

Revisión histórica

# El heno, las ratas, un suicida y el Presidente de los Estados Unidos. La asombrosa historia del descubrimiento de un fármaco

Ramón Arroyo-Espliguero <sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup> Universidad de Alcalá, Departamento de Medicina y Especialidades Médicas; Jefe de Sección de Cardiología, Coordinación y Continuidad Asistencial, Hospital Universitario de Guadalajara, Servicio de Salud de Castilla-La Mancha (SESCAM); rarroyo@sescam.jccm.es; <https://orcid.org/0000-0002-0639-8158>

\* Autor correspondencia: rarroyo@sescam.jccm.es; <https://orcid.org/0000-0002-0639-8158>

DOI: <https://doi.org/10.37536/RIECS.2023.8.1.357>

## 1. Introducción

La serendipia está presente en muchos de los grandes avances de la humanidad, en general, y de la ciencia, en particular. La circunstancia de encontrar por casualidad algo que no se buscaba, el hallazgo valioso que se produce de manera accidental o casual [1]. Otra de las circunstancias en las que frecuentemente se basan los grandes descubrimientos es la bondad, el compromiso y la generosidad desinteresadas que nacen del sufrimiento ajeno y que solo buscan calmarlo, aliviarlo o curarlo.

Lo que el lector encontrará en las siguientes páginas es la increíble y sorprendente historia del descubrimiento de un medicamento y de los problemas que surgieron para su utilización en la práctica clínica. Una historia llena de dolor y sufrimiento, pero llena también de coraje y determinación. Una historia de poco más de 100 años, pero todavía inacabada que seguimos viviendo con intensa expectación. Y una historia que encierra un mensaje emocionante, una inestimable enseñanza para esta época de humanización de la Medicina en la que nos encontramos. Humanización que nunca debió de dejar de formar parte de nuestra profesión.

El descubrimiento de este fármaco no fue casual. La serendipia eligió a la persona generosa que hizo el descubrimiento.

El relato describe de forma secuencial los eventos históricos que caprichosamente se fueron sucediendo y permitieron el descubrimiento del medicamento. Pero este relato estará interrumpido en tres ocasiones, tres breves historias paralelas que complementan la historia principal y permiten entender algún aspecto concreto del relato o comprender la magnitud del suceso histórico que motivó ciertos acontecimientos.

Y empezaremos por donde siempre empiezan todas las historias. Por el principio.

## 2. La enfermedad

### 2.1. El heno

En el frío, largo y lluvioso invierno de 1921, en las grandes praderas del norte de Estados Unidos (EE. UU.) y del sur de Canadá, se produce la aparición de una enfermedad desconocida hasta entonces, una enfermedad hemorrágica que mata al ganado vacuno aparentemente sano por hemorragias internas, hematomas espontáneos y sangrados incoercibles durante cirugías menores como el descornado (Figura 1) [2].

Uno de los primeros en estudiar la enfermedad fue el veterinario británico de la Universidad de Toronto (Ontario, Canadá) **Frank William Schofield** (*Seok Ho-pill* [石虎弼] [3]; 1889-1970) (Figura 2), que confirmó que no existía un daño orgánico o hepático en el animal, que no había un déficit nutricional, ni una coagulopatía en el seno de una septicemia. Pero objetivó que los picos de

mortalidad se producían durante las épocas de lluvia o grandes nevadas, llegando finalmente a la conclusión de que la enfermedad se producía por la ingesta que el ganado vacuno hacía de heno elaborado a partir de “trébol de olor”, una leguminosa utilizada como pasto. Pero no por la ingesta del heno seco, sino del heno que había iniciado un proceso de descomposición, de putrefacción, y se encontraba colonizado por moho, llamando a la enfermedad “la enfermedad del trébol dulce” o “sweet clover disease” [4,5].

Durante los siguientes años la enfermedad se extiende por todo el norte de EE. UU., como Wisconsin, Minnesota, Dakota del Norte, Dakota de Sur, Montana, así como por el sur de Canadá, como Ontario, Manitoba, Saskatchewan, Alberta, etc. Y en 1929, el veterinario estadounidense **Lee Miles Roderick** (1888-1963) (Figura 3), de la Estación Agrícola Experimental de Fargo (Dakota del Norte; EE. UU.), confirma que la enfermedad se produce por la ingesta de heno elaborado a partir de trébol de olor contaminado por hongos de los géneros *Penicilium spp.* y *Aspergillus spp.*, que una sustancia desconocida en este heno produce un déficit, funcional o estructural, completo de la protrombina (factor II) y que la enfermedad se cura haciendo una transfusión de una vaca sana a una vaca enferma [6,7].



**Figura 1** Ganado vacuno afecto por la enfermedad hemorrágica del trébol de olor (“sweet clover disease”) [2].



**Frank William Schofield**  
Toronto, Ontario.

Seok Ho-pill (石虎弼)  
(1889-1970)

A BRIEF ACCOUNT OF A DISEASE IN CATTLE SIMULATING HEMORRHAGIC SEPTICAEMIA DUE TO FEEDING SWEET CLOVER

FRANK W. SCHOFIELD, Toronto, Ont.

*Can Vet Rec.* 1922;3:74-8.



DAMAGED SWEET CLOVER: THE CAUSE OF A NEW DISEASE IN CATTLE SIMULATING HEMORRHAGIC SEPTICEMIA AND BLACKLEG.

FRANK W. SCHOFIELD, Toronto, Ont.

*J Am Vet Med Assoc.* 1924 Feb;64(553):136.

**Figura 2** Frank William Schofield [4,5].



**Lee Miles Roderick**  
Fargo, North Dakota.

(1888-1963)

A PROBLEM IN THE COAGULATION OF THE BLOOD

“SWEET CLOVER DISEASE OF CATTLE”

LEE M. RODERICK

*From the North Dakota Agricultural Experiment Station*

Received for publication November 29, 1930

The attention of research workers on animal diseases was directed some years ago to the occurrence of losses among cattle which were fed on hay or silage made from sweet clover. Such forage has been found to be of poor quality for it was spoiled, moldy and damaged. It is evident that the sweet clover acquires specific disease-producing properties when it spoils in the curing process.

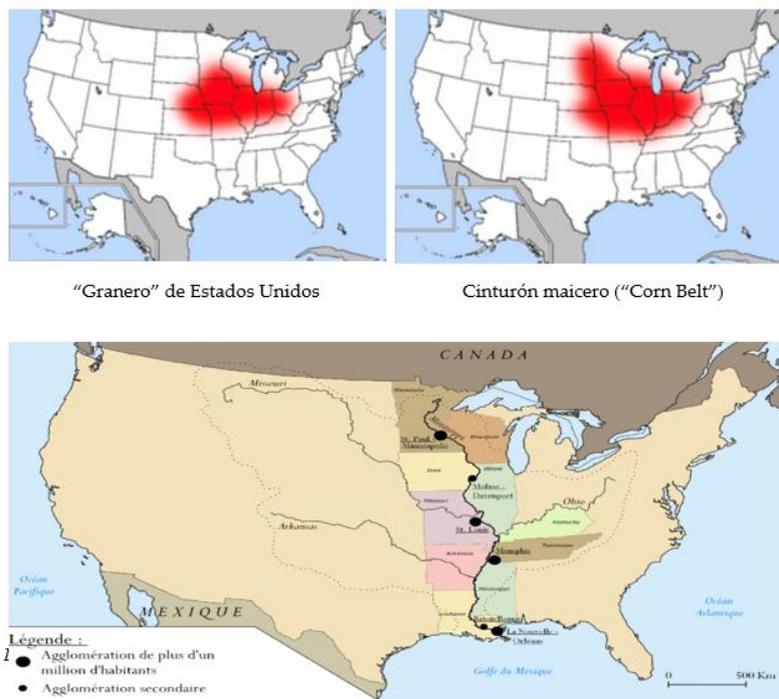
**Figura 3** Lee Miles Roderick [6,7].

### Primer inciso: La caprichosa concatenación de sucesos históricos.

Aquí haremos el primer inciso en nuestra historia, para hablar del trébol de olor y para ponernos en contexto de hasta qué punto esta enfermedad fue algo devastador en la economía de la América rural de comienzos del siglo XX. Y para esta historia paralela, retrocederemos al año 1800 y nos centraremos en el estado de Wisconsin (EE. UU.).

#### El origen.

A comienzos del siglo XIX, Wisconsin es el mayor productor de grano de EE. UU. El 25% de la producción estadounidense de maíz y de cereal se produce en Wisconsin, dado que forma parte del “granero” y del “cinturón maicero” de EE. UU., formados por los estados del noreste estadounidense regados por el río Mississippi (Figura 4). Pero la sobreexplotación agraria da lugar a una progresiva depleción del contenido de nitrógeno de los suelos, dando lugar a cosechas cada vez más escasas y vulnerables, hasta en que en 1860 se produce la infestación por una chinche (*Blissus leucopterus*) que devasta completamente los cultivos, tanto en el norte de EE. UU., como en el sur de Canadá, de una forma similar a cómo la filoxera (*Daktulosphaira vitifoliae*) produjo la destrucción de los viñedos en Francia y España a partir de 1870.



**Figura 4** Granero (“barn”) y cinturón maicero (“corn belt”) de EE. UU. Estados norteamericanos ribereños del río Mississippi. <https://es.wikipedia.org/wiki/Wisconsin>. [https://es.wikipedia.org/wiki/Granero\\_de\\_Norteam%C3%A9rica](https://es.wikipedia.org/wiki/Granero_de_Norteam%C3%A9rica). [https://es.wikipedia.org/wiki/Cintur%C3%B3n\\_maicero\\_estadounidense](https://es.wikipedia.org/wiki/Cintur%C3%B3n_maicero_estadounidense).

