



NOTA HISTÓRICA

Historia de la heparina

History of heparin

E. Rocha Hernando



Hematología, Facultad de Medicina, Universidad de Navarra, Pamplona, España

Recibido el 10 de mayo de 2014; aceptado el 12 de mayo de 2014

Disponible en Internet el 16 de julio de 2014

En la historia del descubrimiento y desarrollo de los fármacos solo un número muy limitado de compuestos merece señalarse como verdaderos hitos en la mejora de la atención de los enfermos. La heparina, sin ninguna duda, pertenece a este selecto grupo.

La historia de la heparina (tabla 1) comenzó en 1916, en la escuela de Medicina Johns Hopkins, cuando McLean (fig. 1), un estudiante de medicina encargado por Howell de investigar la actividad procoagulante de preparaciones de cefalina, descubrió que sustancias aisladas del hígado de perros tenían propiedades anticoagulantes *in vitro* y provocaban sangrado en animales de experimentación¹. Dos años más tarde, Howell y Holt aislaron un anticoagulante, aparentemente distinto del hallado por McLean, aunque era el mismo, y lo denominaron «heparina».

En los años 1920 Best inició el desarrollo clínico de la heparina no fraccionada (HNF), extrayéndola del hígado de buey y demostrando que era una fuente de heparina mejor que el hígado del perro. En 1933 Charles y Scott concluyeron que era mejor obtenerla a partir del pulmón de buey y estandarizaron su purificación.

Murray describió la eficacia de la HNF en modelos experimentales de trombosis y, conjuntamente con Best, realizó en 1936 los primeros ensayos en humanos en profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso (TEV). Pocos años más tarde, en 1939, se aprobaron para uso clínico distintas preparaciones de HNF, tanto en Suecia como en EE. UU.

Un paso importante para poder utilizar la heparina en la clínica humana era disponer de un antídoto capaz de neutralizar su acción anticoagulante. En 1937, Chargaff y Olson demostraron el papel de la protamina como antídoto de la heparina y en 1939 se comenzó a usar este antídoto en humanos.

En 1948, Taylor y Moloney solicitaron la patente, concedida en 1952, de un método nuevo y más barato para obtener heparina a partir de intestino de cerdo, fuente habitual en la actualidad para su obtención.

La introducción del tiempo de tromboplastina parcial activado, un test que permitía monitorizar en el laboratorio la acción de la heparina como anticoagulante, en 1953, por Brinkhous permitió dosificar la heparina y constituyó un paso definitivo para poder generalizar su uso clínico.

En 1960, Barrit y Jordan² publicaron el primer estudio aleatorizado en el que se comparó el uso de heparina y antivitaminas K, frente a la no utilización de tratamiento anticoagulante, en pacientes diagnosticados de episodios agudos de TEV, siendo tan alta la mortalidad en el grupo no tratado que el ensayo se detuvo por motivos éticos.

En 1970, Sharnoff publicó los primeros resultados del uso de heparina en prevención del TEV y, poco más tarde, Kakkar realizó los primeros grandes ensayos multicéntricos que demostraron la eficacia y seguridad de la heparina en esta indicación.

Partiendo de HNF, trabajos de investigación realizados en los sesenta y setenta del pasado siglo permitieron identificar y desarrollar las heparinas de bajo peso molecular (HBPM). En 1968 Abildgaard identificó la antitrombina (AT) como el cofactor de la heparina, y en 1973 Rosenberg y

Correo electrónico: erochah@telefonica.net

Tabla 1 Hechos históricos más importantes en la historia de la heparina

Año	Autor	Hecho histórico
1916	McLean	Descubre la heparina
1918	Howell y Holt	Acuñan el término heparina
1920	Best	Obtiene heparina a partir de hígado de buey
1933	Charles y Scott	Estandarizan un método de purificación de heparina
1936	Murray y Best	Realizan primeros ensayos en humanos con heparina
1937	Chargaff y Olson	Demuestran el papel de la protamina como antídoto de heparina
1948	Taylor y Moloney	Patentan un método de obtención heparina a partir de intestino de cerdo
1953	Langdell, Wagner y Brinkhous	Describen el tiempo de tromboplastina parcial
1960	Barrit y Jordan	Realizan el primer estudio aleatorizado de heparina en tratamiento TEV
1970	Sharnoff y DeBlasio	Utilizan heparina en prevención del TEV
1968	Abilgaard	Identifica la antitrombina como cofactor de la heparina
1973	Rosenberg y Damus	Describen el mecanismo de acción de la heparina
1982	Kakkar et al.	Utilizan heparina de bajo peso molecular (HBPM) en prevención de ETEV
1983	Choay et al.	Sintetizan el primer pentasacárido anticoagulante
1985	Bratt et al.	Realizan primer estudio aleatorizado de HBPM en tratamiento TEV

**Figura 1** Jay McLean (1890-1957) descubridor de la heparina.

Damus³ describieron el mecanismo de acción de la heparina, demostrando que esta se une a la AT provocando un cambio conformacional que hace mucho más eficaz la acción inhibitoria de la AT. Posteriormente diversos grupos demostraron que, conforme disminuye el tamaño y peso molecular de las fracciones de heparina, progresivamente hay menor inhibición de la trombina, mientras que siguen inhibiendo al FXa. Estos trabajos demostraron el potencial antitrombótico y la mayor selectividad de las fracciones de HBPM, lo que llevó a la fabricación de distintas HBPM que fueron desplazando a la HNF en la mayoría de sus indicaciones, convirtiéndose en la primera elección de tratamiento.

Las HBPM son usadas por primera vez en 1982 por Kakkar en la profilaxis del TEV y en 1985 por Bratt en su tratamiento. Posteriormente se han realizado múltiples ensayos clínicos,

y diversos metaanálisis han demostrado que las HBPM son más eficaces y seguras que la HNF.

La heparina ha cambiado el pronóstico de un grupo de enfermedades y su uso es tan elevado que se necesita el intestino de 300 millones de cerdos para obtener la materia prima usada anualmente. La escasez de materia prima y los riesgos inherentes a su obtención a partir de intestino de cerdo llevaron a la búsqueda de un producto sintético. En las décadas de 1970 y 1980 se demostró que el efecto de la heparina sobre la AT depende de una única secuencia de pentasacárido de la cadena de heparina. El complejo pentasacárido-AT inhibe al FXa. En 1983, Choay et al. sintetizaron un primer pentasacárido y en 2001 el fondaparinux fue el primer pentasacárido sintético disponible para uso clínico.

Ya en el siglo XXI, se inició el desarrollo de otro pentasacárido sintético, el idraparinux, de vida media más larga, que permitiría su administración semanal. Simultáneamente se ha obtenido una heparina de ultrabajo peso molecular, la semuloparina. Ambos productos están aún en fase investigación.

Hoy disponemos de distintos tipos de anticoagulantes, pero la heparina sigue siendo, tras casi un siglo de existencia, un pilar importante del tratamiento anticoagulante actual.

Bibliografía

1. McLean J. The thromboplastic action of cephalin. *Am J Physiol.* 1916;41:250-7.
2. Barrit DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of the pulmonary embolism. A controlled trial. *Lancet.* 1960;1:1309-12.
3. Rosenberg RD, Damus PS. The purification and mechanism of action of human antithrombin-heparin cofactor. *J Biol Chem.* 1973;248:6490-505.