

Francisco López-Muñoz^{1,2}
Alan A. Baumeister³
Mike F. Hawkins³
Cecilio Álamo²

El papel de la serendipia en el descubrimiento de los efectos clínicos de los psicofármacos: más allá del mito

¹Facultad de Ciencias de la Salud
Universidad Camilo José Cela
Madrid, España
²Departamento de Farmacología
Universidad de Alcalá
Madrid, España

³Departamento de Psicología
Louisiana State University
Baton Rouge
Estados Unidos de América

La serendipia es la facultad de realizar un descubrimiento mediante una combinación de accidente y sagacidad. En el ámbito de la psicofarmacología, la serendipia jugó un papel fundamental en el descubrimiento de muchos agentes psicotrópicos, aunque existen marcadas controversias en este particular, posiblemente debido a divergencias semánticas en relación al significado de este término. Nosotros hemos aplicado una definición operativa de serendipia basada en el hallazgo de algo no esperado o no buscado intencionalmente, independientemente del proceso sistemático que condujo a la observación accidental. En el presente trabajo, se analizan algunos ejemplos representativos de descubrimientos en el campo de la psicofarmacología según diferentes patrones de intervención serendípica. De acuerdo con este criterio existirían cuatro patrones diferentes de imputabilidad serendípica: descubrimientos serendípicos puros (ácido valproico/valproato); descubrimientos serendípicos iniciales que conducen a descubrimientos no serendípicos (imipramina); descubrimientos no serendípicos asociados secundariamente a descubrimientos de carácter serendípico (barbitúricos); descubrimientos no serendípicos (haloperidol). Podemos concluir que los descubrimientos serendípicos puros en este campo no son muy frecuentes, siendo más habitual un patrón mixto, que parte de una observación inicial serendípica que conduce a un descubrimiento no serendípico de utilidad clínica. Este es el caso de la imipramina, las sales de litio, la clorpromazina o el meprobamato.

Palabras clave:
Serendipia, Descubrimientos, Psicofarmacología, Historia de la psiquiatría

Actas Esp Psiquiatr 2012;40(1):34-42

The role of serendipity in the discovery of the clinical effects of psychotropic drugs: beyond of the myth

The serendipity is the faculty for making a discovery through a combination of accident and sagacity. In psychopharmacology, the serendipity played a key role in the discovery of many psychotropic drugs, although there are marked disputes in this regard, possibly due to semantic differences in relation to the meaning of this term. We have implemented an operational definition of serendipity based on the discovery of something unexpected or not sought intentionally, irrespective of the systematic process leading to the accidental observation. The present paper analyses some representative examples of discoveries in the field of psychopharmacology according to different serendipitous intervention patterns. Following this approach there would be four different imputability patterns: pure serendipitous discoveries (valproic acid/valproate); serendipitous observation leading to a non-serendipitous discoveries (imipramine); non-serendipitous discoveries secondarily associated with serendipitous observation (barbiturates); non-serendipitous discoveries (haloperidol). We can conclude that pure serendipitous discoveries in this field are not very frequent, most common being a mixed pattern; an initial serendipitous observation which leads to a non-serendipitous discovery of clinical utility. This is the case of imipramine, lithium salts, chlorpromazine or meprobamate.

Key words:
Serendipity, Discoveries, Psychopharmacology, History of psychiatry

INTRODUCCIÓN

Los descubrimientos vinculados al azar o a la casualidad han constituido una constante permanente a lo largo de la historia de la ciencia, ámbito en el que se ha popularizado el uso del concepto "serendipia". Con este término se refieren tradicionalmente los analistas a aquellos descubrimientos o hallazgos de carácter afortunado e inesperado, eventos

Correspondencia:
Francisco López Muñoz
C/ Gasómetro, 11, portal 3, 2º A
28005 Madrid
Correo electrónico: francisco.lopez.munoz@gmail.com

fortuitos o coincidencias accidentales. En este sentido, el descubrimiento de la mayor parte de los agentes psicofarmacológicos que, durante la década de 1950, revolucionaron la asistencia psiquiátrica¹ tampoco ha escapado a esta conceptualización. Baste recordar el descubrimiento de la acción antimaníaca del litio en 1949, la introducción clínica de la clorpromazina en 1952 y del meprobamato en 1954, el descubrimiento de la imipramina en 1955 y del uso psiquiátrico de la iproniazida en 1957 o la introducción, por último, en 1960, del clordiazepóxido².

La mayor parte de estos descubrimientos han sido considerados, incluso por los propios investigadores involucrados en ellos, como consecuencia de la intervención del azar o de la serendipia. Sin embargo, el uso del concepto serendipia para caracterizar estos descubrimientos es, cuando menos, confuso y contradictorio. Así, Blackwell apunta que "... muchos descubrimientos importantes y la mayoría, si no todos, los relacionados con la psiquiatría biológica, surgieron de esta manera [gracias a la serendipia]" (p. 15)³ y más recientemente Klein insiste en que "todas estas grandes familias de agentes psicofarmacológicos se descubrieron de forma serendípica" (p. 1063)⁴. Por el contrario, para Jeste y colaboradores, "en ningún caso puede afirmarse que el descubrimiento de los tratamientos biológicos más relevantes

de la psiquiatría haya sido consecuencia de la serendipia" (p. 1173)⁵. Numerosos ejemplos específicos también pueden ilustrar esta contradictoria atribución de la serendipia. En relación con la clorpromazina, Pierre Deniker, uno de los responsables de su introducción clínica, destacaba que "este avance podría atribuirse con mayor precisión a la síntesis de nuevos compuestos que soportan la hipótesis de que es posible el tratamiento de los trastornos mentales desde una perspectiva estrictamente médica" (p. 155)⁶. Por el contrario, otro miembro del mismo equipo de investigación, Jean Thuillier, comentaba que el descubrimiento de la clorpromazina fue "por casualidad" (p. 543)⁷. Otro ejemplo podemos obtenerlo con las benzodiazepinas; mientras Cohen defiende que el descubrimiento de este grupo de agentes ansiolíticos "no fue resultado de la serendipia" (p. 140)⁸, Valenstein afirma que "la serendipia también jugó un destacado papel en el descubrimiento de los agentes benzodiazepínicos" (p. 54)⁹.

Precisamente estas diferencias de opinión acerca del papel de los descubrimientos fortuitos o azarosos radican básicamente en una ambigüedad semántica, como analizaremos a continuación. En el presente trabajo, trataremos de desglosar el papel real que desempeñó la serendipia en los hallazgos que configuraron el origen de la psicofarmacología moderna, de acuerdo con una definición operativa y categorial de serendipia que recientemente ha sido publicada por nuestro grupo¹⁰.

