

MEDICAMENTOS Y SERENDIPIDAD

POR EL ACADÉMICO CORRESPONDIENTE ELECTO

ILMO. SR. DR. D. ALBERTO HERREROS DE TEJADA
Y LÓPEZ-COTERILLA

DISCURSO LEÍDO EN EL ACTO DE SU RECEPCIÓN ACADÉMICA
EL DÍA 15 DE MARZO DE 2016

DISCURSO DE PRESENTACIÓN DEL
ACADÉMICO DE NÚMERO Y SECRETARIO DE LA ACADEMIA
ILMO. SR. DR. D. IGNACIO ANDRÉS ARRIBAS



ACADEMIA DE FARMACIA "REINO DE ARAGÓN"

Zaragoza

2016

MEDICAMENTOS Y SERENDIPIDAD

POR EL ACADÉMICO CORRESPONDIENTE ELECTO
ILMO. SR. DR. D. ALBERTO HERREROS DE TEJADA
Y LÓPEZ-COTERILLA

DISCURSO LEÍDO EN EL ACTO DE SU RECEPCIÓN ACADÉMICA
EL DÍA 15 DE MARZO DE 2016

DISCURSO DE PRESENTACIÓN DEL
ACADÉMICO DE NÚMERO Y SECRETARIO DE LA ACADEMIA
ILMO. SR. DR. D. IGNACIO ANDRÉS ARRIBAS



ACADEMIA DE FARMACIA "REINO DE ARAGÓN"

Zaragoza

2016



Edita:

Colegio Oficial de Farmacéuticos de Zaragoza

Distribuye:

Academia de Farmacia "Reino de Aragón"

Imprime:

Cometa, S.A.
Ctra. Castellón, km 3,400 – 50013 Zaragoza

Depósito Legal:

Z 272-2016

Sumario

<i>Discurso de Presentación</i>	
Ilmo. Sr. Dr. D. Ignacio Andrés Arribas	5
<i>Medicamentos y Serendipidad</i>	
Ilmo. Sr. Dr. D. Alberto Herreros de Tejada y López-Coterilla	11
INTRODUCCIÓN.....	13
DEL AZAR AL DESCUBRIMIENTO AFORTUNADO	14
EPÍLOGO	22
IMÁGENES.....	23
BIBLIOGRAFÍA	31

Discurso de Presentación

Ilmo. Sr. Dr. D. Ignacio Andrés Arribas

Secretario de la Academia

Excelentísimo Señor Presidente de la Academia de Farmacia “Reino de Aragón”,
Excelentísimas autoridades,
Ilmas. Señoras y Señores Académicos,
Señoras y Señores:

Me cabe el honor de llevar la voz de nuestra Academia de Farmacia “Reino de Aragón” en la Solemne Sesión de esta tarde del 15 de marzo de 2016. El motivo es la presentación como académico correspondiente del Dr. Alberto Herreros de Tejada y López-Coterilla. Honor que se convierte en privilegio y satisfacción por mi parte al pergeñar un resumen de los méritos que avalan al recipiendario, un farmacéutico de hospital.

El Doctor Herreros de Tejada es madrileño, nació en la capital de España el 26 de febrero de 1944. Curso los estudios de Farmacia en la Universidad Complutense que finalizó en 1967 siendo Premio Extraordinario de Licenciatura y Premio Nacional Fin de Carrera. Sin dar tiempo al reposo ese mismo año aprueba la oposición para acceder al Cuerpo de Sanidad de la Armada saliendo su nombramiento como Alférez-alumno del Cuerpo de Sanidad, Sección de Farmacia en el Boletín Oficial del Estado del día 1 de enero de 1968.

En 1968, por concurso nacional de méritos, obtiene según la Resolución de la Delegación General del Instituto Nacional de Previsión por la que se adjudicaba a los Farmacéuticos que habían sido seleccionados como resultado del concurso de méritos convocado para proveer, mediante contrato, una de las 55 plazas de Farmacéuticos en las Instituciones sanitarias de la Seguridad Social (BOE 30 septiembre 1968). La plaza que obtuvo fue la de Farmacéutico del Hospital Puerta de Hierro de Madrid.

Esta Farmacia había iniciado su andadura en el año 1964, año de la inauguración oficial de la Clínica Puerta de Hierro. Estaba ubicada en la planta tercera, en un pequeño espacio adyacente entre lo que posteriormente sería la Unidad de Cuidados Intensivos y la planta tercera. Era donde tenía lugar el control, custodia y dispensación de las especialidades farmacéuticas comercializadas. En un principio fue una religiosa quien, acompañada de personal auxiliar, desarrollaba las funciones necesarias para que el medicamento prescrito llegase al paciente, si bien la gestión se llevaba a cabo por la administración central de la Clínica. Era el ejemplo de las farmacias instaladas en los hospitales del antiguo Instituto Nacional de Previsión posterior Insalud.

Es ya a finales del año 1968 según data el libro Recetario Oficial perteneciente a la Clínica Puerta de Hierro y la correspondiente colegiación, cuando se incorpora al frente del Servicio el doctor Alberto Herreros de Tejada y es en 1970 con la inauguración del nuevo edificio anexo de Policlínicas cuando la sede queda definitivamente ubicada en la planta (-3), con un acceso directo e inmediato a la calle de Velayos. La gestión la llevaba a cabo como único farmacéutico, encargado de la aplicación y seguimiento de la normativa vigente con arreglo a las diferentes clases de medicamento existentes en el mercado farmacéutico español. Una religiosa, dos auxiliares de clínica, una administrativa y un celador, eran los demás colaboradores directos del farmacéutico.

La plaza como Farmacéutico en la Clínica Puerta de Hierro de Madrid, la desempeña durante más de 5 años. Durante ese tiempo fue el secretario además de organizador de la I Mesa Redonda sobre Farmacia Hospitalaria, celebrada en dicho Centro en junio de 1970, y que definió las bases de lo que serían los futuros Servicios Farmacéuticos de la Seguridad Social.

Hay que recordar que la Clínica Puerta de Hierro se había creado en 1964 como Centro piloto para la introducción de nuevas ideas de organización y funcionamiento dentro de la asistencia hospitalaria de la Seguridad Social. Para cumplir con su carácter de centro experimental se colocó fuera de la normativa entonces vigente en la asistencia sanitaria del Instituto Nacional de Previsión. Las características más destacadas del nuevo hospital eran las siguientes: Organización en Departamentos, Servicios y Secciones al frente de las cuales existía un director médico que también era el director del hospital, además de un secretario general y el administrador general.

También desde el Hospital Puerta de Hierro se propone un plan de licenciatura de Medicina inédito en España. La propuesta la realizaron en el año 1968 figuras como los profesores don José María Segovia de Arana, Catedrático de Patología Médica en la Universidad de Santiago de Compostela y Director de la Clínica Puerta de Hierro, don Diego Figuera Aymerich, Catedrático de Patología Quirúrgica en la Universidad de Zaragoza y Director del Departamento de Cirugía de la Clínica Puerta de Hierro. También desde este Hospital nació el modelo MIR que posteriormente se extendió a todo el Sistema Nacional de Salud.

