

L'heparina, el controvertit descobriment del primer anticoagulant

Josep-Eladi Baños, Elena Guardiola

Facultat de Medicina. Universitat de Vic – Universitat Central de Catalunya. Vic; Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya. Barcelona.

Nota: article de la sèrie “Els fàrmacs a través de la història”, projecte de col·laboració promogut des de la Fundació Dr. Antoni Esteve, amb l'objectiu d'apropar el coneixement sobre els medicaments tant als professionals de la salut com a la població general.

Consideracions etimològiques

El nom heparina prové de l'anglès *heparin*. Aquesta paraula està formada pel substantiu grec *hêpar* (ἥπαρ), fetge, i el sufix *-in*, que s'aplica en química per referir-se a qualsevol substància. De forma literal, heparina significa “substància pròpia del fetge o que es troba en aquest òrgan”¹.

Aquesta denominació es deu a què es va emprar per anomenar una substància anticoagulant de caràcter fosfolipídica que s'havia extret de fetge de gos. La primera utilització del terme heparina es troba en un article de Howell i Holt publicat l'any 1918 (Figura 1), en el qual els autors van escriure: “A phosphatid, not previously described, which exists in various tissues but is found in greatest abundance in the liver”². Encara que més endavant es va confirmar que realment es trobava en molts òrgans, el terme es va mantenir per raons històriques, malgrat la seva inexactitud. L'heparina actual, que s'empra en terapèutica, ni prové del fetge de gos ni es refereix a la substància per a la qual es va utilitzar aquest terme originàriament.

Aspectes històrics

Els efectes anticoagulants del xoc de les peptones

La primera referència a la possibilitat que substàncies endògenes tinguessin un efecte anticoagulant pot atribuir-se al professor Adolph Schmidt-Mülheim, de la Facultat de Veterinària de la Universitat de Hannover, qui en va fer la descripció l'any 1880 després d'observar un efecte curiós derivat del xoc causat per l'administració de peptones mentre treballava al laboratori de Carl Ludwig a Leipzig³. Quan estudiava el destí de les peptones a l'organisme, va observar que, després de la seva injecció endovenosa en

TWO NEW FACTORS IN BLOOD COAGULATION—HEPARIN AND PRO-ANTITHROMBIN

W. H. HOWELL AND EMMETT HOLT

From the Physiological Laboratory of the Johns Hopkins University

Received for publication October 17, 1918

A survey of the results of recent work indicates that at least six different substances are concerned in one way or another in the process of blood coagulation; namely, fibrinogen, thrombin, prothrombin, calcium, antithrombin and the so-called zymoplastic or thromboplastic substances furnished by the body cells in general, including the blood corpuscles. With regard to the last mentioned factor satisfactory evidence has been obtained to show that the active material in tissue extracts is a phosphatid (1) (cephalin). Work that has been going on in this laboratory during the past two or three years shows that we must add two other substances to this list of fibrin factors. So far as we know, neither of these substances has been recognized by other workers.

The two new factors are: First, a phosphatid, not previously described, which exists in various tissues but is found in greatest abundance in the liver. This phosphatid is designated as *heparin*¹ to indicate its origin from liver. It inhibits coagulation, partially or completely according to the concentration. Second, a substance present in blood plasma and blood serum which is converted into antithrombin by a reaction with heparin. Just as in plasma and serum there is a mother substance from which thrombin is formed, so there is an antecedent substance from which antithrombin is formed. By analogy this substance is designated as pro-antithrombin. Prothrombin is activated to thrombin by calcium, the pro-antithrombin is activated to antithrombin by heparin.

Preparation of heparin. Attention was first called to this substance during some work done in this laboratory by Jay McLean (2). In the

¹ In a previous publication—Harvey Lectures, 1916–17, Series xii—this substance was described under the name of *Antiprothrombin*.

