

BIOQUIMICA DE LOS ANTICOAGULANTES
EMPLEADOS EN CLINICA: HEPARINA,
DERIVADOS DE LA CUMARINA
Y DE LA FENILINDANDIONA *

Dr. H. DELFINO

Podemos dividir los anticoagulantes de uso corriente en clínica, según su modo de acción, en dos grandes grupos:

- a) los que impiden la formación de la protrombina, del factor VII y del factor Stuart en el hígado, y
- b) los antitrombínicos, que actúan inhibiendo la formación de la trombina, y la acción de ésta sobre el fibrinógeno para transformarlo.

La síntesis de la protrombina, sustancia proteica del tipo de los glucoproteínas, está regida, como todo proceso biológico, por una acción enzimática. Las enzimas, catalizadores biológicos, están constituidas por dos partes: una, la apoenzima o vector coloidal, de naturaleza proteica termolábil y, otra, la parte activa, que cuando es posible separarla de la anterior constituye la coenzima, que es generalmente un compuesto orgánico más o menos complejo, termoestable. Esta parte activa es la que rige la acción enzimática.

Las coenzimas de los fermentos que sintetizan la protrombina, el factor VII y el factor Stuart, están constituidas por sustancias que presentan el núcleo de la naftoquinona con un grupo

* Trabajo del Instituto de Fisiología de la Facultad de Medicina de Montevideo que dirige el Prof. D. Bennati.

metílico en posición 2. Las sustancias naturales de este tipo constituyen el grupo de las vitaminas K y las sintéticas que presentan esa estructura tienen acción de vitamina K.

Un hecho perfectamente conocido es el de que muchas sustancias de estructura similar a los compuestos activos puedan reemplazarlos en determinadas reacciones, por mayor afinidad, por acción de masa, etc., dando por resultado compuestos inactivos; esta es la llamada acción competitiva.

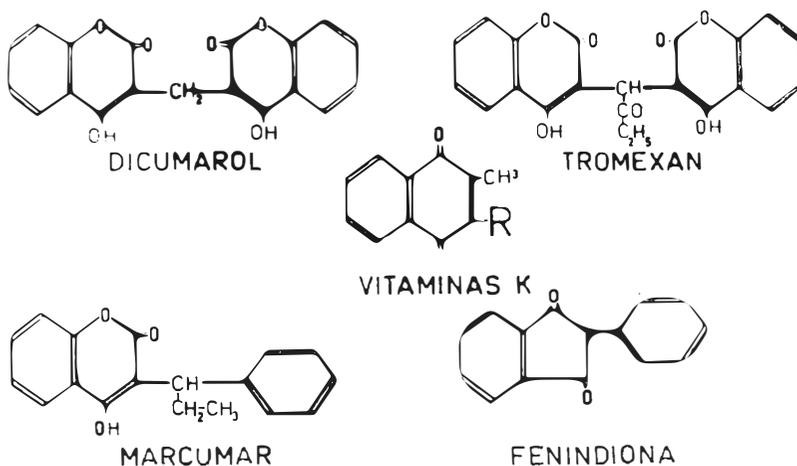


Fig. 1.—Relación estructural del núcleo vitamina K con los núcleos de las drogas cumarínicas y afines.

Figura 1: De la observación de las fórmulas vemos que los compuestos que impiden la síntesis de la protrombina tienen una similitud estructural con la vitamina K, sin tener la agrupación de acción coferente; por acción competitiva y mayor afinidad, se unen al apofermento que sintetiza los factores procoagulantes antes nombrados y de dicha unión resulta un compuesto inactivo. Es por esto que se perturba la formación de dichos factores y la acción anticoagulante clínica recién se evidencia cuando éstos se han consumido. Es ésta la causa de que haya necesidad de un tiempo más o menos largo para demostrar su actividad y de que en casos de sobredosificación la acción antagónica de las vitaminas K no sea inmediata.

Para que los derivados cumarínicos tengan acción deben presentar completa la fracción de las 4-hidroxycumarina y tener en posición 3 un radical carbonado o un átomo de hidrógeno. En los derivados de la bishidroxycumarina se potencializa su acción con un sustituyente en 3 que presenta un grupo cetónico en relación espacial 1-5 con el oxidrilo enólico de la hidroxycumarina.

La relación estructural química evidente de los derivados de la indanodiona con la bishidroxycumarina explica, también, la acción de estos compuestos en su efecto inhibitor de la síntesis de la protrombina, factor VII y factor Stuart a nivel del hígado.

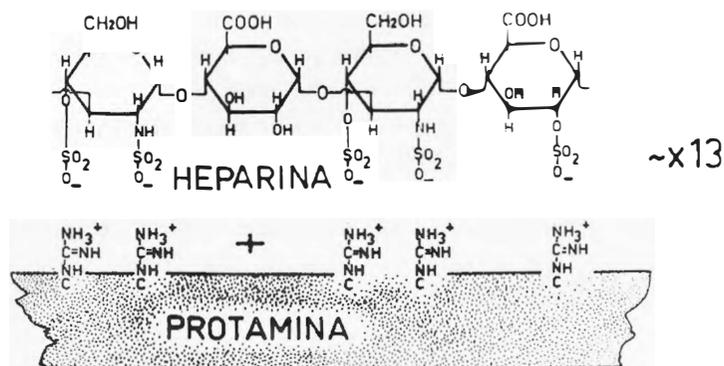


Fig. 2.—Representación semiesquemática de la reacción entre las moléculas de heparina y protamina.

Figura 2: La heparina es un anticoagulante natural; se forma en diversos tejidos y se extrae, principalmente, del hígado y pulmón. Es un polisacárido complejo con un peso molecular de unos 20.000. Está constituido por cadenas formadas por moléculas de glucosamina y de ácido glucurónico alternadas, unidas por intermedio de uniones glucosídicas, 1-4 y 1-3 glucosa-ácido, ácido-glucosa, respectivamente.

Presenta una gran cantidad de radicales sulfúricos que se encuentran esterificando los oxidrilos libres de la glucosamina y del ácido glucurónico y formando ácidos sulfamínicos con los radicales aminos. La cantidad de radicales sulfatos es variable, por lo cual sería preferible hablar de heparinas; actualmente se ha obtenido una que presenta 11 radicales sulfatos por cada 8 mo-

lécúlas glucídicas. Es el compuesto orgánico más fuertemente ácido de la economía, y su gran electronegatividad hace de él un producto singular de síntesis en el organismo.

No se conoce exactamente el mecanismo íntimo de su acción anticoagulante, aunque para algunos autores esta acción debe estar relacionada a su electronegatividad, ya que el bloqueo, la neutralización o la falta de las funciones ácidas le impide actuar, y algunas sustancias muy ácidas de peso molecular elevado (colorantes diazoicos) tienen una acción anticoagulante similar.

Su acción puede ser controlada por la protamina; éstas constituyen un grupo de proteínas simples, holoproteidos, de origen animal, de bajo peso molecular, alrededor de 1.000, que no se encuentran libres, sino unidas a ácidos nucleicos en los espermatozoides de los peces. Son solubles en agua, no coagulan al calor y son sumamente básicas. La basicidad está dada por el alto número de aminoácidos básicos en su molécula, preponderantemente arginina, que en algunas constituye el 90 % del total de los aminoácidos. La alcalinidad le da un potencial electropositivo intenso y es por esto que neutraliza la electronegatividad de la heparina e impide su acción; es una reacción de tipo iónico, lo cual explica la rapidez con que actúa como bloqueador de la heparina.