

Historiofarmacoetimología de la hirudina

Josep E Baños[¶] y Elena Guardiola

Facultad de Medicina. Universitat de Vic – Universitat Central de Catalunya

Introducción

La utilización del sangrado como remedio terapéutico tiene una larga tradición. A modo de anécdota vale la pena recordar a Molière, quién en su última obra *Le malade imaginaire*, estrenada en 1673, se burlaba de los médicos en la parte final y recreaba una ceremonia bufa de aceptación de un aspirante a entrar en el gremio médico.

¶Correspondencia:

Josep-E Baños
Rectorado. Universitat de Vic – Universitat Central de Catalunya
Casa Convalescència.
Dr. Junyent 1. 08500-Vic
josepeladi.banos@uvic.cat

Introducción

La utilización del sangrado como remedio terapéutico tiene una larga tradición. A modo de anécdota vale la pena recordar a Molière, quién en su última obra *Le malade imaginaire*, estrenada en 1673, se burlaba de los médicos en la parte final y recreaba una ceremonia bufa de aceptación de un aspirante a entrar en el gremio médico. En ella, los médicos preguntaban al aspirante en un latín macarrónico como trataría diferentes situaciones clínicas, a lo que este respondía siempre igual¹:

Clisterium donare, postea sagnare, ensuitta purgare
(aplicar un enema, después sangrar, a continuación purgar)

A lo que los médicos siempre contestaban:

Bene, bene, bene respondere!
Dignus est entrare
in nostro, docto corpore!

(Bien, bien, buena respuesta
Es digno de entrar
en nuestra sabia institución)

En esta obra, Molière recogía varios tratamientos típicos de su época, como los enemas, las purgas y naturalmente las sangrías, herencias de la terapéutica galénica en pleno siglo XVII. Todos ellos tenían pues una larga tradición y se siguieron utilizando con generosidad en los siglos siguientes hasta caer en descrédito en el siglo XX². En el caso de las sangrías, se utilizaba la sección venosa o arterial y con frecuencia se aplicaban sanguijuelas. No deja de ser curioso cómo la utilización de estos animales para tratar diversas afecciones recuperara un lugar en la terapéutica de finales del pasado siglo. En el presente artículo comentaremos algunos aspectos historiofarmacoetimológicos de la hirudina, un fármaco de gran interés por sus propiedades anticoagulantes y muy relacionado con estos anélidos acuáticos.

Etimología

La hirudina es un fármaco anticoagulante presente en la saliva de algunas sanguijuelas, aunque en la actualidad se utiliza su versión biotecnológica. El término proviene de *hirudo*, *inis*, palabra latina empleada para describir a las sanguijuelas que ya se encontraba en las obras de Plauto, Cicerón, Horacio y Plinio el Viejo. Se cree que *hirudo* podría provenir de *hoero* que significaría ‘me adhiero’, lo que reconocería esta observable capacidad de los animales para pegarse a la piel de las víctimas de las que se alimentan. También se utilizaba el término *sanguisuga*, formado por *sanguis*, sangre, y *suga*, chupar, del que deriva el nombre común empleado en castellano, sanguijuela. Según Corominas y Pascual³, de *sanguisuga* se pasó a *sanguisujola* y de esta a *sanguisyuela* y *sanguijuela*. En portugués, mantienen el término antiguo y las conocen como *sanguessuga*, derivado de *sanguixuga*. En otras lenguas los términos varían sustancialmente. Por ejemplo, en la Biblia se refieren a ellas como *aluka* y en algunos textos árabes utilizan el cercano *aleca*. Como curiosidad, en inglés el término empleado era *laece*, que derivó más tarde al actual *leech*, y también se empleaba para nombrar a los médicos². La bibliografía no explica con claridad si esta identificación nominal se refería al empleo de las sanguijuelas por los médicos o por el excesivo interés pecuniario que podían tener algunos de ellos.

