

El poder de la serendipia en los albores de la psicofarmacología*

*Francisco López-Muñoz***

Universidad Camilo José Cela, Madrid

Universidad de Alcalá, Madrid

Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (i+12), Madrid

Cecilio Álamo

Universidad de Alcalá, Madrid

Resumen

El papel jugado por la serendipia en el origen de la moderna psicofarmacología ha sido motivo de controversia en la literatura científica. En su acepción original, la serendipia hace referencia a descubrimientos que se realizan gracias a una combinación de accidente y sagacidad. Nuestro grupo ha desarrollado 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 este trabajo, analizamos, desde esta vertiente, algunos de los ejemplos más representativos de descubrimientos en el campo de la psicofarmacología: el LSD, las sales de litio, los barbitúricos y la reserpina. En conclusión, los descubrimientos serendípicos puros en el ámbito de la psicofarmacología son escasos. La mayoría de ellos presentan un carácter mixto, siguiendo un patrón consistente que parte de una observación inicial serendípica que conduce a un descubrimiento no serendípico de utilidad clínica.

Palabras clave: Serendipia, Psicofarmacología, Historia de la Neurociencias.

Abstract

The role played by serendipity in the origin of modern psychopharmacology has been of great controversy in the scientific literature. In its original meaning, serendipity refers to discoveries

* El presente artículo es una versión revisada y actualizada de una de las ponencias plenarias del XXVII Symposium de la Sociedad Española de Historia de la Psicología (SEHP), celebrado en Madrid, el 8-10 de mayo de 2014.

** Correspondencia: Dr. Francisco López-Muñoz, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Camilo José Cela, C/ Castillo de Alarcón, 49, Urb. Villafranca del Castillo, 28692 Villanueva de la Cañada, Madrid, Spain. E-mail: <flopez@ucjc.edu>; <francisco.lopez.munoz@gmail.com>. Tel: +34 91 815 3131; Fax: +34 91 860 9343.

which are made through a combination of accident and sagacity. Our group has implemented an operational definition of serendipity based in a finding of something unexpected or not sought intentionally, regardless of the systematic process leading to the accidental observation. In this paper, we have analyzed some of the most representative examples of discoveries in the field of psychopharmacology: LSD, lithium salts, barbiturates and reserpine. In conclusion, pure serendipitous discoveries in the psychopharmacology area are rather scarce. Most of them presented a mixed character, and generally follow a consistent pattern: serendipitous observation leading to non-serendipitous discovery of clinical utility.

Keywords: Serendipity, Psychopharmacology, History of Neurosciences.

David Healy: «¿Cómo comenzó todo?»

Jean Thuillier: «Por casualidad.»

(Healy, 2000, p. 543)

INTRODUCCIÓN

El concepto de serendipia, en el ámbito específico de la ciencia, se ha venido asociando tradicionalmente con aquellos descubrimientos o hallazgos de carácter afortunado e inesperado, eventos fortuitos o encuentros accidentales («accidente feliz», «sorpresa agradable», etc.), aunque su significado también se ha asimilado al concepto mismo de casualidad, azar o coincidencia. Es indudable que, bajo este prisma, la serendipia constituye un factor clave en el proceso creativo en los ámbitos de las artes y las humanidades (Cobbledick, 1996; Delgadillo y Lynch, 1999). Sin embargo, también puede ser considerada como una parte integral del desarrollo de las ciencias sociales y, por supuesto, de las ciencias biomédicas y sus disciplinas vinculadas a las Neurociencias.

Muchos han sido los descubrimientos científicos catalogados bajo esta pátina, incluyendo los de tipo farmacológico. Kubinyi (1999) ha analizado, someramente, los descubrimientos de diferentes agentes farmacológicos en los que de algún modo intervino la serendipia. En este sentido, el descubrimiento de la mayor parte de los agentes psicofarmacológicos que revolucionaron la asistencia de los trastornos mentales durante la década de 1950¹ tampoco ha escapado a esta conceptualización. Baste recordar, en este sentido, 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, del clordiazepóxido en 1960². Sin embargo,

1. A este periodo lo hemos denominado «Revolución de la Psicofarmacología»; véase López-Muñoz et al. (2000).
2. Para más detalle puede consultarse López-Muñoz y Álamo (2007) y López-Muñoz et al. (2014).

a pesar de que los propios investigadores responsables de estos descubrimientos han relatado que la intervención del azar fue un hecho clave en sus hallazgos, el papel de la serendipia en estos albores de la psicofarmacología está aún muy lejos de dilucidarse.

Posiblemente, las diferencias de opinión acerca del papel de los descubrimientos fortuitos o azarosos en el ámbito de la ciencia radican en la ambigüedad semántica del término «serendipia», cuyo origen hay que buscarlo en la correspondencia mantenida entre el escritor, político e historiador inglés Horace Walpole, cuarto Conde de Oxford, y el diplomático británico Sir Horace Mann. En una epístola de esta fluida correspondencia, en la que se hace referencia al clásico cuento de origen persa *Los tres príncipes de Serendip*, se recogen los dos componentes que deberían integrar el concepto de serendipia: «accidente y sagacidad»³. Por tanto, es la sagacidad la que marca la diferencia entre el descubrimiento serendípico y la ausencia de descubrimiento en presencia de una información accidental relevante. Pero cabe preguntarse, ¿no es la sagacidad un componente básico e indispensable de la propia mentalidad científica?. Si la respuesta es afirmativa, este elemento debe estar presente tanto si los fenómenos observados en el descubrimiento científico estaban previstos o no. Sin embargo, nosotros hemos postulado que existe una diferencia estructural en este planteamiento; la sagacidad siempre precede y conduce a la observación en los descubrimientos no serendípicos, pero en los descubrimientos serendípicos, la sagacidad se manifiesta después de la observación inesperada. Pero incluso esta apreciación arrastra problemas interpretativos, pues los científicos, una vez que ha acontecido su descubrimiento, tienden a explicarlos como consecuencia de unas hipótesis de trabajo perfectamente planificadas, incluso cuando estos tienen lugar de una forma absolutamente azarosa.

Así pues, podemos concluir, desde el punto de vista conceptual, que el descubrimiento serendípico es aquel descubrimiento de algo no buscado, independientemente del proceso sistemático que condujo a la observación accidental. Nuestro grupo ha establecido una definición operativa de serendipia, basada en cuatro patrones diferentes de imputabilidad⁴, que nos permite reflexionar sobre el papel real que desempeñó la serendipia en los hallazgos que configuraron el origen de la psicofarmacología moderna.