FIGURA 1. Primera pàgina de l'article de W. H. Howell i E. Holt, publicat l'any 1918 a la revista *American Journal of Physiology*, en el qual es va emprar per primera vegada el terme *heparin*

gossos (el xoc de les peptones), la coagulació sanguínia disminuïa de forma important. Aquest fenomen el va tenir ocupat tot el temps que va romandre a Leipzig abans de tornar a Hannover. Malgrat els seus intents perquè altres equips del centre s'interessessin per continuar els seus treballs, aquesta línia de recerca fou abandonada quan va marxar Schmidt-Mülheim⁴.

No obstant, aquesta observació experimental va interessar els investigadors francesos. Fano⁵ i Grosjean⁶ van observar que l'efecte de les peptones no s'observava *in vi-*

Correspondència: Josep-Eladi Baños
Universitat de Vic - Universitat Central de Catalunya
Casa de Convalescència
C/ Dr. Junyent, 1
08005 Vic
Tel. 938 861 855
Adreça electrònica: josepeladi.banos@uvic.cat

tro: aquestes desapareixien ràpidament de la sang però l'efecte anticoagulant persistia durant hores. La seva conclusió lògica fou que les peptones es transformaven en altres substàncies o causaven la formació d'un anticoagulant nou. A més, l'efecte depenia de l'espècie: era més evident en gossos i no s'observava en conills⁴. En els anys següents, diversos investigadors van relacionar l'acció de les peptones amb el fetge i els budells⁷⁻⁹. Finalment, es va concloure que es devia clarament a un efecte hepàtic¹⁰ i, fins i tot, van publicar un article resumint la relació entre el fetge i la coagulació sanguínia¹¹. Morawitz¹² havia descrit també, l'any 1905, que els extractes tissulars obtinguts amb solvents orgànics mostraven una activitat procoagulant, mentre que els aquosos eren anticoagulants.

En els anys següents, els interessos dels investigadors francesos es van centrar en obtenir la substància responsable dels efectes anticoagulants, que van anomenar "antitrombina". Doyon i col·ls.¹³ van aconseguir unes solucions hidrosolubles, relativament pures, que contenien fòsfor, igual que les nucleoproteïnes; això els va dur a concloure que "la peptone fait passer dans le sang une nucléoprotéine hépatique anticoagulante". Per a alguns autors, les investigacions dels francesos ja van identificar la substància, encara que no li van donar el nom d'heparina¹⁴.

Els fosfàtids solubles i l'heparina de Baltimore

El redescobriments de l'heparina, com la va anomenar Jorpes⁴, tingué lloc a Baltimore gràcies a Jay McLean (1890-1957) (Figura 2) i William Henry Howell (1860-1945) (Figura 3). Aquest fet va associar-se a la polèmica sobre l'atribució de mèrits que es comenta al final d'aquest article.

McLean va tenir una joventut especialment dura després de la mort del seu pare i del fet que la família quedés arruïnada després del terratrèmol de San Francisco de 1906. Per poder entrar a la universitat va treballar en múltiples feines. Per exemple, va passar quinze mesos, entre 1911 i 1912, al desert del Mojave treballant en una mina d'or per poder pagar-se el tercer any a la Universitat de Califòrnia¹⁵. El seu desig era assistir a la Facultat de Medicina de la Universitat Johns Hopkins, probablement influït per la lectura de l'informe sobre la qualitat de les facultats de Medicina publicat per Abraham Flexner en aquells anys¹⁶. Va cursar estudis de medicina a la Universitat de Califòrnia durant dos anys però, al no tenir més recursos econòmics, se'n va anar a treballar catorze mesos en la perforació de pous de petroli. Aquesta feina li va permetre reunir els diners suficients per anar a la Universitat Johns Hopkins, encara que no havia estat admès a la Facultat de Medicina.

