

# La warfarina, de verí per a rosegadors a tractament per al president dels Estats Units

Elena Guardiola, Josep-Eladi Baños

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.

## Aspectes etimològics

El terme warfarina consta de dues parts i, també, dos orígens. La primera –*warf*– prové d'una fundació, la *Wisconsin Alumni Research Foundation* (WARF) i la segona –*arina*– fa referència a la pertinença al grup de les cumarines<sup>1</sup>. WARF forma part del nom d'aquest fàrmac pel desig d'honorar aquesta institució a la qual Karl Paul Link (1901-1978), un personatge clau en aquesta història, va cedir la patent en agraïment pels recursos que li havien concedit per a les investigacions que van portar finalment al descobriment del dicumarol i la warfarina.

La presència d'institucions als noms de fàrmacs no és freqüent. La nistatina, per citar-ne un altre de molt conegut, n'és també un. En aquest cas, deu el seu nom al New York State Department of Health, on treballaven les seves descobridores, Elisabeth Lee Hazen (1885-1975) i Rachel Fuller Brown (1898-1980). Així, *nystatin*, el nom en anglès, comença per les tres primeres inicials d'aquesta institució.

La WARF té una llarga i interessant història. El seu origen es remunta a l'any 1925, quan va ser constituïda per a comercialitzar un descobriment: que la vitamina D podia obtenir-se de la llet per radiació ultraviolada. Aquest descobriment, realitzat pel professor Harry G. Steenbock (1886-1967), va permetre eliminar el raquitisme a bona part del món el 1940<sup>2</sup>. La WARF va tenir un paper important en el finançament de la investigació durant més de trenta anys als Estats Units, fins que diverses organitzacions federals, com els National Institutes of Health (NIH) i la National Science Foundation (NSF) van començar a proporcionar generosos recursos a la darrera de la dècada de 1950. Llavors, la WARF havia aportat prop de 500 milions de dòlars<sup>2</sup>. Actualment, encara segueix finançant i recolzant la recerca en àrees molt diverses ([www.warf.org](http://www.warf.org)).

Correspondència: Elena Guardiola  
Barcelona  
Adreça electrònica: [elenaguardiola.eg@gmail.com](mailto:elenaguardiola.eg@gmail.com)

## Aspectes històrics

La warfarina és un dels fàrmacs que millor il·lustra el significat del terme grec *pharmakon*, del qual deriven *fàrmac* i *farmacologia*. Aquesta paraula grega serveix tant per anomenar els fàrmacs com els verins. La majoria dels primers es poden convertir en els segons si se'n fa un ús inadequat. És més rar, però, que un fàrmac emprat en terapèutica, primer hagi estat utilitzat com a verí. La warfarina n'és un.

Quintero-González<sup>3</sup> i Doolittle<sup>4</sup> han resumit no fa pas gaire la història del descobriment de la warfarina. Recomanem, però, la lectura de la descripció del mateix Link, narrada en primera persona i plena d'anècdotes personals<sup>5</sup>. Per comprendre com va passar tot, ens hem de remuntar a fa més d'un segle.

## Una malaltia del bestiar

Cap a la dècada de 1920, alguns ramaders van observar una malaltia hemorràgica que patia el seu bestiar durant els estius molt humits. Els animals sagnaven fins a la mort després de procediments quirúrgics menors, i fins i tot de forma espontània, sense que se'n conegués la causa. Va ser Frank W. Schofield (1889-1970), un patòleg veterinari d'Alberta (Canadà), qui va descriure aquesta malaltia per primera vegada el 1921; poc temps després ho va fer un altre veterinari, de Dakota (Estats Units), Lee M. Roderick (1888-1963), que la va associar a la deficiència de protrombina<sup>6-8</sup>. Schofield va veure que la malaltia no era deguda ni a patògens ni a deficiències nutricionals, sinó al consum de melilot en mal estat (el melilot, almeigó, trèvol d'olor o *Melilotus officinalis* és una planta conreada com a farratgera, que té flors grogues; hi ha també una varietat blanca, el melilot blanc o *Melilotus albus* [Figura 1]). Aquesta planta té una característica olor dolça, com de vainilla, que es desprèn en tallar-la i que es deu al contingut en cumarina<sup>2</sup>. El melilot va arribar als Estats Units i a Canadà des d'Europa a principis del segle XX; degut al fet que podia créixer amb facilitat en sòls pobres i en climes extrems, es va difondre ràpidament<sup>9</sup>.