LA SERENDIPIA EN EL PROCESO DE DESCUBRIMIENTO DE LOS PSICOFÁRMACOS

Como hemos comentado previamente, las opiniones vertidas en la literatura científica sobre el papel del descubrimiento serendípico en el desarrollo de la

3. Para conocer detalladamente el origen y la evolución de este concepto y su introducción en el ámbito de la ciencia, véase López-Muñoz et al. (2012).
4. Véase Baumeister et al. (2010), López-Muñoz et al. (2012).

moderna psicofarmacología son contradictorias, debido posiblemente al grado de importancia que se le adjudique a los dos elementos que integran el concepto de serendipia; la sagacidad y el accidente no previsto. De hecho, en nuestros trabajos previos hemos rebatido una opinión generalizada en este campo que atribuía exclusivamente al azar los descubrimientos más importantes de los albores de la psicofarmacología.

Para ello, hemos establecido una definición operativa de serendipia, en relación a los descubrimientos científicos, basada en cuatro patrones diferentes de imputabilidad. Entre los descubrimientos englobados en el denominado patrón I (descubrimientos serendípicos puros), destaca el descubrimiento de los efectos psicotrópicos de la dietilamida del ácido lisérgico (LSD), que comentaremos con más detalle posteriormente, o el descubrimiento de los efectos anticonvulsivantes y eutimizantes del ácido valproico y del valproato, respectivamente. Un segundo patrón, variante del anterior, patrón II (descubrimientos serendípicos iniciales, en algunos casos realizados en animales de laboratorio, que conducen secundariamente a descubrimientos no serendípicos), incluye la mayor parte de los hallazgos acaecidos durante la década de 1950, de los que resaltaremos, como más representativo, el efecto letárgico en los cobayas de las sales de litio y su posterior efecto antimaniaco en humanos. También en este grupo se encuadran el descubrimiento de las propiedades antipsicóticas de la clorpromazina y de la clozapina, el efecto euforizante de la imipramina (el primer antidepresivo tricíclico) y de los inhibidores de la monoamino-oxidasa (IMAOs), con el subsiguiente efecto clínico antidepresivo, o las propiedades tranquilizantes experimentales del meprobamato y su posterior efecto ansiolítico en clínica⁵. El patrón III (descubrimientos no serendípicos asociados secundariamente a descubrimientos de carácter serendípico) viene representado por los efectos hipnóticos de los barbitúricos⁶, que posibilitaron el descubrimiento serendípico posterior de sus efectos anticonvulsivantes y antiepilépticos. Finalmente, el patrón IV (descubrimientos no serendípicos) encuadra al efecto ansiolítico del clordiazepóxido, el primer agente benzodiazepínico, o al efecto antipsicótico del haloperidol y de la reserpina. Este último nos servirá de ejemplo ilustrativo⁷. 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 psiquiá-

5. Para ampliar datos sobre el desarrollo histórico de estos fármacos se pueden consultar los trabajos de nuestro grupo (López-Muñoz et al., 1999; 2002; 2004a; 2005a; 2005b; 2007; 2008; Ramchandani et al., 2006; Fangmann et al., 2008; López-Muñoz y Álamo, 2009a).

6. Véase en relación a su historia López-Muñoz et al. (2005c).

7. Sobre el desarrollo histórico de estos fármacos también se pueden consultar los trabajos de nuestro grupo (Bhatara et al., 2004; López-Muñoz et al., 2004b; López-Muñoz y Álamo, 2009b).

tricos. A continuación explicaremos estos 4 patrones de imputación, utilizando los ejemplos más relevantes de descubrimientos de agentes psicofarmacológicos durante la década dorada de los 50 del pasado siglo.

PATRÓN I. DESCUBRIMIENTOS SERENDÍPICOS PUROS: EL LSD

En la década de 1930, el químico suizo Albert Hofmann, investigador de la compañía Sandoz Pharmaceuticals (Basilea), trabajaba en la síntesis de derivados de los alcaloides del cornezuelo del centeno⁸, cuyo núcleo común, al que denominaron ácido lisérgico, había sido aislado recientemente en el Instituto Rockefeller de Nueva York. Mediante técnicas de microanálisis, Hofmann logró estabilizar el ácido lisérgico y lo combinó con aminas, pudiendo sintetizar un primer alcaloide del cornezuelo del centeno, al que denominó ergobasina, que fue posteriormente modificado para obtener un compuesto sintético con una mayor potencia oxitocínica, la metergina (metilergonovina), fármaco de gran éxito comercial. Hofmann continuó sus estudios y sintetizó 25 moléculas derivadas del ácido lisérgico, que fueron numeradas del 1 al 25; la última de ellas fue la dietilamida del ácido lisérgico o LSD-25⁹ (Hofmann, 1991). Las esperanzas que Hofmann depositó en esta última molécula se centraban en sus hipotéticas propiedades analépticas, buscando un efecto estimulante sobre el aparato respiratorio (para revertir cuadros de depresión del sistema nervioso central –SNC–), debido a la semejanza estructural entre la molécula del LSD-25 y la dietilamida del ácido nicotínico. Sin embargo, los primeros ensayos sólo pusieron de manifiesto una cierta actividad sobre las fibras musculares uterinas, que suponían, únicamente, el 70% de la actividad ejercida por la ergobasina, lo que hizo menguar el interés por esta molécula (Hofmann, 1970).

Durante 5 años, el LSD-25 descansó en silencio en los anaqueles del laboratorio. Sin embargo, Hofmann sospechó que aún no había agotado las vías de investigación relacionadas con las posibles propiedades farmacológicas del LSD-25 y reanudó los trabajos con este compuesto. A pesar de conocer los peligros de la manipulación de los agentes químicos, Hofmann no siempre utilizaba medidas preventivas para evitar la posible absorción de los productos y frecuentemente trabajaba sin guantes protectores. El 16 de abril de 1943, Hofmann fue objeto de un inusual fenómeno, que retrospectivamente atribuyó a la absorción transcutánea de una cantidad muy pequeña de la sustancia que estaba manipulando. Hofmann relató este accidente de la siguiente manera:

8. Algunos de estos derivados, como la ergotonina, comenzaban a utilizarse en esa época como estimulantes de la contracción uterina y hemostáticos.
9. *Lyserg Saure Diethylamid*; en alemán «Saure» significa «ácido».