El año 1975 fue asimismo importante para el recipiendario pues obtiene el grado de Doctor en Farmacia por la Universidad Complutense de Madrid con la calificación de Sobresaliente cum laude. Un resumen de su Tesis fue editada por la Seguridad Social con el título de “Bases para el establecimiento y evaluación de una política de antibióticos hospitalaria” y distribuida a todos sus hospitales. También ese mismo año de 1975, por concurso nacional de méritos, obtiene la plaza de Jefe de Servicio de Farmacia en el Hospital “12 de Octubre” de Madrid. Este cargo será desempeñado ininterrumpidamente hasta el año 2012 en que cesa por jubilación. Durante su permanencia al frente de dicho Servicio ha dirigido seis proyectos de investigación, financiados por el Ministerio de Sanidad, en las áreas de farmacia oncológica, estudios de utilización de medicamentos y atención farmacoterapéutica.

Seguir enumerando los méritos que concurren en el Dr. Herreros de Tejada supondría en sí mismo una dilatada conferencia, donde se detallarían múltiples actividades tan destacadas como la anteriormente citada organización de la I Mesa Redonda sobre

Farmacia Hospitalaria. Por ello haremos un breve resumen de su larga actividad científica y profesional.

Es autor de cuatro capítulos de libros y de más de ciento cuarenta publicaciones en revistas nacionales e internacionales así como de numerosas ponencias y comunicaciones. Ha sido Presidente del Comité Científico en seis congresos internacionales.

Durante casi cuatro lustros ha ejercido como Profesor Asociado en la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid, adscrito al Departamento de Farmacología, habiendo participado en seis cursos de post-grado sobre Farmacia Clínica organizados por dicho Departamento.

Por invitación de diferentes universidades ha impartido un total de cuarenta cursos y de veintisiete seminarios en distintos países de América Latina. Además, ha organizado con la Agencia Española de Cooperación Internacional seis Encuentros Iberoamericanos sobre “Avances e Innovaciones en Farmacia y Medicamentos” llevados a cabo en sus tres Centros de Formación enclavados en Bolivia, Colombia y Guatemala.

También se ha comprometido con las organizaciones profesionales, siendo miembro de la Junta de Gobierno del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid desde 1972 hasta el 74 y de la Junta Directiva de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (1975-81). Ha sido, también, Presidente de la Organización de Farmacéuticos Ibero-Latinoamericanos (OFIL) durante el periodo 1996-98.

Ha recibido numerosos reconocimientos entre ellos el Víctor de Plata al Mérito Profesional (1968), la Cruz de Alfonso X el Sabio (1968) y la Placa de Colegiado Distinguido del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid (2002).

Desde el punto de vista académico es miembro de la Academia Peruana de Farmacia desde 2005 como Académico Correspondiente, de la Academia de Ciencias Farmacéuticas de Chile (2006) y de la Academia Iberoamericana de Farmacia (2009).

Está casado con María Ángeles Echanojáuregui, también farmacéutica. Tiene 2 hijos: Alberto (médico) y María (licenciada en derecho) así como 5 nietos.

La conferencia que nos va a ofrecer el Dr. Herreros de Tejada va a versar sobre una de las causas que han producido un gran número de medicamentos a la farmacopea: la serendipia. Hecho que se da buscando una determinada cosa o resultado y se encuentra por error un descubrimiento con aplicación válida pero diferente al investigado.

Especialmente se ha dado durante el desarrollo de determinados medicamentos en los que unos de los efectos secundarios que se han producido durante su investigación han acabado por tener mayor aplicación farmacéutica que la indicación inicial de la molécula.

Permítanme cerrar esta presentación con el convencimiento de que la Academia de Farmacia “Reino de Aragón” puede sentirse orgullosa de la incorporación del Dr. Herreros de Tejada. Alberto, bienvenido y felicidades.

Medicamentos y Serendipidad

Ilmo. Sr. Dr. D. Alberto Herreros de Tejada
y López-Coterilla

Excelentísimo Señor Presidente de la Academia de Farmacia “Reino de Aragón”,
Excelentísimas Autoridades,
Ilmas. Señoras y Señores Académicos,
Señoras y Señores:

Es para mí un gran honor el poder estar hoy aquí con todos ustedes y por ello quiero dar mis más efusivas gracias a todos aquellos miembros de la Academia de Farmacia “Reino de Aragón” que lo han hecho posible.

INTRODUCCIÓN

El término *serendipidad* o *serendipia* hace referencia a la buena suerte. Se trata de un descubrimiento inesperado hecho por azar cuando en realidad se estaba buscando otra cosa. Según el escritor Humberto Eco este sería el caso de Cristóbal Colón que buscando las Indias “encontró” América. El *Diccionario del Español Actual* de Manuel Seco define la *serendipidad* como “la facultad de hacer un descubrimiento o hallazgo afortunado de manera accidental”. (1)

El término *serendipia* deriva del inglés *serendipity*, neologismo acuñado en 1754 por el escritor y aristócrata inglés Horace Walpole (**fig. 1**) y que hace referencia a un cuento persa que le impresionó cuando lo leyó de niño llamado “*Los Tres Príncipes de Serendip*”, nombre árabe de la isla de Ceilán, la actual Sri Lanka. En dicho cuento (**fig. 2**) los protagonistas siempre descubrían, por azar o por sagacidad, cosas que no estaban buscando. Mientras caminaban no cesaban de encontrar indicios en apariencia anodinos pero a los cuales atribuían una significación extraordinaria la cual posteriormente se confirmaba como cierta. (2)

En la historia de los descubrimientos científicos y más concretamente en la de los medicamentos son relativamente frecuentes los casos de *serendipidad* en los que la suerte o la casualidad han jugado un papel determinante. No obstante y para que esto ocurra es necesaria la presencia de una mente abierta que no solamente lo perciba sino que sea capaz de sacarle algún provecho. Como decía Pasteur “el azar solamente favorece a

una mente preparada”, es decir aquella que es capaz de observar cosas que la mayoría pasaría por alto.

Entre los descubrimientos de carácter científico en los que la *serendipidad* ha jugado un papel determinante podríamos citar tres ejemplos: el caucho vulcanizado, los rayos X y la radioactividad.

El caucho vulcanizado fue descubierto, de forma accidental, por el norteamericano Charles Goodyear (**fig. 3**) en 1839 cuando una noche en su casa se le derramó sobre una estufa encendida un recipiente que contenía caucho mezclado con polvo de azufre. Observó que cuando se calientan juntas ambas sustancias a altas temperaturas cambian las propiedades del caucho volviéndose este más duro y resistente perdiendo su carácter pegajoso pero conservando su elasticidad natural. A este proceso lo denominó “vulcanización” en homenaje a Vulcano, el dios romano del fuego. (3)

Los rayos X fueron descubiertos, de forma casual, en 1895, por el físico alemán Wilhelm Röntgen (**fig. 4**) mientras realizaba un experimento con los rayos catódicos. Una tarde pudo observar a lo lejos un resplandor amarillo-verdoso viendo su propia mano proyectada sobre la pared. Comprobó que la radiación que se producía, proveniente del choque de los rayos catódicos con las paredes del tubo de vacío, era muy penetrante capaz de atravesar los cuerpos opacos y de impresionar una placa fotográfica, consiguiendo obtener la primera imagen radiográfica de la historia. A esta radiación Röntgen la denominó rayos X por desconocer su naturaleza recibiendo, en 1901, el Premio Nobel de Física. (4)

