

**LA ALARGADA SOMBRA DE LA  
SERENDIPIA EN EL ORIGEN DE LA  
ERA PSICOFARMACOLÓGICA:  
¿MITO O REALIDAD?**

Discurso leído en el acto de su recepción como  
*Académico Correspondiente en Madrid* por

**Dr. D. Francisco López Muñoz**

el día 26 de abril de 2024



**LA ALARGADA SOMBRA DE LA  
SERENDIPIA EN EL ORIGEN DE LA  
ERA PSICOFARMACOLÓGICA:  
¿MITO O REALIDAD?**



# **LA ALARGADA SOMBRA DE LA SERENDIPIA EN EL ORIGEN DE LA ERA PSICOFARMACOLÓGICA: ¿MITO O REALIDAD?**

Discurso leído en el acto de su recepción como  
*Académico Correspondiente en Madrid* por  
**Dr. D. Francisco López Muñoz**  
el día 26 de abril de 2024

**Arrecife (Lanzarote), Hotel Lancelot Playa**



Excmo. Sr. Presidente de la Academia de Ciencias, Ingenierías y Humanidades de Lanzarote

Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia Europea de Doctores  
Excmos. e Ilmos. Sras. y Sres. Académicos y demás Autoridades,  
Compañeros y amigos,  
Señoras y Señores.

En primer lugar, debo agradecer a la Junta de Gobierno de la Academia de Ciencias, Ingenierías y Humanidades de Lanzarote la deferencia de la que soy objeto en el día de hoy, al abrirme sus puertas como Académico Correspondiente, especialmente a su Vicepresidente, Dr. José Ramón Calvo Fernández. Recibo este ingreso como un auténtico privilegio y espero poder servir a la Academia en la medida de mis posibilidades y capacidades y no defraudar la confianza depositada en mi persona.

Y sin más preámbulo, procedo a leer el preceptivo discurso de recepción como Académico Correspondiente de esta docta Institución, enmarcado en las XIX Jornadas Cesarmanriqueñas (de Homenaje y Recuerdo a César Manrique) y el VII Congreso Nacional de la Real Academia Europea de Doctores “Lanzarote 2024: Ciencia y Biodiversidad: Visiones desde Lanzarote”, discurso que abordará el papel de la serendipia en el descubrimiento de los primeros agentes psicofarmacológicos.

A lo largo de gran parte del siglo XX se atribuyó un papel posiblemente magnificado a la influencia del azar y la fortuna en

los procesos del descubrimiento científico, y la farmacología, en general, y la psicofarmacología, en particular, no fueron ajenas a esta impresión generalizada. Nuestro grupo ha estudiado en los últimos años esta influencia, analizando las declaraciones, comentarios e impresiones de los responsables históricos de los principales descubrimientos psicofarmacológicos del siglo XX. Así, muchos investigadores han relatado que la intervención de la fortuna fue un hecho clave en sus hallazgos, mientras otros minimizan la trascendencia de dicha influencia. Estas diferencias de opinión acerca del papel de los descubrimientos fortuitos o azarosos radican básicamente en una ambigüedad semántica, en la que se ha introducido el término “serendipia” como un destacado factor de confusión.

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” o “sorpresa agradable”), aunque su significado también se ha asimilado erróneamente al concepto mismo de casualidad, azar, chance o coincidencia.

El origen del término serendipia hay que buscarlo en la correspondencia manuscrita mantenida entre el escritor e historiador inglés Horace Walpole, cuarto Conde de Oxford, y su amigo Sir Horace Mann, un diplomático británico destinado en Italia, y que asciende a 848 cartas y sus correspondientes réplicas. Todo parte de un retrato de una aristócrata italiana del siglo XVI, Bianca Cappello (posteriormente convertida en Gran Duquesa de Toscana, tras contraer matrimonio con Francesco de Médici), que Mann regaló a Walpole. Walpole explica a Mann, en una epístola fechada el 28 de enero de 1724, que, buscando el escudo de armas de los Médici en un libro veneciano de heráldica para adornar el marco destinado al lienzo, encontró casualmente el escudo de los