El pasado viernes (...) debí interrumpir mis trabajos en el laboratorio a media tarde, debido a una sensación de agitación y somnolencia. Al llegar a mi casa experimenté un estado de embriaguez más bien placentero, caracterizado por un alto grado de creatividad imaginaria. El estado era semejante al de un sueño y recuerdo que la luz del sol me parecía excesivamente intensa. Percibía un flujo ininterrumpido de imágenes fantásticas, de formas caleidoscópicas con colores intensos. Este estado remitió después de aproximadamente dos horas (Hoffman, 1970, p. 93).

Cuarenta y ocho horas más tarde, Hofmann decidió reproducir el episodio, utilizándose a sí mismo como voluntario, procedimiento muy inusual en los experimentos de laboratorio¹⁰. Hofmann decidió administrarse una dosis de 0,25 mg del fármaco y solicitó a su ayudante que permaneciera a su lado y registrase todos sus comentarios. Las extraordinarias imágenes que había experimentado durante el episodio anterior volvieron a ser percibidas nuevamente, así como fenómenos totalmente nuevos, inesperados y persistentes, como sinestias, es decir, percepciones auditivas que se acompañaban de colores intensos con patrones caleidoscópicos, e «ilustraciones» inmediatas de los ruidos ambientales con la percepción de imágenes coloreadas¹¹.

Sandoz desarrolló rápidamente este producto y lo comercializó con el nombre de Delysid, bajo dos indicaciones principales: la primera de ellas se relacionaba con el terreno de la psicoterapia analítica, para inducir estados de relajación, reducir la ansiedad, y facilitar las asociaciones psicológicas y la rememoración de las experiencias infantiles («terapia psicolítica» o «terapia psicodélica»); la segunda indicación hacía referencia al estudio experimental de los estados psicóticos (Ulrico y Patten, 1991).

El descubrimiento del LSD puede catalogarse como una clara manifestación de serendipia pura. Su desarrollo se enmarcó en una política de búsqueda de moléculas con propiedades hemostáticas y estimulantes uterinas que fracasó, lo que supuso su abandono. Sin embargo, el descubrimiento de sus propiedades psicotrópicas fue consecuencia de un mero «accidente», en el sentido más literal de la palabra, al auto-intoxicarse su descubridor debido a una negligencia laboral.

10. Es probable que la curiosidad del investigador y el recuerdo de las sensaciones placenteras llevaran a Hofmann a transgredir el protocolo habitual.

11. Todas estas experiencias con el LSD fueron detalladamente descritas posteriormente por el autor en su famoso libro *LSD: My Problem Child*, publicado en 1980 (Hofmann, 1980).

PATRÓN II. DESCUBRIMIENTOS SERENDÍPICOS INICIALES QUE CONDUCE A DESCUBRIMIENTOS NO SERENDÍPICOS SECUNDARIOS: LAS SALES DE LITIO

El litio es un metal alcalino que fue aislado por los suecos Johann A. Arfwedson y Jöns J. Berzelius en 1817. A mediados del siglo XIX y al albur de la denominada teoría de la «diátesis del ácido úrico», según la cual las sales de litio eran capaces de disolver los depósitos de uratos, este metal se introdujo terapéuticamente en el manejo de la gota, el reumatismo y los cálculos renales. En este sentido, también se hipotetizó que los trastornos mentales podrían estar relacionados con niveles elevados de uratos, hablándose de cuadros denominados como «gota que afecta a la cabeza» y «manía gotosa» (Garrod, 1876), en los cuales también se recomendó el tratamiento con litio. Sin embargo, y excluyendo este uso anecdótico, la verdadera introducción de las sales de litio en la terapéutica psiquiátrica tuvo lugar en 1949, gracias a la gran perspicacia del psiquiatra australiano John F.K. Cade, Superintendente del Repatriation Mental Hospital de Bundoora (Victorian Department of Mental Hygiene de Australia)¹².

Gracias a sus extraordinarias dotes observadoras, Cade había constatado como los pacientes con enfermedades endocrinas del tiroides exhibían una sintomatología muy parecida a las manifestaciones clínicas del trastorno maníaco-depresivo, de forma que los individuos hipertiroideos experimentaban síntomas similares a los observados en individuos en fase maníaca, mientras los afectos de hipofunción tiroidea se asemejaban a los de fase depresiva. Ante esta similitud, el psiquiatra australiano se cuestionó si en el origen de la enfermedad maníaco-depresiva existiría una disfunción hormonal o bien alguna toxina que pudiera ser eliminada por la orina. Con este objetivo, Cade diseñó un interesante estudio de experimentación animal. Inicialmente, recolectó muestras de orina de pacientes maníacos y melancólicos, así como de controles sanos, y después de un proceso de concentración, la inyectó intraperitonealmente a cobayas, a distintas dosis. Algunos animales tratados con dosis elevadas de orina sufrieron movimientos convulsivos, prolongada inconsciencia e, incluso, llegaron a morir, lo que reafirmaba la idea de Cade de que la orina de estos pacientes contenía alguna sustancia tóxica. En un principio, creyó de esta sustancia podría ser la urea. Sin embargo, observó que la orina de pacientes maníacos era notablemente más tóxica que la del resto, aún cuando la cantidad de urea o creatinina era similar. Este hecho hizo pensar al investigador en otra sustancia que aumentara la toxicidad de la urea, como el ácido úrico. Con objeto de demostrar esta teoría, diseñó un estudio basado en la administración a los animales de laboratorio de una solución con urea y distintas

12. Para ampliar datos puede consultarse Johnson (1984).

concentraciones de ácido úrico. Pero, debido a la mala solubilidad de esta sustancia, Cade recurrió al carbonato de litio, una sal mucho más soluble, y comprobó, sorprendido, que la inyección de esta sal al 0,5% en una solución de urea al 8% protegía a los animales de los fenómenos convulsivantes observados previamente, permitiendo una supervivencia completa (Cade, 1970). Estas observaciones motivaron a Cade a investigar los efectos de la administración exclusiva del carbonato de litio en los cobayas. Dos horas después de su administración, los animales sufrían un estado de letargia, que revertía dos horas más tarde.

