

## EDITORIAL

# Nuevas perspectivas terapéuticas de las heparinas de bajo peso molecular

### Introducción

La trombina (F-IIa) desempeña un papel clave en el proceso de trombogénesis. Por un lado estimula las plaquetas, convirtiendo el fibrinógeno en fibrina, y, además, activa el F-XIII, que estabiliza el coágulo de fibrina. Por otra parte, la trombina amplifica la coagulación mediante la activación de los factores VIII y V, cofactores clave para la activación del F-X y la protrombina (F-II), respectivamente. Dada la importancia de la trombina en la patogénesis de la trombosis, tanto arterial como venosa, no es de extrañar que la mayoría de las estrategias vayan encaminadas a controlar la generación de trombina o bien su inactivación.

En otro orden de conceptos, la trombina es un potente agente mitótico de la célula muscular lisa de la pared arterial, por lo que su inhibición puede contribuir a la reducción de la hiperplasia intimal. Una nueva estrategia, por tanto, en el plano quirúrgico arterial, se deriva de este control de la generación de trombina o de su inactivación.

Hasta el momento actual las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) se han utilizado en el campo de la trombopprofilaxis venosa, en especial en pacientes quirúrgicos de alto riesgo. En relación al tratamiento de la trombosis venosa establecida, diversos estudios apuntan hacia su efectividad y seguridad.

Basándose en estos, relativamente recientes, hallazgos del mecanismo de actuación de la trombina sobre la mitosis celular de la musculatura lisa arterial y la acción inhibitoria de las HBPM sobre la trombina, pretendemos, en este artículo, describir el mecanismo y las posibles mejoras que en la clínica quirúrgica arterial se pueden derivar.

### Mecanismo de acción de las HBPM

Las HBPM son preparaciones de fragmentos de la heparina estandar, producidas por una despolimerización enzimática o química de la heparina no fraccionada (HNF)(1). No obstante, como ocurre con la HNF, las HBPM son cadenas heterogéneas en tamaño, con oscilaciones de su peso molecular (PM) desde 1.000 hasta 10.000 dalton (PM medio de 4 a 5.000 dalton). La unión con la AT-III es mediatizada por una única secuencia de pentasacáridos que se encuentra aproximadamente en un tercio de las moléculas de la HNF (2) distribuidas de forma aleatoria. Mientras que la heparina unida a la AT-III es suficiente para catalizar la inhibición del F-Xa, contrariamente, para efectuar la inhibición de la trombina, la heparina debe interaccionar, no sólo con la AT-III, sino también con la trombina. Se precisan de un mínimo de 18 unidades de sacáridos de la secuencia para la formación de este complejo ternario heparina-trombina-AT III. Debido al hecho de que la práctica totalidad de la HNF incluye la secuencia de pentasacáridos que tiene estas 18 unidades, la HNF posee un capacidad equivalente anti-trombina y anti-FXa.

Por el contrario, en las HBPM esta secuencia se encuentra en una proporción pequeña, es decir, sólo el 25 al 50 % de sus cadenas son de suficiente longitud como para unirse tanto a la trombina como a la AT-III. Así, pues, a diferencia de la HNF, la relación anti-F-Xa/anti-F-IIa oscila en las HBPM de 4/1 a 2/1, dependiendo de la distribución de sus moléculas. Consecuentemente, tanto la HNF como la HBPM catalizan la inactivación de la trombina libre mediatizada a través del complejo AT-III, pero no inhiben de forma efectiva la trombina unida a la fibrina. En

contraste, la inhibición directa actúa tanto sobre la trombina libre como sobre los complejos trombina-fibrina (3).

Uno de los efectos más notorios de la inhibición de la trombina lo constituye su efecto antiagregante. La trombina es, probablemente, el agonista más importante «in vivo» de las plaquetas. Para la activación de las plaquetas, la trombina primero se une a una región ácida de los receptores trombóticos plaquetarios, una interacción que incluye el reconocimiento del lugar del sustrato en la trombina. Esta unión con la trombina rompe el dominio extracelular del receptor trombótico cerca del amino terminal. Con este mecanismo se crea un nuevo amino terminal que estimula los receptores de trombina y dispara las vías fosfolipasa C y protein-quinasa C.

Esta acción agonista del F-IIa puede ser interrumpida a varios niveles, bien a través de la inhibición directa de la trombina, interaccionando con el lugar de reconocimiento del sustrato receptor y evitando la unión del enzima con su receptor. Consecuentemente, estos agentes previenen la activación plaquetaria que está mediatizada por la trombina. Alternativamente, el proceso puede ser bloqueado en un estadio posterior, una vez activadas las plaquetas por la trombina, los inhibidores de los receptores GPIIb-IIIa pueden utilizarse como bloqueantes de la agregación al impedir su unión con el fibrinógeno. Es decir, mientras que los antagonistas de los GPIIb-IIIa son potentes inhibidores de la agregación plaquetaria mediatizada por la trombina y otros agonistas, el ácido acetil-salicílico tiene unos efectos mucho más limitados.

