

REFLEXIONES

PAPEL ACTUAL DE LA SERENDIPIA EN LOS DESCUBRIMIENTOS CIENTÍFICOS

Francisco López Muñoz*

Académico Correspondiente de la Sección de Medicina de la Real Academia de Doctores de España
flopez@ucjc.edu

Que el azar ha jugado, a lo largo de la historia, un destacado papel en muchos descubrimientos científicos es un hecho incuestionable. Sin embargo, la trascendencia de la intervención de la fortuna en estos desarrollos ha sido evaluada desde criterios muy dispares por los agentes involucrados en los mismos. Y en este controvertido contexto es donde surgió el concepto de “serendipia”, cuyo origen hay que buscarlo en la correspondencia manuscrita del escritor e historiador inglés del siglo XVIII Horace Walpole, cuarto conde de Oxford. En una carta remitida a su amigo, el diplomático de la Corona británica Sir Horace Mann, fechada el 28 de enero de 1724, aparece por primera vez este término, cuando refiere que intentando adornar el marco destinado al retrato de la aristócrata italiana del siglo XVI Bianca Cappello que le regaló Mann, encontró de forma casual, en un libro veneciano de heráldica, el escudo de esta casa nobiliaria emparentada con los Médici. Walpole se inspiró para la propuesta de su neologismo en un clásico relato de origen persa, incorporado al libro de poemas del erudito músico sufí Amir Khusrow o Jursan Amir, titulado *Hasht Bihist (Ocho paraísos)* (1302) y que, en Occidente, fue publicado originalmente por el autor italiano Cristoforo Armeno con el título *Peregrinaggio di tre giovani figliuoli del re di Serendippo* (1557). Posteriormente, este cuento oriental acabaría transformándose, tal como lo conocemos en la actualidad, en *Los tres príncipes de Serendip*. Posiblemente la leyenda de los Tres Príncipes esté inspirada en los hijos de Bahram Gur o Bahram V de Persia, quien reinó en el siglo V.

En este texto se describe como tres príncipes, procedentes del mítico país de Serendip (la actual isla de Ceilán, hoy denominada Sri Lanka), realizan, siguiendo las instrucciones paternas, una serie de viajes iniciáticos para conocer el mundo. Durante estas “peregrinaciones”, los jóvenes príncipes, merced a su capacidad de observación y a su sagacidad, son capaces de descifrar misterios y analizar una serie de situaciones cotidianas,

* Catedrático de Farmacología y Vicerrector de Investigación, Ciencia y Doctorado de la Universidad Camilo José Cela, Madrid.

a modo detectivesco, mediante deducciones generadas de la información que consiguen y obtienen, pero que no buscan deliberadamente. A título de ejemplo, deducen, sin observar al animal, que un camello portaba miel en una talega lateral y mantequilla en la otra, al advertir la presencia de hormigas en un lado del camino, atraídas por la mantequilla derretida, y moscas en el otro, posadas sobre la miel derramada.

Desde finales del siglo XIX, el término serendipia fue paulatinamente siendo cada vez más usado, aunque muy circunscrito, inicialmente, al entorno de los eruditos literarios. Finalmente, la incorporación del concepto de serendipia al contexto científico se consolidó definitivamente en la década de 1950, cuando el microbiólogo de origen italiano y Premio Nobel de Fisiología y Medicina, en 1969, Salvador E. Luria, de la Universidad de Indiana, utilizó este término en un artículo publicado en la revista *Scientific American*, en el que describió los acontecimientos casuales que sucedieron durante sus investigaciones sobre el denominado “Misterio T2”, que hacía referencia a un virus bacteriófago, denominado T2, que era capaz de infectar una bacteria, replicarse en su interior y finalmente destruirla. El autor lo refirió, literalmente, de la siguiente forma: “... un descubrimiento depende a menudo de la oportunidad azarosa, o más bien lo que ha sido llamado 'serendipity', la posibilidad de que la observación caiga en un ojo receptivo”¹.

Sin embargo, aunque Walpole y Luria hacen referencia explícita a la sagacidad, en el ámbito de la ciencia, la serendipia se ha asociado etimológicamente y de forma manifiestamente errónea al concepto simple de coincidencia, casualidad o azar (“accidente feliz” o “sorpresa agradable”). Esto, posiblemente estribe en la ambigüedad semántica en torno al término “serendipia”, que ha generado históricamente un manifiesto entorno de confusión, distanciándolo de la definición original propuesta por Walpole. El *Oxford English Dictionary Online* (2004) la define como “la facultad de realizar descubrimientos felices e inesperados por accidente”². El *Webster's Third New International Dictionary of the English Language* (2002) la explica, por su parte, como “un don para el hallazgo de cosas valiosas o agradables que no se estaban buscando”³, mientras el *Random House Webster's Dictionary* (2001) dice que es “una aptitud para realizar descubrimientos por accidente”⁴. El primer diccionario en castellano donde consta, bajo la acepción de “serendipidad”, es el *Diccionario de Español Actual* de Manuel Seco, Olimpia Andrés y Gabino Ramos (2006), para quienes significa “facultad de hacer un descubrimiento o un hallazgo afortunado de manera accidental”⁵. Finalmente, la Real Academia Española define la serendipia como un “hallazgo valioso que

¹ Luria SE. The T2 mystery. *Scientific American*, 1955; 192: 92-99.