Los resultados de estos estudios hicieron pensar a Cade en el posible beneficio que ciertos pacientes maníacos podrían experimentar con la administración de estas sales de litio. El 29 de marzo de 1948 administró 1200 mg de citrato de litio, tres veces al día, a un varón de 54 años afecto de un estado de excitación maníaca, de 5 años de evolución. Al cabo de 5 días fue evidente la mejoría del paciente, que abandonó el hospital 4 meses después, con un tratamiento ambulatorio diario de 300 mg de carbonato de litio, dos veces al día, ya que esta sal originaba menos náuseas que el citrato. La recuperación fue tan intensa que el paciente volvió a desempeñar el mismo trabajo que realizaba antes de su ingreso hospitalario. Cade observó los mismos resultados en otros nueve pacientes, obteniendo las mejores respuestas en individuos muy excitados. Estas observaciones clínicas fueron publicadas en 1949 en un artículo de la revista *The Medical Journal of Australia*, titulado *Lithium Salts in the Treatment of Psychotic Excitement* (Cade, 1949). Esta publicación es considerada por algunos autores como el punto de arranque de la denominada «revolución de la farmacología psiquiátrica»¹³.

El descubrimiento de las propiedades antimaníacas de las sales de litio, al hilo del ejemplo de la penicilina, es una muestra representativa de como un hallazgo serendípico, la inducción de un estado letárgico en los animales de laboratorio tras la incorporación de estas sales para mejorar la solubilidad del ácido úrico, conduce a un descubrimiento planificado y no serendípico, como fue el efecto calmante en pacientes maníacos. 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

13. Sin embargo, a pesar de las interesantes perspectivas que apuntaba este trabajo, las sales de litio no llegaron a ser ampliamente utilizadas en psiquiatría hasta varias décadas después, por varios hechos que, casual y desgraciadamente, coincidieron en el tiempo, como la introducción clínica y el gran auge de los fármacos neurolépticos, que orilló el interés científico por el litio, o el gran número de intoxicaciones mortales ocurridas en Estados Unidos a finales de la década de 1940, cuando se comercializó el cloruro de litio como sustituto del sodio en pacientes afectados de cardiopatías (Johnson, 1984).

importante motivo de controversia a la hora de atribuir el carácter serendípico a los descubrimientos psicofarmacológicos.

PATRÓN III. DESCUBRIMIENTOS NO SERENDÍPICOS INICIALES QUE CONDUCEN A DESCUBRIMIENTOS SERENDÍPICOS SECUNDARIOS: LOS BARBITÚRICOS

Los barbitúricos, compuestos uréicos de cadena cerrada cuyo núcleo central es la malonilurea¹⁴ fueron sintetizados en 1864 por el químico alemán Adolf von Baeyer¹⁵ (Carter, 1951), siendo el ácido dietil-barbitúrico (conocido también como barbital, malonal y gardenal) el primer agente comercializado de esta familia¹⁶. La síntesis del barbital se debe a M. Conrad y M. Guthzeit, quienes en 1881 trataron la sal argéntica del ácido barbitúrico con yoduro de etilo. En 1904 fue introducido en clínica como hipnótico, gracias a los trabajos de Josef F. von Mering y Emil Fischer¹⁷. Von Mering, profesor de Farmacología de la Universidad de Halle, era partícipe de los trabajos de von Baeyer con los derivados de la urea y había observado que ciertos fármacos comercializados como hipnóticos, como el sulfonal (y algún otro agente sintético obtenido a finales del siglo XIX), contenían en su estructura molecular un átomo de carbono con dos grupos etilo. De esta forma, decidió estudiar las propiedades hipnóticas de la dietil-acetilurea, y pudo constatar que su potencia hipnótica era incluso superior a la del sulfonal, fármaco de referencia en su momento para el tratamiento del insomnio. El siguiente paso fue 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. Ambos investigadores ensayaron el nuevo producto en el perro y confirmaron que su potencia hipnótica era mucho mayor que la dietil-acetilurea de von Mering (Sneider, 1985). Este sería el primer agente barbitúrico, que fue patentado como fármaco hipnótico por Fischer en enero de 1903, dos meses antes de la publicación, en forma de comunicación breve, de sus primeros datos científicos (Fischer y von Mering, 1903).

Mediante pequeñas modificaciones de la estructura química de la molécula del ácido barbitúrico, se llegaron a sintetizar más de 2500 agentes distintos. Los 18 primeros análogos del barbital fueron sintetizados y ensayados por el grupo formado por von Mering y Fischer, y entre ellos cabe destacar el fenobarbital, sintetizado por

14. Combinación de la urea, un producto presente en los excrementos animales, y el ácido malónico, un derivado ácido procedente de las manzanas.

15. Premio Nobel de Química en 1905.

16. Véase López-Muñoz et al. (2005c).

17. Premio Nobel de Química en 1902.

el químico de la compañía F. Bayer and Co., Heinrich Hörlein en 1911, al sustituir uno de los grupos etilo por un radical fenil. El fenobarbital fue introducido en clínica como hipnótico en 1912 por Loewe, Juliusburger e Impens, y ese mismo año fue comercializado por Bayer, con el nombre de Luminal®. Su característica diferencial fue su prolongada acción farmacológica, que rápidamente lo se convirtió en «el rey de los barbitúricos», tanto en el ámbito de la asistencia hospitalaria como a nivel ambulatorio (Shorter, 1997). Este agente abrió las puertas a otra importante indicación terapéutica de los barbitúricos, como fue la epilepsia.

El descubrimiento de las propiedades antiepilépticas de los barbitúricos tuvo lugar en 1912, el mismo año de la comercialización del fenobarbital, gracias a la sagacidad de Alfred Hauptmann, un residente de psiquiatría en Freiburg, responsable de la asistencia médica de los pacientes epilépticos internados en la clínica. 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. 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 día (Hauptmann, 1912). Gracias a sus dotes de perspicacia, Hauptmann constató también 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 laborales¹⁸.

Los barbitúricos (y en concreto sus propiedades anticonvulsivantes) constituyen pues un claro ejemplo de serendipia secundaria a un descubrimiento no serendípico, ya que fueron desarrollados específicamente como agentes hipnóticos, pero el hallazgo de su eficacia anticonvulsivante, al usarlos para inducir el sueño en pacientes epilépticos, fue un hecho absolutamente casual.

PATRÓN IV. DESCUBRIMIENTOS NO SERENDÍPICOS: LA RESERPINA

La reserpina es un alcaloide natural procedente de la *Rauwolfia serpentina Benth*¹⁹, planta de la que existen referencias en textos clásicos de la medicina ayur-

18. Pero a pesar de la trascendencia de estas observaciones, la difusión internacional de los efectos anti-epilépticos del fenobarbital se demoró bastante, debido a varias causas, como la escasa repercusión internacional de la revista alemana en la que Hauptmann publicó su experiencia (*Münchener Medizinische Wochenschrift*), y el inicio la I Guerra Mundial.