#### El cambio.

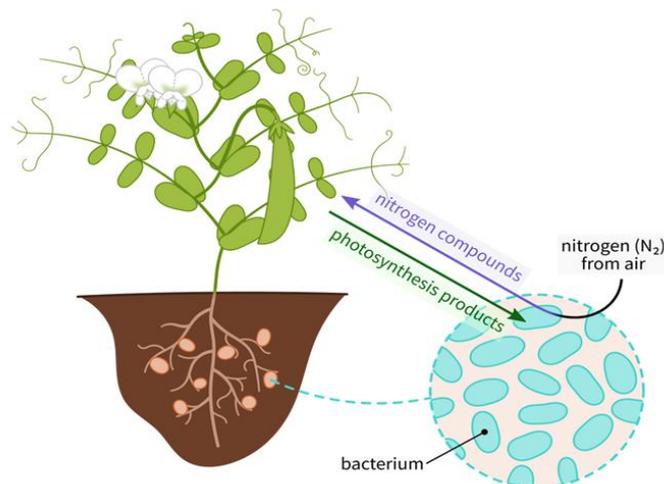
A partir de ese momento y siendo conscientes de que la recuperación de las características edáficas, la recuperación del contenido de nitrógeno de esos suelos llevaría muchos años, los agricultores toman una decisión muy drástica: transformar las granjas en explotaciones ganaderas y los inmensos campos de cultivos en pastos para alimentar al ganado. Por lo que se necesita plantar pasto y se decide importar de Europa una leguminosa utilizada como planta forrajera para el ganado de pastura llamada *Melilotus officinalis* (Figura 5) [8]. **El trébol de hoja amarilla, trébol dulce o trébol de olor.**

¿Por qué eligen el trébol de olor? Lo eligen por ser resistente al ataque de la chinche, por su crecimiento rápido, porque crece en condiciones climatológicas adversas y en suelos prácticamente

áridos y, sobre todo, porque vive en simbiosis con un género de bacilos gramnegativos denominado *Rhizobium* [9], que tienen la capacidad de fijar el nitrógeno atmosférico e introducirlo en formas solubles en el terreno a través del sistema radicular de la leguminosa, como un fertilizante natural, en un intento de mejorar las condiciones edáficas de los suelos y recuperar su contenido en nitrógeno (Figura 6). Tiene otras dos características. Tiene un olor muy dulce, lo que unido a su flor amarilla favorece el desarrollo de una importante industria apícola alrededor de los campos. Pero tiene un sabor amargo, por lo que los animales de pastura no la comen inicialmente. En primer lugar, terminan con todo el pasto autóctono y, después, se comen el trébol de olor. Por tanto, los agricultores y ganaderos solo disponen de trébol de olor para los procesos de henificación (Figura 7). Los ganaderos solo disponen de heno elaborado a partir de trébol de olor para alimentar a sus animales durante el invierno.



**Figura 5** *Melilotus officinalis*. Trébol de hoja amarilla, trébol dulce o trébol de olor [8]. [https://es.wikipedia.org/wiki/Melilotus\\_officialis](https://es.wikipedia.org/wiki/Melilotus_officialis).



**Figura 6** *Rhizobium*. Los bacilos gramnegativos de los nódulos radiculares transforman el nitrógeno atmosférico en formas nitrogenadas solubles que difunden al terreno o son utilizadas como fuente de alimentación para la leguminosa [9]. [https://es.wikipedia.org/wiki/N%C3%B3dulo\\_radicular](https://es.wikipedia.org/wiki/N%C3%B3dulo_radicular).



**Figura 7** Procesos de henificación. Photo: Minnesota State Historical Society. Haystack and wagon. 1910. Creator: Louis Enstrom. <http://bigpictureagriculture.blogspot.com/2011/05/farm-photo-stacking-hay-in-minnesota-in.html>.

Las sustancias químicas presentes de forma natural en el trébol de olor que le dan ese olor dulce y ese sabor amargo se denominan *cumarinas* [10]. La cumarina es un compuesto químico orgánico perteneciente a la familia de las benzopironas, cuyo nombre según la *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC) es 2H-cromen-2-ona. Etimológicamente, «cumarina» deriva de la palabra francesa *coumarou*, utilizada para referirse al haba de Tonka. Se encuentra de forma natural en gran variedad de plantas y, en alta concentración, en el haba de Tonka (*Dipteryx odorata*), canela de Cassia (*Cinnamomum aromaticum*) y trébol de olor (*Melilotus ssp.*). Las cumarinas se consideran un grupo de metabolitos secundarios de las plantas y se encuentran en los tegumentos de las semillas, frutos, flores, raíces, hojas y tallos, aunque la mayor concentración se halla en general en frutos y flores. La cumarina funciona como defensor para la planta, ya que posee propiedades supresoras del apetito, lo que explicaría su extensión generalizada, especialmente en pastos y tréboles. Esto provoca la disminución del impacto del pastoreo sobre el forraje.

Esta medida fue un éxito y desde 1860, en que se produce la infestación por la chinche, hasta 1899 y comienzos del siglo XX, el 90% de las granjas en Wisconsin pasa a ser explotación ganadera y Wisconsin pasa de ser el “granero” de EE. UU. a ser la “lechería” de EE. UU. (“*America’s Dairyland*”) (Figura 8) [11]. Wisconsin se convierte en los siguientes años en el mayor productor de queso de EE. UU., siendo la industria ganadera y láctea la base de la economía rural en todo el norte de EE. UU. [12]. Es más, no en aquella época, pero años más tarde, a los habitantes de Wisconsin se les apoda en EE. UU. “*cheeseheads*” (cabezas de queso) y es el icono que lucen orgullosos los seguidores del equipo de fútbol americano de los *Green Bay Packers* (Green Bay, WC, EE. UU.).

La irrupción de la enfermedad hemorrágica, la forma en la que indiscriminadamente mataba al ganado vacuno y de cómo diezmaba las cabezas de ganado en las explotaciones ganaderas en un sector dependiente de heno elaborado exclusivamente a partir de trébol de olor, fue algo devastador en la economía rural estadounidense de comienzos del siglo XX e hizo tambalearse los cimientos de la forma de subsistencia del norte de EE. UU. Los ganaderos pensaban que nada podía ir peor. Se equivocaban.

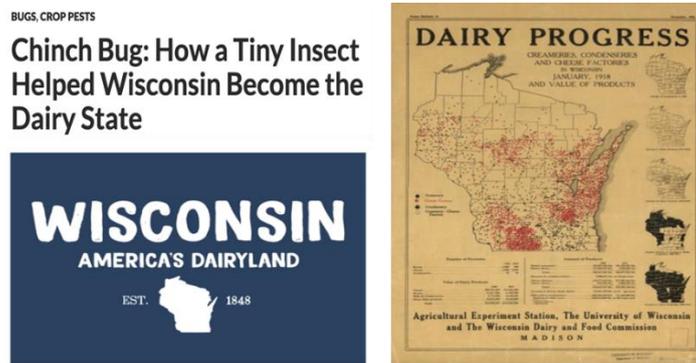
### *La tragedia*

El martes 29 de octubre de 1929, se produce el Martes Negro (“*Black Tuesday*”) o el “Crack de la Bolsa de Nueva York” [13], el comienzo de la Gran Depresión, la más catastrófica caída del mercado de valores en la historia de la bolsa en EE. UU. [14] (Figura 9). Fue la depresión financiera más larga, más profunda y la que afectó a un mayor número de países en el siglo XX. En los tres días siguientes al Martes Negro, 100.000 trabajadores estadounidenses perdieron su empleo. Y durante las semanas siguientes, la caída de los precios alcanzó aproximadamente un 60%, especialmente en el sector primario, el encargado de transformar los recursos naturales en materias primas, como la agricultura

o la ganadería. El golpe definitivo a un sector que ya sufría el devastador impacto de la enfermedad hemorrágica del trébol de olor.

El terrible efecto de la Gran Depresión sobre el pueblo estadounidense fue dramáticamente reflejado en las conmovedoras fotografías realizadas por **Dorothea Lange** para la Administración de Seguridad Agraria de EE. UU. (“*Farm Security Administration*”: FSA), que la contrató para documentar los salvajes estragos que la gran recesión de los años treinta había causado en la América rural. Estas fotografías, y las que realizó posteriormente a la comunidad “*Nisei*” tras el bombardeo de la Armada Imperial Japonesa a la base naval de la Flota Estadounidense del Pacífico en *Pearl Harbor* (Hawái, EE. UU.) el 7 de diciembre de 1941, la convirtieron en el máximo exponente del fotoperiodismo documental mundial [15]. Su icónica fotografía “*La madre migrante*” de 1936 pasó a la historia como el reflejo del drama social vivido por los estadounidenses durante la Gran Depresión. En esta fotografía, que se encuentra en la Biblioteca del Congreso de los EE. UU. (Figura 10), puede verse a una mujer llamada Florence Owens Thompson, de 32 años y madre de siete hijos, en un campo de cosechadores desposeídos en Nipomo, California [16].

*“I saw and approached the hungry and desperate mother, as if drawn by a magnet. She and her children had been living on frozen vegetables from the field and wild birds the children caught [17]”*  
**Dorothea Lange**



**Figura 8** Wisconsin. America’s Dairyland [11]. Dairy progress: creameries, condenseries and cheese factories in Wisconsin, January 1918, and value of products / Agricultural Experiment Station, the University of Wisconsin, and the Wisconsin Dairy and Food Commission. University of Wisconsin. Agricultural Experiment Station. 1918. Wisconsin Historical Society. <https://content.wisconsinhistory.org/digital/collection/maps/id/48/>. <https://insectlab.russell.wisc.edu/2018/06/14/chinch-bug-wisconsin-dairy/>



**Figura 9** Crack bursátil de la Bolsa de Nueva York (“black tuesday / martes negro”, 29 de octubre de 1929) [13].



**Figura 10** “La madre migrante”. Fotografías de Dorothea Lange. Año 1936 [16,17].

### 3. El descubrimiento

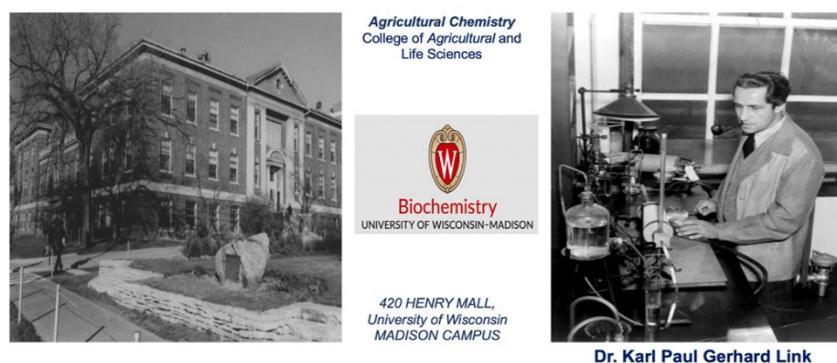
#### 3.1. La serendipia

La enfermedad hemorrágica del trébol del olor y la Gran Depresión habían sumido al sector ganadero en una profunda crisis que comprometía la viabilidad económica de las pequeñas explotaciones ganaderas dispersas por todo el norte de EE. UU.