McLean volia ser cirurgià i considerava que la formació fisiològica era essencial, contràriament a la creença de l'època que destacava més el coneixement anatòmic. Per aquesta raó, i en no ser acceptat a la Facultat de Medicina, va demanar entrar al laboratori de Howell la tardor de



FIGURA 2. Jay McLean (1890-1957)



FIGURA 3. William Henry Howell (1860-1945)

1915 per treballar-hi voluntàriament, sense rebre cap retribució. Molts anys després, el propi McLean explicava el seu interès per la recerca en un article que començava amb les següents paraules¹⁵: "The discovery of heparin came as a result of my determination to accomplish something by my own ability." La seva lectura és molt recomanable per conèixer la determinació de McLean malgrat les circumstàncies adverses en què es trobava.

Quan la seva petició va ser atesa, va demanar un tema de recerca que pogués resoldre en un any, ja que només tenia recursos econòmics per a mantenir-se durant aquest temps. Malgrat l'estranya petició, Howell va acceptar i li proposà un estudi sobre els efectes de les cefalines en la

coagulació. Howell era una autoritat reconeguda sobre aquesta matèria, a la qual va dedicar la seva tesi doctoral, i, de fet, és conegut per l'epònim "cossos de Howell-Joly", referit a la presència d'inclusions en els eritròcits. L'objectiu de la investigació proposada era saber si les cefalines, que devien el seu nom a què s'extreien de cervells, tenien accions procoagulants (tromboplastíniques, com es deia aleshores) per si mateixes o per la contaminació amb altres substàncies obtingudes en els extractes lipídics.

Durant els mesos següents, McLean va treballar intensament en l'extracció de la cefalina dels cervells de porc i en la determinació de la seva acció procoagulant¹⁵. McLean va comentar a Howell l'interès de trobar cefalina en altres òrgans, ja que havia llegit que Erlandsen i Baskoff havien descrit les accions d'extractes del cor i del fetge, obtinguts de manera similar a la utilitzada per trobar encefalines al cervell. Aquests extractes rebien el nom de *cuorina* (de cor) i *heparfosfàtid* (fosfolípid del fetge). Howell desconeixia aquestes dades i va autoritzar l'estudi a McLean. En els mesos següents, la preocupació de McLean fou la pèrdua d'activitat dels diversos preparats de cefalina pel contacte amb l'aire o per la purificació amb alcohol i èter: l'activitat acceleradora de la coagulació de la cefalina s'anava perdent progressivament fins a desaparèixer totalment al cap de tres mesos. Quan McLean va emprar les mostres que havien perdut l'acció procoagulant, va observar que algunes d'elles, especialment les d'origen hepàtic, tenien una acció anticoagulant marcada. Quan va comunicar a Howell que havia descobert un anticoagulant endogen, no se'l va creure, però s'hi va interessar. Després d'experiments repetits, va acceptar els resultats i es va implicar en la recerca fins que va determinar els efectes de la substància, l'heparfosfàtid, i va concloure que els resultats observats per McLean eren reals¹⁵.

Les dades obtingudes es van publicar aquell mateix any¹⁷. McLean va comentar l'activitat anticoagulant en els resultats de l'estudi; però no ho va fer en el resum ni en la discussió. La raó per fer-ho així, com consta en una carta tramesa per McLean a Best¹⁸, era que Howell va preferir que l'article se centrés en les accions procoagulants de les cefalines, deixant les anticoagulants per a una propera publicació. No obstant, McLean no va poder continuar la recerca perquè, al quedar-se sense recursos personals, va acceptar una proposta de la Universitat de Pennsilvània, a la qual es va traslladar el curs següent. Van passar alguns anys abans que tornés a interessar-se per les molècules responsables de l'acció anticoagulant. L'any 1939, quan ja es disposava d'un preparat purificat per administrar-lo a humans, ho provà associant-lo a sulfadiazina en el tractament de l'endocarditis, sense èxit, i de la gangrena, amb més sort¹⁹.