19. Planta de la familia de las *Apocynaceae*, procedente de la India, cuyas supuestas propiedades medicinales (antídoto contra las picaduras de serpiente, remedio para el cólera, las cataratas o la epilepsia, por ejemplo) fueron ampliamente utilizadas por la medicina hindú durante muchos siglos.

védica sobre su utilidad en el tratamiento de la «Ounmaad», una especie de psicosis descrita por el médico ayurvédico Charka (año 1000 a.C., aproximadamente)²⁰.

El primer informe sobre los efectos que la *Rauwolfia* ocasionaba en el humano se debe a los médicos calcutíes Gananath Sen y Kartick Ch. Bose, quienes describieron sus propiedades sedantes y su capacidad para reducir la presión arterial a las pocas semanas de su administración²¹ (Sen y Bose, 1931). Sin embargo, esta actividad terapéutica no trascendió a la medicina occidental hasta 1949, fecha en la que Rustom Jal Vakil publicó, en el *British Heart Journal*, los resultados de un ensayo clínico controlado, de cinco años de duración y cincuenta pacientes, realizado en el King Edward Memorial de Bombay (Vakil, 1949). Los buenos resultados del estudio, motivaron a Robert W. Wilkins, Director de la Clínica de Hipertensión del Massachusetts General Hospital, a ensayar la planta en sus pacientes. Las conclusiones del estudio de Wilkins fueron comunicadas en la reunión de la *New England Cardiovascular Society*, en 1952. Los autores volvieron a confirmar, además de la moderada acción hipotensiva de la *Rauwolfia*, un interesante efecto sedativo, que causaba, más que somnolencia, una sensación de relajación (Wilkins, 1954).

Simultáneamente, un grupo de investigadores de la División de Investigación de Ciba (Basilea) integrado por Emil Schlittler, Johannes Müller y Hugo J. Bein lograron aislar, no sin numerosas dificultades metodológicas, el alcaloide responsable del efecto de esta planta, al que denominaron reserpina (Müller et al., 1952) y que era el responsable de la mayor parte de la actividad hipotensiva y sedativa de la raíz de *Rauwolfia*. Sus propiedades farmacológicas fueron descritas en 1953 por Bein: una acción inicial reversible de tipo hipnótico, similar a la reportada con la clorpromazina, una ausencia de acción anticonvulsivante y la preservación del reflejo pupilar y de distintos reflejos dolorosos, lo que indicaba una ausencia de acción analgésica (Bein, 1953).

El pionero del empleo de la reserpina en el tratamiento de las psicosis fue Nathan S. Kline, del Rockland State Hospital de New York. Según relata Caldwell (1970), en la primavera de 1953, Kline leía en el *New York Times* una interesante noticia procedente de Bombay: en el curso de la *VI Gujarat and Saurashtra Provincial Medical Conference* (14-16 de marzo) se concedió un premio especial al doctor R.A. Hakim (Ahmadabad, India), por un trabajo titulado *Indigenous drugs in the treatment of mental diseases*. Estas drogas procedían de la planta *Rauwolfia serpentina*, e hicieron pensar a Kline que estas sustancias podrían ocasionar un fenómeno parecido al que se comunicaba desde Francia con la utilización de la clorpromazina. Kline rea-

20. Se trataría de un estado anormal de la mente, el juicio, el conocimiento, la memoria, el carácter, la percepción, la creatividad, la conducta y el comportamiento (Bhatara et al., 2004).

21. Durante la década de 1940, se ha estimado que más de un millón de indios afectados de hipertensión fueron tratados con *Rauwolfia*.

lizó varios ensayos clínicos que acabaron por confirmar la eficacia antipsicótica de la recientemente aislada reserpina, con porcentajes de mejoría superiores al 80% de los pacientes esquizofrénicos tratados (Kline, 1954). En los años sucesivos, la reserpina fue ampliamente utilizada en base a sus dos importantes actividades farmacológicas (antipsicótica e hipotensora). No obstante, la introducción de nuevos agentes hipotensores, más eficaces por vía oral, el elevado número de casos de mortalidad por trombosis y la inducción de cuadros depresivos (Baumeister et al., 2003), con el consiguiente riesgo de suicidio, limitaron considerablemente su uso. Por fin, la introducción clínica de las fenotiazinas acabó por eclipsar, a partir de 1957, la utilización terapéutica de la reserpina.

La constatación del efecto antipsicótico de la reserpina queda, pues, al margen de la serendipia, ya que los ensayos clínicos que confirmaron su eficacia fueron diseñados expresamente buscando dicho efecto, que ya había sido sugerido varias décadas antes por otros investigadores y que incluso se había utilizado en la medicina tradicional alternativa. Además, estos ensayos constituyeron una derivación de un programa de investigación básica sistemática que fue abriendo sucesivas puertas en el ámbito de la psiquiatría biológica y de la neurología (hipótesis serotoninérgica de las depresiones, teoría dopaminérgica de la esquizofrenia y de la enfermedad de Parkinson)²². Todos estos avances se fundamentaron en hipótesis racionales de trabajo, que sucesivamente condujeron a nuevas teorías empíricas, lo que convierte al entorno de la reserpina en un ejemplo de racionalidad en los descubrimientos farmacológicos, donde el papel de la serendipia es prácticamente nulo²³.