Un ganadero llamado **Ed Carlson**, vecino del pequeño pueblo de *Deer Park*, a 190 millas (305 km.) al norte de Madison, la capital de Wisconsin, desesperado por la expansión “epidémica” de la enfermedad hemorrágica en su granja y sin terminar de creerse lo que sus veterinarios le decían sobre el trébol de olor, decide ir a hablar con los veterinarios de la Estación de Investigación Agraria de la Universidad de Wisconsin-Madison (UW-Madison). Y en una madrugada de viernes a sábado de febrero de 1933, mete en su furgoneta un ternero muerto por la enfermedad, 100 libras (45,4 kg) de heno elaborado con trébol de olor contaminado por hongos y una de las garrafas utilizadas para transportar leche, llena de la sangre del ternero para enseñar a los veterinarios de la universidad que esta sangre no coagulaba jamás (“*blood-that-would-not-clot*”). Pero Ed Carlson encontró lo que es probable encontrar en el norte de EE. UU. viajando de madrugada en invierno; una tormenta de nieve que retrasa muchísimo su viaje. Cuando Ed Carlson llega a Madison, son las 16:00 horas del sábado, la Estación de Investigación Agraria está cerrada y el campus de la Universidad de Madison cubierto por la nieve y completamente vacío. Pero Ed Carlson vio luz en una de las ventanas del edificio que albergaba el Departamento de Bioquímica (420 Henry Mall; UW-Madison). Ed Carlson busca el origen de esa luz, que correspondía al laboratorio de investigación de Química Agraria (Facultad de Biología y Agricultura) del **Prof. Karl Paul Gerhard Link** (1901-1978) (Figura 11), que curiosamente se encontraba trabajando ese sábado por la tarde con un químico de origen alemán llamado Eugen Wilhelm Schoeffel [18].

*“Accordingly, he was advised to go to the Agricultural Experiment Station authorities to get the facts. The office of the State Veterinarian had closed, and pure chance had brought him to the Biochemistry Building [18]”*

**Karl Paul Link**



**Figura 11** Dr. Karl Paul Gerhard Link. Laboratory of Agricultural Chemistry. College of Agricultural & Life Sciences. 420 Henry Mall, University of Wisconsin. Madison Campus.

### Segundo inciso: El verdadero protagonista

Karl Paul Link nace en LaPorte (Indiana; EE. UU.) en 1901 y era hijo de un pastor luterano de origen alemán. Se gradúa en Química Orgánica en la UW-Madison y obtiene el doctorado (PhD) en 1925. Realiza posteriormente dos años de formación postdoctoral en los laboratorios de Fritz Pregl (Graz; Austria), Premio Nobel de Química en 1923 por el desarrollo de los métodos del microanálisis cuantitativo de elementos químicos, y Paul Karrer (Zurich; Suiza), Premio Nobel de Química en 1937 por sus investigaciones sobre los carotenoides, las flavinas y las vitaminas A y B2. En 1927, durante su estancia en Suiza, desarrolla una tuberculosis de la que se cura tras una recuperación en la ciudad suiza de Davos. Obtiene una plaza de Profesor de la Facultad de Biología y Agricultura del Departamento de Bioquímica de la UW-Madison en 1928 [19].

En diciembre de 1932, el director del Departamento de Bioquímica de la Universidad de Minnesota, **Roos Aiken Gortner**, llama al Dr. Link, le ofrece una plaza de profesor en su universidad y le pide que se encargue del proyecto de investigación para la identificación del agente hemorrágico responsable de la enfermedad del trébol de olor [18]. Le envía toda la información científica disponible hasta esa fecha, incluyendo los estudios pioneros de Frank Schofield y Lee Roderick, así como los intentos infructuosos que el propio Ross Gortner había realizado para identificar el agente hemorrágico. El Dr. Link acude personalmente a entrevistarse con el Dr. Gortner en St. Paul (Minneapolis; EE. UU.) y declina la oferta al considerar la investigación extremadamente tediosa y compleja para la ciencia de la época.

Curiosamente, el Dr. Link comenzó un mes más tarde, en enero de 1933, el diseño de un proyecto de investigación conjunto con el Departamento de Genética de la UW-Madison que enfocaba el problema del trébol de olor desde una perspectiva diferente. Pretendían desarrollar clones del *Mellilotus spp.* que tuviesen una menor concentración de cumarinas [18] con el objetivo de reducir el sabor amargo que éstas le conferían, mejorar su palatabilidad para el ganado vacuno, favorecer el crecimiento del pasto autóctono y evitar la dependencia de los ganaderos hacia el trébol del olor para sus procesos de henificación.

### 3.2. La investigación

Sin embargo, Ed Carlson irrumpió en su laboratorio de Química Agraria en una nevosa tarde de sábado de febrero de 1933, apenas dos meses después de rechazar la propuesta científica del Roos Gortner y antes de iniciar el proyecto conjunto con el Departamento de Genética de la UW-Madison.

Ed Carlson le cuenta su problema, cómo mueren sus animales, desangrados por hematomas espontáneos, hemorragias incoercibles y sangrados durante el parto. Paul Link le dijo que no podía hacer otra cosa que aplicar las recomendaciones de Schofield y Roderick: que debía dejar de utilizar trébol de olor contaminado y transfundir a las reses enfermas. Ed Carlson le dijo que no podía seguir esas recomendaciones. Que no tenía otro heno que no estuviese elaborado con trébol de olor, que necesitaba todo el heno disponible para alimentar a su ganado y que no podía costear la transfusión de sus animales enfermos, un procedimiento veterinario caro y en plena Gran Depresión.

Ed Carlson se fue, sin ninguna respuesta, y Paul Link y Eugen Schoeffel quedaron largas horas mirando esa sangre que nunca coagulaba. Cuando el Dr. Link sale de su laboratorio, Eugen Schoeffel le dice: “Dr. Link, antes de que se vaya, déjeme decirle una cosa. El destino ha dado forma a nuestro futuro”.

*“Before you go, let me tell you something.  
There is a destiny that shapes our ends, it shapes our ends, I tell you.  
I will clean up and gift you a document on Monday morning [18]”  
Eugen Wilhelm Schoeffel*

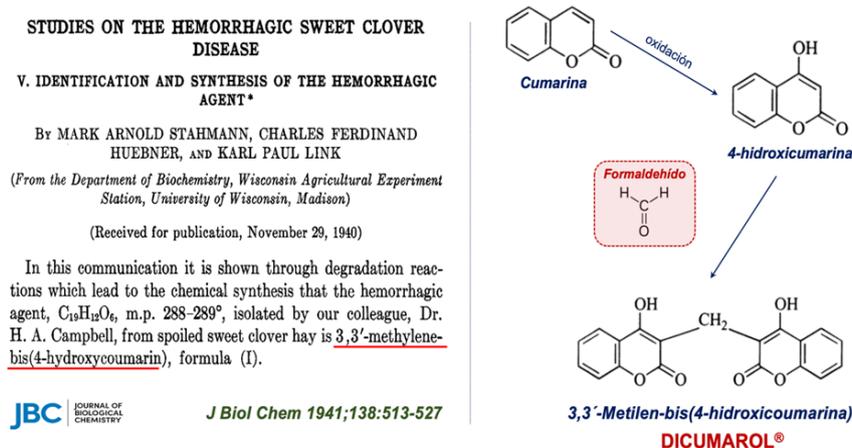
Efectivamente, ese mismo lunes, el Dr. Link presenta en el Departamento de Investigación de la UW-Madison un proyecto de investigación para la identificación del agente hemorrágico responsable de la enfermedad del trébol de olor. El mismo proyecto que hacía menos de dos meses había rechazado.

Tardó 6 años. Seis años en los que su equipo mejoró los trenes de combustión para el microanálisis cuantitativo de las sustancias químicas que aislaban de las muestras de heno contaminado [20] y desarrolló un método modificado para el cálculo del tiempo de protrombina (“Quick 1-stage prothrombin time”) [21]. Realizaron hasta 200 experimentos a lo largo de 5 años con las sustancias químicas que fueron aislando en un único conejo llamado Bess.

En la mañana del 28 de junio de 1939, el Dr. Link acude a su laboratorio y se encuentra a Harold A. Campbell, uno de sus químicos, dormido en un sofá. Y a Chet Boyles, responsable del animalario y que asistía al Dr. Campbell en la preparación de las muestras biológicas, bebiendo lo que parece un brebaje altamente alcohólico [18]: “Lo estoy celebrando. Campy (Dr. Campbell) ha dado en el clavo”.

*“I’m celebrating, Doc. Campy has hit the jack-pot [18]”  
Chet Boyles*

El Dr. Campbell había aislado 6,0 mg de una sustancia cristalina, inodora e insípida, llamada posteriormente **Dicumarol**<sup>®</sup> [22,23]. Durante el proceso de descomposición del heno, se producía una oxidación de las cumarinas, con la adición de un grupo hidroxilo (-OH) en el carbono en posición-4, formándose las 4-hidroxicumarinas. Y en presencia del formaldehído (H<sub>2</sub>C=O) producido por los hongos, se producía la unión de dos moléculas de 4-hidroxicumarina alrededor de un anillo de metileno: **3,3’-metilen-bis(4-hidroxicumarina)** [22] (Figura 12). El agente hemorrágico responsable de la enfermedad del trébol de olor.



**Figura 12** Estructura química del agente hemorrágico responsable de la enfermedad del trébol de olor (“sweet clover disease”) [22].

