

La Heparina el antitrombótico universal cumple un siglo salvando vidas humanas

Heparin the universal antithrombotic: a century saving lives

Rosa Cotrina Pereyra^{1,2,3}

La Heparina, una sustancia descubierta accidentalmente en 1916, cumple 100 años salvando la vida de todos los que requieren anticoagulación. Muchas han sido las drogas descubiertas en el siglo 20, pero pocas han marcado hitos, se han convertido en universales, y en sus 100 años no solo siguen vigentes sin reemplazo en algunas indicaciones, sino prometen nuevas aplicaciones al servicio de la humanidad^{1,2,3}.

Según la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia, 1 de cada 4 personas en el mundo muere por causas relacionadas a la trombosis, la Heparina es el anticoagulante más utilizado en la prevención y tratamiento de la trombosis⁴, merece recordar la historia desde su descubrimiento hasta su uso clínico, puesto que la trombosis, motivo de su mayor aplicación ya había sido preconizada por el patólogo alemán Rodolf Virchow, cuando explicó sabiamente la tríada para el desarrollo de la Trombosis Venosa Profunda (TVP) por el año 1857 vigente hasta la actualidad⁵.

En los inicios del siglo pasado la hemorragia amenazaba la vida, los trastornos hemorrágicos no tenían cura, a uno y otro lado del mundo la ciencia intentaba hallar sustancias coagulantes para combatir la muerte por sangrado, en Norte América en la universidad John Hopkins, en Baltimore, el estudiante de medicina Jay McLean había recibido de su profesor el catedrático William Howell el encargo de investigar las propiedades procoagulantes de la cefalina, en esa tarea encontró que los extractos hepáticos evitaban la coagulación in vitro y que in vivo causaban sangrado en los animales de experimentación, descubriendo así el primer anticoagulante conocido de la humanidad¹⁻⁴.

Por otro lado en Francia, por el año 1911 Doyón, descubrió un extracto acuoso obtenido de hígado de perro desgrasado que evidenciaba efecto anticoagulante al que llamó Antitrombina, continuando sus investigaciones y publicaciones por 15 años^{4,6}.

Por el año 1918 Howell, con otro alumno llamado Emmett Holt, consiguen aislar aparentemente otro polisacárido sulfurado pero que realmente era el mismo descubierto por MacLean, el extracto era altamente impuro y solo contenía 1 ó 2 % del principio activo, los intentos de uso en las transfusiones fracasaron, lo perfeccionaron en algo y en 1922 lo presentaron con el nombre de Heparina por provenir del hígado (derivado del griego “Hepar”), en una reunión de la Sociedad Americana de Fisiología, al mismo tiempo Howell vendió los hallazgos a la compañía farmacéutica de Baltimore^{4,6}.

En el año 1920 Best aisló la Heparina del hígado de buey¹, por el año 1928 investigadores canadienses y suecos estudiaban métodos de purificación para la aplicación clínica, 3 años después David Scott, y Arthur Charles de la universidad de Toronto obtuvieron la sustancia de diferentes tejidos, seleccionando la obtenida del pulmón del vacuno, con la que estandarizaron en forma internacional la sal sódica de la Heparina para ensayos clínicos con humanos en 1935^{1,6}.

En 1936 se inició la aplicación en humanos, Gordon Murray en Toronto ensayó dosis para prevenir la trombosis en traumatismos severos, Clarence Crafoord en Estocolmo empezó su aplicación para prevenir la trombosis postoperatoria y Charles Best en Canadá lo usó para mantener la sangre líquida en las transfusiones siendo esta aplicación muy usada en la segunda guerra mundial^{1,6}.

1. Internista y Patólogo Clínico.

2. Presidenta - Sociedad Peruana de Medicina Interna.

3. Fundadora - Asociación Peruana de Trombosis y Hemostasia.

Es admirable saber que 80 años atrás ya se conocía que el uso de una sustancia anticoagulante generaba el riesgo de sangrado y requería de un antídoto para evitar hemorragias, así en 1937 Chargaff y Olson, descubrieron la Protamina como el antídoto de la Heparina¹, requisito obligado para autorizar su uso en humanos, consiguiendo 2 años después en 1939 la autorización para uso clínico de la Heparina y de la Protamina en Suecia y en los Estados Unidos^{1,7}.