Existen más de 650 especies de sanguijuelas, entre las que la sanguijuela común europea destaca por ser la más estudiada y empleada, por lo que también se la conoce como sanguijuela medicinal (Figura 1). La primera descripción de las diferentes especies de sanguijuelas es obra de Guillaume Rondelet que las describió en su obra *Historia natural de los peces* (1554). Recuperando el término latino original, Linneo bautizó la sanguijuela medicinal como *Hirudo medicinalis* en su obra *Systema naturæ* (1735), lo que le otorgó el nombre científico definitivo (Figura 2). Solo un grupo reducido de sanguijuelas se utilizan en medicina, porque pocas se alimentan de la sangre de los mamíferos. Por ejemplo, la *Limnatis nilotica*, la más extendida en Egipto, Israel y Líbano raramente ataca a la piel humana y quizás esa es la razón por la que su presencia es escasa en los textos médicos de esos países. Así el Talmud advierte contra las sanguijuelas solo por beber agua que las contenga, pero no señala su uso médico⁴.

FIGURA 1

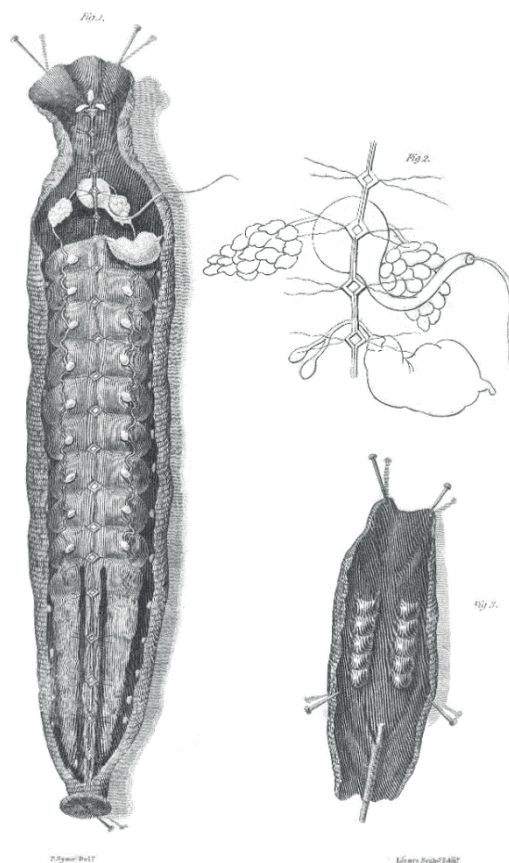


Figura 1. La sanguijuela *Hirudo medicinalis* (foto tomada por Karl Ragnar Gjertsen) con un dibujo que muestra su anatomía (imagen de Patrick Syme).

La sanguijuela medicinal es una especie de anélido de la familia *Hirudinidae* que vive en el agua dulce. Era muy abundante en el siglo XIX y se calculaba que más de 50 millones vivían en los pantanos y estanques de Francia. Hoy se encuentran prácticamente extinguidas en su medio natural como consecuencia de la desecación de pantanos, los pesticidas, la polución y la introducción de especies exóticas. Es una especie protegida en numerosos países. Poseen una ventosa bucal en su parte anterior, la boca con tres mandíbulas dentadas, una ventosa posterior y el ano (Figura 1). Los dientes de la boca le permiten cortar la piel de las presas y sangrarlas con una poderosa faringe ayudada por la ventosa bucal. Entre los dientes se encuentran las glándulas que producen hirudina, una sustancia capital para impedir que la sangre se coagule y se interrumpa la succión. La

saliva contiene asimismo muchas otras sustancias como hialuronidasa, collagenasa y diversos factores antiagregantes plaquetarios⁴. El proceso de alimentación de una sanguijuela puede durar entre 20 y 40 minutos en los que ingiere 5 - 30 ml de sangre, que suponen cerca de diez veces su propio peso². Una vez finalizada la comida, las sanguijuelas son mucho menos activas, no muerden y se esconden durante períodos de 12 - 18 meses para digerir el alimento, tarea en la que colabora la *Aeromonas hydrophila*, una bacteria simbiótica presente en su intestino⁴⁻⁶.

Práctica de sangrías y empleo de sanguijuelas

La realización de sangrías en medicina es muy antigua. Es posible que ya se utilizara en la Edad de Piedra ya que se han encontrado instrumentos que