### Tercer inciso: ¿Otra enfermedad hemorrágica?

En la década de los años 30, en el Instituto de Bioquímica de la Universidad de Copenhague (Dinamarca), un joven químico y fisiólogo danés llamado **Carl Peter Henrik Dam** [24] (1895-1976) está tratando de demostrar que los organismos animales son capaces de producir colesterol de forma endógena, para lo que utiliza un modelo de experimentación animal que consiste en unos pollos que alimenta con un pienso sintético tratado con disolventes orgánicos para eliminar las grasas y poder así demostrar que el colesterol encontrado en estos animales es de producción endógena. Pero el mantenimiento prolongado de esta dieta sin grasas produce una enfermedad hemorrágica mortal en los pollos, manifestada habitualmente en forma de hematomas subcutáneos e intramusculares extensos y cambios en la membrana mucosa del estómago que se desarrollan a los 15-20 días del inicio de la dieta sintética, similar al escorbuto, pero sin mejoría tras la administración de vitamina C [25]. La hipótesis planteada por el Dr. Dam es la existencia en la alimentación de una sustancia liposoluble, arrastrada por los disolventes orgánicos que utiliza en el tratamiento de los piensos, imprescindible en los procesos de coagulación y diferente a las vitaminas liposolubles A, D y E. Y el Dr. Dam la busca. Y en 1935, la encuentra en extractos de hígado de cerdo, semilla de cáñamo y en ciertos cereales y vegetales, que curan la enfermedad. El Dr. Dam no caracterizó bioquímicamente esta sustancia, pero la llamó **vitamina K**, porque “coagulación” en alemán se escribe con K (“*Koagulation*”) [26] (Figura 13).

*“It is proposed to term this factor vitamin K (Koagulations-Vitamin in German and the Scandinavian languages) [26]”*  
**Henrik Dam**

Años más tarde, **Edward Adelbert Doisy** [27] (1893-1986), un reconocido médico y químico de la Facultad de Medicina de la Universidad de Saint Louis (Misuri; EE. UU.), caracteriza bioquímicamente dos formas de vitamina K. La vitamina K<sub>1</sub> o filoquinona [28], que se encuentra en vegetales de hoja verde y ancha, y la vitamina K<sub>2</sub> o menaquinona [29], que se encuentra en alimentos fermentados como el queso. La vitamina K es un aceptor de electrones que forma parte de la cadena de transferencia electrónica del fotosistema I de la fotosíntesis y sus concentraciones son prácticamente paralelas a las de la clorofila, motivo por el que se encuentra en elevadas concentraciones en los vegetales de hoja verde y ancha (Figura 14).

El descubrimiento de la vitamina K fue un hito en la historia de la medicina. Su introducción en la práctica clínica produjo una disminución de la incidencia de hemorragias en las cirugías de los pacientes con enfermedades hepato biliares y redujo significativamente la incidencia de la enfermedad hemorrágica del recién nacido, producida por déficit de vitamina K. De hecho, hoy en día se sigue administrando Konakion® (vitamina K<sub>1</sub>) a los recién nacidos.

Henrik Dam y Edward Doisy recibieron en **Premio Nobel de Medicina y Fisiología** en 1943, por el descubrimiento y caracterización química de la vitamina K [30] (Figura 15).



**Carl Peter Henrik Dam**  
Copenhagen, Denmark

(1895-1976)



#### CLIV. THE ANTIHAEMORRHAGIC VITAMIN OF THE CHICK.

By HENRIK DAM.

*From the Biochemical Institute, University of Copenhagen.*

*(Received April 8th, 1935.)*

The nature and distribution of the antihæmorrhagic factor have now been investigated. The investigation has led to the discovery of the fact that the factor is a fat-soluble vitamin occurring in hog-liver, hemp seed, certain cereals and vegetables, and must be different from vitamins A, D and E. It is proposed to term this factor *vitamin K* (Koagulations-Vitamin in German and the Scandinavian languages).



*Biochem J 1935;29:1273-1285*

**Figura 13** Carl Peter Henrik Dam [24, 26].

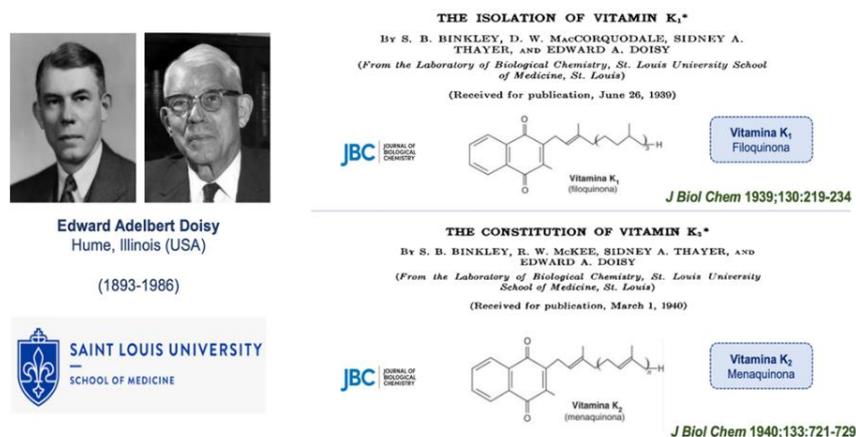
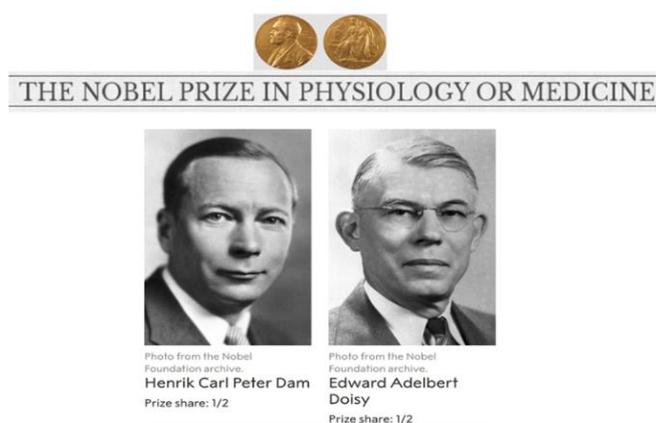


Figura 14 Edward Adelbert Doisy [27-29].



*The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1943 was divided equally between Henrik Carl Peter Dam "for his Discovery of vitamin K" and Edward Adelbert Doisy "for his Discovery of the chemical nature of vitamin K"*

Figura 15 Premio Nobel de Medicina y Fisiología de 1943 [30].

#### 4. El medicamento

El Dr. Link conocía los estudios sobre la vitamina K y había comprobado que bloqueaba el efecto del Dicumarol®. El Dr. Link tenía una sustancia química, administrable por vía oral, con efecto antitrombótico, dosis-dependiente, cuyos efectos podían ser monitorizados con el tiempo de protrombina y que se podía bloquear con vitamina K. De hecho, la revista *Lancet* publica en septiembre de 1941 una editorial ("*Heparin and a rival*") [31] en la que reconoce el potencial clínico de esta nueva molécula, en contraposición a la heparina sódica, descubierta en 1916 por Jay McLean, un estudiante de la Facultad de Medicina John Hopkins (Universidad de Baltimore, Maryland; EE. UU.) y que solo podía administrarse por vía parenteral. Tras conseguir la producción sintética del 3,3'-metilen-bis(4-hidroxycumarina) y gracias a la cooperación del Departamento de Investigación de la UW-Madison y los Laboratorios Abbott, Eli Lilly&Co. y E.R. Squibb&Co., el Dicumarol® comienza su uso clínico a partir de 1940 [32] (Figura 16).



**Figura 16** Presentación para uso clínico del Dicumarol® [31].

#### 4.1. Las ratas

Pero surgen problemas, básicamente dos. Uno derivado de la molécula y otro derivado de la forma de monitorizar su dosificación. El Dicumarol® tiene una absorción muy errática, una biodisponibilidad poco predecible y una escasa potencia anticoagulante. Necesitaba días o semanas para producir el efecto antitrombótico. Y la forma de monitorizar la dosificación del Dicumarol® se realizaba con la determinación del tiempo de protrombina. Los estudios de coagulación están en ciernes en aquella época. La determinación del tiempo de protrombina se realiza a diario y de forma prácticamente artesanal en cada laboratorio y hospital del mundo, utilizando tromboplastinas que se extraían de cerebros de animales de experimentación tras la disección muy cuidadosa de la duramadre, dado que la contaminación de las tromboplastinas por tejido sanguíneo de la duramadre podía interferir con la determinación del tiempo de protrombina. La variabilidad en la determinación de los tiempos de protrombina era altísima, incluso dentro de cada laboratorio, encontrando los médicos serias dificultades para estabilizar las dosis de Dicumarol®. Esta variabilidad, que motivaba incluso diferencias internacionales en las tasas de eventos hemorrágicos por el Dicumarol®, motivó la idea generalizada de la clase médica de que los efectos hemorrágicos del Dicumarol® eran idiosincráticos y no dosis-dependientes. Incluso se llegó a publicar que la vitamina K no bloqueaba los efectos del Dicumarol® [33,34]. Se consideró que era una droga muy peligrosa [35] y se dejó de utilizar entre los años 1944 y 1945.

*“When bleeding occurred from the clinical use of Dicumarol the fault rested with the physician who administered the drug”*  
**Marple C.D. & Wright I.S.**

El Dr. Link, descontento con el devenir de los acontecimientos y por que se hubieran cuestionado los resultados de sus investigaciones, decide tomarse un descanso. A comienzos del mes de septiembre de 1945, durante un paseo en piragua con su familia, es sorprendido por una tormenta, acaba empapado y exhausto, desarrollando una neumonía que precisa ingreso en el Hospital General de Wisconsin (UW-Madison). Pero a las 48 horas es diagnosticado de una activación de la tuberculosis pulmonar que tuvo durante su estancia en Suiza en 1927. Tras dos meses de ingreso, es trasladado al Sanatorio Lake View (1204 Northport Drive, Madison, WI), en el que permanece ingresado otros 6 meses. Acababa de finalizar la 2ª Guerra Mundial (1 de septiembre de 1945) y había escasa actividad en su laboratorio. Y para mantener “la tuberculosis fuera de su cabeza”, revisa los datos bioquímicos y los ensayos realizados de su laboratorio mientras lee la “historia del control de plagas desde la antigüedad hasta nuestros días” [18], de la que el Dr. Link aprende que la rata es un animal inteligente que es capaz de identificar por el olor y por el sabor un cebo que acaba de matar a otra rata y no lo come. Y piensa que el Dicumarol® sería un buen rodenticida. Es inodoro, es insípido

y mata con varios días o semanas de decalaje. La rata sería incapaz, no solo de detectar el cebo, si no de asociar lo que otra rata ha comido con lo que finalmente la acaba matando.