Malgrat la reticència inicial a acceptar els resultats de McLean, que mostraven els efectes anticoagulants de

l'heparfosfàtid, Howell hi va prestar més atenció durant els mesos següents. Així, després de confirmar les dades de McLean, explicava en una Harvey Lecture, l'abril de 1917, que "We now have two substances, both belonging to the group of phosphatides, which influence the clotting of blood in opposite ways, one, cephalin, causing acceleration, the other, antiprothrombin, a retardation"²⁰. Per això, va prosseguir la recerca amb la col·laboració d'Emmet Holt, fins que van descobrir una substància aparentment diferent de la de McLean, però també extreta del fetge, a la qual es va donar el nom d'heparina l'any 1918².

L'any 1923, no obstant, el propi Howell havia abandonat l'anàlisi dels fosfolípids i havia obtingut un nou derivat mitjançant una extracció aquosa, un carbohidrat que era, ara sí, l'heparina "autèntica", la que actualment coneixem com a tal²¹. Silver i col·ls.²² van mostrar molt més tard que l'heparfosfàtid de McLean i de Howell era, en realitat, una mescla de fosfolípids, fosfàtids d'inositol, esfingomielina i fosfatidilserina, tots amb acció anticoagulant. Howell va establir que l'extracte aquós estava format per polisacàrids que contenien sofre²³. Era probablement la mateixa substància que Doyon havia trobat en el model de xoc de les pentones²⁴. Howell la va llicenciar als laboratoris Hynson, Wescott i Dunning, encara que només pel seu ús en laboratori i no clínic, degut, essencialment, a la manca de pureza (1%-2%) i a les reaccions adverses que produïa la seva administració²⁵. Per això, la seva utilització clínica va haver d'esperar alguns anys.

La conversió de l'heparina en medicament

Howell es va jubilar l'any 1931 i McLean estava dedicat a altres temes en aquells anys. L'interès per l'heparina no va passar desapercbut per altres investigadors, com Charles Best (1899-1978), a Toronto, que havia participat en el descobriment de la insulina pocs anys abans, i també Albert Fischer, a Copenhaguen, i Erik Jorpes, a l'Institut Karolinska a Estocolm. Aquest darrer havia visitat Best a Toronto en relació amb l'obtenció de la insulina i es va interessar també per l'heparina en conèixer el treball del canadenc²⁷.

Best va començar a interessar-se per l'heparina cap a 1928, quan acabava de ser nomenat cap del Departament de Fisiologia de la Universitat de Toronto i director associat dels laboratoris Connaught de la mateixa ciutat²⁸. Les investigacions de Howell només permetien obtenir petites quantitats d'heparina a partir de fetge de gos, que eren molt cares i, a més, tòxiques per als humans. Best es va fixar dos objectius: aconseguir, en primer lloc, una font adequada per obtenir quantitats elevades d'heparina a preu raonable i, en segon lloc, poder administrar-la als humans per tractar processos trombòtics²⁸. L'any 1933, Best va incorporar al seu equip el químic orgànic Arthur F. Charles (1905-1972) i David A. Scott (1892-1971), que també havia participat en la producció d'insulina en el

mateix laboratori²⁸. L'equip es va completar amb Gordon Murray, un cirurgià interessat en realitzar cirurgia experimental emprant heparina. Després de diversos estudis, Charles i Scott demostraren la presència d'heparina en el fetge boví, però el seu elevat preu limitava la seva utilització en els processos d'extracció. Aviat van trobar que el pulmó i el budell bovins eren unes bones fonts d'obtenció d'heparina i, a més, més barates. Entre 1933 i 1936 van aconseguir purificar i cristal·litzar l'heparina; això va permetre obtenir una forma estandarditzada per poder-la administrar a humans²⁹. En els anys següents, les principals fonts d'heparina foren el fetge, els pulmons i el budell de vaca i de porc. Mentrestant, Murray va realitzar experiments amb l'heparina i va observar la seva capacitat per eliminar coàguls; això facilitava la realització de les intervencions en què la coagulació podia ser una limitació important. L'any 1937, Connaught ja disposava d'una heparina segura, de fàcil disponibilitat i amb eficàcia anticoagulant demostrada. La primera administració a humans es realitzà el 16 d'abril de 1937 amb la perfusió en l'artèria braquial d'un pacient; això va causar un augment del temps de coagulació en les dues hores següents, en què es va mantenir sense aparició d'efectes indesitjables²⁷.