Como la heparina es un producto natural que se encuentra en muchos tejidos especialmente en hígado, pulmones, músculos y vísceras en general, Taylor y Moloney, intentaron aislarlo del mejor tejido y después de 4 años de arduo trabajo consiguieron en 1952 patentar la Heparina obtenida de intestino de cerdo vigente hasta la fecha^{1,2}.

También es admirable saber que 60 años atrás ya se planteara la seguridad en el manejo de una sustancia anticoagulante, pues en 1960, Langdell, Wagner y Brinkhous, introdujeron el test laboratorial del tiempo parcial de tromboplastina activado para medir el efecto anticoagulante de la Heparina y mantener un rango terapéutico que garantice la eficacia y la seguridad, haber obtenido un antídoto para la droga y la posibilidad de control laboratorial permitieron universalizar su aplicación clínica^{1,5,7}.

Después de 44 años de descubrimiento, en 1960 Barrit y Jordán realizaron el primer estudio aleatorizado de tratamiento de la TVP y en 1970 Sharnoff y DeBlasio lo utilizan en la prevención de la misma, Vijak Kakar en la misma década inició los estudios multicéntricos de la prevención de TVP con Heparina 5,000 UI cada 12 horas, iniciándose una de las mayores aplicaciones hasta la actualidad^{1,2,8}.

Abilgaard, en 1968 identifica a la Heparina como cofactor de la Heparina y Rosemberg y Damus en 1973 describieron el mecanismo de acción^{1,6}, lo cual despertó la intención de intervenir la heterogénea estructura de la Heparina.

En el Instituto Choay en Francia, por la década de los 60 descubrieron que solo una parte de la molécula tenía efecto anticoagulante, que la droga heterogénea de altos y bajos pesos moleculares podría fraccionarse por un proceso de depolimerización enzimática o química, obteniéndose así solo las fracciones menores de 5,000 daltons, naciendo en 1976 las Heparinas de Bajo Peso Molecular (HBPM) con un efecto selectivo para evitar la coagulación a través de una acción directa sobre el factor Xa

y sus consecuentes beneficios clínicos de acción prolongada, especificidad y facilidad de manejo muy útil en algunas aplicaciones clínicas^{9,10,11}.

En 1982 Vijak Kakar empezó la utilización clínica de las HBPM en la prevención de TVP, en 1985 Bratt realizó el primer estudio de tratamiento de TVP con HBPM, desde allí las HBPM han ido reemplazando a la Heparina no fraccionada en la prevención y tratamiento de la TVP con la facilidad de la aplicación de una dosis cada 12 horas para tratamiento y cada 24 horas para prevención^{12,13}.

En 1983, Choay, obtuvo el primer Pentasacárido, una fracción de solo 1500 daltons que contiene exclusivamente el principio activo de la Heparina, de origen sintético que en el 2001 consiguió su aprobación para uso clínico. Por la década del 2010 se ha aislado un nuevo Pentasacárido, el Hidraparinux y una heparina de ultra bajo peso molecular, la Semuloparina, ambos de aplicación semanal que están en fase de investigación^{1,6,9,10}.

La Heparina es una droga de uso exclusivo parenteral, aplicándolo en forma endovenosa inicia su acción de inmediato y deja de actuar 1 hora después de su suspensión lo cual la hace elegible en las salas de urgencia, cuidados intensivos, perioperatorios, salas de hemodinámica, salas de operaciones y de postoperados, su uso profiláctico es subcutáneo, no requiere monitoreo, debe advertirse al paciente la aparición de equimosis inocuas en las zona de aplicación^{2,6}.

A través de la historia la Heparina es un ejemplo de rigurosidad científica en su aprobación y utilización, es eficaz y segura, su eficacia para uso terapéutico puede ser monitorizado con el tiempo parcial de tromboplastina activada, y tiene un antídoto que permite revertir su efecto en forma inmediata si las condiciones clínicas lo ameritaran, adicionalmente la individualización de la dosis para uso terapéutico sería un valor agregado ya que buena parte de su acción depende de la cantidad individual de antitrombina del paciente⁷.

A un siglo de existencia la Heparina no ha podido ser reemplazada en innumerables campos, entre ellos en la circulación extracorpórea desde 1944, las operaciones y postoperatorio de cirugía cardíaca, en diálisis, en perioperatorio, en gestantes, en salas de hemodinámica es el único anticoagulante que puede ser revertido al 100% en forma inmediata^{2,6}.