Otro hecho casual fue el descubrimiento de la radioactividad por parte del físico francés Henri Becquerel (**fig. 5**) en 1896. Becquerel observó un día con sorpresa que cuando una placa fotográfica situada en la oscuridad y envuelta en papel negro se ponía en contacto con un cristal de pechblenda (que contiene una sal de uranio) se producía el mismo efecto que si se hubiese puesto en contacto directo con la luz solar: la placa se había velado. Dedujo (correctamente) que este elemento debía producir de forma espontánea algún tipo de radiación que atravesaba el papel hasta alcanzar y afectar la emulsión fotográfica, fenómeno que recibiría posteriormente el nombre de radioactividad. En 1903 Becquerel recibió el Premio Nobel de Física compartido con los esposos Pierre y Marie Curie. (5)

DEL AZAR AL DESCUBRIMIENTO AFORTUNADO

En la historia de los medicamentos los casos de *serendipidad* han sido relativamente frecuentes. En algunos fármacos su descubrimiento ha sido fruto de circunstancias casuales. En otros han sido sus propios efectos secundarios los que, paradójicamente, han llegado a tener un mayor interés terapéutico que el medicamento originario en sí.

A continuación vamos a ver algunos ejemplos.

VACUNA ANTIVARIOLICA

Su descubrimiento fue uno de los primeros casos de *serendipidad* conocidos en el mundo del medicamento. En el siglo XVIII la viruela era una enfermedad muy frecuente, con un alto índice de mortalidad y contra la que no había tratamiento alguno. Un médico inglés, Edward Jenner (**fig. 6**) observó, de forma casual y durante su estancia en una granja, que las mujeres que ordeñaban las vacas no enfermaban de la viruela. Investigando este fenómeno se dio cuenta de que estas personas padecían una variante leve de la enfermedad —la viruela de las vacas o *cowpox*— que era transmitida a través de las ubres y que en los humanos adoptaba formas benignas. En 1796 Jenner tuvo la idea de inocular en el brazo de un niño sano de 8 años viruela vacuna procedente de la mano de una mujer ordeñadora. Transcurridas 7 semanas y una vez que el niño se hubo recuperado completamente procedió a inyectarle la viruela humana observando que no desarrolló ningún signo o síntoma de la enfermedad. (6)

España, por su parte, contribuyó muy activamente a combatir la viruela mediante la organización de una expedición científica cuya denominación oficial fue *Real Expedición Filantrópica de la Vacuna* dirigida por el médico alicantino Francisco Javier Balmis. Su objetivo era que la vacuna alcanzase todos los rincones del por entonces Imperio español, dado que el virus estaba ocasionando la muerte de miles de niños. La Expedición (1803-1806), que contó con el apoyo y la financiación del rey Carlos IV, partió del puerto de La Coruña a bordo del navío *María Pita* con destino a las Islas Canarias y a los territorios de Ultramar. Llevaba a bordo 22 niños huérfanos a los que se había inculcado la vacuna realizando con éxito numerosas vacunaciones en Puerto Rico, Venezuela, México y los Virreinos meridionales de la América española llegando hasta Filipinas y Macao. La curiosa forma de transportar la vacuna fue el propio cuerpo de los niños a los que se les inculcaba de forma escalonada para mantenerla viva durante toda la travesía. (7)

PENICILINA

Fue descubierta, accidentalmente, en 1928, por el médico escocés Alexander Fleming (**fig. 7**) y supuso el inicio de la era antibiótica. Durante la Primera Guerra Mundial Fleming estuvo destinado como médico militar en Francia y quedó muy impresionado por las heridas de metralla infectadas. Una vez de regreso a su país y a su laboratorio en el Hospital St. Mary de Londres y mientras estaba realizando cultivos de *Staphylococcus aureus* en placas de Petri observó que una de esas placas se había contaminado con un moho de color azul-verdoso que identificó como *Penicillium notatum*. Pero lo que verdaderamente le llamó la atención fue que el hongo formaba a su alrededor un halo de inhibición donde no crecían las bacterias. Parecía como si “algo” producido por el hongo impidiese este crecimiento y lo denominó penicilina. El paso siguiente fue tratar de aislar y purificar esa sustancia aunque en aquel momento no lo consiguió. Fleming comunicó su descubrimiento en 1929 al *British Journal of Experimental Pathology* pero pasó totalmente desapercibido. No fue sino hasta la Segunda Guerra Mundial cuando dos científicos de la Universidad de Oxford, Howard Florey y Ernest Chain, consiguieron aislarla, purificarla y lograr su producción industrial. Por todo ello los tres investigadores compartieron en 1945 el Premio Nobel de Fisiología y Medicina. (8)

DICUMAROL

A principios de los años 20 los granjeros de las llanuras de Canadá y norte de los Estados Unidos comenzaron a plantar de forma extensiva trébol dulce —*Melilotus officinalis*— (fig. 8) dado que esta planta crecía muy bien en tierras pobres y su cultivo servía como planta forrajera. Sin embargo observaron, entre sorprendidos e intrigados, que el ganado bovino que la tomaba moría de forma misteriosa debido a hemorragias incontrollables tanto internas como externas. En 1922 un veterinario de Ontario llamado Frank Schofield observó que estas hemorragias solo se producían cuando la planta que ingerían estaba previamente fermentada es decir que había estado almacenada durante largo tiempo y contenía un moho de tal forma que esta mezcla actuaba como un potente agente anticoagulante. Además, analizando la sangre de los terneros muertos vio que el tiempo de protrombina estaba aumentado. Unos años más tarde en 1931 otro veterinario, en este caso de Dakota del Norte y llamado Leo Roderick, confirmó que el problema era debido a un déficit de protrombina y que el agente causante era, efectivamente, el trébol dulce contaminado de moho aunque no estaba claro el mecanismo de acción ni se logró identificar la sustancia responsable. Hubo que esperar hasta 1940 para que Karl Paul Link, profesor de la Universidad de Wisconsin (fig. 9) y su equipo de colaboradores, consiguieran aislar el agente que daba origen a las hemorragias producidas por este trébol dulce fermentado y posteriormente sintetizarlo en el laboratorio. Resultó ser el dicumarol, producto que inhibe la producción de factores de la coagulación dependientes de la vitamina K. Realmente, la sustancia presente de forma natural en el trébol dulce (y en muchas otras plantas como el haba tonka) es la cumarina que como tal no tiene acción anticoagulante pero que por la acción fermentativa del hongo se transforma en dicumarol que si la tiene. A partir de ahí se han obtenido una serie agentes similares al dicumarol pero dotados de una mayor potencia anticoagulante destacando entre ellos la warfarina y especialmente el acenocumarol (*sintrom*) que ha tenido una amplísima utilización en clínica a lo largo de muchos años. (9)