² <https://www.oed.com/>

³ *Webster's Third New International Dictionary of the English Language*, unabridged. Springfield: Merriam-Webster, Inc., 2002.

⁴ *Random House Webster's Dictionary*, versión completa, 2ª ed. New York: Random House, 2001.

⁵ Seco M, Andrés O, Ramos G. *Diccionario de Español Actual*, 2ª Ed. Madrid: Santillana; 2006.

se produce de manera accidental o casual”⁶. Analizando de forma conjunta todas estas definiciones, existe una característica general compartida por todas ellas: el principio de la casualidad o el accidente (lo que la RAE denomina chiripa o carambola). Pero resulta paradójico que ninguna de estas definiciones incorpore de forma explícita el necesario componente de la sagacidad, tal como propuso expresa y literalmente Horace Walpole a la hora de concebir el término. En este sentido, el matiz más revelador en relación al papel de los descubrimientos serendípicos es el que contempla la sagacidad y la preparación mental del investigador para distinguir el alcance de las observaciones que han tenido lugar por, aparentemente, mera casualidad. De hecho, es mucho más frecuente en el mundo de la ciencia, como nos confirma su historia, que los investigadores realicen observaciones de gran trascendencia, pero no confirmen la relevancia del evento observado, por lo que dicha observación no se materializa en un importante descubrimiento.

En cualquier caso, los hallazgos serendípicos en el ámbito de la ciencia y la industria son auténtica legión. Baste comentar los descubrimientos del celuloide, el benceno, el azul de Prusia, el politetrafluoroetileno (teflón), el vidrio laminado, las notas *post-it*, el microondas, el velcro, el super-glue, las palomitas (*corn flakes*) o el airbag, entre otros muchos. Y, por supuesto, tampoco se han quedado al margen los procesos de descubrimiento de los agentes farmacológicos. Dado que este es mi campo de trabajo, recurriré a ellos a partir de ahora, y en concreto al ámbito de la psicofarmacología, mi área específica de especialización, para reflexionar sobre el papel actual de la serendipia en los descubrimientos científicos.

Durante la denominada “década dorada” de la psicofarmacología, la década de 1950, la serendipia jugó un papel fundamental en el descubrimiento e introducción clínica de las principales familias de fármacos psicotrópicos que conocemos en la actualidad: el efecto eutimizante en pacientes maníacos de las sales de litio, el efecto anticonvulsivante del ácido valproico, los efectos psicotrópicos de la dietilamida del ácido lisérgico (LSD), los efectos antidepresivos de la imipramina y la iproniazida, los efectos antipsicóticos de la clorpromazina, las propiedades tranquilizantes experimentales del meprobamato, etc.

Sin embargo, paulatinamente se fue imponiendo una mecánica de obtención de resultados basada en planteamientos racionales, fenómeno inseparable de la propia investigación científica y que se fue consolidando desde la década de 1980, básicamente con el desarrollo de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y los antipsicóticos atípicos. El desarrollo de estos nuevos fármacos se fundamentó en la tipificación de dianas moleculares sobre las que estos agentes eran capaces de interactuar. De esta forma, en las 4 últimas décadas se ha incidido en el descubrimiento y la identificación de nuevas entidades

⁶ <https://dle.rae.es/>

químicas (*new chemical entities*, NCE), fenómeno que algunos autores han denominado “targephilia”. Este paradigma es el que ha triunfado en el desarrollo de los nuevos fármacos y esto ha condicionado la práctica desaparición de la serendipia en dicho proceso.