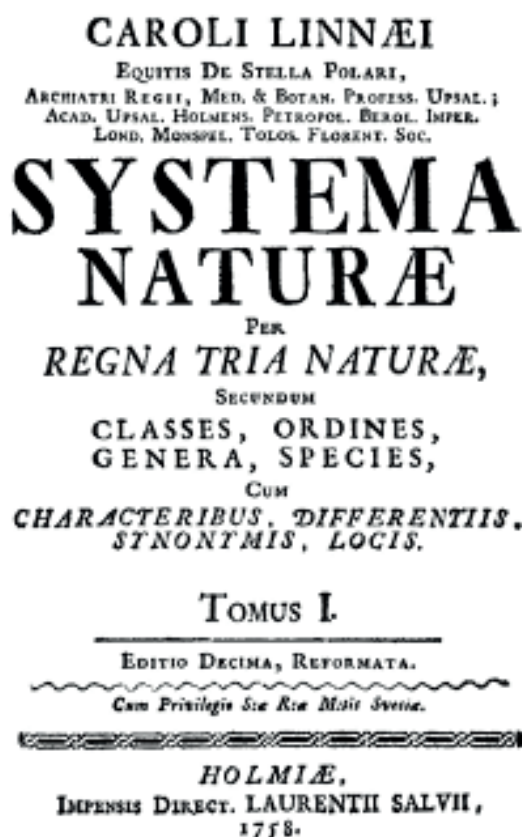


Figura 2. Portada de la décima edición de *Systema naturæ* (1758), obra en la que se nombra a la sanguijuela medicinal como *Hirudo medicinalis*.

podrían haberse utilizado para este fin⁷. La práctica de la sangría ya estaba presente en la pintura de una tumba egipcia del siglo XV a.C.² Algunos siglos después, se mencionaba en una enciclopedia médica india compilada entre el año 500 a.C. y el 200 d.C.⁵ En la medicina occidental la primera prueba escrita de su empleo se encuentra en la obra del médico griego Nicandro de Colofon (200-130 a.C.)⁸. Sin embargo, la popularización de la sangría en Europa se debe a Galeno (*circa* 129 – 189), quien mantenía que la sangría podía favorecer el reequilibrio de los cuatro humores en aquellas enfermedades en que existía un exceso de sangre.

La influencia de Galeno se extendió durante largo tiempo. En los siglos XVII y XVIII la realización de sangrías era una práctica común y una de las principales funciones de los cirujanos-barberos de la época. No obstante, la mayoría de los profesionales prefería la realización de una arteriotomía o una venisección mientras que las sanguijuelas se dejaban para los

sangrados locales². No obstante, estas permitían realizar sangrías sin necesidad de crear lesiones mediante la sección vascular y se evitaba así el dolor y la posibilidad de infección, con el mínimo traumatismo. Además, se podía obtener el volumen sanguíneo deseado, interrumpiendo el procedimiento cuando se deseaba.

El empleo de sanguijuelas alcanzó máximos durante los siglos XVIII y XIX. Así, en el período comprendido entre 1829 y 1836, se calcula que los hospitales de París emplearon entre 5 y 6 millones con las que extrajeron 84.000 kg de sangre⁹. En ese tiempo Estados Unidos importaba cerca de 30 millones desde Alemania¹⁰. Sin embargo, el triunfo de la medicina científica a finales de siglo XIX llevó al apartamiento de la práctica de la sangría a partir de 1900. El empleo de las sanguijuelas retrocedió, aunque aún eran utilizadas de forma esporádica en la década de 1940². De forma sorprendente, las sanguijuelas volvieron a ganar interés a finales del siglo XX, especialmente para el tratamiento de problemas vasculares localizados y en procedimientos de cirugía plástica. No obstante, para entonces su número en la naturaleza se había reducido ostensiblemente en todo el mundo y su empleo se redujo a un número menor de indicaciones en ambos ámbitos. Actualmente se ha sugerido su empleo para la eliminación de sangre en piel amenazada de necrosis, como en las reimplantaciones digitales, los implantes de piel y otros procedimientos de cirugía plástica¹¹, o en la púrpura fulminante con microtrombosis cutánea difusa asociada a déficit de proteína C¹².

Historia de la hirudina

La hirudina es un péptido de origen natural que se encuentra en las glándulas salivales de las sanguijuelas hematófagas, como la *Hirudo medicinalis*. Es de importancia vital para estos animales, ya que permite evitar la formación de un trombo en la incisión, lo que interrumpiría el flujo de sangre e impediría la succión. A pesar de la larga tradición de su empleo en medicina, el uso terapéutico de la hirudina es mucho más reciente. Actúa inhibiendo la acción procoagulante de la trombina y puede incluso disolverlo. La Tabla 1 recoge la cronología histórica de la hirudina.