22. Precisamente, a pesar de su corta vida clínica, la reserpina ha sido y continua siendo una herramienta imprescindible para la investigación farmacológica y fisiológica (Álamo et al., 2004). De hecho, es achacable a la reserpina un papel capital en el origen de las hipótesis monoaminérgicas de las enfermedades mentales, pues contribuyó a que se gestara la hipótesis serotoninérgica de la depresión, gracias, entre otros, a los trabajos de Bernard B. Brodie, en el National Institutes of Health (Bethesda, Washington), al confirmar que la reserpina ocasionaba una depleción de serotonina en el animal de experimentación (Brodie et al., 1955). Además también contribuyó, indirectamente, a que Arvid Carlsson (Universidad de Göteborg) postulara, en 1963, su teoría dopaminérgica de la esquizofrenia, pues se evidenció que también deplecionaba los acúmulos de catecolaminas (dopamina y noradrenalina). Carlsson también observó que la L-Dopa revertía la inmovilidad inducida por la reserpina en los animales (Carlsson, 1959), lo que sirvió de base para descubrir el papel de la dopamina en los trastornos del movimiento y su relación con la enfermedad de Parkinson.
23. Avances farmacológicos posteriores, enmarcados en campañas de búsqueda y diseño racional de medicamentos, como el descubrimiento de la fluoxetina y el resto de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o de los antipsicóticos atípicos se englobarían con mucha mayor contundencia en este grupo-patrón. De hecho, los ISRS constituyeron, por primera vez en la historia de la psicofarmacología, una familia de fármacos que fue desarrollada siguiendo un procedimiento de diseño racional y dirigido, es decir, siguiendo una estrategia planificada con

CONCLUSIONES

La serendipia constituye un fenómeno al que se ha recurrido de forma habitual y constante cuando se han analizado los grandes descubrimientos que soportaron el nacimiento de la moderna psicofarmacología. Pero, como hemos destacado, el papel real de la serendipia en estos procesos no ha sido suficientemente bien perfilado, posiblemente debido a las diferencias de opinión entre los autores, dada la ambigüedad semántica del término «serendipia» (Merton y Barber, 2004). Por este motivo, nuestro grupo (Baumeister et al., 2010; López-Muñoz et al., 2012) defiende la acepción original del término, como descubrimiento de algo no esperado o no buscado intencionalmente, en línea con el acertado comentario de Louis Pasteur: «En el reino de la observación científica, la suerte está reservada sólo para aquellos que están preparados para aprovecharla» (cit. Hofmann, 1980, p. 1).

En el ámbito de la psicofarmacología, los descubrimientos serendípicos puros, en contra de lo que se ha venido postulando, son más bien escasos, y la mayoría de ellos presentan un carácter mixto²⁴. Éstos suelen consistir en un patrón que parte de una observación inicial serendípica y culminan en un descubrimiento intencionalmente buscado. Por este motivo, algunos autores y estudiosos de estos temas pueden caer en el error interpretativo de adscribir los méritos únicamente al azar o a la suerte, al estimar que los resultados de los procesos de investigación son una mera continuidad de los hallazgos serendípicos iniciales, y no dos eventos manifiestamente diferentes. A título de ejemplo, la mayor parte de los autores consideran el descubrimiento de los efectos antimaníacos del litio como puramente serendípico. Sin embargo, el propio Cade apuntaba que la relación entre su observación casual del efecto letárgico

antelación, en la que se buscó un fármaco capaz de actuar sobre un *locus* de acción concreto (la bomba de recaptación de serotonina, en este caso), evitando, además, otros *locus* no esenciales, que podrían conllevar un aumento de efectos indeseables (distintos neuroreceptores, por ejemplo). A finales de la década de 1960 cobró fuerza entre los investigadores la hipótesis serotoninérgica de las depresiones, al demostrarse la potente inhibición de la captación cerebral de la serotonina ejercida por la imipramina (López-Muñoz y Álamo, 2009a). Bajo esta teoría, la fluoxetina fue el primer ISRS que se sintetizó y desarrolló, por parte de la compañía norteamericana Eli Lilly Company (Indianapolis). En 1974 apareció la primera publicación sobre la fluoxetina, en la que se describían sus acciones sobre los sistemas de recaptación de aminas y se postulaba su posible utilidad para el estudio del funcionalismo serotoninérgico y de ciertos trastornos mentales (Wong et al., 1974). Este mismo proceso puede aplicarse a la introducción de la risperidona y del resto de antipsicóticos atípicos, que vieron la luz siguiendo la estela de la clozapina y su perfil farmacodinámico, básicamente la afinidad relativa por los receptores serotoninérgicos 5-HT₂ y dopaminérgicos D₂, lo que motivó que algunos autores los denominaran «hijos de la clozapina» (Rapoport, 1994).

24. Algunos autores, para referirse a estos patrones, hablan de «pseudoserendipia» (Roberts, 1989) o de descubrimientos «análogos de la serendipia» (Díaz de Chumaceiro y Yaber, 1995).

en los cobayas y la posterior confirmación de la eficacia antimaniáca de las sales de litio estaba muy lejos de ser evidente (Cade, 1970).

Pero a pesar de lo comentado previamente, lo que sí parece evidente es que la serendipia, esencial en el proceso de construcción de la moderna psicofarmacología durante la dorada época de los años 50 del pasado siglo, dio paso, en décadas posteriores, a otra forma de entender la investigación científica, como es la planificación sistemática y racional de los proyectos a desarrollar. Y el fruto de este proceso fue revolucionario en el campo de la Salud Mental, afectando a distintas áreas de la realidad socio-sanitaria. Entre ellas hay que resaltar el progresivo fenómeno de «desinstitucionalización» de la psiquiatría²⁵ y la implicación de la Atención Primaria en materia de Salud Mental, hechos ambos que han mitigado el componente de estigmatización que acompañaba a la asistencia psiquiátrica. Otras consecuencias de esta «revolución» hay que situarlas en el plano meramente científico, como el postulado de las primeras hipótesis biológicas sobre la génesis de las enfermedades mentales. En el plano nosológico, la introducción de estos fármacos contribuyó, en alguna medida, a categorizar el diseño de unos nuevos criterios diagnósticos. Por último, la metodología en investigación clínica también se benefició de la aparición de los clásicos psicofármacos, pues abrieron las puertas a la síntesis de numerosos fármacos destinados al tratamiento de los trastornos mentales.