Otros factores “anti-serendipia” que podrían explicar este fenómeno son la disminución del tiempo disponible por parte de los investigadores para observar y seguir a los pacientes o la exigencia por parte de las revistas científicas de los ensayos clínicos bajo diseño doble-ciego, controlado con placebo, como herramienta indiscutible para demostrar la eficacia de los fármacos. Este tipo de diseño limita enormemente la posibilidad de identificar marcadores de respuesta individuales a los fármacos. Adicionalmente, los típicos ensayos clínicos de fase III, aunque pueden involucrar hasta miles de pacientes, sólo cubren un periodo de análisis de 6 a 8 semanas, un periodo relativamente corto para advertir “algo no buscado”, y suelen usar escalas de evaluación para medir los efectos de los fármacos, en vez de la observación clínica longitudinal, aspecto que también constituye un importante factor “anti-serendipia”. Finalmente, el factor más relevante podría ser el giro científico de la farmacología hacia un diseño racional de fármacos basado en la investigación traslacional. Previamente, la selección de fármacos para realizar los ensayos clínicos se basaba principalmente en observaciones concretas de los efectos de los fármacos en el comportamiento de animales o humanos, pero las modernas técnicas permiten, en la actualidad, el rápido desarrollo y detección de miles de compuestos diseñados para actuar sobre dianas moleculares o celulares específicas, lo que reduce tanto la variabilidad de los efectos biológicos de estos compuestos como la probabilidad de que suceda “algo no buscado” y sea reconocido.

Pero tampoco hay que obviar otro factor “anti-serendipia” que ha podido jugar un destacado papel en las últimas décadas, como es la propia estructura de negocio a la que ha evolucionado la industria farmacéutica, que se vincula estrechamente con la falta de innovación en este ámbito. En la actualidad, el desarrollo de un nuevo medicamento y su puesta en el mercado supone una inversión de 80 a 100 millones de dólares y un tiempo medio de 10 años. Estos elevados costes de tiempo y dinero han ejercido una enorme presión sobre las compañías farmacéuticas para reducir el riesgo de que una molécula seleccionada para su desarrollo no sea finalmente aprobada. Para evitar este riesgo y mejorar el éxito en el desarrollo de los fármacos, se ha recurrido básicamente a una estrategia generalizada consistente en desarrollar fármacos que sean similares a los que ya han sido aprobados y han mostrado éxito clínico. El resultado ha sido la continua introducción clínica de múltiples fármacos que son prácticamente equivalentes en mecanismo de acción y en eficacia, los llamados medicamentos “*me too*”, cuya rentabilidad final superaría a los agentes innovadores y novedosos. La restricción en la diversidad de

compuestos seleccionados para ensayos clínicos, que es inherente a este enfoque reduccionista, minimiza el posible papel de la serendipia en este proceso.

Pero a pesar de todo lo comentado, la serendipia ha continuado ejerciendo su rol en este entorno adverso, ya que cuando las compañías farmacéuticas han observado un efecto inesperado, pero clínicamente útil y rentable en otra indicación terapéutica durante el desarrollo de un fármaco, no han dudado en variar el enfoque. Tal es el caso del sildenafil (Viagra®), un agente desarrollado como un inhibidor de la fosfodiesterasa para el tratamiento de la angina, pero que acabó comercializado para la disfunción eréctil. Otros ejemplos son el minoxidilo, aprobado para el tratamiento de la hipertensión severa y autorizado posteriormente en el tratamiento de la alopecia, al notificarse numerosos casos de crecimiento del cabello en los pacientes hipertensos tratados con este fármaco, la flibanserina, desarrollada como agente antidepresivo, aunque la mejoría de la función sexual observada en mujeres tratadas derivó su autorización hacia el trastorno del deseo sexual hipoactivo en mujeres premenopáusicas, o, en el campo de la psicofarmacología, la ketamina, desarrollada inicialmente como un agente anestésico que condujo a una observación fortuita posterior, como fue el descubrimiento de su eficacia antidepresiva en individuos que la consumían ilícitamente.

Siguiendo este planteamiento, en la actualidad se está volviendo a reivindicar el relevante papel de la serendipia en el proceso de investigación científica. Donald Klein relaciona la escasa actividad innovadora actual en el ámbito específico de la psicofarmacología, que se arrastra desde hace 40 años, con la ausencia de serendipia, y propone el fomento de la misma a través de una correcta estructuración de los contextos de los procedimientos de investigación⁷. Pero, tal vez, la clave podría residir en apoyar más intensamente la investigación promovida por instancias públicas para evitar el actual enfoque empresarial con excesivo ánimo de lucro y poder desarrollar compuestos novedosos sin la cruda espada de Damocles financiera. En este marco, posiblemente la serendipia, como una herramienta científica más, podría constituir un estímulo para la promoción de novedosas alternativas terapéuticas. No olvidemos las palabras del gran científico Louis Pasteur: “En el reino de la observación científica, la suerte está reservada sólo para aquellos que están preparados para aprovecharla”⁸.

⁷ Klein DF. The loss of serendipity in psychopharmacology. *Journal of the American Medical Association*, 2008; 299: 1063-1065.

⁸ Conferencia impartida el 7 de diciembre de 1854 en la Facultad de Ciencias de la Universidad de Lille (Ouvres de Pasteur, Tome 7, réunies par Pasteur Vallery-Radot (1854), Louis Pasteur, éd. Masson, 1929-1932, p. 129-132).