Por lo que el Dr. Link pide a los miembros de su laboratorio, que empiezan a volver tras el final de la 2ª Guerra Mundial, que revisen las características químicas de los aproximadamente 100 derivados sintéticos del Dicumarol® que elaboraron entre los años 1940 y 1944. Revisaron específicamente la capacidad de producir una respuesta anticoagulante más uniforme y una hipoprotrombinemia más acusada en ausencia de sangrado visible. Se consideraron otras propiedades químicas, tales como la pureza (ausencia de sabor y olor), el coste de producción y la posibilidad de generar sales estables solubles en agua. El Dr. Link decidió cambiar el “veneno para las vacas (*cow poison*)” en “veneno para las ratas (*rat poison*)” y proponer la cumarina nº42 como rodenticida [18]. Esta propuesta impactó negativamente en los miembros de su laboratorio, que la consideraron inadecuada y aberrante.

*“This proposal shook the laboratory. I can sum up by stating the consensus of opinion “the boss has really gone off the deep end this time”.”*

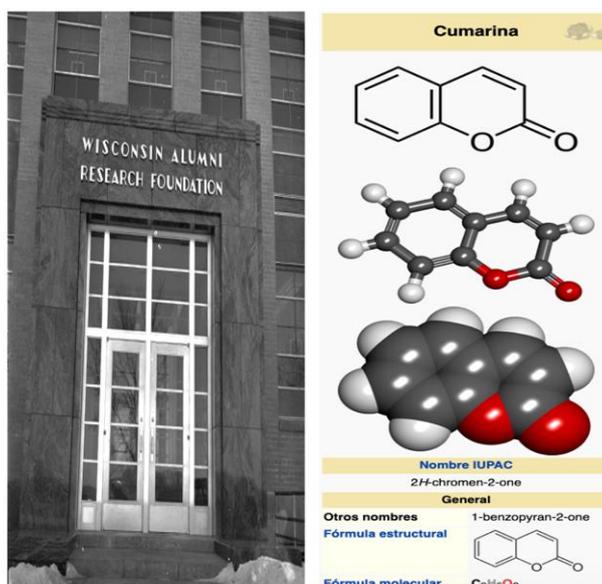
*Karl Paul Link*

Sin embargo, el director del departamento de investigación de UW-Madison, Ward Ross, entusiasmado con la idea, comercializa la cumarina nº42 como veneno matarratas a comienzos de 1948 con el nombre de **WARFARINA** (Figura 17).

**WARF-** es el acrónimo de la *Wisconsin Alumni Research Foundation (WARF)*, el departamento de investigación de la Universidad de Wisconsin que financió la investigación del Dr. Link desde 1933. **-ARIN (-arina)** son las últimas letras de *cumarin (-a)*, la sustancia química presente en el trébol de olor responsable de la enfermedad hemorrágica. La warfarina se convirtió en el rodenticida más vendido y exitoso de la historia (Figura 18 y 19).

Sin embargo, este inusitado éxito de la warfarina como rodenticida no hizo sino empeorar la imagen que tanto la comunidad científica como la opinión pública tenían de un fármaco denostado por considerarlo muy peligroso. Ahora seguía siendo muy peligroso y, además, se convierte en un eficaz veneno matarratas. No es de extrañar que no se utilizase en práctica clínica.

Pero esto cambia.



**Figura 17** Warfarina® (WARF: Wisconsin Alumni Research Foundation) [10]. The old Wisconsin Alumni Research Foundation building was constructed in 1947. This image shows the entrance. The

UW-Madison Collection. Local Identifier: S00093. UW-Madison Archives Collections. <https://digital.library.wisc.edu/1711.dl/6CBSIZK5H3UZR8K>. © Copyright not evaluated



**Figura 18** Exposición sobre la warfarina® de la Wisconsin Alumni Research Foundation (WARF) en 1954. Attendees examine Karl Paul Link's work on controlling rats with warfarin on display during the 1954 Farm and Home exhibit. Wollin, William, 1954. The UW-Madison Collection. Local Identifier: S16314. UW-Madison Archives Collections. <https://digital.library.wisc.edu/1711.dl/ABKOKTHF2P4479B>. © Copyright indetermined.



**Figura 19** Inicio de la comercialización de la warfarina como rodenticida. Karl Paul Link, Professor of Agricultural Chemistry, standing in front of a poster advertising Warfarin, a compound he and fellow University researchers patented with the Wisconsin Alumni Research Foundation. Schulz, Gary. 1945. The UW-Madison Collection. Local Identifier: S00093. UW-Madison Archives Collections. <https://digital.library.wisc.edu/1711.dl/6IZE6FL5M6W158K>. © Copyright indetermined.

#### 4.2. Un suicida (y la comunidad científica)

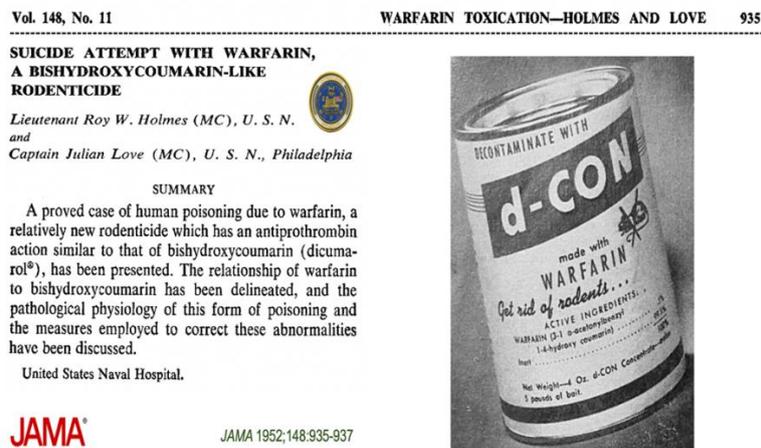
El 15 de marzo de 1952, el capitán Julian Love y el teniente Roy W. Holmes, del Hospital Naval de Philadelphia (Pensilvania; EE. UU.), publican en el *Journal of the American Medical Association* (J.A.M.A.) el caso clínico de un recluta que, tras ser destinado a entrar en servicio en la guerra de Corea y en el seno de un cuadro depresivo, comete un intento de suicidio con “d-CON” (warfarina) [36] (Figura 20). Durante seis días ingiere 567 mg de warfarina, presentado en las 48 horas antes del ingreso hospitalario dolor lumbar, vómitos y epistaxis intermitente. El tiempo de protrombina fue de 4 minutos y 6 segundos (tiempo control: 15’), recibiendo una transfusión de 500 ml de sangre completa y 144 mg de vitamina K intravenosa en dos dosis de 72 mg cada 12 horas, tratamiento que fue repetido a las 48 horas. Tras 8 días de ingreso, el recluta se recupera por completo, incluyendo la normalización del tiempo de protrombina.

Este caso, unido al hecho de que apenas se produjeron muertes hemorrágicas por consumo accidental de warfarina durante los años de su comercialización como rodenticida, actuó de catalizador y se empezó a considerar por la comunidad científica como una alternativa al Dicumarol® más segura, mas sencilla en el manejo clínico. A instancias del *Dr. Link*, Endo Laboratories (Richmond Hill, Nueva York; EE. UU.) inicia la producción industrial de la warfarina sódica para uso clínico con el nombre comercial de “Coumadin®” [18]. Coumadin® era al menos 5 o 10 veces más potente que el Dicumarol®, podía administrarse por vía oral, intramuscular, rectal e intravenosa con una biodisponibilidad similar independientemente de la vía de administración, con una mayor hipoprotrombinemia y menor riesgo de sangrado, y corregible con la administración de vitamina K. Tras la experiencia clínica inicial con la warfarina y los resultados de los ensayos clínicos, la *Federal Drug Administration* (FDA), el 6 de agosto de 1954, autoriza el uso clínico del Coumadin® (warfarina sódica) en tres supuestos clínicos [37] (Figura 21):

- Profilaxis y tratamiento de la trombosis venosa profunda y el tromboembolismo pulmonar.
- Profilaxis y tratamiento de las complicaciones tromboembólicas asociadas a la fibrilación auricular y/o los reemplazos valvulares cardíacos.
- Reducción del riesgo de muerte, infarto de miocardio recurrente y eventos tromboembólicos como el ictus o el embolismo sistémico tras un infarto de miocardio (*actualmente, este escenario clínico no es indicación de anticoagulación*).

Sin embargo, a pesar de la aceptación de la comunidad científica y la autorización de la FDA, el Coumadin® no se utilizaba con la intensidad con la que se debiera teniendo en cuenta la incidencia y prevalencia de las enfermedades aterotrombóticas de la época. Su uso como rodenticida suponía un impedimento demasiado grande para la opinión pública y para los pacientes.

Pero esto cambia.



**Figura 20** “Case Report” de Holmes & Love del *Journal of the American Medical Association* (JAMA) del 15 de marzo de 1952. Envase de “d-CON” (rodenticida elaborado con warfarina) [36].

An official website of the United States government Here's how you know

FDA U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION

Home / Drug Databases / Drugs@FDA

Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs **Warfarin (Coumadin®)**

Action Date	Submission	Action Type	Submission Classification	Review Priority; Orphan Status	Letters, Reviews, Labels, Patient Package Insert	Notes
06/08/1954	ORIG-1	Approval	Type 1 - New Molecular Entity	STANDARD		Label is not available on this site.