A PROPÓSITO DEL TÉRMINO "SERENDIPIA" Y SU CONCEPTUALIZACIÓN

Aproximación histórica

El término serendipia tiene su origen en la pluma del escritor e historiador inglés Horace Walpole, cuarto Conde de Oxford (Figura 1), y en la correspondencia con su amigo Sir Horace Mann, un diplomático británico destinado en Italia que había enviado a Walpole un retrato de una aristócrata italiana del siglo XVI, Bianca Capello (posteriormente convertida en Gran Duquesa de Toscana, tras contraer matrimonio con Francesco de Médici). En una carta fechada el 28 de enero de 1724, Walpole refiere a Mann que dado que el lienzo carecía de marco, quiso construirle uno con el escudo de armas de los Capello. En dicha epístola, Walpole relata como buscando el escudo de los Médici en un libro veneciano de heráldica, encontró casualmente el de los Capello: "... este descubrimiento es del tipo que yo llamo serendipia, una palabra muy expresiva que voy a intentar explicarle..., la comprenderá mejor con su origen que con definiciones. Leí en una ocasión un cuentecillo titulado 'Los tres príncipes de Serendip': en él sus altezas realizaban continuos descubrimientos en sus viajes, descubrimientos por accidente y sagacidad de cosas que en principio no buscaban: por ejemplo, uno de ellos descubría que una mula que recorría últimamente el mismo camino era ciega del ojo derecho porque la hierba estaba más raída por el lado izquierdo - ¿comprende ahora la serendipia?" (p. 407-8)¹¹.



Figura 1

Retrato de Horace Walpole (1717-1797), cuarto Conde de Oxford, realizado en 1754 por John Giles Eccardt (1720-1779) (National Portrait Gallery, Londres)

Así pues, Walpole extrajo la inspiración para su neologismo de un clásico cuento, posiblemente de origen persa, publicado inicialmente en Occidente por el autor italiano Cristoforo Armeno bajo el título *Peregrinaggio di tre giovani figliuoli del re di Serendippo* (1557). En ediciones y versiones posteriores, en varios idiomas, se transformó en *Los tres príncipes de Serendip*, perdiéndose o suplantándose algunas veces la autoría, o formando parte de colecciones literarias. En esta narración, tres príncipes (Figura 2) procedentes del mítico país de Serendip (denominación histórica de Ceilán, hoy Sri Lanka), realizan varias deducciones a partir de la información que consiguen, sin haberla buscado de manera deliberada, durante las peregrinaciones que llevan a cabo por orden de su padre y con objeto de conocer mundo, gracias a su capacidad de observación y a su sagacidad¹².

El término serendipia apareció impreso por primera vez en una publicación en 1875, cuando el químico y bibliófilo Edward Solly replicaba a una investigación anónima publicada unas semanas antes en la revista *Notes and Queries* acerca de la historia de Walpole y los "Príncipes de Serendip". En esta réplica, Solly escribió que "Horace Walpole utiliza la palabra *serendipity* para expresar un tipo particular de inteligencia natural" (p. 51)¹³. Finalmente, este término fue incorporado en la edición de 1909 del diccionario *The Century Dictionary and Cyclopedia*, bajo la acepción de "sagacidad accidental" para encontrar cosas interesantes y mezclando los conceptos de "feliz facultad personal" y "fortuna"¹³. A partir de este momento, el uso del término serendipia fue extendiéndose gradualmente, aunque muy circunscrito, en momentos iniciales, al campo de los eruditos literarios.

La incorporación del término "serendipia" al pensamiento científico se inició en la década de 1930^{13,14}, merced, en gran medida, a los trabajos del fisiólogo norteamericano Walter B. Cannon (véase Cannon¹⁵) y alcanzó su reconoci-



Figura 2

Detalle de la página de un manuscrito del siglo XVI de estilo Safavida, posiblemente de Shiraz, mostrando al rey Bahram Gur en el Salón de Sándalo. La leyenda de los Tres Príncipes parece estar inspirada en los hijos de Bahram Gur o Bahram V de Persia (421-438).

miento definitivo durante la década de 1950, con la publicación de un artículo en la revista *Scientific American*. En este artículo, el microbiólogo de origen italiano Salvador E. Luria, posteriormente galardonado con el Premio Nobel de Fisiología y Medicina (1969), recuperó este término para la ciencia al describir las circunstancias casuales que concurrieron en su exploración del denominado "Misterio T2" durante sus investigaciones en la Universidad de Indiana. Este "misterio" hace referencia a un virus bacteriofago (denominado T2) capaz de infectar una bacteria, replicarse en su interior y finalmente destruirla: "Nuestra historia presenta como episodio crítico una de esas coincidencias que muestran como un descubrimiento depende a menudo de la oportunidad azarosa, o más bien lo que ha sido llamado 'serendipity', la posibilidad de que la observación caiga en un ojo receptivo" (p. 92)¹⁶.

¿Qué debemos entender por serendipia y cual es su verdadero significado?

Con el paso del tiempo, la palabra "*serendipity*" adquirió múltiples significados en inglés, ninguno de los cuales coincide con exactitud con la definición original de Walpole. A título de ejemplo, el *Oxford English Dictionary Online* la define como "la facultad de realizar descubrimientos felices e inesperados por accidente". Asimismo, designa al "hecho o la circunstancia en el que acontece este descubrimiento". Por su parte, el *Webster's Third New International Dictionary of the English Language* la define como "un don para el hallazgo de cosas valiosas o agradables que no se estaban buscando"¹⁷. Finalmente, el *Random House Webster's Dictionary* dice que es "una aptitud para realizar descubrimientos por accidente"¹⁸. En España, el término "serendipia" no ha sido aún glosado por la Real Academia Española y el único diccionario donde consta, bajo la acepción "serendipidad", es el *Diccionario de Español Actual* de Manuel Seco, Olimpia Andrés y Gabino Ramos, para quienes significa "facultad de hacer un descubrimiento o un hallazgo afortunado de manera accidental"¹⁹. Todas las definiciones comentadas comparten una característica en común: el ingrediente de la casualidad o el accidente. Sin embargo, resulta irónico, si se toma de forma literal el uso que hizo Walpole de este neologismo, que ninguna de estas definiciones incluya de manera explícita el ingrediente necesario de la sagacidad, entendida como aquella capacidad cognitiva o de discernimiento mental necesaria para reconocer que una determinada observación posee un significado y una trascendencia importante. En este sentido, la historia de la ciencia está repleta de relatos acerca de personas que realizaron observaciones de gran trascendencia sin que constituyeran descubrimientos importantes, porque no lograron reconocer la importancia de lo que observaron. A título de ejemplo, podemos recabar las palabras de Alexander Fleming en su discurso Nobel, cuando destacó el papel de la "suerte, fortuna, hado o destino" en su trascendental descubrimiento: "...yo prefiero destacar la verdad, que [el descubrimiento de la penicilina] comenzó como una observación casual. Mi único mérito es que no descuidé la observación y abordé el problema con la visión de un bacteriólogo" (p. 83)²⁰.