La malaltia apareixia al cap de 15 dies de la ingestió del fenc de melilots i el bestiar moria als 30-50 dies<sup>10</sup>. Els es-



FIGURA 1. *Melilotus officinalis* (esquerra) i *Melilotus alba* (dreta)

tius especialment plujosos i càlids impedièren que el fenc es pogués assecar adequadament, motiu pel qual habitualment es contaminava amb fongs, com el *Penicillium nigricans* i els *Aspergillus*<sup>7,8,11</sup>. Els dos veterinaris locals anteriorment citats, Schofield i Roderick, havien demostrat que aquesta malaltia era reversible si als animals se'ls administrava fenc sec o si es realitzaven transfusions amb sang fresca<sup>7,8</sup>. La seva recomanació era no alimentar els animals amb fenc de melilots que tingués floridura; però no sempre era possible que els grangers empobrits per la Gran Depressió seguissin aquestes indicacions. Tot i els limitats coneixements sobre els factors de la coagulació en aquella època, el 1931 ja es va descriure que aquesta malaltia era deguda a un dèficit de protrombina<sup>11</sup>.

### El descobriment de la vitamina K

A la fi de la dècada de 1920 hi va haver un descobriment paral·lel que més tard es relacionaria amb l'anterior. Carl Peter Henrik Dam (1895-1976) estava estudiant la síntesi de colesterol utilitzant una dieta sintètica lliure de colesterol en pollastres. Aviat va observar que els animals presentaven hemorràgies i que els seus intents de corregir-les afegint colesterol o vitamina C a la dieta eren en va. L'ús de totes les vitamines disponibles va ser també un fracàs i el problema només es va resoldre quan va fer servir extractes de vegetals frondosos utilitzant èter. Aquest procés d'extracció el va portar a concloure que la substància era una vitamina liposoluble, a la qual va anomenar vitamina K (de *Koagulation*); era l'any 1935<sup>12</sup>. Tres anys després, aquesta vitamina va ser cristal·litzada pel grup d'Edward

Adelbert Doisy (1893-1986), de la Universitat de San Luis<sup>13</sup>. Doisy i Dam van rebre el premi Nobel de Medicina o Fisiologia el 1943 per aquest descobriment.

### El bestiar segueix emmalaltint

Deu anys després de la primera aparició de la malaltia en animals, Ed Carlson, un granger de Deer Park, a Wisconsin (Estats Units), havia dipositat una partida de fenc de melilots lleugerament humit al seu graner i, quan va arribar l'hivern, va començar a alimentar les vaques<sup>5,14</sup>. Els animals van començar a sagnar poc després d'iniciar la ingesta del farratge i la majoria va morir. Carlson no es creia la teoria del fenc tòxic, ja que la seva família l'havia emprat durant generacions per alimentar el bestiar i no havien tingut cap problema. El febrer de 1933, Carlson, sense pensar-s'ho dues vegades, va carregar un vedell mort a la seva camioneta, al costat d'una lletera plena de sang sense coagular i 100 lliures de fenc de melilots, i es va encaminar a Madison en un viatge de més de tres-cents quilòmetres al mig d'una rufaga. En arribar a l'estació de recerca experimental de la Universitat de Wisconsin, només va trobar obert el despatx de Karl Paul Link (Figura 2), on treballava amb un estudiant, Eugene Wilhem Schoeffel. En comentar-li el que li passava, Link li va dir que seguís els consells tradicionals: evitar el fenc florit i fer transfusions a les vaques<sup>5</sup>.

Feia poc temps que Link havia arribat a la Universitat de Wisconsin i estava treballant en l'obtenció d'espècies de melilot que tinguessin un baix contingut en cumarina o que no en tinguessin. La raó era que, malgrat l'olor dolça, el fenc tenia un gust amarg que no complaïa els animals<sup>9</sup>. Ningú sospitava la seva relació amb la malaltia hemorràgica. Però, casualment, Link havia començat a interessar-se per la malaltia un mes abans: aquella mateixa tarda, Scho-