LSD

Es el acrónimo de dietilamida del ácido lisérgico y fue descubierto accidentalmente por el químico suizo Albert Hofmann (fig. 10), en 1943, cuando estaba buscando nuevos agentes estimuladores del parto. La ergotamina es un alcaloide procedente del cornezuelo del centeno —*Claviceps purpurea*— introducido en clínica como inductor del parto a principios del siglo XIX. En el marco de sus trabajos para obtener nuevos derivados de la ergotamina, Hofmann, que trabajaba como investigador en los Laboratorios Sandoz de Basilea, sintetizó un producto (el LSD-25) el cual resultó aparentemente “poco interesante” desde el punto de vista farmacológico y consecuentemente se abandonó. Cinco años más tarde y sin motivo aparente Hofmann volvió a sintetizar esta sustancia para posteriores investigaciones. Cuando procedía a su cristalización se sintió afectado por una mezcla de excitación y mareo viéndose obligado a dejar su trabajo en el laboratorio. A pesar de sus precauciones una gota había caído en la punta de sus dedos siendo absorbida por la piel. En una entrevista el propio Hofmann comentó: “sentí angustia, vértigo y visiones sobrenaturales al mismo tiempo que un profundo sentimiento de paz y libertad”. Había realizado, sin quererlo, el primer *viaje* antes de que esta potente droga alucinógena se pusiese de moda en los ambientes contraculturales de los años 60. (10)

CEFALOSPORINAS

El descubrimiento de las cefalosporinas se debe a Giuseppe Brotzu (**fig. 11**) profesor de bacteriología de la Universidad de Cagliari (Cerdeña) y también fue algo debido al azar. Brotzu observó un interesante fenómeno que le llamó la atención: en determinadas zonas de la costa de Cagliari las aguas residuales vertidas al mar se clarificaban de forma espontánea. Movido por la curiosidad decidió cultivar una muestra de este agua autopurificada procedente de una alcantarilla y consiguió aislar un hongo el *Cephalosporium acremonium*. A continuación administró un extracto del mismo a pacientes con fiebres tifoideas observando que estos mejoraban, es decir que era activo frente a *Salmonella typhi*. Al no encontrar interés en la industria farmacéutica italiana de la época decidió en 1948 publicar sus hallazgos en una revista titulada *Trabajos del Instituto de Higiene de Cagliari*, pero dada su limitada difusión pasaron totalmente desapercibidos. Por fortuna, una copia de este informe se lo entregó a un amigo suyo, antiguo funcionario de la Oficina Británica de Salud en Cerdeña, con la esperanza de que consiguiese interesar a alguien en Inglaterra. El informe, junto con una muestra del moho, llegó a manos de sir Edward Abraham profesor de la Escuela de Patología de la Universidad de Oxford cuyo equipo, tras un concienzudo trabajo de muchos años, consiguió aislar la Cefalosporina C que resultó ser resistente a las penicilinasas. A partir de ella los Laboratorios Glaxo y Ely Lilly desarrollaron en la década de los 60 diversas cefalosporinas que han contribuido a salvar millones de vidas en todo el mundo. No hay duda, por tanto, que en la historia de las cefalosporinas la casualidad y la buena suerte han jugado un papel fundamental. Como hecho anecdótico podemos reseñar que Giuseppe Brotzu, además de farmacéutico y médico, fue un destacado político democristiano que llegó a ser alcalde de Cagliari y presidente regional de Cerdeña. (11)

En el campo de la **PSICOFARMACOLOGIA** (**fig. 12**) la *serendipidad*, en el sentido de un hallazgo no esperado o no buscado intencionadamente, ha jugado un papel fundamental en el descubrimiento de muchos de sus medicamentos. (12) (13)

Durante la década de los 50 tiene lugar una auténtica “revolución” pues supone, por primera vez en la historia, la introducción en clínica de herramientas terapéuticas realmente eficaces en el manejo del paciente psiquiátrico. En este sentido la introducción de los psicofármacos constituye uno de los grandes avances de la medicina del siglo XX comparable, según algunos autores, al descubrimiento de los antibióticos o de las vacunas. (14)

LITIO

La introducción del litio, en 1949, como agente antimaníaco fue consecuencia del más puro azar gracias a las extraordinarias dotes de observación del psiquiatra australiano John Cade (**fig. 13**) que era Superintendente del Hospital para Repatriados de Melbourne. Se trata de un caso curioso en el que a partir de una hipótesis errónea se llega a un descubrimiento afortunado. Cade pensó que el trastorno bipolar o enfermedad maníaco-depresiva podría estar relacionada con el metabolismo de la urea. Recolectó muestras de orina de pacientes maníacos así como de controles sanos y las inyectó a

cobayas dando lugar en ellas a movimientos convulsivos lo cual le llevó a pensar que la sustancia tóxica podría ser la urea. Sin embargo observó que la urea de pacientes maníacos era notablemente más tóxica que la del resto aun cuando la cantidad de urea era similar. Creyó que quizá existía otra sustancia que aumentaría la toxicidad de la urea como podría ser el ácido úrico. Para ello diseñó un estudio basado en la administración a animales de laboratorio de una solución de urea con distintas concentraciones de ácido úrico. Debido a la mala solubilidad de este último, Code recurrió a una sal mucho más soluble, el urato de litio, comprobando que una solución saturada de la misma con un 8 % de urea protegía a los cobayas de los fenómenos convulsivos observados previamente. Cade investigó los efectos de la administración exclusiva del carbonato de litio verificando que los animales sufrían un estado de letargia que revertía dos horas después lo cual le hizo pensar en los posibles beneficios de las sales de litio, como tales, en el tratamiento de pacientes muy excitados. Todo ello fue confirmado posteriormente mediante un ensayo clínico a doble ciego que demostró las virtudes profilácticas de este fármaco en los pacientes maníaco-depresivos. En 1974, la FDA autorizó el carbonato de litio (*Plenuur*) en la prevención de nuevas crisis en el trastorno bipolar. (15)

CLORPROMAZINA

El descubrimiento de la clorpromazina tuvo lugar, de forma casual, en 1952 gracias al cirujano de la Armada Francesa Henri Laborit (**fig. 14**) el cual estaba buscando un método farmacológico para prevenir el shock quirúrgico. Entre los antihistamínicos utilizados en la época encontró que la prometazina tenía una actividad anti-shock aceptable y por ello solicitó de la compañía fabricante (Laboratorios Specia, Rhone-Poulenc) que le proporcionase un antihistamínico más potente. Tras el cribaje de varias fenotiazinas la empresa le facilitó unas muestras de un producto con una importante actividad antihistamínica y una baja toxicidad: la clorpromazina. Laborit observó que el nuevo fármaco poseía propiedades hipotermizantes e hipnóticas dando lugar a lo que denominó “hibernación artificial” lo cual le llevó a pensar en su posible utilidad en psiquiatría. De esta forma convenció a sus colegas del Servicio de Neuropsiquiatría para que ensayasen este fármaco en pacientes psicóticos observando que éstos conseguían calmarse, situación que se prolongaba durante varias horas. Pronto se iniciaron ensayos clínicos controlados entre los que hay que destacar los llevados a cabo por los psiquiatras Jean Delay y Pierre Deniker en el Hospital Sainte-Anne de París. Estos ensayos confirmaron la gran eficacia de la clorpromazina (*Largactil*) como agente tranquilizante en pacientes psicóticos o agitados. El descubrimiento de la clorpromazina supone, posiblemente, el mayor hito en la historia de la psicofarmacología. (16)