Así pues, la sagacidad marca la diferencia entre el descubrimiento serendípico y la ausencia de descubrimiento en presencia de una información accidental relevante. Pero, por otro lado, aunque la sagacidad constituye un elemento imprescindible de la serendipia, su utilidad a la hora de discernir entre descubrimientos serendípicos y no serendípicos es muy limitada, en tanto que la sagacidad debe ser un componente básico e indispensable de la propia mentalidad científica. Sin embargo, existe una diferencia de base importante; en un descubrimiento no serendípico, la sagacidad precede y conduce a la observación, mientras que en un descubrimiento serendípico la manifestación de la sagacidad tiene lugar después de la inesperada observación. En cualquier caso, esta apreciación tampoco está exenta de problemas, pues los científicos tienden a explicar, *a posteriori*, sus descubrimientos como consecuencia de unas hipótesis de trabajo perfectamente planificadas, incluso cuando éstos acontecen de forma absolutamente imprevista.

Teniendo en consideración lo apuntado anteriormente, parece evidente que el primer componente de la serendipia, el "accidente", marque la diferencia entre un descubrimiento serendípico y no serendípico. El término "accidente", en este contexto, puede tener dos acepciones distintas; descubrimiento debido al azar o descubrimiento no previsto. Sin embargo, el azar es un concepto deletéreo, que conlleva la idea de que los fenómenos naturales están sometidos a una cierta aleatorización. Desde nuestro punto de vista, el concepto de accidente como la aparición de algo imprevisto se adecúa más al fenómeno de la serendipia. En este sentido, podríamos catalogar al descubrimiento serendípico como aquel descubrimiento de algo no buscado, independientemente del proceso sistemático que condujo a la observación accidental.

LA SERENDIPIA EN EL ORIGEN DE LA PSICOFARMACOLOGÍA: CRITERIOS Y PATRONES DE IMPUTACIÓN

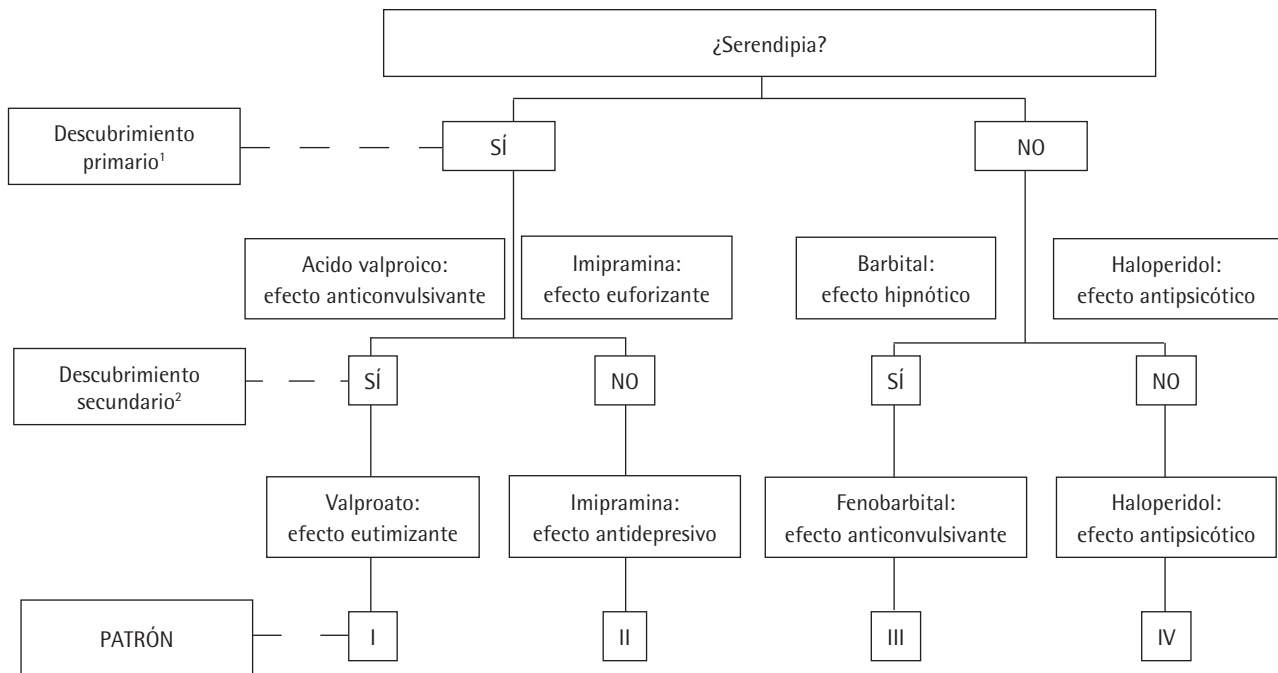
Las aparentes diferencias de opinión vertidas en la literatura científica sobre el papel del descubrimiento serendípico en el desarrollo de la psicofarmacología moderna, comentadas con anterioridad, pueden atribuirse al grado de importancia adjudicado por cada autor a la sagacidad y al accidente no previsto. De hecho, las afirmaciones acerca de que los descubrimientos más importantes de la psicofarmacología fueron fortuitos suelen implicar que la casualidad fue condición necesaria y suficiente en esos acontecimientos. Sin embargo, rara vez la casualidad, si fuera esto posible, sería una condición suficiente.

Para intentar aclarar estas controversias, recientemente hemos propuesto una estandarización de la acepción de serendipia en relación con los descubrimientos científicos¹⁰. Siguiendo esta definición operativa, centrada en el descubrimiento de algo no buscado intencionalmente y no esperado por el investigador, en el presente trabajo hemos clasificado los agentes psicofarmacológicos en cuatro grupos, de acuerdo a su patrón de imputación serendípica (Figura 3). Un primer