-----INDICATIONS AND USAGE-----  
 COUMADIN is a vitamin K antagonist indicated for:

- Prophylaxis and treatment of venous thrombosis and its extension, pulmonary embolism (1)
- Prophylaxis and treatment of thromboembolic complications associated with atrial fibrillation and/or cardiac valve replacement (1)
- Reduction in the risk of death, recurrent myocardial infarction, and thromboembolic events such as stroke or systemic embolization after myocardial infarction (1)



**Figura 21** Aprobación para el uso clínico de la warfarina sódica (Coumadin®) por la *Federal Drug Administration* (FDA) el 6 de agosto de 1954 [37].

#### 4.3. El presidente de los EE. UU. (y la opinión pública)

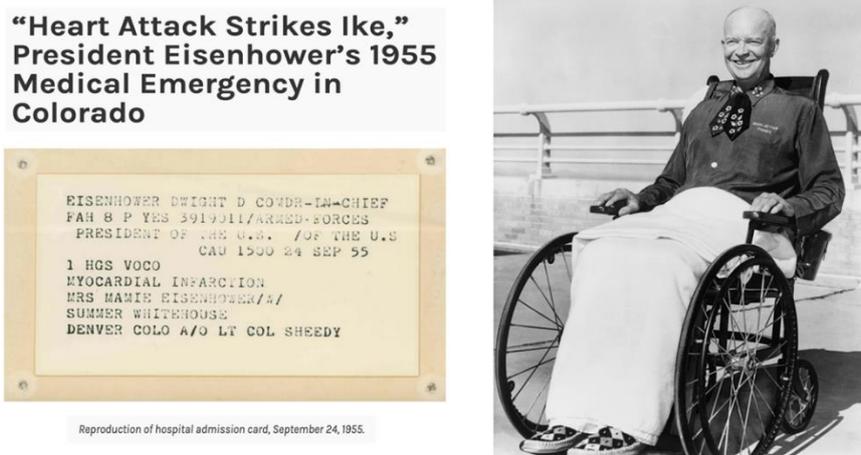
El 23 de septiembre de 1955, el 34º Presidente de los EE. UU., el General **Dwight David “Ike” Eisenhower** (1890-1969), el que fuera Comandante Supremo de la Fuerza Expedicionaria Aliada (SHAEP) durante el Desembarco de Normandía (Francia) [38,39] (Figura 22), acude a Denver (Colorado; EE. UU.) a visitar a su familia política y durante un partido de golf en el *Cherry Hills Golf Club*, empieza a sentirse indispuesto. Su médico personal considera que es una indigestión por las hamburguesas con cebolla de Bermuda que “Ike” había comido al llegar a Denver. Pero la persistencia del dolor a pesar de la morfina, obliga a trasladar al Presidente al Hospital Militar Fitzsimons (Denver; COLO), donde es diagnosticado de un infarto agudo de miocardio anterolateral extenso, de 24 horas de evolución [40] (Figura 23). Se instauraron los medicamentos usados en la época para el infarto de miocardio, como el oxígeno, la morfina (analgésico), la papaverina (antiespasmódico para dilatar las arterias coronarias), la atropina (para prevenir arritmias) y heparina sódica I.V. (para reducir la trombosis) [41]. Dado que solo había cardiólogos militares involucrados en la atención del Presidente Eisenhower, el Vicepresidente Nixon decidió implicar a **Paul Dudley White**, un afamado cardiólogo del *Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School* (Boston; Massachusetts; EE. UU.) [42]. Tras 24 horas de estancia en el *Fitzsimons Army Hospital*, el Dr. White recomendó la movilización precoz del presidente y el inicio del tratamiento con warfarina. Tras siete semanas de ingreso hospitalario, el Presidente Eisenhower fue dado de alta el 11 de noviembre de 1955 [40]. El Secretario de Prensa de la Casa Blanca, James C. Hagerty, informa de que el Presidente Eisenhower ha sufrido un infarto de miocardio y tras la estabilización inicial con heparina sódica, se ha instaurado tratamiento con warfarina [18]. Los periódicos editorializan esta nota de prensa diciendo que “*si es bueno para un héroe de guerra, si es bueno para el Presidente de los Estados Unidos, es bueno para todos, aunque sea veneno matarratas*” [43].

*“What was good for a war hero and the President of the United States,  
 must be good for all, despite being a rat poison.”  
 Duxbury B.M. & Poller L.*

En ese momento, la warfarina empieza a convertirse en lo que finalmente se ha convertido: un fármaco que no ha tenido alternativa terapéutica durante más de 50 años y que ha salvado millones de vidas en todo el mundo.



**Figura 22** Dwight David Eisenhower. Portada revista TIME (6 de junio de 1994). Día-D: Playa de Omaha (6 de junio de 1944) [38,39]. *Taxis to Hell – and Back – Into the Jaws of Death*, by Robert F. Sargent, CPhoM, USCG.



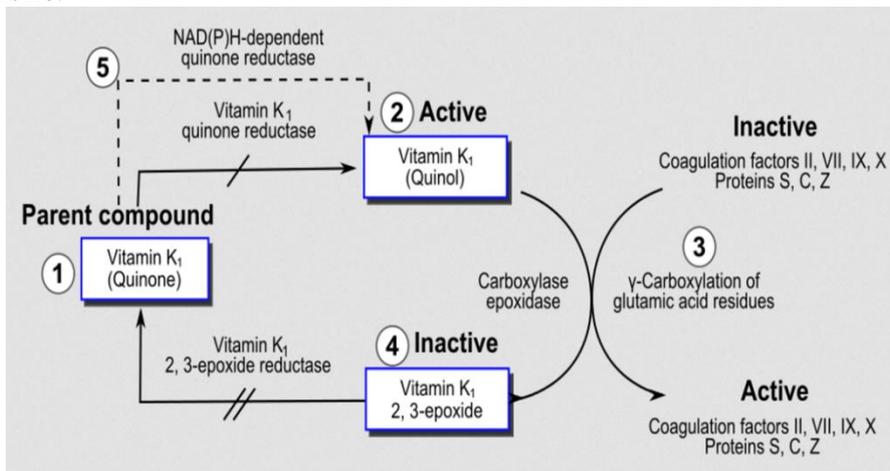
**Figura 23** Tarjeta de ingreso hospitalario en el *Fitzsimons Army Hospital* (Denver; COLO) del presidente *Dwight D. Eisenhower* el 25 de septiembre de 1955. Fecha de alta: 11 de noviembre de 1955 [40].

#### 4.4. El mecanismo de acción

En 1978, científicos de la UW-Madison dirigidos por el **John W. Suttie** identifican el mecanismo implicado en el efecto anticoagulante de la warfarina y demás fármacos tipo Dicumarol®. Hay siete factores de la coagulación vitamina K-dependientes: los factores II (protrombina), VII, IX, X y las proteínas C, S y Z, que precisan de la carboxilación de un residuo de ácido glutámico que les permita unir el calcio que, a su vez, les permite unirse a los fosfolípidos de membrana. La enzima que cataliza la carboxilación de esos residuos de ácido glutámico es la  $\gamma$ -glutamylcarboxilasa, que necesita un cofactor, un aceptor de electrones: la vitamina K. Y la vitamina K pasa, durante este proceso de carboxilación, de un estado activo en forma de vitamina K<sub>1</sub> hidroquinona (KH<sub>2</sub>) a un estado inactivo de vitamina K<sub>1</sub> 2,3-epóxido (KO) [44,45]. Los depósitos de vitamina K del organismo son muy escasos, porque tenemos la capacidad de transformar la vitamina K<sub>1</sub> 2,3-epóxido inactiva de nuevo en vitamina K<sub>1</sub> hidroquinona activa que puede ser reutilizada en los procesos de carboxilación de los factores de la coagulación, gracias a la vitamina K<sub>1</sub> 2,3-epóxido reductasa (VKOR) (Figura 24). Los

fármacos anti-vitamina K (AVK), como el Coumadin® (warfarina), Sintrom® (acenocumarol), etc., bloquean la subunidad C1 de la VKOR (VKORC1), impidiendo la reutilización de la vitamina K en los procesos de carboxilación de los factores de coagulación vitamina K-dependientes [46], produciéndose una depleción rápida de los escasos depósitos orgánicos de vitamina K. A las 48 horas, el tiempo de vida media del factor II-protrombina, se empiezan a producir los efectos antitrombóticos vs. hemorrágicos.

Este mecanismo fue publicado por el equipo del Dr. Suttie en 1978, año en el que el Dr. Link fallece por una insuficiencia cardíaca en Wisconsin, no sin antes saber cómo funcionaban los fármacos que él descubrió.



**Figura 24** Ciclo de la vitamina K<sub>1</sub> en la carboxilación de los residuos de ácido glutámico de los factores de coagulación vitamina K-dependientes [44,45].

4.5. La estandarización internacional

Cinco años más tarde, en 1983, la *World Health Organization* (WHO), en un intento de estandarizar la determinación de los tiempos de protrombina, establece la obligatoriedad a las empresas comercializadoras de tromboplastinas a incluir en sus kits comerciales el *International Sensitivity Index* (I.S.I.), comparando sus tromboplastinas frente a una molécula patrón que se guarda en los laboratorios centrales de la WHO en Suiza. Con el I.S.I. se puede calcular el *International Normalized Ratio* (I.N.R.) [47,48], que puso punto final a la variabilidad en la determinación de los tiempos de protrombina a nivel internacional, más de 60 años después de la aparición de la enfermedad hemorrágica del trébol de olor (Figura 25).



**World Health Organization**

**Guidelines for thromboplastins and plasma used to control oral anticoagulant therapy with vitamin K antagonists**

Replacement of Annex 3 of WHO Technical Report Series, No. 889

**INTERNATIONAL NORMALIZED RATIO (INR)**

$$INR = \left( \frac{PT_{test}}{PT_{normal}} \right)^{ISI}$$



Kirkwood TB. Calibration of reference thromboplastins and standardisation of the prothrombin time ratio. *Thromb Haemost.* 1983;49:238-44.

**Figura 25** Estandarización internacional de la determinación del tiempo de protrombina. *International Sensitivity Index* (I.S.I.) & *International Normalized Ratio* (I.N.R.) [47,48].