Per la seva part, Schmitz i Fischer van obtenir preparats d'heparina sòdica a la Universitat de Copenhaguen^{30,31}, mentre que Jorpes ho va fer a Estocolm³². Jorpes va descobrir que l'heparina era un polisacàrid sulfatat àcid que interferia l'acció de la trombina³³. L'any 1935, Hedénius i Willander van injectar el preparat purificat de Jorpes a voluntaris sans, sense que apareguessin reaccions adverses; així van obrir l'ús de l'heparina en pacients³⁴. Poc després, Jorbes va proposar al jove cirurgià suec Clarence Crafoord que la fes servir com a profilaxi del tromboembolisme venós en pacients quirúrgics, i ho va realitzar amb èxit el mes d'agost de 1935³⁵. El mes de maig, Gordon Murray havia iniciat a Toronto estudis clínics amb el mateix tipus de pacients amb un èxit similar³⁶.

El 1948, Edith Taylor i Peter Moloney van determinar que l'heparina s'obtenia amb millor rendiment en els processos d'extracció emprant budell de porc i van sol·licitar una patent que es va concedir l'any 1952. Actualment, aquest és l'òrgan principal per a l'extracció³⁷. Aquest descobriment portà a la interrupció de la producció d'heparina dels laboratoris Connaught a principis de la dècada de 1950²⁷.

Els estudis de finals de la dècada de 1930 van permetre tancar el cercle que s'havia iniciat amb els estudis del xoc de les peptones a finals del segle XIX. Diverses recerques van permetre concloure que la substància anticoagulant implicada era, en realitat, heparina³⁸. L'any 1937, Jorpes i col·ls.⁴¹ van mostrar que la ubiqüitat tissular de l'heparina es devia a què es trobava present en els mastòcits, cèl·lules àmpliament esteses per tot l'organisme.

El mecanisme d'acció de l'heparina va trigar en ser co-

negut. Brinkhous i col·ls.⁴² van observar que no prevenia la coagulació causada per la trombina i el fibrinogen aïllats i van concloure que precisava d'un cofactor sèric per a la seva acció. Malgrat la seva utilització clínica des de la dècada de 1940, no fou fins l'any 1973 que Rosenberg i Damus⁴³ van establir que el mecanisme d'acció era degut a la seva unió a l'antitrombina, a causa d'un canvi conformacional que potencia la seva acció inhibitoria sobre la coagulació.

Actualment, la substància pura és un mucopolisacàrid preparat a partir del pulmó de vaca i de la mucosa intestinal de porc. És obvi que la relació amb el fetge s'ha perdut totalment, però el nom d'heparina va ser tan popular que persisteix en el record la seva relació amb l'òrgan d'on es va extreure per primera vegada⁴⁴.

La polèmica sobre l'autoria del descobriment de l'heparina

Potser cal recordar, en primer lloc, que l'heparina que coneixem avui no és el compost al que Howell va atorgar aquest nom l'any 1918, ni tampoc el fosfàtid estudiat per McLean dos anys després²⁷. Sí que és el derivat hidrosoluble descobert pel propi Howell l'any 1923 i hi ha qui afirma que ja havia estat descobert per Doyon, sense que li donés aquest nom, el 1911. A més, posats a complicar més les coses, és necessari recordar les contribucions de Best, Jorbes i Fischer, que van permetre disposar d'una heparina purificada que va poder ser administrada a humans sense perill. Sense ells, l'extracte tòxic de Howell mai s'hauria convertit en un medicament. Cal reconèixer els mèrits de cadascun.