TABLA 1

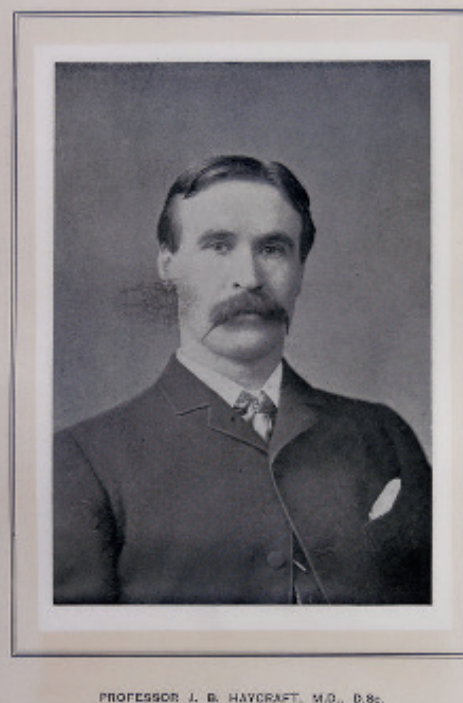
- 1884: Descubrimiento de la actividad anticoagulante
- 1903-04: Preparación y uso experimental de los extractos secos
- 1955-57: Aislamiento y caracterización de la sustancia activa
- 1958: Estudios bioquímicos y farmacológicos
- 1966-67: Desarrollo de los procedimientos de purificación y determinación de la secuencia aminoacídica
- 1976: Determinación de la estructura primaria
- 1980-84: Estudios experimentales y clínicos
- 1986-87: Obtención de análogos de la hirudina por ingeniería genética

Tabla 1. Desarrollo histórico de la hirudina: de la *Hirudo medicinalis* a la hirudina recombinante (modificado de Markwardt, 1994).

La historia de la hirudina se inicia con John Berry Haycraft (1859-1922), un investigador británico interesado en la fisiología de la coagulación (Figura 3). Desde hacía tiempo se sospechaba que las sanguijuelas debían liberar alguna sustancia anticoagulante, pues las heridas causadas por sus dientes seguían sangrando una vez separado el anélido de la piel en la que estaban succionando. Mientras realizaba una estancia en el laboratorio de Farmacología de Oswald Schmiedeberg en Estrasburgo, Haycraft descubrió la presencia de una sustancia en la saliva de las sanguijuelas que tenía un potente efecto anticoagulante^{13,14}. Sus experimentos le permitieron descubrir que el compuesto activo estaba tan solo en la cabeza de la sanguijuela; era soluble en agua, pero no en etanol o cloroformo, tenía un efecto específico, no afectaba de forma importante a perros y conejos y se eliminaba por vía renal. A principios del siglo XX, Franz¹⁵ y Jacoby¹⁶ consiguieron preparar extractos secos y estables, a partir de las cabezas de las sanguijuelas, que retenían el efecto anticoagulante. El preparado recibió el nombre de hirudina y constituyó la única posibilidad de evitar la coagulación hasta la llegada de la heparina, aunque su alto precio limitó su empleo¹⁷ (Starke, 1989). No obstante, los preparados contenían cantidades mínimas del principio activo, se desconocía su estructura a pesar de la presunción de que podía ser un polipéptido y se ignoraba el mecanismo de su efecto anticoagulante¹⁸.

El paso siguiente lo realizó Fritz Markward (Figura 4) de la Universidad de Greifswald cuando consiguió aislar la hirudina en 1957. Se trataba, como se sospechaba, de una molécula polipeptídica ácida de un peso molecular aproximado de 7 Kda con un efec-

FIGURA 3



PROFESSOR J. B. HAYCRAFT, M.D., B.Sc.

Figura 3. John Berry Haycraft (1859-1922), el descubridor de la hirudina.

to inhibidor de la acción de la trombina¹⁹⁻²² (Figura 5). El siguiente paso fue la determinación de su estructura peptídica, que se obtuvo en 1976, al establecerse que era una proteína pequeña de 65 aminoácidos²³. Poco después se descubrió que la hirudina no era una única molécula y que en realidad era un nombre genérico para una familia de moléculas presentes en las sanguijuelas y de alta homología²⁴⁻²⁶.