MEPROBAMATO

El descubrimiento del meprobamato fue también otro descubrimiento casual debido a Frank Berger (**fig. 15**), farmacólogo checo emigrado a Inglaterra. Durante la II Guerra Mundial y al objeto de evitar el fracaso de la penicilina en las infecciones por heridas de guerra se solía adicionar a este antibiótico el fenoxietanol, un antiséptico de uso habitual en aquel país y que tenía propiedades tóxicas antimicrobianas. A partir de

este antiséptico la compañía British Drug Houses Ltd. sintetizó varios análogos con la esperanza de encontrar agentes con una mayor actividad antimicrobiana. Durante las pruebas toxicológicas Berger observó con sorpresa que todos ellos producían en los animales de experimentación una parálisis flácida reversible en la musculatura voluntaria y a dosis mas pequeñas un efecto de relajación generalizada. Emigrado a Estados Unidos Berger, a partir de ahí y junto con el químico Ludwing, inició en los Laboratorios Wallace una línea de investigación que desembocó en el descubrimiento del meprobamato (*Miltown*) introducido en clínica en 1954 y comercializado específicamente como ansiolítico un año después. Este medicamento supuso un record de ventas en Norteamérica siendo utilizado por millones de personas con problemas de ansiedad. (17)

CLORDIAZAPOXIDO

Fue descubierto, accidentalmente, por Leo Sternbach (**fig. 16**) químico polaco emigrado a Estados Unidos y que trabajaba en los Laboratorios Hoffman-La Roche de New Jersey (USA). Allí, Sternbach decidió continuar con sus investigaciones sobre ciertos compuestos tricíclicos que había sintetizado 20 años antes en la Universidad de Cracovia como parte de sus estudios sobre colorantes. Para esto sintetizó 40 nuevos compuestos verificando en todos ellos que sus propiedades sedativas y relajantes musculares eran prácticamente nulas. El azar quiso que el último de los análogos, sintetizado 2 años antes y que no llegó a ser estudiado, fuese sometido a un screening de rutina solamente para confirmar que esta línea de investigación estaba acabada...pero se equivocaron. Increíblemente se comprobó que este compuesto, que podría haber terminado en la basura sin que nadie se hubiera preocupado de su existencia, tenía unas extraordinarias propiedades ansiolíticas careciendo de efectos secundarios significativos y sin apenas afectar el estado de conciencia: había nacido el clordiazapóxido (*Librium*). La explicación del por que de entre los 40 productos sintetizados solamente este último poseía dichas características se encontró en el hecho de que, por error y durante el último estadio de la síntesis, se había utilizado una amina primaria mientras que en el resto se habían utilizado aminas secundarias, con lo cual hizo que la reacción hubiese seguido una vía diferente. Ensayos clínicos realizados en mas de 16.000 pacientes avalaron su eficacia siendo aprobado por la FDA y comercializado en 1960. Constituyó el primer fármaco de una nueva familia: las benzodiazepinas y tres años mas tarde uno de sus derivados el diazapam (*Valium*) se convirtió en el ansiolítico mas utilizado de la historia. (18)

IPRONIAZIDA

El año 1957 debe considerarse como una fecha clave para la moderna psiquiatría pues durante su transcurso se introdujeron en clínica los dos primeros fármacos específicamente antidepresivos, aunque pertenecientes a dos familias farmacológicas y a dos ámbitos geográficos de investigación distintos: la iproniazida, un agente inhibidor de la mono-amino-oxidasa (MAO) desarrollado en Estados Unidos y la imipramina, representante prototípico de los antidepresivos tricíclicos desarrollado y estudiado en Europa.

El origen de la iproniazida hay que buscarlo en los medicamentos antituberculosos que se utilizaban a principios de la década de los 50. Desde hacía algún tiempo se venían

observando cambios psicológicos, especialmente llamativos, en los enfermos tuberculosos tratados con iproniazida (derivado isopropílico de la isoniazida) Estos pacientes mostraban una mayor vitalidad con ganas incluso de abandonar el hospital así como un incremento paulatino de su actividad social. Esto fue considerado, simplemente, como un efecto secundario del propio medicamento sin darle por ello una mayor importancia. Aquí es donde surge un caso típico de serendipidad. Fue la sagacidad de Nathan Kline (fig. 17) psiquiatra del Hospital Rockland de Nueva York quien por primera vez vio que un “efecto secundario” psicoestimulante, detectado por azar en enfermos tuberculosos, podía transformarse en un “efecto primario” de utilidad en otro tipo de pacientes, fundamentalmente psiquiátricos. Kline fue el primero que evidenció la eficacia de la iproniazida en pacientes no tuberculosos: elevación de su estado de ánimo y aumento del interés por el entorno y por si mismos. Estos resultados fueron comunicados en la Reunión de la Asociación Americana de Psiquiatría celebrada en Siracusa (USA) en abril de 1957. Un año después y a pesar de que la iproniazida solo fue comercializada como agente antituberculoso (*Marsilid*) mas de 400.000 pacientes afectados de depresión habían sido tratados con este fármaco aunque en el año 1961 fue retirado del mercado por problemas de hepatotoxicidad. (19)

IMIPRAMINA

Su descubrimiento se debe a la perspicacia del psiquiatra suizo Ronald Kuhn, director médico de la Clínica Psiquiátrica Cantonal de Musterlingen situada en las inmediaciones del Lago Constanza (fig. 18). Kuhn que ya había estudiado las propiedades hipnóticas y neurolépticas de diversas fenotiazinas elaboradas por los Laboratorios Geigy solicitó de esta compañía que le remitiese una nueva fenotiazina con la esperanza de poder disponer de un agente antipsicótico mas potente para sus pacientes. Recibió el preparado G-22355 de estructura tricíclica similar a la clorpromazina y con idéntica cadena lateral. La amplia investigación clínica llevada a cabo por Kuhn, puso en evidencia que este preparado carecía de actividad neuroléptica apreciable sin embargo observó que tres pacientes diagnosticados de psicosis mostraron una pronunciada mejoría de su estado general en tan solo algunas semanas. El efecto antidepresivo de esta sustancia, superior a cualquier otro conocido hasta la fecha, fue algo completamente inesperado y su descubrimiento totalmente accidental. Posteriormente otros 37 pacientes recibieron este fármaco demostrándose su gran eficacia en el tratamiento de los trastornos depresivos. Con los datos, obtenidos a partir del seguimiento clínico de estos 40 pacientes, Kuhn (fig. 19) presentó sus resultados en el Congreso Internacional de Psiquiatría celebrado en Zurich ante una audiencia de apenas 12 personas pasando totalmente desapercibidos. Al año siguiente Kuhn volvió a presentar sus datos (esta vez con un mayor número de pacientes) en el American Journal of Psychiatry consiguiendo de esta forma dar una difusión internacional a su descubrimiento. Fue, una vez más, un hallazgo serendípico donde buscando un fármaco antipsicótico para el tratamiento de pacientes esquizofrénicos se descubre un potente medicamento antidepresivo. El nuevo fármaco, comercializado por Geigy en 1957, se denominó imipramina (*Tofranil*) y supuso un paso de gigante en el tratamiento de la depresión endógena siendo el primer representante de una nueva familia de medicamentos: los antidepresivos tricíclicos. (20)