Molts anys després, McLean començà a reivindicar-se ell mateix com el descobridor de l'heparina mentre era estudiant de medicina, especialment després de la mort de Howell l'any 1945, amb qui mantenia una bona relació. Justificant la raó per la qual no es comentaven de forma àmplia els descobriments de l'acció anticoagulant dels extractes de fetge en la seva publicació de 1916, McLean va escriure a Best el 1940¹⁸: "The Professor [Howell] thought the findings were tentative and should not be included in an article on the clotting properties of cephalin, but rather should be studied further and written about in a separate paper. He finally agreed to permit its inclusion in the body of the paper, but not in its conclusions". Aquesta carta formava part del seu esforç per reclamar el seu protagonisme en el descobriment de l'heparina. És irònic recordar que aquell any ja era clar que l'anomenada heparina tenia poc a veure amb el seu descobriment: no era un fosfàtid sinó un carbohidrat, que no s'extreia del fetge sinó del pulmó²⁵.

Howell sempre va recordar la participació de McLean en el seu descobriment^{2,20}. Fins i tot l'any 1918 li va proposar que fos coautor de l'article en què donava el nom d'heparina a la nova substància², invitació que McLean va rebutjar argumentant que havia participat molt poc en aquest nou treball¹⁸. En qualsevol cas, les reclamacions de

McLean van tenir un cert èxit després de la seva mort. Així, el 1963 es va col·locar una placa al Departament de Farmacologia de la Facultat de Medicina de la Universitat Johns Hopkins on es reconeixia “the major contribution of [McLean] to the discovery of heparin in 1916 in collaboration with Professor William Henry Howell”⁴⁵. Els lectors que vulguin conèixer els detalls de les contribucions dels uns i dels altres al descobriment de l’heparina, disposen de dos excel·lents articles^{28,46}, plens de cites i de detalls sobre els principals protagonistes.

En qualsevol cas, potser la resposta més sensata a aquesta controvèrsia la va donar Marcum⁴⁶, que manté que un descobriment rarament pot atribuir-se exclusivament a una persona, sinó que és més aviat el resultat del treball d’un grup de recercadors que permet anar de la idea primigènia a l’aplicació pràctica. Només cal recordar el cas més conegut del descobriment de la penicil·lina. Quins van ser els mèrits relatius de Fleming, Florey, Chain o Heatley, entre d’altres?⁴⁷ Però, acceptant la teoria de Marcum, quants carrers i places recorden Fleming i quants la resta? Potser, com afirmava John F. Kennedy, “l’èxit té molts pares, però el fracàs és orfe”.

La utilització actual de l’heparina

L’heparina segueix essent un anticoagulant d’elecció en múltiples situacions clíniques. S’utilitza especialment en les seves formes de baix pes molecular i en el tractament preventiu a curt termini de múltiples situacions com són la trombosi venosa profunda, l’extensió d’una trombosi venosa profunda ja establerta, l’embòlia pulmonar, el tromboembolisme en la fibril·lació auricular, la trombosi en vàlvules cardíques protètiques, la coagulació en circulacions extracorpòries i l’infart de miocardi en pacients amb angina inestable⁴⁸.

Recentment, hom ha suggerit que l’heparina i els seus derivats podrien tenir altres efectes amb un important interès terapèutic. Destaquen les propietats antiinflamatòries, antitumorals i antivíriques, que podrien justificar el seu ús en malalties neoplàstiques i cardiovasculars⁴⁹. Més recentment, l’heparina ha constituït un tractament àmpliament emprat en pacients amb covid-19; primer, per les seves propietats antitrombòtiques, però sembla que les propietats antiinflamatòries i antivíriques han col·laborat a la seva eficàcia terapèutica⁵⁰. I és que, més de cent anys després del seu descobriment, l’heparina es troba en plena forma.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. Treviño Rodríguez JG. Etimología de heparina. Consultable a: <http://etimologias.dechile.net/?heparina>. Accés el 26 de juliol de 2023.
2. Howell WH, Holt E. Two new factors in blood coagulation – heparin and pro-antithrombin. *Am J Physiol*. 1918;47:328-41.
3. Schmidt-Mülheim A. Beiträge zur Kenntniss des Peptons und seiner physiologischen Bedeutung. *Du Bois-Reymond Arch Physiol*. 1880;33-5.