La penúltima etapa de esta historia fue la obtención de hirudinas por procedimientos de ingeniería genéti-

FIGURA 4



Figura 4. Fritz Markwardt (1924-2011), el primero que aisló la hirudina.

ca. Ello fue necesario debido a la escasez de sanguijuelas, lo que no permitía la extracción de suficiente sustancia para atender las necesidades del mercado. En 1986 varios grupos de investigadores²⁷⁻²⁹ comunicaron que habían aislado y clonado el DNA complementario que codificaba una variante de la hirudina, aunque reconocían que la secuencia aminoácídica no era idéntica a la de la hirudina natural. Esto permitió la obtención de hirudina recombinante en grandes cantidades y facilitó la investigación y la exploración de su eficacia clínica¹⁸. Las hirudinas recombinantes difieren de las naturales en la falta de un grupo sulfato en tirosina 63³⁰, pero mantienen su elevada selectividad por la trombina como mecanismo principal de su efecto anticoagulante.

FIGURA 5

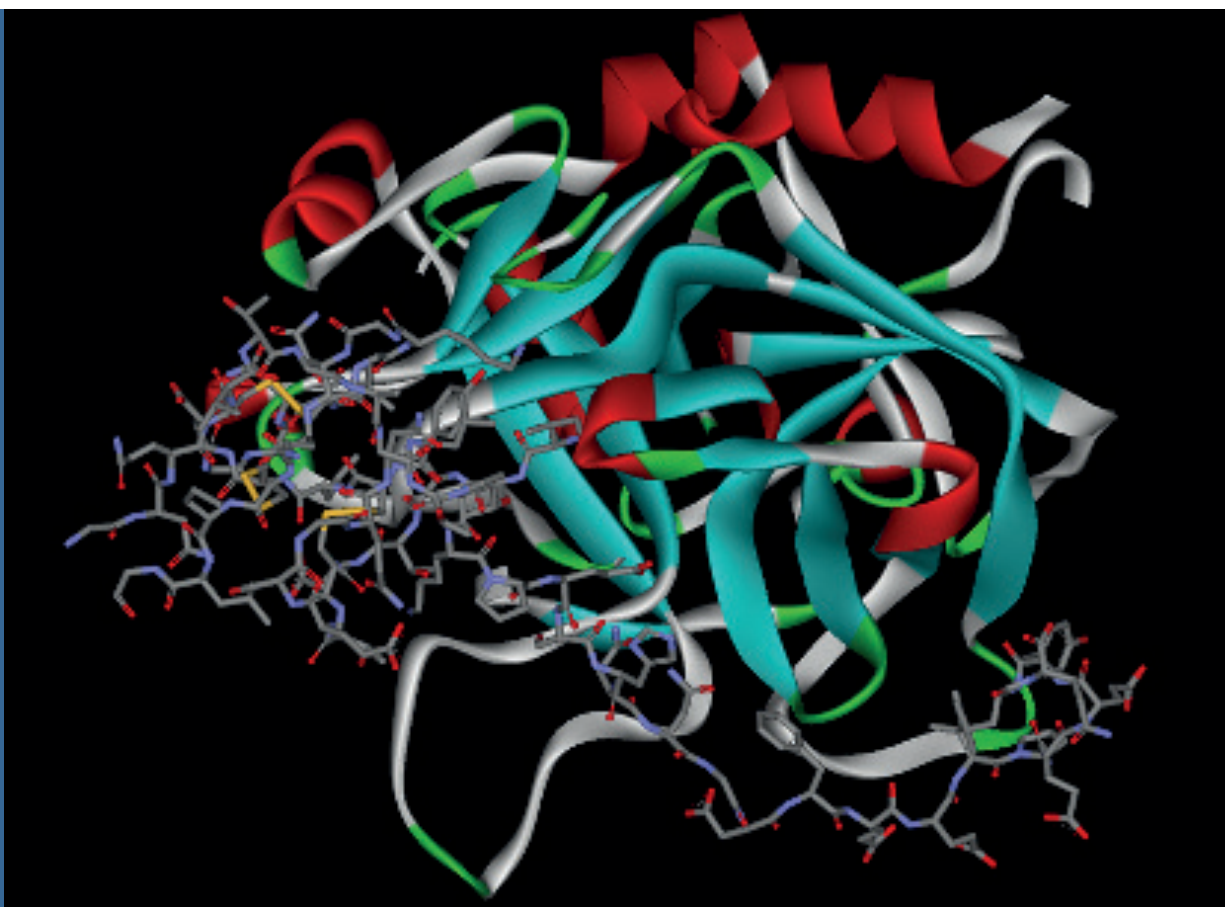


Figura 5. Estructura de la hirudina unida a la trombina (reproducida con autorización de Tischler y el proyecto Wikipedia).