Es evidente, pues, que en las últimas décadas, ha disminuido considerablemente el papel jugado por la serendipia en el descubrimiento de nuevos fármacos²⁶. Nos-

25. Algunos datos pueden dar fe del impacto de la introducción de los clásicos psicofármacos. Durante la primera mitad del siglo xx, el número de pacientes ingresados en hospitales psiquiátricos en EE.UU. se incrementó alarmantemente desde 150.000 hasta 500.000 enfermos, estimándose que, en 1955, la mitad de las camas hospitalarias estaban ocupadas por pacientes psiquiátricos. Sin embargo, desde 1956, fecha en la que los antipsicóticos comenzaron a utilizarse masivamente, la tasa de hospitalizaciones se invirtió, y en 1975 el número de ingresados descendió hasta 200.000 (Berger, 1978). El número de centros psiquiátricos públicos en EE.UU. se redujo un 34% entre 1954 y 1988 y el censo de pacientes ingresados disminuyó, entre 1954 y 1996, un 89%, según reporta Geller (2000). La principal causa de este fenómeno no estaba en una posible reducción de la incidencia de la patología psiquiátrica, sino, entre otros factores, como la disminución de los fondos estatales destinados a estos centros o la incorporación de nuevas generaciones de psiquiatras con una formación más abierta, en la eficacia de los nuevos fármacos, que potenciaron considerablemente el tratamiento ambulatorio y posibilitaron una reducción de las estancias hospitalarias (Geller, 2000). En Europa sucedió algo similar; a título de ejemplo, en el Hospital Psiquiátrico Universitario de Basilea (Suiza) el número de días de estancia media por paciente pasó de 150 en 1950 a 95 en 1960 (Battagay, 2000).
26. Entre los factores que han podido influir en esta pérdida de importancia, Kubinyi (1999) destaca el desarrollo de las técnicas genéticas y de diagnóstico por imagen, como la resonancia magnética nuclear, de la química combinatoria y computacional, de la cristalografía por rayos X, etc.

tros hemos reflexionado recientemente sobre este hecho (Baumeister et al., 2013), y otros autores han reivindicado este papel en el proceso de investigación científica en la actualidad. En un artículo titulado *The Loss of Serendipity in Psychopharmacology*, Donald Klein atribuye, en parte, la relativa falta de innovación en el ámbito de la psicofarmacología durante los últimos 40 años a la ausencia de serendipia, y defiende el fomento de la misma mediante una adecuada estructuración de los entornos de los procesos de investigación (Klein, 2008). Ateniéndonos a estos planteamientos, la serendipia debería ser entendida, como hemos planteado en el presente trabajo, más que como una curiosidad literaria, como una construcción eminentemente científica.

REFERENCIAS

- Alamo, C., López-Muñoz, F., Bhatara, V.S. y Cuenca, E. (2004). La contribución de la reserpina al desarrollo de la psiquiatría y su papel en la investigación neurobiológica. *Revista de Psiquiatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona*, 31, 130-139.
- Battegay, R. (2000). Forty-four years of psychiatry and psychopharmacology. En D. Healy (Entrevist.) *The psychopharmacologists III* (pp. 371-394). Londres, Reino Unido: Arnold.
- Baumeister, A.A., Hawkins, M.F., y Uzelac, S.M. (2003). The myth of reserpine-induced depression: role in the historical development of the monoamine hypothesis. *Journal of the History of Neuroscience*, 12, 207-220.
- Baumeister, A.A., Hawkins, M.F. y López-Muñoz, F. (2010). Toward standardized usage of the word serendipity in the historiography of psychopharmacology. *Journal of the History of Neuroscience*, 19, 254-271.
- Baumeister, A.A., Pow, J.L., Henderson, K. y López-Muñoz, F. (2013). On the exploitation of serendipity in drug discovery (editorial). *Clinical & Experimental Pharmacology*, 3:e121, doi: 10.4172/2161-1459.1000e121.
- Bein, H.J. (1953). Zur Pharmakologie des reserpin, eines neuen alkaloids aus rauwolfia serpentina bent. *Experientia*, 9, 107-110.
- Berger, P.A. (1978). Medical treatment of mental illness. *Science*, 200, 974-981.
- Bhatara, V.S., López-Muñoz, F. y Alamo, C. (2004). 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. *Anales de Psiquiatría*, 20, 274-281.
- Brodie, B.B., Pletscher, A.P. y Shore, P.A. (1955). Evidence that serotonin has a role in brain function. *Science*, 122, 968.
- Cade, J.F. (1949). Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Medical Journal of Australia*, 2, 349-352.

- Cade, J.F. (1970). The story of lithium. En F.J. Ayd y B. Blackwell (Eds), *Discoveries in Biological Psychiatry* (pp. 218-229). Philadelphia, USA: Lippincott Company.
- Caldwell, A.E. (1970). History of psychopharmacology. En W.G. Clark y J. Del Giudice (Eds), *Principles of Psychopharmacology* (pp. 9-30). New York, USA: Academic Press.
- Carlsson, A. (1959). The occurrence, distribution and physiological role of catecholamines in the nervous system. *Pharmacological Reviews*, 11, 490-493.
- Carter, M.K. (1951). The history of barbituric acid. *Journal of Chemical Education*, 28, 525-528.
- Cobbledick, S. (1996). The information-seeking behavior of artists: exploratory interviews. *Library Quarterly*, 66, 343-372.
- Delgadillo, R. y Lynch, B.P. (1999). Future historians; their quest for information. *College and Research Libraries*, 60, 245-259.
- Diaz de Chumaceiro, C.L. y Yaber, O.G.E. (1995). Serendipity analogues: approval of modifications of the traditional case study for a psychotherapy research with music. *The Arts in Psychotherapy*, 22, 155-159.
- Fangmann, P., Assion, H.J., Juckel, G., Alamo, C. y López-Muñoz, F. (2008). Half a century of antidepressant drugs. On the clinical introduction of monoamine oxidase inhibitors, tricyclics and tetracyclics. Part II: Tricyclics and tetracyclics. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 28, 1-4.
- Fischer, E. y von Mering, J. (1903). Über ein neue Klasse von Schlafmitteln. *Therapie der Gegenwart*, 44, 97-101.
- Garrod, A.B. (1876). *A Treatise on Gout and Rheumatic Gout (Rheumatoid Arthritis)*, 3ª Edición, Londres, Reino Unido: Longmans, Green F. Co.
- Geller, J.L. (2000). The last half-century of psychiatric services as reflected in Psychiatric Services. *Psychiatric Services*, 51, 41-67.
- Hauptmann, A. (1912). Luminal bei Epilepsie. *Münchener Medizinische Wochenschrift*, 59, 1907.
- Healy, D. (2000). *The Psychopharmacologists III*, Londres, Reino Unido: Arnold.
- Hofmann, A. (1970). The Discovery of LSD and Subsequent Investigations on Naturally Occurring Hallucinogens. En F.J. Ayd y B. Blackwell (Eds), *Discoveries in Biological Psychiatry* (pp. 91-106). Philadelphia, USA: Lippincott Company.
- Hofmann, A. (1980). *LSD My Problem Child. Reflections on Sacred Drugs, Mysticism, and Science*, Nueva York, USA: McGraw Hill.
- Hofmann, A. (1991). *La historia del LSD*, Barcelona, España: Gedisa.
- Johnson, F.N. (1984). *The History of Lithium Therapy*, Londres, Reino Unido: The Macmillan Press Ltd.
- Klein, D.F. (2008). The loss of serendipity in psychopharmacology. *Journal of the American Medical Association*, 299, 1063-1065.