4.6. Presente y futuro

En el año 2009 se inicia el uso clínico de los anticoagulantes de acción directa (ACODs) que no dependen de la vitamina K para ejercer sus efectos antitrombóticos: el inhibidor directo de la trombina (**dabigatrán**) y los inhibidores directos del factor Xa (**apixabán, rivaroxabán, edoxabán**). Los ACODs han supuesto una revolución en el tratamiento de la aterotrombosis al haber superado muchas de las limitaciones de los fármacos AVK y al demostrar un perfil de seguridad mucho mayor. Los ACODs han demostrado ser superiores a la warfarina en la reducción del ictus isquémico, embolia sistémica y muerte cardiovascular o por cualquier causa, así como en la reducción de ictus hemorrágico [49]. No precisan monitorización hematológica (INR) y presentan un mejor perfil de interacciones farmacológicas y alimenticias, por lo que también mejoran la calidad de vida del paciente.

Actualmente está en desarrollo clínico el que será el siguiente paso en el tratamiento de las enfermedades aterotrombóticas, los inhibidores del factor XI, que pretenden desacoplar la vía de la trombosis de la vía de la hemostasia, generando un efecto antitrombótico con muy bajo riesgo de sangrado [50]. El **asundexian** (BAY-2433334), con los ensayos clínicos PACIFIC (-AF, -STROKE y -AMI) y OCEANIC en fase III, y el **milvexian** (BMS-986177), con los ensayos AXIOMATIC (-SSP y -TKR), se posicionan como el siguiente escalón en el tratamiento de las enfermedades aterotrombóticas [51].

Una historia de 101 años, pero todavía inacabada y que seguimos viviendo con intensa expectación. La constante evolución de los fármacos anticoagulantes hacia la máxima eficacia antitrombótica con el menor riesgo de sangrado. Otro de los grandes y ambiciosos objetivos de la medicina moderna.

## 5. La enseñanza

Como en toda buena historia, siempre es posible encontrar una enseñanza, un aprendizaje motivador para nuestra vida personal o profesional. Y el ejemplo que encierra esta apasionante historia no puede ser más emocionante e inspirador.

¿Qué es lo que hizo que el Dr. Link decidiese dedicar su vida profesional a un proyecto de investigación que hacía menos de un mes consideraba inviable para la ciencia de la época?

¿Qué le hizo cambiar de opinión?

La **empatía**. Esa maravillosa capacidad del ser humano para sentir como propias las emociones y los sentimientos de los demás. Tal y como el propio Dr. Link afirma en un artículo publicado en *Circulation* en 1959, en el que narra los acontecimientos que dieron lugar al descubrimiento y desarrollo de la warfarina [18], el impacto emocional que recibió durante su entrevista con Ed Carlson en aquel fatídico sábado de 1933 fue inmenso.

*"I cannot take the time to tell all the details of this slice of the Dicumarol story, but I can assure you its impact on me was immense. I can still see him (Ed Carlson) take off for home about 4:00 p.m. Those 190 miles of drifted roads between our laboratory and his barn must have appeared to him like a treacherous and somber ocean."*

**Karl Paul Link**

El Dr. Link era extravagante, dicen que por la tuberculosis que sufrió en 1927 en Suiza. Pero también era terriblemente empático y supo transformar el dolor, la frustración y la desesperación que Ed Carlson le transmitía, en el valor, el compromiso y la perseverancia para hacer algo bueno por él y los ganaderos de EE. UU. El viaje que Ed Carlson realizó a través de 190 millas cubiertas de nieve no supuso nada para él. Ninguna respuesta, ninguna solución. Ese viaje no cambió la historia de Ed Carlson.

Pero ese viaje y la empatía del Dr. Link cambiaron la historia de la humanidad.

Y no una. Dos veces.

1. El Dr. Link descubrió una sustancia química que se convirtió en el rodenticida más eficaz, más exitoso y más vendido de la historia. Supuso un antes y un después en el control de plagas. Y lo

que eso produjo a nivel sociosanitario e industrial. De hecho, los rodenticidas empleados actualmente son las superwarfarinas [52], derivadas de esa warfarina inicial que inició su comercialización en 1948.

2. Y el Dr. Link descubrió un fármaco que no ha tenido alternativa terapéutica durante más de 50 años y que ha salvado millones de vidas en todo el mundo. De hecho, sigue sin tener alternativa terapéutica en dos contextos clínicos. La prevención de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular y valvulopatía mitral reumática, tras los resultados negativos del estudio INVICTUS [53]. Y la anticoagulación de las prótesis metálicas cardíacas, tras los resultados negativos del estudio PROACT Xa [54].

Y no solo eso. El Dr. Link y sus químicos cedieron la patente de la warfarina a la *Wisconsin Alumni Research Foundation (WARF)* (Figura 26) que permitió a esta entidad sin ánimo de lucro generar unos ingentes ingresos durante décadas que dedicó a financiar numerosos proyectos de investigación que han seguido beneficiando a la humanidad.

Y lo que es más emocionante. Pensar en quién, dónde y cuándo se produjo este descubrimiento. Un hijo de un inmigrante alemán, trabajando en Estados Unidos durante la 2ª Guerra Mundial.

El *Dr. Link* no pensó en que la investigación era tediosa o compleja para la ciencia de la época. No pensó en los obstáculos o dificultades que se encontraría durante la misma. Pensó en Ed Carlson. En lo que tanto él como los ganaderos de EE. UU. necesitaban. Y a eso le dedicó su vida. Y acertó. La enseñanza para los que nos dedicamos a la sanidad no puede ser más evidente. Salvando las distancias..., cuando tengamos dudas, cuando no sepamos lo que hacer, debemos pensar en el paciente, en lo que necesita, en lo que espera de nosotros. Porque cuando pensamos en el paciente, siempre acertamos.

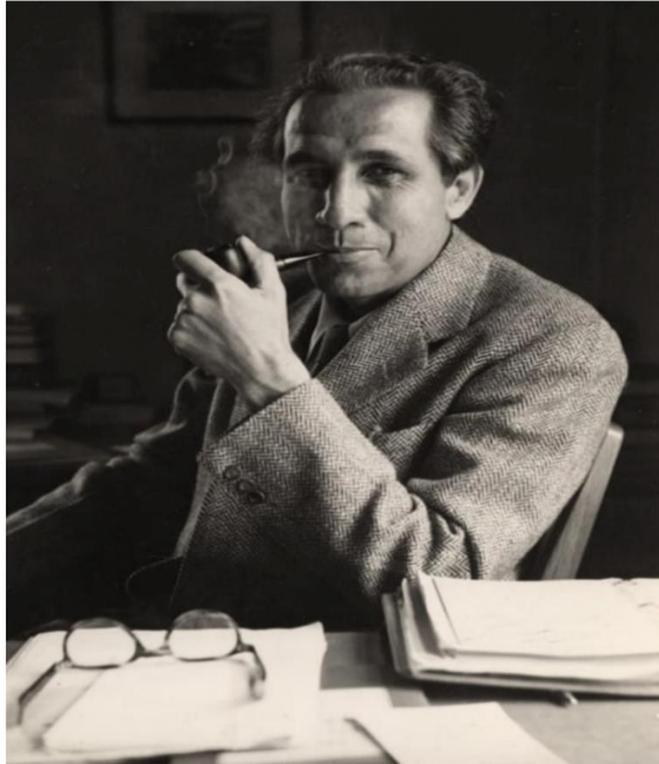


**Figura 26** Logotipo de la *Wisconsin Alumni Research Foundation (WARF)* de la Universidad de Wisconsin-Madison (UW-Madison).

Para terminar, unas palabras del Dr. Karl Paul Link (Figura 27):

*“In closing I wish to indicate that what my laboratory has achieved in the past 2<sup>1/2</sup> decades represents the combined effort of many students. I think the secret of their success is 3-pronged: they never ceased to wonder, they kept on trying, and they were on a project directed toward doing mankind some good instead of trying to destroy it [18].”*

**Karl Paul Link; 1959**



Karl Paul Link

**Figura 27** Karl Paul Gerhard Link.

NOTA: Este artículo está basado en la sesión clínica hospitalaria realizada en el Salón de Actos del Hospital Universitario de Guadalajara (España) el 30 de noviembre de 2022. Emitida en directo por el Aula Virtual del SESCAM (Servicio de Salud de Castilla-La Mancha). Ponente: Ramón Arroyo Espliguero, Jefe de Sección de Cardiología del Área Integrada de Guadalajara. [#Cardiología](#) [#sesiónclínica](#) [#sanidadguadalajara](#) Link: <https://youtu.be/DQQ6fHhfZHK>

**Conflictos de Intereses:** Los autores no declaran conflicto de intereses.

### Referencias Bibliográficas

1. Asale R, Rae. serendipia | Diccionario de la lengua española [Internet]. «Diccionario de la lengua española» - Edición del Tricentenario. [citado 21 de enero de 2023]. Disponible en: <https://dle.rae.es/serendipia>
2. Paul. Warfarin History 1 – Haemorrhagic Sweet Clover Disease [Internet]. 2016 [citado 21 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.coagulationconversation.com/medical/cattle-poisoned-by-clover-warfarin-history-1/>
3. Sihh K hwan. “The 34th National Representative,” Dr. Frank W. Schofield (石虎弼, 1889–1970). Yonsei Med J. 1 de abril de 2019;60(4):315-8.
4. Schofield F.W. Damaged sweet clover: The cause of a new disease in cattle simulating hemorrhagic septicemia and blackleg. J Am Vet Med Assoc. 1924;64:553-75.
5. Schofield F.W. A brief account of a disease in cattle simulating hemorrhagic septicaemia due to feeding sweet clover. Can Vet Rec. 1922;3:74-8.