Utilización actual de la hirudina

La existencia de la biotecnología recombinante ha permitido la comercialización de derivados como la lepirudina y la desirudina, entre otros. La desirudina se ha empleado para la prevención de la trombosis venosa profunda en cirugía protésica de rodilla y cadera, mientras que la lepirudina se ha utilizado en la enfermedad tromboembólica en presencia de trombocitopenia. Otros preparados son oligopéptidos obtenidos sintéticamente o por modificación enzimática de las hirudinas recombinantes, llamados hirulogs. En este grupo se incluye la bivalirudina. Actúan sobre la trombina y bloquean tanto el sitio catalítico como el de unión exterior³¹.

Las hirudinas ofrecen algunas ventajas de interés sobre las heparinas¹². No se inactivan por las proteínas antiheparinas, no tienen efectos directos sobre las plaquetas o las células endoteliales, no precisan de antitrombina III para su interacción con la trombina y no afectan a la trombina unida al subendotelio vascular. Asimismo, actúan en la trombina presente en el coágulo, no se neutralizan por las plaquetas activadas, como le ocurre, a la heparina y tampoco causan trombocitopenia¹⁰. Por tanto, las indicaciones de las hirudinas pueden incluir la prevención o el tratamiento del tromboembolismo venoso, la prevención de la trombosis tras angioplastia o terapéutica trombolítica y la prevención de la trombosis tras hemodiálisis o derivación cardiopulmonar¹².

Dos metanálisis recientes han mostrado el valor de la bivalirudina. En el primero de ellos se comparó con heparina en pacientes con cardiopatía sometidos a procedimientos coronarios por vía percutánea³². El estudio mostró que la bivalirudina mostraba un riesgo inferior de mortalidad, hemorragia importante y trombocitopenia, aunque aumentaba el riesgo de infarto de miocardio. El segundo estudió su eficacia y seguridad comparada con la heparina no fraccionada en pacientes sometidos a procedimientos endovasculares periféricos³³. Los autores mostraron que la eficacia era comparable para ambos tratamientos, pero que la bivalirudina fue como mínimo tan segura como la heparina y en algunos procedimientos redujo la mortalidad perioperatoria y la incidencia de complicaciones cardiovasculares importantes.

¿Y las sanguijuelas? Parece que tendrán larga vida en medicina. Siguen recomendándose en procedimientos que precisen de la reducción de la congestión venosa en colgajos cutáneos libres, colgajos pediculados e injertos cutáneos³⁴. Parece que una mirada histórica nos puede ayudar a encontrar soluciones a problemas actuales mediante remedios de antaño. Recuérdese en este sentido el caso de la artemisina, ya descrito en esta sección³⁵.