Por otra parte, la trombina no sólo es un potente antiagregante sino que también tiene capacidad mitogénica, activando la división de las células musculares lisas de la pared arterial (4). Consecuentemente, cabe esperar que si las heparinas inhiben la trombina, tendrán también capacidad antimitogénica.

Después de lo expuesto cabe preguntarse porqué utilizar HBPM en lugar de la heparina convencional. La respuesta reside más en las propias limitaciones de la HNF que en el mecanismo de actuación de ambas modalidades. En cualquier caso, las razones pueden resumirse en los siguientes apartados:

1. Hay una variabilidad extraordinaria en la respuesta del individuo a dosis fijas de HNF. Como

resultado se crea la necesidad de una cuidadosa y costosa monitorización de laboratorio que nos certifique el nivel anticoagulante correcto. Esta alta variabilidad de respuesta a una misma dosis de heparina puede elevar la tasa de complicaciones hemorrágicas.

2. La biodisponibilidad depende del tamaño molecular de sus cadenas, influyendo en su capacidad de unirse a las células endoteliales y a las proteínas plasmáticas. El más alto PM de las HNF favorece su unión, tanto a células endoteliales como a macrófagos, y a una variedad de proteínas plasmáticas, como son fibronectina, glicoproteína, factor 4 plaquetario y von Willebrand (1). Comparada con la HNF las HBPM tienen una menor afinidad por las células endoteliales y las proteínas plasmáticas, aumentando el número de moléculas libres para interaccionar con la AT-III, mejorando, por tanto, su biodisponibilidad a menores dosificaciones. Por otra parte, se puede predecir más exactamente la respuesta anticoagulante a las HBPM (5).

### **Influencia de las HBPM en la proliferación neointimal**

La inhibición de la proliferación de las células musculares lisas «in vivo» por la heparina se conoce desde 1977 (6). La mayoría de las isquemias crónicas avanzadas son tratadas con pontajes, bien protésicos, bien autólogos, y como es sabido hasta un 30 % de estas derivaciones pueden ocluirse durante el primer año post-cirugía (7). Estos fracasos precoces ocurren probablemente durante el período de crecimiento endotelial celular, que sobrepasa la mera zona de cicatrización para adentrarse en la prótesis, en un intento de evitar el contacto de la sangre con una superficie extraña. Además, la trombina generada localmente por la presencia de materiales trombogénicos añadida a la agregación plaquetaria son causa de la hiperplasia intimal que exacerba esta tendencia a las oclusiones precoces.

En el momento actual, los cirujanos vasculares utilizamos la antiagregación como elemento disuasorio de este crecimiento intimal, sin embargo, y dado el mecanismo expuesto, hipotéticamente se podría defender que en la fase de activación de los factores trombogénicos el mecanismo de actuación de las

HBPM podría contribuir a la disminución de la tasa de trombosis tempranas.

En una revisión de la literatura desde el año 1985 encontramos escasas publicaciones que traten este tema, no obstante, varios hechos emergen de esta revisión.

1. En animales de experimentación, las HBPM administradas subcutáneamente inhiben la proliferación intimal en las arterias sometidas a cirugía o bien traumatizadas. Desgraciadamente, no se ha podido probar de forma incontrovertible que este hecho tenga influencia en el desarrollo de la hiperplasia intimal (8, 9).

2. En sujetos en los que se había practicado cirugía aorto-iliaca o femoropoplítea, algunos con anestesia epidural, no se apreció aumento de la tasa de complicaciones hemorrágicas cuando se compara con las obtenidas tras la administración de HNF. Por tanto, a diferencia de lo que hipotéticamente cabría esperar, los perfiles fármaco-cinéticos de la HNF y las HBPM administradas de forma endovenosa peroperatoriamente, durante el clampaje arterial, son similares (10, 11).

3. De los trabajos de experimentación clínica revisados se desprende que la utilización de una HBPM, a dosis cercanas al nivel terapéutico, puede inhibir la proliferación neointimal en modelos de venas umbilicales y venas safenas adultas, siendo las primeras más sensibles que las últimas a este efecto inhibitorio (12).