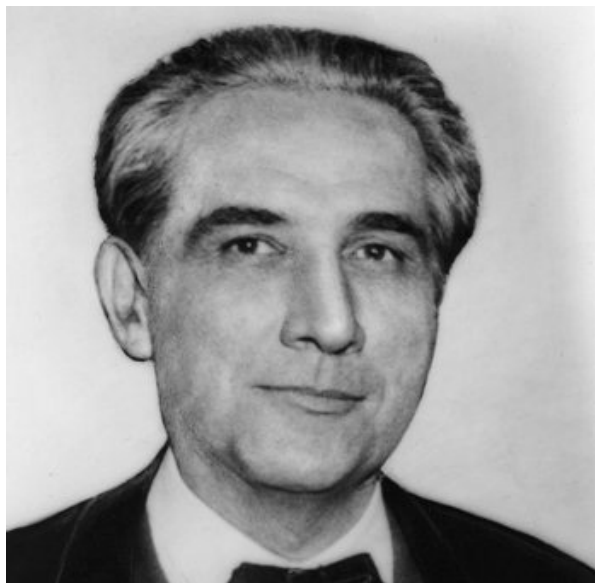


FIGURA 2. Karl Paul Link (1901-1978)

effel va començar els experiments amb la finalitat de descobrir la substància que estava produint la malaltia<sup>15</sup>. Van utilitzar un nou mètode amb plasma de conills que permetia estudiar els compostos obtinguts a partir del fenc<sup>16</sup>.

### Segueixen els descobriments

Després de sis anys de treball, a l'alba del 28 de juny de 1939, un altre col·laborador de Link, Harold A. Campbell, va poder obtenir 6 mg d'una substància, va poder cristal·litzar-la i va observar els cristalls al microscopi. Va descobrir que era un agent hemorràgic que podia explicar la malaltia del bestiar: es tractava d'una substància desconeguda fins aleshores<sup>16</sup>. Un altre estudiant que treballava amb Link, Mark A. Stathmann, en va obtenir 1,8 g i, juntament amb Charles F. Huebner, va establir que l'anticoagulant era la 3,3'-metilenebis-(4-hidroxicumarina), que van anomenar dicumarol<sup>17</sup>, una molècula amb una notable semblança amb la vitamina K (Figura 3), acabada de descobrir per Dam. Van suggerir que la substància era produïda per un fong que oxidava la cumarina a dicumarina i que es comportava com un antagonista de la vitamina K, mentre que la cumarina no tenia aquests efectes<sup>18</sup>. Definitivament, s'havia descobert l'origen de la malaltia. El dicumarol es va utilitzar en voluntaris sans a

de rosegadors i se li va acudir utilitzar els derivats de la cumarina com a raticides: els animals moririen així d'hemorràgies agudes i es podria evitar els paranys tradicionals per a rosegadors<sup>5</sup>. Segons la seva opinió, el dicumarol no era un bon candidat, ja que actuava de forma massa lenta<sup>5</sup>. Quan va tornar al laboratori, i gràcies al finançament de la WARF, el seu grup es va dedicar a la síntesi de derivats de la cumarina natural fins a obtenir-ne més de 150. El número 42, descobert per Miyoshi Ikawa<sup>23</sup>, que va rebre el nom de 3-(alfa-fenil-beta-acetil)-4-hidroxicumarina o warfarina, mostrava un notable perfil farmacològic amb eficàcia per via oral i una semivida d'eliminació perllongada. Aquestes qualitats el feien ideal per al seu ús com a raticida i es va començar a utilitzar el 1948.

Poc després, Link va proposar el seu ús en clínica. Tenia diversos avantatges sobre els anticoagulants disponibles fins a aquell moment. Podia administrar-se per via oral, de manera que millorava el perfil de l'heparina i, a més, tenia una latència d'efecte terapèutic molt menor que la dicumarina, mantenia la solubilitat en aigua, tenia una gran biodisponibilitat oral i l'efecte es revertia amb vitamina K<sup>2</sup>. La warfarina, però, no va ser el primer compost de la sèrie de Link que es va utilitzar en terapèutica; la va precedir el ciclocumarol, l'ús del qual es va iniciar el 1949<sup>24</sup>.