6. Roderick L.M. A Problem in the coagulation of the blood. « Sweet Clover Disease of Cattle». 1931;96:413-25.
7. Roderick L.M. The pathology of sweet clover disease in cattle. 1929;74:314-25.
8. *Melilotus officinalis*. En: Wikipedia, la enciclopedia libre [Internet]. 2022 [citado 25 de enero de 2023]. Disponible en: [https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Melilotus\\_officinalis&oldid=144544414](https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Melilotus_officinalis&oldid=144544414)
9. *Rhizobium*. En: Wikipedia, la enciclopedia libre [Internet]. 2022 [citado 21 de enero de 2023]. Disponible en: <https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Rhizobium&oldid=144043708>
10. Cumarina. En: Wikipedia, la enciclopedia libre [Internet]. 2022 [citado 22 de enero de 2023]. Disponible en: <https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Cumarina&oldid=146028811>
11. pliesch. Chinch Bug: How a Tiny Insect Helped Wisconsin Become the Dairy State [Internet]. Insect Diagnostic Lab. 2018 [citado 22 de enero de 2023]. Disponible en: <https://insectlab.russell.wisc.edu/2018/06/14/chinch-bug-wisconsin-dairy/>
12. Ebling, Walter H. «Wisconsin Dairying.» (Madison, Wis.: Wisconsin Crop and Livestock Reporting Service, 1931); online facsimile at <http://www.wisconsinhistory.org/turningpoints/search.asp?id=1119>.
13. Crac del 29. En: Wikipedia, la enciclopedia libre [Internet]. 2023 [citado 22 de enero de 2023]. Disponible en: [https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Crac\\_del\\_29&oldid=148414481](https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Crac_del_29&oldid=148414481)
14. Gran Depresión. En: Wikipedia, la enciclopedia libre [Internet]. 2023 [citado 22 de enero de 2023]. Disponible en: [https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Gran\\_Depresi%C3%B3n&oldid=148609604](https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Gran_Depresi%C3%B3n&oldid=148609604)
15. Dorothea Lange. En: Wikipedia, la enciclopedia libre [Internet]. 2022 [citado 22 de enero de 2023]. Disponible en: [https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Dorothea\\_Lange&oldid=148137536](https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Dorothea_Lange&oldid=148137536)
16. Grandes-Fotografías-La-Madre-Migrante-por-Dorothea-Lange [Internet]. Blackkamera, Escuela de Fotografía de Bilbao. 2017 [citado 22 de enero de 2023]. Disponible en: <https://blackkamera.com/grandes-fotografias-la-madre-migrante-por-dorothea-lange/>
17. Dorothea Lange, "The Assignment I'll Never Forget," *Popular Photography* 46 (February, 1960). Reprinted in *Photography, Essays and Images*, ed. Beaumont Newhall (New York: The Museum of Modern Art), 262–65.
18. Link KP. The discovery of dicumarol and its sequels. *Circulation*. enero de 1959;19(1):97-107.
19. Karl Paul Link. En: Wikipedia [Internet]. 2023 [citado 28 de enero de 2023]. Disponible en: [https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Karl\\_Paul\\_Link&oldid=1135164145](https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Karl_Paul_Link&oldid=1135164145)
20. Campbell HA, Roberts WL, Smith WK, Link KP. studies on the hemorrhagic sweet clover disease: i. the preparation of hemorrhagic concentrates. *J Biol Chem*. 1 de octubre de 1940;136(1):47-55.
21. Campbell HA, Smith WK, Roberts WL, Link KP. studies on the hemorrhagic sweet clover disease: ii. the bioassay of hemorrhagic concentrates by following the prothrombin level in the plasma of rabbit blood. *J Biol Chem*. 1 de marzo de 1941;138(1):1-20.
22. Stahmann MA, Huebner CF, Link KP. studies on the hemorrhagic sweet clover disease: v. identification and synthesis of the hemorrhagic agent. *J Biol Chem*. 1 de abril de 1941;138(2):513-27.
23. Campbell HA, Link KP. studies on the hemorrhagic sweet clover disease: iv. the isolation and crystallization of the hemorrhagic agent. *J Biol Chem*. 1 de marzo de 1941;138(1):21-33.
24. Henrik Dam. En: Wikipedia, la enciclopedia libre [Internet]. 2021 [citado 28 de enero de 2023]. Disponible en: [https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Henrik\\_Dam&oldid=134227704](https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Henrik_Dam&oldid=134227704)
25. Dam H, Schönheyder F. A deficiency disease in chicks resembling scurvy. *Biochem J*. 1934;28(4):1355-9.
26. Dam H. The antihemorrhagic vitamin of the chick. *Biochem J*. junio de 1935;29(6):1273-85.
27. Edward Doisy. En: Wikipedia, la enciclopedia libre [Internet]. 2021 [citado 28 de enero de 2023]. Disponible en: [https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Edward\\_Doisy&oldid=136955948](https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Edward_Doisy&oldid=136955948)
28. Binkley SB, MacCorquodale DW, Thayer SA, Doisy EA. the isolation of vitamin K1. *J Biol Chem*. 1 de septiembre de 1939;130(1):219-34.
29. Binkley SB, McKee RW, Thayer SA, Doisy EA. the constitution of vitamin K2. *J Biol Chem*. 1 de mayo de 1940;133(3):721-9.
30. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1943 [Internet]. NobelPrize.org. [citado 8 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1943/summary/>
31. HEPARIN AND A RIVAL. *The Lancet*. 13 de septiembre de 1941;238(6159):314.
32. Butt, H. R. et al: A preparation from spoiled sweet clover [3,3' –methylene –bis– (4 –hydroxycoumarin)] which prolongs coagulation and prothrombin time of the blood, *Proc. Staff Meet. Mayo Clinic*, 16:388-395. June 18, 1941.

33. The Hemorrhagic Diseases and the Physiology of Hemostasis. By Armand J. Quick, Ph.D., M.D., Associate Professor of Pharmacology, Marquette University School of Medicine, Milwaukee, Wisconsin. 9 1/2 × 6 1/8 in. Pp. 340 + xx, with 24 illustrations. 1942. Springfield, Ill.: C. C. Thomas. (London: Baillière, Tindall & Cox.) 27s. 6d. net. *Br J Surg.* 1 de octubre de 1943;31(122):203-4.
34. Quick AJ. the coagulation defect in sweet clover disease and in the hemorrhagic chick disease of dietary origin. *Am J Physiol-Leg Content* [Internet]. 31 de enero de 1937 [citado 30 de enero de 2023]; Disponible en: <https://journals.physiology.org/doi/10.1152/ajplegacy.1937.118.2.260>
35. Marple, C. D., AND Wright, I. S.: *Thromboembolic Conditions and Their Treatment with Anticoagulants.* Springfield, Ill., Charles C Thomas, 1950.
36. Holmes RW, Love J. suicide attempt with warfarin, a bishydroxycoumarin-like rodenticide. *J Am Med Assoc.* 15 de marzo de 1952;148(11):935-7.
37. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs [Internet]. [citado 3 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=009218>
38. Into the Jaws of Death. En: Wikipedia [Internet]. 2023 [citado 8 de febrero de 2023]. Disponible en: [https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Into\\_the\\_Jaws\\_of\\_Death&oldid=1137344752](https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Into_the_Jaws_of_Death&oldid=1137344752)
39. TIME Magazine Cover: Dwight D. Eisenhower - June 6, 1994 [Internet]. TIME.com. [citado 8 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://content.time.com/time/covers/0,16641,19940606,00.html>
40. Ddancis. "Heart Attack Strikes Ike," President Eisenhower's 1955 Medical Emergency in Colorado [Internet]. The Text Message. 2016 [citado 4 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://text-message.blogs.archives.gov/2016/09/22/heart-attack-strikes-ike-president-eisenhowers-1955-medical-emergency-in-colorado/>
41. Lee TH. Seizing the Teachable Moment — Lessons from Eisenhower's Heart Attack. *N Engl J Med.* 29 de octubre de 2020;383(18):e100.
42. Messerli FH, Messerli AW, Lüscher TF. Eisenhower's Billion-Dollar Heart Attack — 50 Years Later. *N Engl J Med.* 22 de septiembre de 2005;353(12):1205-7.
43. Duxbury BM, Poller L. The oral anticoagulant saga: past, present, and future. *Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb.* octubre de 2001;7(4):269-75.
44. Vitamin K. En: Wikipedia [Internet]. 2023 [citado 8 de febrero de 2023]. Disponible en: [https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Vitamin\\_K&oldid=1136410538](https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Vitamin_K&oldid=1136410538)
45. Vitamina K [Internet]. Linus Pauling Institute. 2014 [citado 4 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://lpi.oregonstate.edu/es/mic/vitaminas/vitamina-K>
46. Whitlon DS, Sadowski JA, Suttie JW. Mechanism of coumarin action: significance of vitamin K epoxide reductase inhibition. *Biochemistry.* 18 de abril de 1978;17(8):1371-7.
47. WHO\_TRS\_889.pdf [Internet]. [citado 4 de febrero de 2023]. Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42202/WHO\\_TRS\\_889.pdf;jsessionid=E2E8BDE3B91EF6732B469FF3444E40C2?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42202/WHO_TRS_889.pdf;jsessionid=E2E8BDE3B91EF6732B469FF3444E40C2?sequence=1)
48. Kirkwood TB. Calibration of reference thromboplastins and standardisation of the prothrombin time ratio. *Thromb Haemost.* 28 de junio de 1983;49(3):238-44.
49. Carnicelli AP, Hong H, Connolly SJ, Eikelboom J, Giugliano RP, Morrow DA, et al. Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation: Patient-Level Network Meta-Analyses of Randomized Clinical Trials With Interaction Testing by Age and Sex. *Circulation.* 25 de enero de 2022;145(4):242-55.
50. Hsu C, Hutt E, Bloomfield DM, Gailani D, Weitz JI. Factor XI Inhibition to Uncouple Thrombosis From Hemostasis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 10 de agosto de 2021;78(6):625-31.
51. De Caterina R, Prisco D, Eikelboom JW. Factor XI inhibitors: cardiovascular perspectives. *Eur Heart J.* 21 de enero de 2023;44(4):280-92.
52. Superwarfarin. En: Wikipedia [Internet]. 2022 [citado 4 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Superwarfarin&oldid=1088985177>
53. Connolly SJ, Karthikeyan G, Ntsekhe M, Haileamlak A, El Sayed A, El Ghamrawy A, et al. Rivaroxaban in Rheumatic Heart Disease–Associated Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 15 de septiembre de 2022;387(11):978-88.
54. PROACT Xa Trial of Apixaban With On-X Heart Valve Stopped [Internet]. Medscape. [citado 4 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.medscape.com/viewarticle/981644>.

© 2023 por los autores; Esta obra está sujeta a la licencia de Reconocimiento 4.0 Internacional de Creative Commons. Para ver una copia de esta licencia, visite <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.