patrón correspondería a los descubrimientos serendípicos puros, de los que comentaremos el descubrimiento de los efectos anticonvulsivantes y eutimizantes del ácido valproico y del valproato, respectivamente. Otro ejemplo de este patrón lo constituye el descubrimiento de los efectos psicotrópicos de la dietilamida del ácido lisérgico (LSD). Un segundo patrón, variante del anterior, correspondería a aquellos descubrimientos serendípicos iniciales (en algunos casos realizados en animales de laboratorio) que conducen secundariamente a descubrimientos no serendípicos. En esta categoría comentaremos, a título de ejemplo, el descubrimiento del efecto antidepresivo de la imipramina, el primer agente antidepresivo tricíclico. También en este grupo se encuadrarían el descubrimiento del efecto letárgico en los cobayas de las sales de litio y su posterior efecto antimaniaco en humanos, el descubrimiento de las propiedades antipsicóticas de la clorpromazina y de la clozapina, el efecto euforizante y antidepresivo de los inhibidores de la monoamino-oxidasa (IMAOs), o las propiedades tranquilizantes experimentales del meprobamato y su posterior efecto ansiolítico en clínica. Para ampliar datos sobre el desarrollo histórico de estos fármacos se pueden consultar los trabajos de nuestro grupo²¹⁻³⁰. El tercer patrón que comentaremos corresponde a los descubrimientos no serendípicos asociados secundariamente a descubrimientos de carácter serendípico. El ejemplo más representativo de este grupo correspondería a los barbitúricos³¹ y a sus buscados efectos hipnóticos, que posibilitaron el descubrimiento serendípico posterior de sus efectos anticonvulsivantes y antiepilépticos. Finalmente, existiría un cuarto patrón de descubrimientos no serendípicos, acorde con nuestra definición operativa de hallazgo de algo no buscado. En este grupo podemos encuadrar el efecto ansiolítico del clordiazepóxido, el primer agente benzodiazepínico, o el efecto antipsicótico de la reserpina y del haloperidol. Este último nos servirá de ejemplo ilustrativo. Sobre el desarrollo histórico de estos fármacos también se pueden consultar los trabajos de nuestro grupo³²⁻³⁴. En este último patrón, los fármacos surgieron, al margen de la serendipia, de programas de investigación sistemáticos diseñados específicamente para desarrollar medicamentos eficaces en diferentes trastornos psiquiátricos.

Patrón I: el caso del ácido valproico y el valproato

Un claro ejemplo de serendipia pura lo constituye el descubrimiento de los efectos anticonvulsivantes del ácido valproico, sustancia sintetizada en 1881 por el químico norteamericano Beverly S. Burton como disolvente orgánico análogo del ácido valérico³⁵. A mediados del pasado siglo, el ácido valproico era un disolvente orgánico muy popular en la industria de los países occidentales y comenzó a utilizarse con frecuencia como diluyente en la industria farmacéutica³⁶. En 1963, Georg Carraz, investigador de Laboratoire Berthier (Grenoble), intentó evaluar la actividad anticonvulsivante experimental de una serie de compuestos de khellina³⁷ y, conforme a la práctica habitual de esa época, utilizó el ácido valproico como agente diluyente. Utilizando el modelo del pentilentetrazol³⁸, Carraz descubrió, casualmente, que todas las soluciones que contenían ácido valproico, cualquiera fuera la khellina evaluada, poseían actividad anticon-



¹Habitualmente, aunque no siempre, corresponden a descubrimientos en el animal de laboratorio.

²Descubrimientos relativos a eficacia clínica.

Figura 3

Esquema de los cuatro patrones de imputación serendípica en el descubrimiento de los agentes psicofarmacológicos, utilizando cuatro ejemplos ilustrativos.

vulsivante, y que la mencionada sustancia era la responsable del efecto³⁹.

Tras este descubrimiento, Carraz sintetizó la valpromida, un derivado del ácido valproico, que, en teoría, presentaría una mayor liposolubilidad y atravesaría la barrera hematoencefálica con mayor facilidad³⁸. Para su estudio en humanos, Carraz contactó con Sergio Borselli, psiquiatra formado con Pierre A. Lambert en el Hôpital Psychiatrique de Bassens (Rhône-Alpes), lo que permitió poner en marcha una serie de ensayos clínicos en pacientes con epilepsia^{40, 41}. En un primer momento, Borselli y Lambert observaron que la valpromida poseía un efecto sedante, sobre todo cuando se administraba con otros agentes antiepilépticos disponibles en aquel momento, como la fenobarbitona. Pero tras la administración de valpromida y valproato por separado, estos investigadores también observaron, serendípicamente, que los pacientes experimentaban, además de una mejoría de su cuadro neurológico, una estabilización del estado de ánimo⁴². Este último hallazgo fue descrito por Lambert del siguiente modo: "... los pacientes se sentían más ellos mismos; el embotamiento mental y la viscosidad que a veces era la norma habitual con los agentes más antiguos, era menor. Nosotros vimos la desaparición de la tendencia a la depresión, a veces incluso una leve euforia" (p. 47)⁴³. El valproato fue autorizado como antiepiléptico en 1967 (Francia) y como agente antimaníaco en 1993 (Estados Unidos).

Ambos ejemplos son ilustrativos de observaciones científicas no buscadas y de claras manifestaciones de serendipia pura.

Patrón II: el ejemplo de la imipramina

La historia de la introducción clínica del primer fármaco antidepresivo (de la familia de los agentes tricíclicos), la imipramina, se enmarca en un proceso de búsqueda de fármacos antipsicóticos^{27, 29}, tras el éxito terapéutico comunicado con la introducción clínica, en 1952, de la clorpromazina⁴⁴ y la reserpina, un alcaloide de la *Rauwolfia serpentina*⁴⁵. Estos avances hicieron intensificar la búsqueda de sustancias con propiedades similares por parte de las compañías farmacéuticas. De esta forma, la firma farmacéutica J.R. Geigy (Basilea) desempolvó algunas sustancias fenotiazínicas que había intentado desarrollar, sin éxito, como antihistamínicos e hipnóticos, con la esperanza de que pudieran tener alguna otra utilidad psiquiátrica⁴⁶. En este contexto, el psiquiatra Roland Kuhn, director médico adjunto en la Cantonal Psychiatric Clinic de Münsterlingen (en las inmediaciones del Lago Constanza), quien ya había estudiado las propiedades hipnóticas y neurolépticas de ciertos agentes fenotiazínicos de Geigy^{46, 47}, solicitó a la compañía suiza que le remitiera otra fenotiazina, con la esperanza de encontrar un potente agente antipsicótico para sus pacientes. A comienzos de

1956, Kuhn recibió un preparado denominado G-22355, una sustancia con la misma cadena lateral que la clorpromazina, que había sido sintetizada por Franz Häfliger y Walter Schindler, en 1948, a partir de la prometazina, reemplazando el puente sulfato de la fenotiazina por un puente etileno.

