
Xa:IIa	>5:1	2,7:1	2,5:1	3,2:1	2:1
T^{1/2} (horas)	5	2,5	2,2	2,4	1,5

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) se obtienen por fragmentación de las heparinas convencionales. Los métodos de fragmentación varían según el fabricante, siendo éstos de tipo enzimático, químico o físico-químico. Las unidades de

cada tipo de heparina NO SON COMPARABLES con las de otro fabricante; SÍ LO SON las indicaciones. Actualmente NO EXISTE UN ESTÁNDAR INTERNACIONAL PARA LAS HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR

La reducción del tamaño de las cadenas de polisacáridos de las heparinas no fraccionadas supone un cambio en el mecanismo anticoagulante: las heparinas convencionales (no fraccionadas) inactivan por igual la trombina y el Factor Xa; mientras que **las HBPM inactivan de preferencia el Factor Xa** (ver tabla). Esta diferencia solo adquiere importancia clínica cuando se usan dosis elevadas. Sin embargo, las HBPM sí tienen una gran ventaja en relación con las heparinas convencionales (no fraccionadas) en cuanto a su farmacocinética, que hace posible su administración 1 ó 2 veces al día.

Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Zaragoza