CICLOSPORINA

Su descubrimiento se debe al bioquímico belga Jean Borel (**fig. 20**) investigador de los Laboratorios Sandoz de Basilea el cual buscando un nuevo antifúngico encontró algo mucho más valioso: el primer inmunosupresor seguro y realmente eficaz. Como otras muchas compañías farmacéuticas de la época Sandoz pedía a sus empleados que cuando viajasen, por vacaciones o por trabajo, trajesen muestras de suelo de los países visitados con el objetivo de identificar y cultivar microorganismos capaces de producir antibióticos. En una muestra de suelo procedente de Noruega Borel encontró en 1976 un hongo, el *Tolyposcladium inflatum* que aunque apenas tenía actividad antibiótica sin embargo, sorprendentemente, poseía una potente acción inmunosupresora observada por su inhibición selectiva de cultivos de linfocitos. A su intuición se debe el no pasar por alto el resultado de las primeras pruebas y apostar por un “cambio de rumbo” en una investigación centrada en buscar un nuevo antibiótico para orientarse hacia una sustancia que revolucionaría la clínica de los trasplantes de órganos. La ciclosporina es un undecapéptido cíclico que tiene la capacidad de inhibir la activación de los linfocitos T y consecuentemente la respuesta inmune mediada por ellos. El camino desde su descubrimiento hasta su utilización en clínica ha sido largo y complejo. En 1983 fue aprobada e introducida en los protocolos de inmunosupresión a nivel mundial, comercializándose al poco tiempo la primera formulación oral. Años más tarde ésta se mejoró lográndose una microemulsión con una mayor biodisponibilidad y una menor variabilidad de respuesta entre pacientes. Hoy en día la ciclosporina, además de su amplia utilización como inmunosupresor en trasplantes de órganos (riñón, corazón, pulmón) está indicada también en el tratamiento de ciertas enfermedades autoinmunes como la psoriasis o la dermatitis atópica. Por tanto, a Borel y a una circunstancia afortunada deben miles de pacientes en todo el mundo el poder recibir un trasplante de órgano habiendo evitado previamente su rechazo. (21)

MINOXIDILO

En los años 80 y fruto de la casualidad se observó que el minoxidilo, elaborado por los Laboratorios Upjohn y utilizado para el tratamiento por vía oral de la hipertensión arterial grave, tenía un curioso efecto secundario: producía un importante crecimiento capilar en las mujeres lo estaban tomando, con lo cual el vello adquiría una mayor densidad y grosor. A partir de este hecho comprobado se le reconoce al Dr. Guinter Khan (**fig. 21**), dermatólogo de origen alemán y residente en Estados Unidos, el mérito de haber sido el descubridor de la formulación del minoxidilo para uso tópico (en forma de solución al 2% para las mujeres y al 5% para los hombres) para su aplicación sobre el cuero cabelludo. Con ello se conseguía estimular el crecimiento local del pelo atenuando la calvicie. En 1986 fue aprobado por la FDA para el tratamiento de alopecia y ha supuesto desde entonces un importante éxito comercial para el Laboratorio fabricante. (22)

SILDENAFILO

Es el *Viagra* popularmente conocido con el nombre de “píldora azul”. Su historia es muy curiosa. El año 1992 la compañía farmacéutica Pfizer inició un estudio en el Hospital de Morriston, en Gales, con un este nuevo medicamento diseñado para su uso en la hipertensión arterial y la angina de pecho. El hallazgo más curioso fue que los pacientes varones no devolvían los comprimidos “sobrantes”. Durante el ensayo clínico en fase I realizado bajo la dirección del Dr. Ian Osterloh, investigador británico de los Laboratorios Pfizer (fig. 22), se pudo comprobar que el fármaco tenía solo un ligero efecto en la angina de pecho pero, sin embargo, inducía notables erecciones que se mantenían durante bastante tiempo después de haberlo tomado. Se trata, por tanto, de otro caso típico de *serendipidad*: buscando un fármaco para la hipertensión se descubre, de forma accidental, que su verdadero valor reside en el tratamiento de la disfunción eréctil. Es por ello que Pfizer decidió comercializarlo para esta indicación algo en lo que en ningún momento había pensado con anterioridad. El citrato de sildenafil fue patentado en 1996 y dos años más tarde aprobado por la FDA para su uso en la disfunción eréctil habiendo supuesto para la compañía unas ventas millonarias. (23)

EPILOGO

La *serendipidad*, entendida como un descubrimiento o hallazgo afortunado e inesperado cuando en realidad se estaba buscando otra cosa, es una constante en la historia de la ciencia y de la tecnología y ejemplos de ello podrían ser, entre otros, el celuloide, las notas post-it y el Teflón, productos de uso habitual en nuestra vida diaria. (24)

En la historia de los medicamentos, tal y como hemos visto, son numerosos los casos de *serendipidad* que están reseñados en la bibliografía. En todos ellos ha sido determinante la presencia de investigadores con la tenacidad suficiente para no obcecarse con un resultado distinto al que habían planificado. Se trata de personas con una mente abierta hacia la innovación y a los que no les pasaron inadvertidas “casualidades” que a otros sí se les hubieran pasado. Eran científicos que a partir de unos resultados que podrían considerarse como un fracaso y gracias a su sagacidad (como en “Los Tres Príncipes de Serendip”) consiguieron un éxito muy superior al que en un principio hubieran podido imaginar.

Para ellos, nuestro reconocimiento y admiración por la visión que tuvieron.

He dicho.

IMÁGENES



Fig. 1: Horace Walpole.

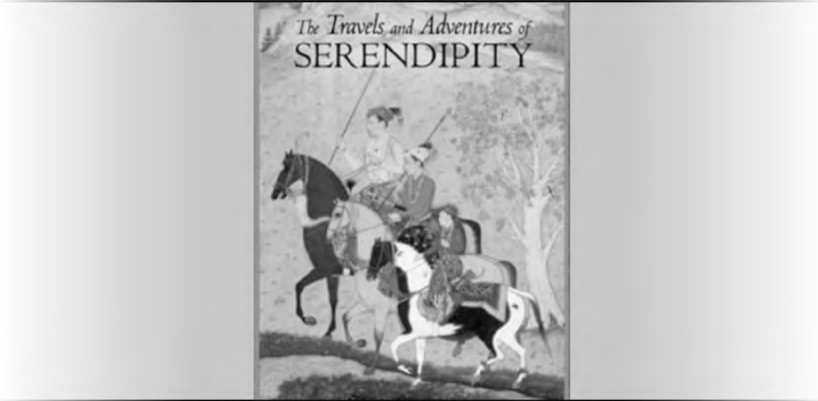


Fig. 2: "Los Tres Príncipes de Serendip".



Fig. 3: Charles Goodyear / Caucho vulcanizado.



Fig. 4: Wilhelm Röntgen / Rayos X.

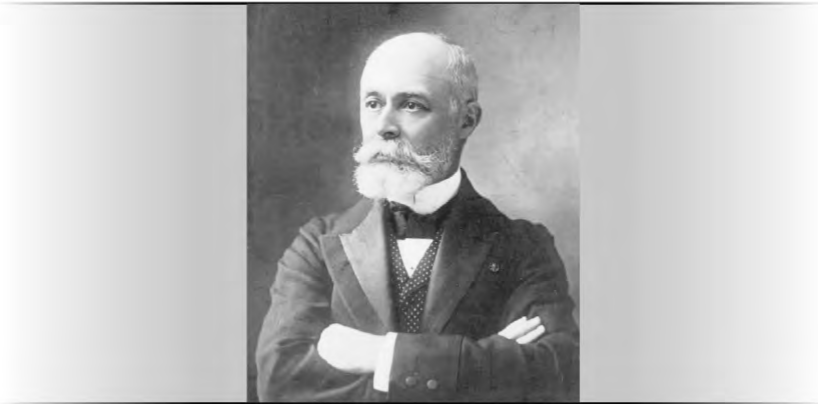


Fig. 5: Henri Beequerel / Radioactividad.