4. Jorpes JE. The early history of heparin. *Ann NY Acad Sci*. 1964;115:392-8.
5. Fano G. Das Verhalten des Peptons und Tryptons gegen Blut und Lymphe. *Arch für Physiol Suppl*. 1881;5:277-96.
6. Grosjean A. Recherches sur l’action physiologique de la propeptone et de la peptone. *Arch Biol (Liège)*. 1892;12:381-418.
7. Contejean C. Nouvelles recherches sur l’influence des injections intravasculaires de peptone sur la coagulabilité du sang chez le chien. *Arch Physiol*. 1895;27:245-51.
8. Gley E, Pachon V. Influence des variations de la circulation lymphatique intra-hépatique sur l’action anticoagulante de la peptone. *Arch Physiol*. 1895;27:711-8.
9. Gley E, Pachon V. Influence de l’extirpation du foie sur l’action anticoagulante de la peptone. *Compt Rend Soc Biol*. 1895;47:741-3.
10. Delezenne C. Formation d’une substance anticoagulante par le foie en présence de la peptone. *Compt Rend Acad Sci*. 1896;122:1072-75.
11. Doyon M. Rapports du foie avec la coagulation du sang. *J Physiol*. 1912;14:229-40.
12. Morawitz P. Die Chemie der Blutgerinnung. *Ergeb Physiol*. 1905;4:307-423.
13. Doyon M, Morel A, Policard A. Comparaison des effets sur la coagulation du sang des liquides de macération du foie, chez le chien, le chat et le lapin. *Compt Rend Soc Biol*. 1911;70: 433-4.
14. Liebson PR. The early history of anticoagulants: 1915–1948. *Hektoen Int*. 2013 Spring;5(2). Consultable a: <https://hektoen.org/2017/01/27/the-early-history-of-anticoagulants-1915-1948/>. Accés el 26 de juliol de 2023.
15. McLean J. The discovery of heparin. *Circulation*. 1959;19:75-8.
16. Flexner A. Medical education in the United States and Canada. Nueva York: Carnegie Foundation for the Advancement of Teaching; 1910.
17. McLean J. The thromboplastic action of cephalin. *Am J Physiol*. 1916;41:250-7.
18. Best CH. Collected papers and correspondence. Toronto: University of Toronto (carta de J. McLean a C. H. Best l’any 1940; citada per Baird, 1990 [ref. 28]).
19. McLean J, Johnson AB. Gangrene following fracture treated with heparin, papaverine, and intermittent venous occlusion. *Surgery*. 1946;20:324-36.
20. Howell WH. The coagulation of the blood. *Harvey Lec*. 1916-1917;12:272-323.
21. Howell WH. Heparin, an anticoagulant, preliminary communication. *Am J Physiol*. 1923;63:434-5.
22. Silver JM, Turner DL, Tocantins LM. Lipid anticoagulants. *Prog Hematol*. 1959;2:264-81.
23. Howell WH. The purification of heparin and its chemical and physiological reactions. *Bull Johns Hopkins Hosp*. 1928;42:199-206.
24. Mueller RL, Scheidt S. History of drugs for thrombotic disease. Discovery, development and directions for the future. *Circulation*. 1994;89:432-49.
25. Ricci S, Agus G. One ninety years from discovery of heparin. Story of a loser. *Acta Phlebologica*. 2006;7:91-7.
26. Mason MC. A note on the use of heparin in blood transfusion. *J Lab Clin Med*. 1924;10:203-6.
27. Wardrop D, Keeling D. The story of the discovery of heparin and warfarin. *Br J Haematol*. 2008;141:757-63.
28. Baird RJ. The story of heparin – as told by sketches from the lives of William Howell, Jay McLean, Charles Best, and Gordon Murray. *J Vasc Surg*. 1990;11:4-18.
29. Charles AF, Scott DA. Studies on heparin III. The purification of heparin. *J Biol Chem*. 1933;102:433-48.
30. Schmitz A, Fischer A. Über die chemisches Natur des Heparins. II Die Reidarstellung des Heparins. *Z Physiol Chem*. 1933;216:264-9.
31. Schmitz A, Fischer A. Über die chemische Natur des Heparins. III. Einige Untersuchungen zur Konstitution des Heparins. *Z Physiol Chem*. 1933;216:274-80.
32. Jorpes E. On heparin, its chemical nature and properties. *Acta Med Scand*. 1936;88:427-33.