Referencias

- Molière. *Le malade imaginaire*. París; 1673. Se ha revisado la traducción *El médico imaginario – El médico a palos*. Colección Biblioteca básica Salvat – Libros RTV vol. 8. Barcelona: Salvat – Alianza, 1969. p. 129-131.
- Fields WS. The history of leeching and hirudin. *Haemostasis*. 1991;21(suppl I):3-10.
- Corominas J, Pascual JA. Diccionario crítico etimológico castellano e hispánico. Vol. 5. Madrid: Editorial Gredos; 1983. p. 152.
- Eldor A, Orevi M, Rigbi M. The role of the leech in medical therapeutics. *Blood Rev*. 1996;10:201-209.
- Sawyer RT. *Leech biology and behavior*. I. Anatomy, physiology and behavior. Oxford: Clarendon Press, 1986.
- Lent CM, Dickinson MH. The neurobiology of feeding in leeches. *Sci Am*. 1988;256:98-103.
- Glasscheib HS. *The march of Medicine*. Nueva York: GP Putnam's Sons; 1964. p. 153-166.
- Major RH. *A history of medicine*. Springfield: Charles C Thomas; 1954. p. 146.
- Adams SI. The medicinal leech. A page from the annals of internal medicine. *Ann Int Med*. 1988;109:399-405.
- Weinberg SL. President's page: new medicine from old – hirudin and the leech. *JACC*. 1994;23(2):544-545.
- Whitaker IS, Rao J, Izadi D, Butler PE. Historical article. *Hirudo medicinalis*: ancient origins of, and trends in the use of medicinal leeches throughout history. *Brit J Oral Maxillofacial Surg*. 2004;42:133-137.
- Editorial. Hirudins: return of the leech? *Lancet*. 1992;340:579-580.
- Haycraft JB. On the action of a secretion obtained from medicinal leech on the coagulation of the blood. *Proc Roy Soc London*. 1884;36:478-487.
- Haycraft JB. Über die Einwirkung eines Sekretes des officinellen Blutegels auf die Gerinnbarkeit des Bluts. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Exp Pathol Pharmacol*. 1884;18:209-217.
- Franz F. Über den die Blutgerinnung aufhebenden Bestandteil des Medizinischen Blutegels. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Exp Pathol Pharmacol*. 1903;49:342-357.
- Jacoby C. Über Hirudin. *Deutsch Med Wochenschr*. 1904;30:1786-1787.
- Starke K. The beginnings of hirudin. *TIPS*. 1989;10:99.
- Markwardt F. The development of hirudin as an antithrombotic drug. *Thrombosis Res*. 1994;74(1):1-23.
- Markwardt F. Untersuchungen über Hirudin. *Naturwissenschaften*. 1955;42:537-538.
- Markwardt F. Die antagonistische Wirkung des Hirudins gegen Thrombin in vivo. *Naturwissenschaften*. 1956;43:111-112.
- Markwardt F. Untersuchungen über den Mechanismus der Blutgerinnungshemmenden Wirkung des Hirudins. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Exp Pathol Pharmacol*. 1956;229:389-399.
- Markwardt F. Die Isolierung und chemische Charakterisierung des Hirudins. *Hoppe-Seyler's Z Physiol Chem*. 1957;308:147-156.
- Petersen TE, Roberts Hr, Sottrup-Jensen L, Magnusson S. Primary structure of hirudin, a thrombin-specific inhibitor. En Peeters H (ed.) *Protides of the biological fluids*. Oxford: Pergamon Press, 1976; pág. 145-149.
- Tripier D. Hirudin: A family of iso-proteins. Isolation and sequence determination of new hirudins. *Folia Haematol*. 1988;115:30-35.
- Scharf M, Engels J, Tripier D. Primary structures of new 'isohirudins'. *FEBS Lett*. 1989;255:105-110.
- Wallis RB. Hirudins: from leeches to man. *Seminars Thrombosis Hemostasis*. 1996;22:185-196.
- Harvey RP, Degryse E, Stefani L, Schamber F, Cazenave JP, Courtney M, et al. Cloning and expression of a cDNA coding for the anticoagulant hirudin from the bloodsucking leech, *Hirudo medicinalis*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1986;83:1084-1088.
- Bergmann C, Dodt J, Köhler S, Fink E, Gassen HG. Chemical synthesis and expresión of a gene coding for hirudin, the thrombin-specific inhibitor from the leech *Hirudo medicinalis*. *Biol Chem Hoppe Seyler*. 1986;367:731-740.
- Fortkamp E, Rieger M, Heisterberg-Moutsers G. Cloning and expression in *Escherichia coli* of a synthetic DNA for hirudin, the blood coagulation inhibitor in the leech. *DNA*. 1986;5:511-517.
- Wallis RB. Hirudins and the role of thrombin: lessons from leeches. *TIPS*. 1998;9:425-427.
- Raviña E. *Medicamentos. Un viaje a lo largo de la evolución histórica del descubrimiento de fármacos*. Vol. 1. Santiago de Compostela: Universidade de Santiago de Compostela; 2008. p. 356.
- Liu XQ, Luo XD, Wu YQ. Efficacy and safety of bivalirudin vs heparin in patients with coronary heart disease undergoing percutaneous coronary intervention: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(6):e19064.
- Hu Y, Liu AY, Zhang L, Wu X Shi S, Elmore JR, Zhang X. A systematic review and meta-analysis of bivalirudin application in peripheral endovascular procedures. *J Vasc Surg*. 2019;70:274-285.
- Elyassi AR, Terres J, Rowshan HH. Medicinal leech therapy on head and neck patients: a review of literature and a proposed protocol. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2013;116(3):e167-e172.
- Baños JE, Guardiola E. Historiofarmacoetimología de la artemisina. *Act Farmacol Ter*. 2018;16(2):142-149.