La Heparina, es una droga universal, viene salvando 100 millones de vidas todos los años, sin discriminación socioeconómica por su bajísimo costo, no puede faltar en el arsenal terapéutico de los hospitales, ha merecido que la Organización Mundial de la Salud lo incluya en la lista de medicinas esenciales^{2,3,7}.

Esta reseña histórica pretende resaltar 2 puntos:

Primero: honrar la memoria de Jay McLean, estudiante de medicina americano, de la universidad John Hopkins, que descubrió la Heparina, pero que él no llegó a ser médico, al igual que Daniel Alcides Carrión el estudiante de medicina peruano, de la Universidad de San Marcos, que descubrió la causa de la fiebre de la Oroya, el descubrimiento de McLean, ha salvado 100 millones de vidas todos los años en todo el mundo, el descubrimiento de Carrión ha salvado miles de vidas de los pobladores de la zona altoandina del Perú y Bolivia, él tampoco llegó a ser médico pero alcanzó la inmortalidad en su investigación. Segundo: resaltar la rigurosidad científica que un anticoagulante requiere para minimizar los riesgos de su aplicación, contar con un antídoto para reversión inmediata y un método que identifique su efecto anticoagulante.

Finalmente, la Heparina, pionera de los anticoagulantes, al cumplir su primer centenario no solo es un anticoagulante vigente, con indicaciones aún irremplazables como la cirugía e intervencionismo cardíaco y los periperatorios, sino ha constituido una familia, cuyos derivados han optimizado la prevención y tratamiento de la enfermedad tromboembólica, tiene expectativas en nuevas aplicaciones antitrombóticas y en enfermedades inflamatorias sistémicas como las neoplasias, características que le auguran más un de segundo centenario de preservar la salud de la humanidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rocha, Hernando E.: Historia de la Heparina. *Angiología*. 2014; 66. (5):1-6.
2. Madrijejos Antonio.: La Heparina Cumple Un Siglo. Periódico de la Sociedad Ciencia Centenario en la Farmacia. 20 marzo 2016.
3. Owen, Charles.: Current Methods of Therapy: Heparin. En: A History of Blood Coagulation. Mayo Foundation for Medical Education and Research. Rochester, Minnesota. 2001: 245-256.
4. López, Tricas José.: Consideraciones Históricas sobre la Heparina. *Zaragoza* 2016:399-402.
5. Handin Robert.: Trastornos de la Coagulación y Trombosis, en Principios de Medicina Interna. Harrison. 16 ed. 2014: 762-770.
6. Otero, Ana.: Heparinas en Hemostasis y Trombosis. Editorial Arena, 2da Edición. Uruguay 2006: 399-402.
7. Pérez Requejo, José.: Las Heparinas Regulares No Fraccionadas y las Heparinas de Bajo Peso Molecular. En: Trombosis: Fisiología, mecanismos de enfermedad y tratamiento. 1ed Buenos Aires: Editorial Akadia, 2005:1-14.
8. Hemker, D.: Pasado Presente y futuro de la Heparina. Conferencia Científica del Congreso de la Internacional Society on Thrombosis and Haemostasis. Francia. 2016.
9. Kearon, Clive. Et al.: Antithrombotic Therapy for VTE Disease. *Chest*. 2012:669s-688s.
10. Deitcher Steven.: Tratamiento Antiplaquetario, Anticoagulante y Fibrinolítico. Principios de Medicina Interna. Harrison. 16 ed. 2014: 772-778.
11. Goodman y Gilman.: Anticoagulantes Parenterales. En Manual de Farmacología y Terapéutica. 2 da Edición. Edamsa Impresiones, S.A. México. 2014: 556-565.
12. Hull RD. et al.: Long Term Outpatient prophylaxis for Venous Thromboembolism. *Seminars in Thrombosis and Haemostasis* 1999; 91-95.
13. Bick RL.: Low Molecular Weight Heparins in the Outpatient Management of Venous Thromboembolism. *Seminars in Thrombosis and Haemostasis* 1999; 97-105.

Fecha de recepción del trabajo: 21 setiembre 2016

Fecha de aceptación para publicación: 23 setiembre 2016