La amplia investigación clínica desarrollada durante 1956 por Kuhn puso pronto en evidencia que el agente G-22355 carecía de actividad neuroléptica apreciable. Incluso algunos pacientes, que previamente habían sido tratados con clorpromazina, empeoraron de su cuadro esquizofrénico, pasando a un estado de agitación clínicamente preocupante⁴⁸. Sin embargo, Kuhn observó que tres pacientes diagnosticados de psicosis depresiva mostraron una pronunciada mejoría de su estado general en tan solo algunas semanas. El efecto antidepresivo de esta sustancia, denominada posteriormente como imipramina, fue, pues, completamente inesperado y su descubrimiento totalmente accidental. En este sentido, la posibilidad de que esta sustancia pudiera tener efecto terapéutico antidepresivo fue planteada por Kuhn, por primera vez, en una comunicación escrita a Geigy, fechada el 4 de febrero de 1956⁴⁹. Posteriormente, otros 37 pacientes depresivos recibieron este fármaco, demostrándose así su especial eficacia en el tratamiento de los trastornos depresivos: "Los pacientes parecen, en general, más animados, sus voces, antes débiles y deprimidas, suenan ahora más alto; se muestran más comunicativos, las lamentaciones y sollozos han desaparecido. La depresión, que se había manifestado a través de la tristeza, la irritación y la sensación de insatisfacción, daba paso ahora a un sentimiento amistoso, alegre y accesible" (p. 1138)⁵⁰. Con los datos obtenidos del seguimiento clínico de estos 40 pacientes deprimidos, Kuhn presentó sus resultados en el II Congreso Internacional de Psiquiatría, celebrado en Zurich, en septiembre de 1957, ante una audiencia de apenas por 12 personas. Las actas de la conferencia fueron publicadas en la edición de agosto del *Swiss Medical Journal*⁵⁰. Sin embargo, al año siguiente, Kuhn volvió a publicar sus datos (con una mayor muestra de pacientes) en el *American Journal of Psychiatry*⁵¹, consiguiendo, de esta forma, dar difusión internacional a su descubrimiento.

Kuhn tuvo la sagacidad de reconocer un fármaco antidepresivo cuando se buscaba un antipsicótico. El propio Kuhn comentó al respecto: "La casualidad se supone que tuvo algo que ver con el descubrimiento de la imipramina. La casualidad, sin embargo, no fue decisiva... A esto debe agregarse una parte de hazaña intelectual en relación con la capacidad de 'inventar' algo completamente nuevo, algo desconocido hasta ese momento, a saber, una enfermedad nueva... Goethe, en pocas palabras, describió este asunto: «El descubrimiento necesita suerte, inventiva e intelecto: ninguno puede prescindir del otro»" (p. 216-7)⁵².

El descubrimiento de las propiedades antidepresivas de la imipramina constituye una muestra representativa de como un hallazgo serendípico, la observación de que en los pacientes esquizofrénicos tratados con este fármaco buscando un efecto antipsicótico, conduce a un descubrimiento planificado y no serendípico, como fue el efecto antidepresivo. Posiblemente, este patrón, en el que se mezclan hallazgos serendípicos con otros no serendípicos, fue el más habitual durante las primeras etapas de la moderna psicofarmacología. Pero

precisamente, esta doble cualidad ha supuesto un importante motivo de controversia a la hora de atribuir el carácter serendípico a los descubrimientos psicofarmacológicos.

Patrón III: los barbitúricos

La síntesis de los barbitúricos, compuestos uréicos de cadena cerrada cuyo núcleo central es la malonilurea, tuvo lugar 1864 por parte del químico alemán Adolf von Baeyer (Premio Nobel de Química en 1905)⁵³, siendo el ácido dietil-barbitúrico (conocido también como barbital, malonal y gardenal) el primer agente comercializado de esta familia (véase López-Muñoz et al.³¹). Sintetizado en 1881 por M. Conrad y M. Guthzeit, al tratar la sal argéntica del ácido barbitúrico con el ioduro de etilo, fue introducido en clínica como hipnótico en 1904, gracias a los trabajos de Josef F. von Mering y Emil Fischer (Premio Nobel de Química en 1902). Von Mering, profesor de Farmacología de la Universidad de Halle, había observado que algunos de los compuestos de síntesis obtenidos durante las dos últimas décadas del siglo XIX y comercializados como hipnóticos, como el sulfonal, contenían en su estructura molecular un átomo de carbono con dos grupos etilo. Así, se propuso analizar las propiedades del ácido 5,5-dietil-barbitúrico, para lo que recurrió a Fischer, catedrático de Química de la Universidad de Berlín y buen conocedor de la química de la malonilurea, pues había sido, durante 8 años, asistente de von Baeyer en Munich. Estos investigadores ensayaron el nuevo producto resintetizado, constatando, en el perro, que su potencia hipnótica era mucho mayor que la dietil-acetilurea de von Mering⁵⁴. Este nuevo fármaco hipnótico fue patentado por Fischer en enero de 1903, y dos meses después se publicaron, en forma de comunicación breve, los primeros datos científicos del barbitúrico⁵⁵.

Los primeros análogos del barbital, unos 18, fueron sintetizados y ensayados por el grupo formado por von Mering y Fischer. Uno de ellos, y tal vez de los más utilizados posteriormente, fue el fenobarbital, sintetizado por el químico de la compañía F. Bayer and Co., Heinrich Hörlein en 1911, al sustituir uno de los grupos etilo por un radical fenilo. El fenobarbital fue empleado en terapéutica como hipnótico por primera vez en 1912 por Loewe, Juliusburger e Impens, y ese mismo año fue comercializado por Bayer, con el nombre de Luminal®. El fenobarbital, un fármaco con una acción farmacológica más prolongada que su predecesor, se convirtió muy pronto en "el rey de los barbitúricos", tanto en el ámbito de la asistencia hospitalaria como a nivel ambulatorio⁵⁶, y abrió las puertas a otra importante indicación terapéutica de los barbitúricos, como fue la epilepsia.

Este descubrimiento tuvo lugar en 1912, el mismo año de su comercialización, gracias a la perspicacia de Alfred Hauptmann, un residente de psiquiatría en Freiburg, responsable de la asistencia médica de una serie de pacientes epilépticos internados. Ante la imposibilidad de poder dormir adecuadamente por las continuas crisis convulsivas de sus pacientes, Hauptmann decidió administrarles algunos de los nuevos hipnóticos introducidos en el mercado, entre ellos el

fenobarbital. Sorprendentemente, Hauptmann observó que la incidencia de las crisis, en pacientes tratados con dosis bajas de fenobarbital, se redujo ostensiblemente, no sólo durante la noche, sino también durante el día⁵⁷. Entre las conclusiones aportadas por Hauptmann cabe destacar que el fenobarbital no ocasionaba sólo una mera reducción del número de crisis, sino que la intensidad de las mismas también era menor, lo que permitió a muchos pacientes ser desinstitucionalizados, e incluso volver a sus actividades laborales. Sin embargo, la difusión internacional del fenobarbital como agente antiepiléptico se demoró ostensiblemente, debido, en primer lugar, a la escasa repercusión, fuera de sus fronteras, de la revista alemana en la que Hauptmann publicó su experiencia (*Münchener Medizinische Wochenschrift*), y en segundo lugar, al advenimiento de la I Guerra Mundial.