Es obvio que todos estos trabajos buscan mejorar la tasa de permeabilidad de nuestros pontajes, sin embargo, en este sentido no hay aún experiencia suficiente como para avalar una postura definida. Edmonson (13) concluye que algunas HBPM son mejores que la combinación de aspirina y dipiridamol en el mantenimiento de la permeabilidad femoropoplítea en enfermos con isquemia crítica que son sometidos a cirugía de salvamento de extremidades. Sin embargo, adolece de metodología apropiada para llegar a esta conclusión. Por otra parte y dado que no hay demostración, en este trabajo, de una disminución de la hiperplasia intimal, se puede atribuir la mejor tasa de permeabilidad, cuando se compara con la combinación aspirina dipiridamol, básicamente al potente efecto antitrombótico de la HBPM utilizada.

En resumen, las HBPM administradas postopera-

toriamente durante el período de cicatrización, como consecuencia de su actividad antimitótica sobre las células musculares lisas de la pared arterial, puede:

1. disminuir la proliferación celular disminuyendo el espesor de la neointima, consecuentemente,
2. mejorar la permeabilidad de los injertos arteriales y reducir la tasa de reoclusión postendarterectomía.

Como es obvio, para contestar a estas cuestiones se precisan de otros estudios que comparen el efecto beneficioso de este relativamente reciente agente antitrombótico, en términos de permeabilidad. En cualquier caso, constituye una excelente base de discusión para todos aquellos que estamos empeñados en el tratamiento de los procesos vasculares y, para los residentes, un apasionante tema de tesis doctoral. Finalmente, para los amantes de la endarterectomía una vía que puede mejorar los resultados de esta técnica, en la actualidad relegada inmerecidamente a un segundo plano terapéutico en el tratamiento de las isquemias de los miembros inferiores.

MARC A. CAIROLS CASTELLOTE

Jefe de Servicio de Angiología y Cirugía Vascular.

Hospital del Mar.

Profesor asociado de Patología quirúrgica  
de la Universidad Autónoma de Barcelona (España)

## BIBLIOGRAFIA

1. HIRSH, J.; LEVINE, M. N.: Low molecular weight heparins. *Blood*, 1992; 79:1-17.
2. ROSENBERG, R. D.: The heparin-antithrombin system: a natural anticoagulant mechanism. En Colman, R. W; Hirsh, J; Marder, V. J., eds. Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice. 3rd edition. Philadelphia J. B. Lipicott. 1993:837-60.
3. WEITZ, J. I.; HUDOBA, M.; MASSEL, D. et al. Clot-bound thrombin is protected from inhibition by heparin antithrombin III but is susceptible to inactivation by antithrombin III-independent inhibitors. *J Clin Invest*, 1990; 86:385-91.
4. FRITZE, L.; REILLY, C.; ROSENBERG, R.: An anti-proliferative heparin sulphate species produced by post confluent smooth muscle cells. *J Cell Biol*, 1985; 100:1.041-49.

5. WEITZ, J.: New anticoagulant strategies. Current status and future potential. *Drugs*, 1994; 48:485-97.
6. CLOWES, A. W.; KARNOVSKY, M. J.: Suppression by heparin of smooth muscle cell proliferation in injured arteries. *Nature*, 1977; 265:625-26.
7. BERQVIST, D.; EINARSSON, E.; NORGRÉN, L.; TROENG, T.: A comprehensive regional vascular registry: how is population served? In: Greenhalgh, R. M., Hollier, L. H., eds. The maintenance of arterial reconstruction. London WB Saunders, 1991; 441-54.
8. WHITEMORE, A. D.; CLOWES, A. W.; COUCH, N. P.; MANNICK, J. A.: Secondary femoropopliteal reconstruction. *Ann Surg*, 1981; 193:35-42.
9. WILSON, N. V.; SALISBURY, J. R.; KAKKAR, V.V.: The effect of low molecular weight heparin on intimal hyperplasia in vein grafts. *Eur J Vasc Surg*, 1994; 8:60-4.
10. KRONEMAN, H.; EIKELBOOM, B.C.; KNOT, E. A.; de SMIT, P., et al.: Pharmacokinetics of low molecular weight heparin and unfractionated heparin during elective aorto bifemoral by pass grafting. *J Vasc Surg*, 1991; 14:208-14.
11. SAMAMA, C.M.; MOUREN, S.; BRIDEL, M. P, et al.: Utilisation per et postopératoire d'une héparine de bas poids moléculaire en chirurgie vasculaire périphérique. *Ann Fr Anesth Reanim*, 1990; 9:102-5.
12. VARTY, K.; ALLEN, K. E.; JONES, L, et al.: The influence of low molecular weight heparin on neointimal proliferation in cultured human saphenous vein. *Eur J Vasc Surg*, 1994; 8:174-8.
13. EDMONSON, R. A.; COHEN, A. T.; DAS, S. K.; WAGNER, M. B.; KAKKAR, V.V.: Low molecular weight heparin versus aspirin and dipyridamole after femoropopliteal bypass grafting. *Lancet*, 1994; 344:914-18.