33. Jorpes E, Bergstrom S. Heparin: a mucoitin polysulphonic acid. *J Biol Chem.* 1937;118:447-57.
34. Hedenius P, Wilander O. The influence of intravenous injections of heparin in man on the time of coagulation. *Acta Med Scand.* 1936;88:443-9.
35. Crafoord C. Preliminary report on postoperative treatment with heparin as a preventive of thrombosis. *Acta Chir Scand.* 1937;79:407-26.
36. Murray DWG, Jaques LB, Perret TS, Best CH. Heparin and the thrombosis of veins following injury. *Surgery.* 1937;2:163-87.
37. Rocha E. Historia de la heparina. *Angiología.* 2014;66:277-8.
38. Willander O. Studien uber Heparin. *Scand Arch Physiol.* 1939;81(S15):1-89.
39. Waters ET, Markowitz J, Jaques LB. Anaphylaxis in the liverless dog, and observations on the anticoagulant of anaphylactic shock. *Science.* 1938;87:582-3.
40. Chargaff E, Olson KB. Studies on the chemistry of blood coagulation. VI. Studies on the action of heparin and other anticoagulants: the influence of protamine on the anticoagulant effect *in vivo.* *J Biol Chem.* 1937;122:153-67.
41. Jorpes JE, Holmgren H, Wilander O. Über das Vorkommen von Heparin in den Gefässwänden und in den Augen. *Z Mikr Anat Forsch.* 1937;42:279-300.
42. Brinkous KM, Smith HP, Warner ED, Seegers WH. The inhibition of blood clotting: an unidentified substance which acts in conjunction with heparin to prevent the conversion of prothrombin into thrombin. *Am J Physiol.* 1939;125:683-7.
43. Rosenberg RD, Damus PS. The purification and mechanism of action of human antithrombin-heparin cofactor. *J Biol Chem.* 1973;248:490-505.
44. Haubricht WS. Medical meanings. A glossary of word origins. 2a ed. Filadèlfia: American College of Physicians; 2003. p. 108.
45. Ulin AW, Gollub S. Posthumous award commemorating the discovery of heparin. *N Eng J Med.* 1964;270:466.
46. Marcum JA. The origin of the dispute over the discovery of heparin. *J Hist Med All Sci.* 2000;55:37-66.
47. Macip S. Els fàrmacs a través de la història. El fong que va canviar la medicina. *Petita història de la penicil·lina.* *Annals de Medicina.* 2023;106:34-9.
48. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang y Dale *Farmacología.* 7a ed. Barcelona: Elsevier Churchill Livingstone; 2012. p. 294-307.
49. Zang L, Zhu H, Wang K, Liu Y, Yu F, Zhao W. Not just anticoagulation – new and old applications of heparin. *Molecules.* 2022;27(20):6968.
50. Vitiello A, Ferrara F. Low molecular weight heparin, anti-inflammatory/immunoregulatory and antiviral effects, a short update. *Cardio-vasc Drug Ther.* 2023;37(2):277-81.