- Kline, N.S. (1954). Use of rauwolfia serpentina bebtth in neuropsychiatric conditions. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 59, 107-132.
- Kubinyi, H. (1999). Chance favors the prepared mind. From serendipity to rational drug design. *Journal of Receptor and Signal Transduction Research*, 19, 15-39.
- López-Muñoz, F. y Alamo, C. (Eds.) (2007). *Historia de la Psicofarmacología*, 3 Volúmenes, Madrid, España: Editorial Médica Panamericana, S.A.
- López-Muñoz, F. y Alamo, C. (2009a). Monoaminergic neurotransmission: The history of the discovery of antidepressants from 1950s until today. *Current Pharmaceutical Design*, 15, 1563-1586.
- López-Muñoz, F. y Alamo, C. (2009b). The consolidation of neuroleptic therapy: Janssen, the discovery of haloperidol and its introduction into clinical practice. *Brain Research Bulletin*, 79, 130-141.
- López-Muñoz, F., Alamo, C. y Cuenca, E. (1999). Cincuenta años de Psicofarmacología: John Cade y las sales de litio. *Psiquiatría Biológica*, 6, 229-230.
- López-Muñoz, F., Alamo, C. y Domino, E. (Eds.) (2014). *History of Psychopharmacology*, 4 Volúmenes, Arlington, USA: NPP Books.
- López-Muñoz, F., Alamo, C. y Cuenca, E. (2000). La «Década de Oro» de la Psicofarmacología (1950-1960): Trascendencia histórica de la introducción clínica de los psicofármacos clásicos. *Psiquiatría.COM (revista electrónica)*, 4 (3). Disponible en URL: <<http://www.psiquiatría.com/psiquiatría/revista/47/1800/?++interactivo>>.
- López-Muñoz, F., Alamo, C. y Cuenca, E. (2002). Aspectos históricos del descubrimiento y de la introducción clínica de la clorpromazina: medio siglo de psicofarmacología. *Frenia Revista de Historia de la Psiquiatría*, 2(1), 77-107.
- López-Muñoz, F., Alamo, C., Rubio, G. y Cuenca, E. (2004a). Half a century since the clinical introduction of chlorpromazine and the birth of modern psychopharmacology. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 28, 205-208.
- López-Muñoz, F., Bhatara, V.S., Alamo, C. y Cuenca, E. (2004b). Aproximación histórica al descubrimiento de la reserpina y su introducción en la clínica psiquiátrica. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 32, 387-395.
- López-Muñoz, F., Alamo, C., Cuenca, E., Shen, W.W., Clervoy, P. y Rubio, G. (2005a). History of the discovery and clinical introduction of chlorpromazine. *Annals of Clinical Psychiatry*, 17, 113-135.
- López-Muñoz, F., Ramchandani, D., Alamo, C. y Cuenca, E. (2005b). Aproximación histórica al descubrimiento del meprobamato y su introducción en psiquiatría: medio siglo de terapéutica ansiolítica. *Archivos de Psiquiatría*, 68, 103-122.
- López-Muñoz, F., Ucha-Udabe, R. y Alamo, C. (2005c). The history of barbiturates a century after their clinical introduction. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 1, 329-343.

- López-Muñoz, F., Alamo, C., Juckel, G. y Assion, H.J. (2007). Half a century of antidepressant drugs. On the clinical introduction of monoamine oxidase inhibitors, tricyclics and tetracyclics. Part I: Monoamine oxidase inhibitors. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 27, 555-559.
- López-Muñoz, F., Assion, H.J., Alamo, C., García-García, P. y Fangmann, P. (2008). La introducción clínica de la iproniazida y la imipramina: medio siglo de terapéutica antidepressiva. *Anales de Psiquiatría*, 24, 56-70.
- López-Muñoz, F., Baumeister, A.A., Hawkins, M.F. y Alamo, C. (2012). El papel de la serendipia en el descubrimiento de los efectos clínicos de los psicofármacos: más allá del mito. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 40, 34-42.
- Merton, R.K. y Barber, E. (2004). *The Travels and Adventures of Serendipity*, Princeton, USA: Princeton University Press.
- Müller, J.M., Schlittler, E. y Bein, H.J. (1952). Reserpin, der sedative wirkstoff aus Rauwolfia serpentina benth. *Experientia*, 8, 338-339.
- Ramchandani, D., López-Muñoz, F. y Alamo, C. (2006). Meprobamate: Tranquilizer or anxiolytic?. A historical perspective. *Psychiatric Quarterly*, 77, 43-53.
- Rapoport, J.L. (1994). Clozapine and child psychiatry. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 41, 1-3.
- Roberts, R.M. (1989). *Accidental discoveries in Science*, Nueva York, USA: John Wiley & Sons.
- Sen, G. y Bose, K.C. (1931). Rauwolfia serpentina, a new indian drug for insanity and high blood pressure. *Indian Medical World*, 2, 194-201.
- Shorter, E. (1997). *A history of psychiatry. From the era of the asylum to the age of Prozac*, Nueva York, USA: John Wiley & Son Inc.
- Sneider, W. (1985). *Drug discovery: the evolution of modern medicines*. Chichester, Reino Unido: John Wiley & Sons.
- Ulrico, R. y Patten, B. (1991). The rise, decline and fall of LSD. *Perspectives in Biology and Medicine*, 34, 561-578.
- Vakil, R.J. (1949). Clinical trial of Rauwolfia serpentina in essential hypertension. *British Heart Journal*, 2, 350-355.
- Wilkins, R.W. (1954). Clinical usage of rauwolfia alkaloids, including reserpine (SER-PASIL). *Annals of the New York Academy of Sciences*, 59, 36-44.
- Wong, D.T., Horng, J.S., Bymaster, F.P., Hauser, K.L. y Molloy, B. B. (1974). A selective inhibitor of serotonin uptake: Lilly 110140, 3-(p-trifluoromethylphenoxy)-N-Methyl-3-Phenylpropylamine. *Life Sciences*, 15, 471-479.

Artículo recibido: 28-09-2014

Artículo aceptado: 07-07-2015