El descubrimiento de las propiedades anticonvulsivantes de los barbitúricos representa un claro ejemplo de serendipia secundaria a un descubrimiento no serendípico, pues los barbitúricos fueron desarrollados específicamente como agentes hipnóticos, pero el hallazgo de su eficacia anticonvulsivante fue absolutamente casual en el marco de su uso como agentes hipnóticos en pacientes epilépticos.

Patrón IV: a propósito del haloperidol

El descubrimiento del haloperidol también tuvo lugar bajo la estela del éxito terapéutico de la clorpromazina³⁴. A mediados de la década de 1950 estaba en vigor la hipótesis que relacionaba las manifestaciones clínicas de la esquizofrenia paranoide con el consumo abusivo de anfetaminas (alucinaciones, ideas delirantes, estereotipias motoras, etc.), fenómeno que era habitual observar en los ciclistas profesionales, que consumían anfetaminas para mejorar su rendimiento deportivo. Con esta base, Paul A. Janssen (Janssen Pharmaceutica, Beerse) puso en marcha un ambicioso programa de investigación basado en la hipótesis de que los agentes capaces de antagonizar los efectos de la anfetamina poseían propiedades antipsicóticas. De esta forma, se estudiaron las propiedades antagonistas de la anfetamina por parte de una serie de compuestos butirofenónicos sintetizados previamente por esta compañía belga, confirmándose las mismas por primera vez⁵⁸. Estos hechos motivaron a Janssen a sintetizar numerosos derivados de esta familia, con objeto de encontrar un agente de mayor potencia y especificidad neuroléptica. Entre 438 derivados sintetizados, el 11 de febrero de 1958 vio la luz la 45ª butirofenona de la serie y el más potente de los tranquilizantes descubiertos hasta la actualidad (codificado como R-1625 el 15 de febrero de 1958), un derivado de la 4-fluorobutirofenona, sintetizado por Bert Hermans, y al que se dio el nombre genérico de haloperidol por los dos sustituyentes halogenados incorporados a la molécula⁵⁹. Esta sustancia estaba dotada de una gran potencia antagonista de la anfetamina (sólo 0,02 mg/Kg de haloperidol disminuía la agitación inducida por una dosis estándar de anfetamina en la rata) y exhibía una actividad antipsicótica más de 50 veces superior a la de la clorpromazina⁶⁰.

Rápidamente, Jean Bobon y colaboradores, de la Clínica Psiquiátrica de la Universidad de Lieja, ensayaron la eficacia

del haloperidol en pacientes psicóticos a dosis entre 50 y 100 veces inferiores a las que se venían utilizando con clorpromazina, confirmando que la butirofenona ocasionaba una rápida (5-15 min) y prolongada (3-5 h) disminución de la agitación psicomotora en 18 pacientes diagnosticados de varios trastornos psiquiátricos de tipo psicótico⁶¹.

En el descubrimiento del haloperidol y la constatación de su efecto antipsicótico no intervino la serendipia, en tanto que su desarrollo fue consecuencia de una hipótesis de trabajo para conseguir precisamente un fármaco eficaz en el tratamiento de la esquizofrenia. Además, estos ensayos permitieron, en primer lugar, el diseño de nuevos modelos experimentales de predicción del efecto antipsicótico (antagonismo de las estereotipias inducidas por sustancias anfetamínicas), lo que hizo avanzar considerablemente la metodología de la investigación básica de agentes psicotrópicos, y, en segundo lugar, posibilitaron la puesta en marcha de un programa de investigación básica sistemática que fue abriendo sucesivas puertas en el ámbito de la psiquiatría biológica y de la neurología³⁴. De hecho, es achacable al haloperidol un destacado papel en el origen de la hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia, gracias, entre otros, a los trabajos de Arvid Carlsson (Universidad de Göteborg), pues se evidenció que los niveles cerebrales de dopamina, en el animal de experimentación, variaban al administrar haloperidol (al igual que clorpromazina)⁶². Posteriormente, Solomon H. Snyder, de la John Hopkins University, pudo confirmar que los antipsicóticos, como el haloperidol, eran capaces de bloquear los receptores dopaminérgicos⁶³. Todos estos avances se fundamentaron en hipótesis racionales de trabajo, que sucesivamente condujeron a nuevas teorías empíricas, lo que convierte al entorno del haloperidol en un ejemplo de racionalidad en los descubrimientos farmacológicos, donde el papel de la serendipia es prácticamente nulo.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Como hemos resaltado, la participación de la serendipia en el proceso de descubrimiento de los fármacos, ampliamente mencionada en el caso específico de la moderna psicofarmacología, es un hecho sumamente controvertido, en función de los autores que han abordado este tema. Posiblemente, estas diferencias de opinión se deban a la ambigüedad semántica del término "serendipia", que ha venido siendo utilizado en base a una gran variedad de significados¹³. Por este motivo, nosotros, en línea con la propuesta original de la acepción, defendemos que este término hace referencia al descubrimiento de algo no esperado o no buscado intencionalmente¹⁰, es decir a aquel hallazgo que concurre sin que el observador tuviese la esperanza de encontrarlo. De hecho, durante los últimos años, el significado del término serendipia ha girado hacia la interpretación original de Walpole, englobando los casos de descubrimientos científicos que suceden "por casualidad" y que se encuentran sin buscarlos, pero incorporando también el hecho de que no habrían tenido lugar de no ser por una visión sagaz del investigador, atenta a lo inesperado y nada indulgente con lo aparentemente inexplicable. Como muy acertadamente

expuso Louis Pasteur hace más de un siglo, "en el reino de la observación científica, la suerte está reservada sólo para aquellos que están preparados para aprovecharla" (cit. Hofmann, p. 1)⁶⁴. Prueba de esta nueva orientación es la edición en castellano del libro de Royston M. Roberts, *Serendipity. Accidental discoveries in Science* (1989), en la que se traduce el término "serendipity" como aquella condición del descubrimiento que se realiza gracias a una combinación de accidente y sagacidad⁶⁵. Por tanto, no pueden considerarse sinónimos las acepciones "descubrimiento fortuito" y "serendipia", pues este último término, además de a la casualidad, hace referencia adicional a la sagacidad del investigador.