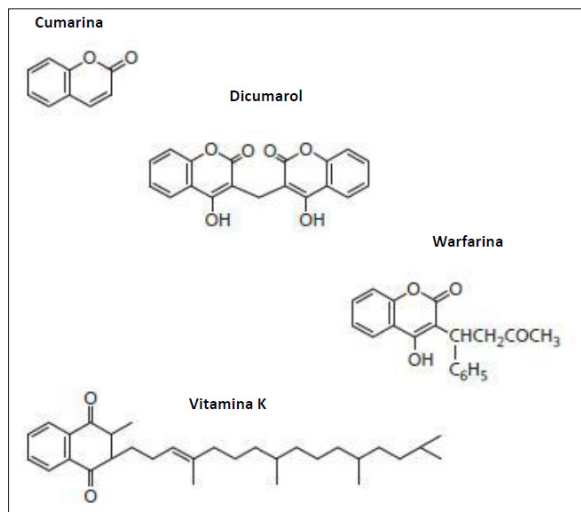


FIGURA 3. Estructura de la cumarina i de diferents substàncies relacionades: dicumarol, warfarina i vitamina K (modificat de Doolittle<sup>4</sup>)

finals de 1940<sup>19</sup> i, una mica més tard, en pacients de la Clínica Mayo<sup>20</sup>. La seva eficàcia en l'infart de miocardi es va confirmar en estudis publicats el 1946 per Nichol i Page<sup>21</sup> i Wright<sup>22</sup>. A partir de la dècada de 1950 es va convertir en un tractament habitual d'aquesta afecció.

### Els derivats de la cumarina: la warfarina

El 1945, mentre es recuperava d'una tuberculosi en un sanatori, Link va tenir temps per llegir la història del control

### Un intent de suïcidi

L'acceptació de l'ús de la warfarina en terapèutica no va ser fàcil, ja que no es veia clar fer servir un raticida en humans. El convenciment per fer-ho va venir després d'un intent fallit de suïcidi d'un soldat nord-americà, que va ingerir 567 mg de warfarina i que, en acudir a l'hospital, va ser revertit amb tractament amb vitamina K. Aquesta observació va ser l'inici de l'interès terapèutic per la warfarina, en haver-se demostrat la seva seguretat<sup>5</sup>. L'estudi clínic es va iniciar el 1953 i el 1954 es va aprovar el seu ús en humans<sup>5</sup>, encara que el seu mecanisme d'acció, la inhibició del metabolisme de la vitamina K, no es va establir fins l'any 1978.

### Un fàrmac per a un president. Però també un verí

Entre les anècdotes de l'ús de la warfarina cal recordar que l'any 1955 es va administrar al que en aquells moments era el president dels Estats Units, Dwight David Eisenhower (1890-1969), després de patir un infart de miocardi<sup>5</sup>; això va disparar el seu ús i les seves vendes considerablement. Com Duxbury i Poller<sup>10</sup> van escriure: "*What was good for a war hero and the President of the United States must be good for all, despite being a rat poison*".

Tot i això, no sembla que Eisenhower fos el primer estadista a qui es va administrar warfarina. El primer a provar-la podria haver estat el seu adversari polític de l'època, Ióssif Stalin (1878-1953), a qui, segons diferents estudis històrics, se li hauria administrat el 1953. En aquest cas, el motiu no hauria estat terapèutic sinó un enverinament,



FIGURA 4. Anunci sobre l'ús de la warfarina com a rodenticida (Estats Units, 1957) (Font: <https://www.sciencehistory.org/distillations/a-study-in-scarlet>)

que podria haver estat la causa de l'hemorràgia cerebral que li va causar la mort<sup>25,26</sup>.

Així es tanca el cercle de la història dels cumarínics. Van despertar interès perquè causaven la mort del bestiar, es van utilitzar com a rodenticides i com a arma homicida. Però la seva contribució més important és la que els ha convertit en una important eina terapèutica que ha millorat la situació clínica de milions de pacients.

### L'ús actual de la warfarina

La warfarina és un fàrmac anticoagulant que inhibeix la síntesi hepàtica dels factors de la coagulació que depenen de la vitamina K i les proteïnes C i S.

Actualment s'empra en la profilaxi i el tractament del tromboembolisme venós, l'embòlia pulmonar i les complicacions tromboembòliques associades a una fibril·lació auricular i a una substitució de vàlvules cardíques. També s'utilitza com a teràpia adjuvant per a reduir la mortalitat en casos d'infart de miocardi. A causa del seu estret marge terapèutic, requereix un monitoratge periòdic de la ràtio internacional normalitzada (RIN) (en anglès, *international normalized ratio* [INR])<sup>27</sup>.

Cal recordar, però, que en veterinària es va comercialitzar originàriament com a rodenticida i encara avui s'empra amb aquesta finalitat (Figura 4).

### REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

- Porter WR. Warfarin: history, tautomerism and activity. *J Comput Aided Mol Des.* 2010;24:553-73.
- Last JA. The missing link: The story of Karl Paul Link. *Toxicol Sci.* 2002;66:4-6.
- Quintero-González JA. Cincuenta años de uso clínico de la warfarina. *Invest Clin.* 2010;51:269-87.

- Doolittle RF. Some important milestones in the field of blood clotting. *J Innate Immun.* 2016;8:23-9.
- Link KP. The discovery of dicumarol and its sequels. *Circulation.* 1959;19:97-107.
- Schofield FW. Hemorrhagic sweet clover disease in cattle. *Can Vet Rec.* 1922;3:74-5.
- Schofield FW. Damaged sweet clover: the cause of a new disease in cattle simulating hemorrhagic septicemia and blackleg. *J Am Vet Med Assoc.* 1924;64:553-72.
- Roderick LM. The pathology of sweet clover disease in cattle. *J Am Vet Med Assoc.* 1929;74:314-25.
- Mueller RL, Scheidt S. History of drugs for thrombotic disease. Discovery, development, and directions for the future. *Circulation.* 1994;89:432-49.
- Duxbury BM, Poller L. The oral anticoagulant saga: past, present, future. *Clin Applied Thrombosis/Hemostasis.* 2001;7:269-75.
- Roderick LM. A problem in the coagulation of blood: 'sweet clover disease of cattle'. *Am J Physiol.* 1931;96:413-25.
- Dam H. The antihemorrhagic vitamin of the chick. *Biochem J.* 1935;29:1273-85.
- Thayer SA, Maccorquodale DW, Binkley SB, Doisy EA. The isolation of a crystalline compound with vitamin K activity. *Science.* 1938;88:243.
- Burriss RH. Biographical memoir of Karl Paul Link. *Biographical memoirs.* Vol 65. Washington: National Academy of Sciences; 1994. p. 176-95.
- Wardrop D, Keeling D. The story of the discovery of heparin and warfarin. *Brit J Haematol.* 2008;141:757-63.
- 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.* 1941;138:1-20.
- Stahmann MA, Huebner CF, Link KP. Studies on the hemorrhagic clover disease. V. Identification and synthesis of the hemorrhagic agent. *J Biol Chem.* 1941;138:513-27.
- Campbell HA, Link KP. Studies on the hemorrhagic clover disease. IV. The isolation and characterization of the hemorrhagic agent. *J Biol Chem.* 1941;138:21-33.
- Bingham JB, Meyer OO, Pohle FJ. Studies of the hemorrhagic agent 3,3'-methylene-bis(4-hydroxycoumarin); its effect on the prothrombin and coagulation time of the blood of dogs and humans. *Am J Med Sci.* 1941;202:563-78.
- Butt HR, Allen EV, Bollman JL. A preparation from spoiled sweet clover [3,3'-methylene-bis-(4-hydroxycoumarin)] which prolongs coagulation and prothrombin time of the blood: preliminary report of experimental and clinical studies. *Proc Staff Meet Mayo Clin.* 1941;16:388-95.
- Nichol ES, Page SW. Dicumarol therapy in acute coronary thrombosis: results in fifty attacks. *J Fla Med Assoc.* 1946;32:365-70.
- Wright IS. Experience with dicumarol (3,3'-methylene-bis-[4-hydroxycoumarin]) in the treatment of coronary thrombosis with myocardial infarction. *Am Heart J.* 1946;32:20-31.
- Ikawa M, Stahmann MA, Link KP. Studies on 4-hydroxycoumarins. V. The condensation of  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones with 4-hydroxycoumarin. *J Am Chem Soc.* 1944;66(6):902-6.
- Meyer OO. Historical data regarding the experiences with coumarin anticoagulants at the University of Wisconsin Medical School. *Circulation.* 1959;19:114-7.
- Wines M. New study supports idea that Stalin was poisoned. *New York Times*, 5 de març de 2003. p. 3. Consultable a: <https://www.nytimes.com/2003/03/05/world/new-study-supports-idea-stalin-was-poisoned.html>. Accés el 18 d'abril de 2023.
- Faria MA. Stalin's mysterious death. *Surg Neurol Int.* 2011;2:161.
- Warfarina. *Diccionari enciclopèdic de medicina (DEMCAT)*. Versió de treball. Consultable a: <https://www.demcat.cat/ca/diccionari-portal/183/search/warfarina?type=basic&condition=match>. Accés el 17 d'abril de 2023.