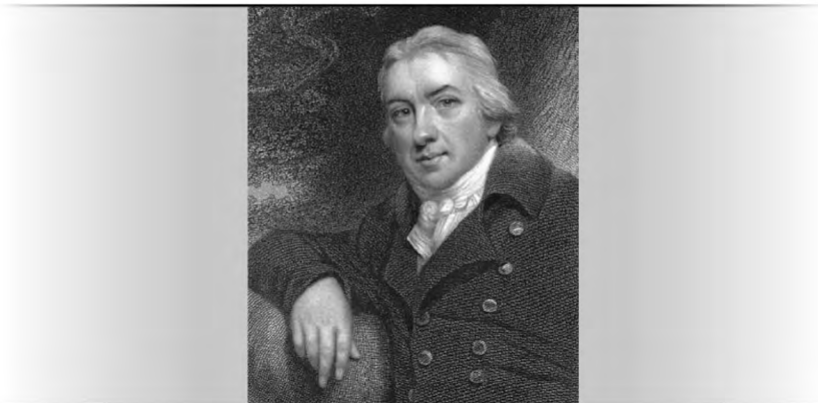


Fig. 6: Edward Jenner / Vacuna.

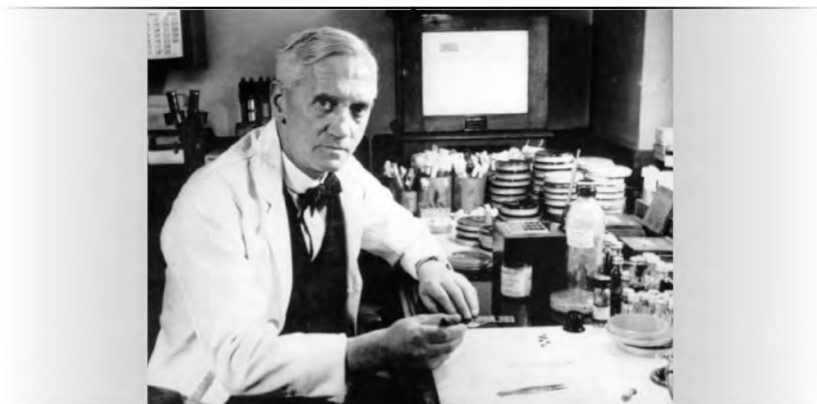


Fig. 7: Alexander Fleming / Penicilina.



Fig. 8: Trébol dulce.



Fig. 9: Karl Paul Link / Acenocumarol.



Fig. 10: Albert Hoffman / LSD.



Fig. 11: Giuseppe Brotzu / Cefalosporinas.



Fig. 12: Psicofarmacología.

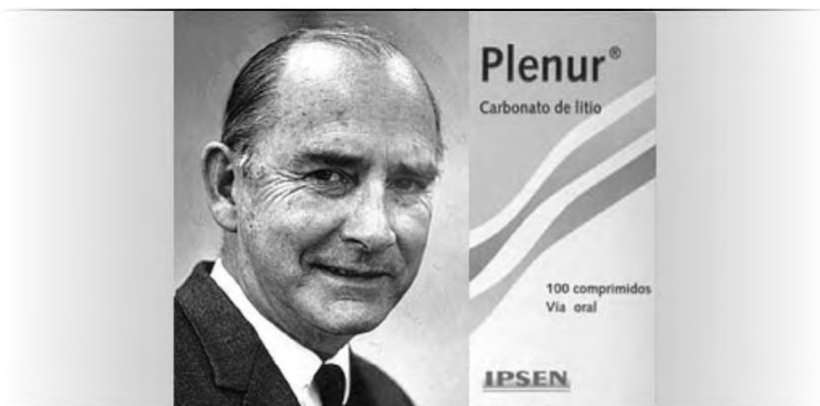


Fig. 13: John Cade / Litio.



Fig. 14: Henri Laborit / Clorpromazina.

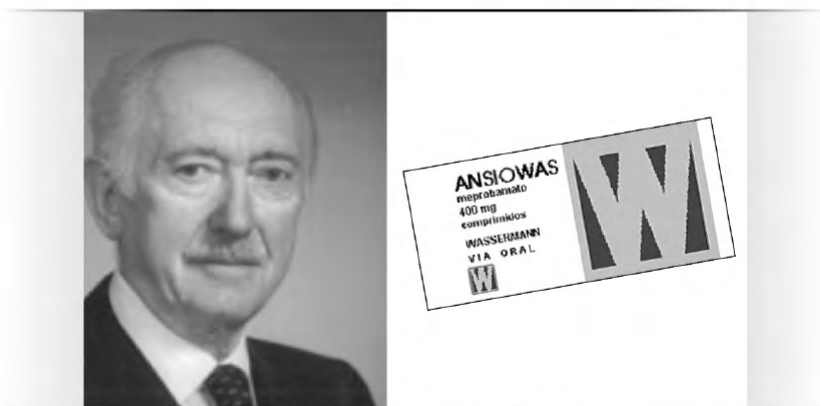


Fig. 15: Frank Berger / Meprobamato.



Fig. 16: Leo Sternbach / Clordiazepóxido.

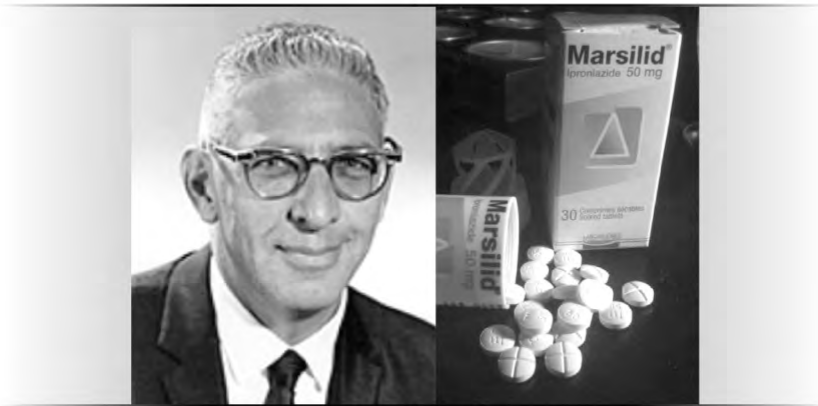


Fig. 17: Nathan Kline / Iproniazida.



Fig. 18: Lago Constanza.

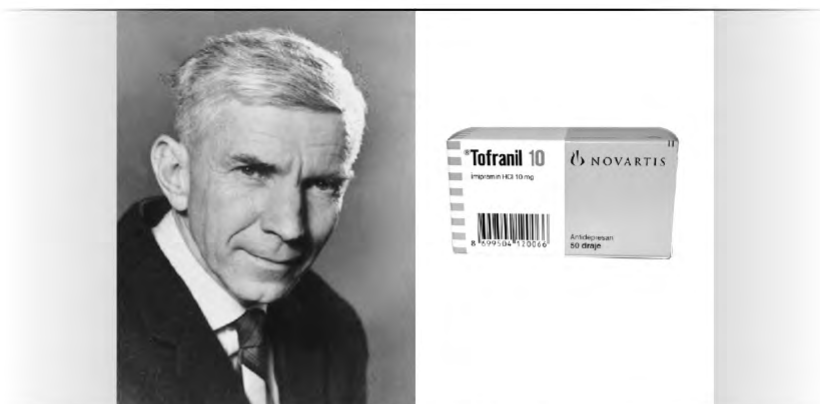


Fig. 19: Roland Kuhn / Imipramina.