En el ámbito de la psicofarmacología, parece evidente que la serendipia, en mayor o menor medida, jugó un papel fundamental en el descubrimiento de los agentes psicotrópicos durante la década de 1950, aunque no hay que olvidar, por supuesto, la dinámica de búsqueda sistemática y racional de resultados, fenómeno inherente a la propia investigación científica y que se fue consolidado en décadas sucesivas. En este sentido, algunos autores han reivindicado el papel de la serendipia en el proceso de investigación científica en la actualidad, como Donald Klein en su reciente artículo *The Loss of Serendipity in Psychopharmacology*⁴.

Sin embargo, en los primeros momentos de la moderna era psicofarmacológica, los descubrimientos serendípicos puros, en contra de lo que se ha venido postulando, son más bien escasos. La mayoría de ellos presentan un carácter mixto, en el que se mezclan hallazgos serendípicos y no serendípicos, y generalmente siguen un patrón consistente que parte de una observación inicial serendípica, tal como sucedió en nuestro ejemplo de la imipramina. Estos hechos pueden favorecer la existencia de las anteriormente mencionadas contradicciones entre autores, algunos de los cuales los interpretan únicamente desde la perspectiva del azar, pues estiman que los resultados de los ensayos clínicos son un mero *continuum* de los hallazgos serendípicos iniciales y todo debería ser considerado como un descubrimiento único o no como eventos separados. En cualquier caso, y excluyendo los ejemplos integrados en el patrón de tipo IV, siempre nos encontraríamos frente a un cóctel de azar e ingenio, de accidente y de perspicacia científica.

BIBLIOGRAFÍA

- López-Muñoz F, Alamo C, Cuenca E. La "Década de Oro" de la Psicofarmacología (1950-1960): Trascendencia histórica de la introducción clínica de los psicofármacos clásicos. *Psiquiatria.COM* (revista electrónica) 2000; 4 (3). Disponible en URL: <http://www.psiquiatria.com/psiquiatria/revista/47/1800/?++interactivo>.
- López-Muñoz F, Alamo C, eds. *Historia de la Psicofarmacología*. Madrid: Editorial Médica Panamericana, S.A., 2007.
- Blackwell B. The process of discovery. In: Ayd FJ, Blackwell B, eds. *Discoveries in Biological Psychiatry*. Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1970; p. 11-29.
- Klein DF. The loss of serendipity in psychopharmacology. *J Am Med Assoc*. 2008;299:1063-5.
- Jeste DV, Gillin JC, Wyatt RJ. Serendipity in biological psychiatry - A myth? *Arch Gen Psychiatry*. 1979;36:1173-8.
- Deniker P. Introduction of neuroleptic chemotherapy into psychiatry. In: Ayd FJ, Blackwell B, eds. *Discoveries in Biological Psychiatry*. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1970; p. 155-64.
- Healy D. *The Psychopharmacologists III*. London: Arnold, 2000.
- Cohen IM. The benzodiazepines. In: Ayd FJ, Blackwell B, eds. *Discoveries in Biological Psychiatry*. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1970; p. 130-41.
- Valenstein ES. *Blaming the Brain*. New York: The Free Press, 1998.
- Baumeister AA, Hawkins MF, López-Muñoz F. Toward standardized usage of the word serendipity in the historiography of psychopharmacology. *J Hist Neurosci*. 2010;19:254-71.
- Lewis WS. *Horace Walpole's Correspondence*. Vol. 20. London: Oxford University Press, 1960.
- Remer TG. *Serendipity and the Three Princes*. Norman: University of Oklahoma Press, 1965.
- Merton RK, Barber E. *The Travels and Adventures of Serendipity*. Princeton: Princeton University Press, 2004.
- Finger S. *Minds Behind the Brain. A History of the Pioneers and Their Discoveries*. New York: Oxford University Press, 2000.
- Cannon WB. The role of chance in discovery. *Scientific Monthly*. 1940;51:204-9.
- Luria SE. The T2 mystery. *Sci Am*. 1955;192:92-9.
- Webster's Third New International Dictionary of the English Language, unabridged. Springfield: Merriam-Webster, Inc., 2002.
- Random House Webster's Dictionary. Complete version, 2nd edition. New York: Random House, 2001.
- Seco M, Andrés O, Ramos G. *Diccionario de Español Actual*, 2ª Ed. Madrid: Santillana, 2006.
- Fleming A. Penicillin, Nobel Lecture, 11 Dec 1945. In: *Nobel Lectures: Physiology or Medicine 1942-1962*. Amsterdam: Elsevier Publishing Company, 1964; p. 83-93.
- López-Muñoz F, Alamo C, Cuenca E. Cincuenta años de Psicofarmacología: John Cade y las sales de litio. *Psiquiatr Biol*. 1999;6:229-30.
- López-Muñoz F, Alamo C, Cuenca E. Aspectos históricos del descubrimiento y de la introducción clínica de la clorpromazina: medio siglo de psicofarmacología. *Frenia Rev Hist Psiquiatr*. 2002;2:77-107.
- López-Muñoz F, Alamo C, Rubio G, Cuenca E. Half a century since the clinical introduction of chlorpromazine and the birth of modern psychopharmacology. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*. 2004;28:205-8.
- López-Muñoz F, Alamo C, Cuenca E, Shen WW, Clervoy P, Rubio G. History of the discovery and clinical introduction of chlorpromazine. *Ann Clin Psychiatry*. 2005;17:113-35.
- López-Muñoz F, Ramchandani D, Alamo C, Cuenca E. Aproximación histórica al descubrimiento del meprobamato y su introducción en psiquiatría: medio siglo de terapéutica ansiolítica. *Arch Psiquiatr*. 2005;68:103-22.
- López-Muñoz F, Alamo C, Juckel G, Assion HJ. Half a century of antidepressant drugs. On the clinical introduction of monoamine oxidase inhibitors, tricyclics and tetracyclics. Part I: Monoamine oxidase inhibitors. *J Clin Psychopharmacol*. 2007;27:555-9.
- López-Muñoz F, Assion HJ, Alamo C, García-García P, Fangmann P. La introducción clínica de la iproniazida y la imipramina: medio siglo de terapéutica antidepressiva. *An Psiquiatr*. 2008;24:56-70.
- Ramchandani D, López-Muñoz F, Alamo C. Meprobamate: Tranquilizer or anxiolytic? A historical perspective. *Psychiatr Quart*. 2006;77:43-53.
- Fangmann P, Assion HJ, Juckel G, Alamo C, López-Muñoz F. Half a century of antidepressant drugs. On the clinical introduction of monoamine oxidase inhibitors, tricyclics and tetracyclics. Part II: Tricyclics and tetracyclics. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28:1-4.