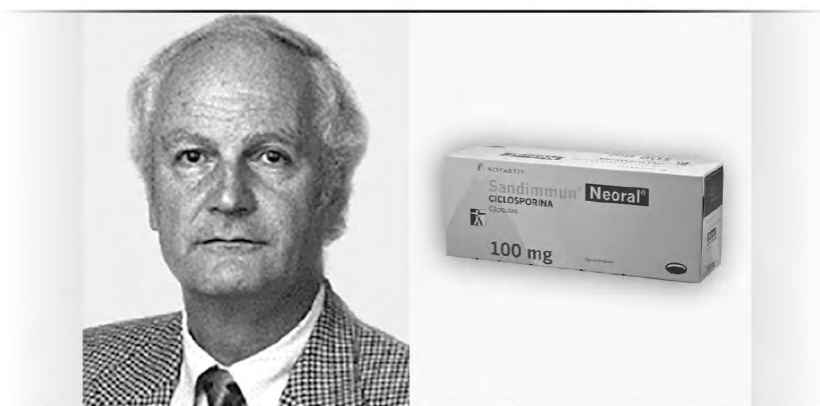


Fig. 20: Jean Borel / Ciclosporina.

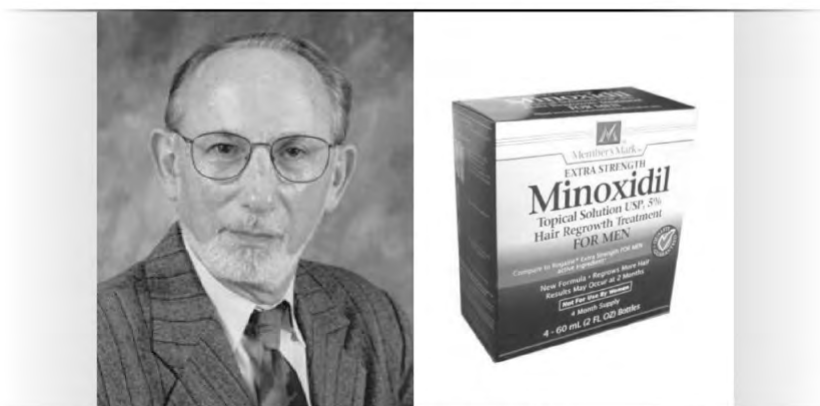


Fig. 21: Guinter Khan / Minoxidilo.

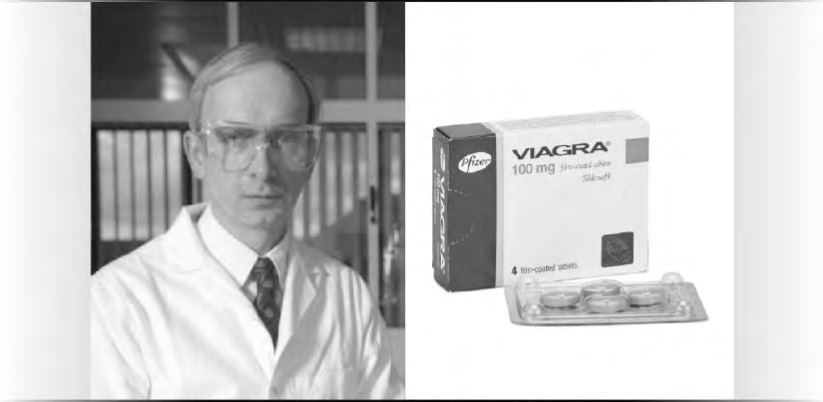


Fig. 22: Ian Osterloh / Sildenafil.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Seco M, Andrés O, Ramos G. *Diccionario del Español Actual*, 2ª edición. Editorial Aguilar 2011.
- (2) <https://www.google.es/los tres príncipes de serendip> (consultada 20.11.2015).
- (3) <https://www.google.es/historia de la vulcanización> (consultada 20.11.2015).
- (4) <https://www.google.es/historia de los rayos X> (consultada 20.11.2015).
- (5) <https://www.google.es/historia de la radioactividad> (consultada 20.11.2015).
- (6) Esteva de Sagrera J. *Los medicamentos del azar*. OFFARM, 26 (8): 103-104.
- (7) Díez Torred A. *Con la enseñanza de la ciencia. La Real Expedición Filantrópica de la Vacuna de la Viruela*. Revista Panacea, febrero 2015: 42-52.
- (8) <https://es.wikipedia.org/wiki/Penicilina> (consultada 24.11.2015).
- (9) <https://www.google.es/Historia del dicumarol> (consultada 24.11.2015).
- (10) <https://es.wikipedia.org/wiki/LSD> (consultada 24.11.2015).
- (11) Baldry P. *La batalla contra las bacterias*. Editorial Reverté, Madrid 1981, p. 115-121.
- (12) López-Muñoz F, Baumeister A, Hawkins M, Alamo C. *El papel de la serendipia en los efectos clínicos de los psicofármacos: mas allá del mito*. Actas Esp Psiquiátrica 2012; 40 (1): 34-42.
- (13) Cobo T. *Serendipia y psicofarmacología*. Aten Farm 2011; 13(5): 312-318.
- (14) 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*. Congreso Virtual de Psiquiatría 1 de febrero-15 de marzo de 2000. Disponible en http://www.psiquiatria.com/congreso/mesas/mesa34/conferencias/34_ci_c.htm. (consultada 25.11.2015).
- (15) <http://es.wikipedia.org/wiki/Carbonato de litio> (consultada 25.11.2015).
- (16) López-Muñoz F, Alamo C, Cuenca E. *Aspectos históricos del descubrimiento y la introducción clínica de la clorpromazina: medio siglo de psicofarmacología*. FRENIA 2002, Vol. II (1): 77-105.
- (17) 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*. Archivos de Psiquiatría 2005, 68(2): 103-121.
- (18) López-Muñoz F, Alamo C. *Leo Sternbach y el descubrimiento de las benzodiazepinas*. JANO, 24-30 noviembre 2006, nº 1630: 52-54.
- (19) López-Muñoz F, Alamo C. *El descubrimiento de la iproniazida*. Historia de la Psicofarmacología. Editorial Médica Panamericana 2006, Tomo III: 1535-1537.
- (20) López-Muñoz F, Assion H J, Alamo C. *La introducción clínica de la iproniazida y la imipramina: medio siglo de terapéutica antidepresiva*. An Psiquiatría 2008; 24 (2): 61-65.
- (21) www.novartis.com.ar/.../la-historia-de-la-ciclosporina.
- (22) www.info-farmacia.com/obituarios/la-historia-del-minoxidilo-y-la-alopecia-obituario-de-winter-khan.
- (23) <http://es.wikipedia.org/wiki/Sildenafil> (consultada 4.12.2015).
- (24) <http://es.wikipedia.org/wiki/Serendipia> (consultada 4.12.2015).

Edición patrocinada por:



**COLEGIO
OFICIAL DE
FARMACÉUTICOS DE
ZARAGOZA**