30. López-Muñoz F, Alamo C. Monoaminergic neurotransmission: The history of the discovery of antidepressants from 1950s until today. *Curr Pharm Des.* 2009;15:1563-86.
31. López-Muñoz F, Ucha-Udabe R, Alamo C. The history of barbiturates a century after their clinical introduction. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2005;1:329-43.
32. Bhatara VS, López-Muñoz F, Alamo C. El papel de la medicina herbal ayurvédica en el descubrimiento de las propiedades neurolépticas de la reserpina: a propósito de la Rauwolfia serpentina y los orígenes de la era antipsicótica. *An Psiquiatr.* 2004;20:274-81.
33. López-Muñoz F, Bhatara VS, Alamo C, Cuenca E. Aproximación histórica al descubrimiento de la reserpina y su introducción en la clínica psiquiátrica. *Actas Esp Psiquiatr.* 2004;32:387-95.
34. López-Muñoz F, Alamo C. The consolidation of neuroleptic therapy: Janssen, the discovery of haloperidol and its introduction into clinical practice. *Brain Res Bull.* 2009;79:130-41.
35. Burton BS. On the propyl derivatives and decomposition products of ethylacetate. *Am Chem J.* 1882;3:385-95.
36. Harris M, Chandran S, Chakraborty N, Healy D. Mood stabilizers: the archeology of the concept. *Bipolar Dis.* 2003;5:446-52.
37. Penry JK, Dean JC. The scope of and use of valproate in epilepsy. *J Clin Psychiatr.* 1989;50 (Suppl. 3):17-22.
38. Henry TR. The history of valproate in clinical neuroscience. *Psychopharmacol Bull.* 2003;37(Suppl. 2):5-16.
39. Carraz G, Darbon M, Lebreton S, Beriel H. Propriétés pharmacodynamiques de l'acide n-dipropylacétique et de ses dérivés. *Thérapie.* 1964;19:469-75.
40. Carraz G, Lebreton S, Boitard M, Borselli S, Bonnin J. A propos de deux nouveaux anti-épileptiques de la série n-dipropylacétique. *Encephale.* 1965;54:458-65.
41. Lambert PA, Borselli S, Marcou G, Bouchardy M, Carraz G. Propriétés neuro-psychotropes du Depamide: action psychique chez les épileptiques et les maladies présentant des troubles caractériels. *Compte Rendus du Congrès des Psychiatristes et des Neurologistes de Langue Française.* Paris: Masson, 1966; p. 1034-9.
42. Lambert PA, Cavaz G, Borselli S, Carrel S. Action neuropsychotrope d'un nouvel anti-épileptique: le Dépamide. *Ann Méd Psychol.* 1966b;1:707-10.
43. Comité Linné de Recherches Thérapeutiques en Psychiatrie. The birth of psychopharmacology: explorations in a new world – 1952-1968. In: Healy D, dir. *The Psychopharmacologists*, Vol. 3. London: Arnold, 2000; p. 1-54.
44. Delay J, Deniker P, Harl JM. Utilisation en thérapeutique d'une phénothiazine d'action centrale sélective (4560 RP). *Ann Méd Psychol.* 1952;110:112-7.
45. Kline NS. Use of rauwolfia serpentina in neuropsychiatric conditions. *Ann NY Acad Sci.* 1954;59:107-32.
46. Kuhn R. Geschichte der medikamentösen Depressionsbehandlung. In: Linde OK, ed. *Pharmakopsychiatrie im Wandel der Zeit.* Klingenmünster: Tilia-Verlag, 1988; p. 10-27.
47. Schindler W, Häfliger F. Derivate des Iminodibenzyl. *Helv Chim Acta.* 1954;37:427.
48. Tansey T. Las instituciones públicas y privadas y el avance de la psicofarmacología. En: López-Muñoz F, Alamo C, eds. *Historia de la Psicofarmacología.* Madrid: Editorial Médica Panamericana, S.A., 2007; p. 1165-86.
49. Ban TA. Psicofarmacología: El nacimiento de una nueva disciplina. En: López-Muñoz F, Alamo C, eds. *Historia de la Psicofarmacología.* Madrid: Editorial Médica Panamericana, S.A., 2007; p. 577-97.
50. Kuhn R. Über die behandlung depressiver zustände mit ainem iminodibenzyl derivat (G22355). *Schweiz Med Wochenschr.* 1957;87:1135-40.
51. Kuhn R. The treatment of depressive states with G 22355 (imipramine hydrochloride). *Am J Psychiatry.* 1958;115:459-64.
52. Kuhn R. The imipramine story. En: Ayd FJ, Blackwell B, eds. *Discoveries in Biological Psychiatry.* Philadelphia: JB Lippincott Company, 1970; p. 205-17.
53. Carter MK. The history of barbituric acid. *J Chem Educat.* 1951;28:525-8.
54. Sneader W. *Drug discovery: the evolution of modern medicines.* Chichester: John Wiley & Sons, 1985.
55. Fischer E, von Mering J. Über ein neue Klasse von Schlafmitteln. *Therapie Gegenwart.* 1903;44:97-101.
56. Shorter E. *A history of psychiatry. From the era of the asylum to the age of Prozac.* New York: John Wiley & Son Inc., 1997.
57. Hauptmann A. Luminal bei Epilepsie. *Münch Med Wochenschr.* 1912;59:1907-9.
58. Janssen PAJ. From haloperidol to risperidone. In: Healy D, interviewer. *The psychopharmacologists II.* London: Arnold, 1999; p. 39-70.
59. Janssen PAJ, Van de Westeringh C, Jageneau AHM, Demoen PJA, Hermans BKF, Van Daele GHP, et al. Chemistry and pharmacology of compounds related to 4-(4-hydroxy-4-phenyl-piperidino)-butyrophenone. Part I. Synthesis and screening data in mice. *J Med Pharm Chem.* 1959;1:281-97.
60. Janssen PAJ. Function and dysfunction of the basal ganglia. En: Ban TA, Healy D, Shorter E, eds. *The rise of Psychopharmacology and the story of CINP.* Budapest: Animula Publishing House, 1998; p. 63-8.
61. Divry P, Bobon J, Collard J. Le R1625: Nouvelle thérapeutique symptomatique de l'agitation psychomotrice. *Acta Neurol Psychiatr Belg.* 1958;58:878-88.
62. Carlsson A, Lindqvist M. Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacol Toxicol.* 1963;20:140-4.
63. Snyder SH. The dopamine hypothesis of schizophrenia: focus on dopamine receptor. *Am J Psychiatr.* 1976;133:197-202.
64. Hofmann A. *LSD My Problem Child. Reflections on Sacred Drugs, Mysticism, and Science,* New York: McGraw Hill, 1980.
65. Roberts RM. *Serendipia. Descubrimientos accidentales en la ciencia.* Madrid: Alianza Editorial, 1992.