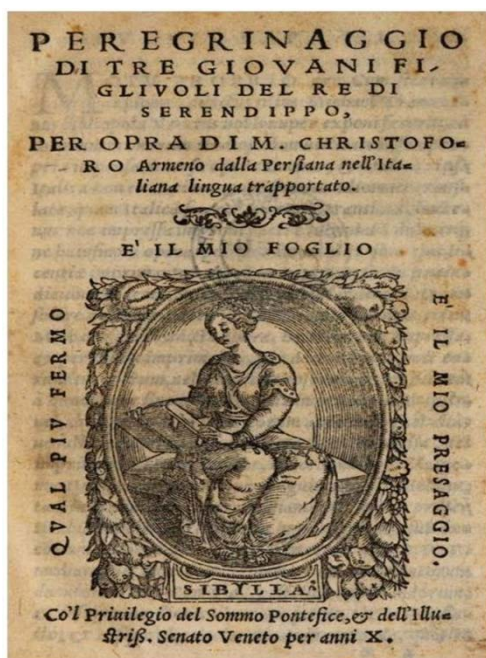


Capello. Y dice literalmente: “... este descubrimiento es del tipo que yo llamo serendipia, una palabra muy expresiva que voy a intentar explicarle, ya que no tengo nada mejor que hacer: la comprenderá mejor con su origen que con definiciones. Leí en una ocasión un cuentecillo titulado ‘Los tres príncipes de Serendip’: en él, sus altezas realizaban continuos descubrimientos en sus viajes, descubrimientos por accidente y sagacidad de cosas que en principio no buscaban: por ejemplo, uno de ellos descubría que una mula que recorría últimamente el mismo camino era ciega del ojo derecho porque la hierba estaba más raída por el lado izquierdo - ¿comprende ahora la serendipia?”.



Retratos de Horace Walpole (1717-1797), cuarto Conde de Oxford, por Rosalba Carriera (1673-1757), pintado sobre 1741 (izquierda), y Sir Horace Mann (1706-1786), por John Astley (1720-1787), realizado en 1751 (derecha).

De esta forma, Horace Walpole extrajo la inspiración para su neologismo de un clásico cuento, posiblemente de origen persa, publicado inicialmente en Occidente en 1557 por el autor italiano Cristoforo Armeno bajo el título de *Peregrinaggio di tre giovani figliuoli del re di Serendippo*. En ediciones y versiones posteriores, en varios idiomas, se transformó en *Los tres príncipes de Serendip*, perdiéndose o suplantándose algunas veces la autoría, o formando parte de colecciones literarias. Este texto narra como tres príncipes,



Frontispicio de la obra de Cristoforo Armeno (n.d.) *Peregrinaggio di tre giovani figliuoli del re di Serendippo*, editada en Venecia por Michele Tramezzino (n.d.) en 1557.

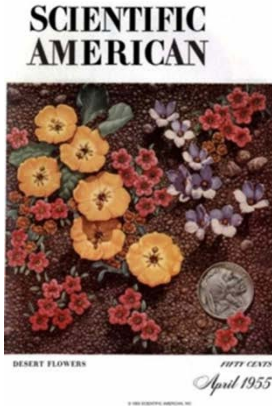
procedentes del mítico país de Serendip, denominación histórica de Ceilán, hoy Sri Lanka, llevan a cabo, por orden de su padre, una serie de viajes con objeto de conocer mundo. A lo largo de estas peregrinaciones formativas, los jóvenes van realizando una serie de deducciones a partir de la información que consiguen, sin haberlas

buscado de manera deliberada, gracias a su capacidad de observación y a su sagacidad. Por ejemplo, en un determinado momento, los tres hermanos dedujeron, sin ver al animal, que un camello portaba miel en un lado y mantequilla en el otro, pues advirtieron la existencia de hormigas en un lado del camino, atraídas por la mantequilla derretida, y moscas en el otro, posadas sobre la miel derramada.

Pero el término “serendipia” no apareció impreso en ninguna publicación hasta que el químico y bibliófilo Edward Solly replicaba, en 1875, a una investigación anónima publicada unas semanas antes en la revista *Notes and Queries* acerca de la historia de Walpole y los “Príncipes de Serendip”. En esta réplica, Solly escribió que “Horace Walpole utiliza la palabra *serendipity* para expresar un tipo particular de inteligencia natural”. A partir de este momento, el uso del término serendipia fue extendiéndose gradualmente, aunque muy circunscrito, en estos momentos iniciales, al campo de los eruditos literarios.

Finalmente, su incorporación al ámbito de la ciencia tuvo lugar en la década de 1930, gracias, en gran medida, a los trabajos del fisiólogo norteamericano Walter B. Cannon, alcanzando su reconocimiento definitivo durante la década de 1950, con la publicación de un artículo en la revista *Scientific American*. En este artículo, el microbiólogo de origen italiano Salvador E. Luria, posteriormente galardonado con el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1969, recuperó este término para la ciencia al describir las circunstancias casuales que concurrieron en su exploración del denominado “Misterio T2” durante sus investigaciones en la Universidad de Indiana. Este “misterio” hace referencia a un virus bacteriófago (denominado T2) capaz de infectar a una bacteria, replicarse en su interior y finalmente destruirla. Dice Luria: “Nuestra historia presenta como episodio crítico una de esas coincidencias que muestran como un

descubrimiento depende a menudo de la oportunidad azarosa, o más bien lo que ha sido llamado 'serendipity', la posibilidad de que la observación caiga en un ojo receptivo”.



El microbiólogo turinés Salvador E. Luria (1912-1991) y la portada del ejemplar de 1955 de la revista *Scientific American*, donde aparece por primera vez el término “serendipity” en el marco de las disciplinas científicas.

Con el paso del tiempo, la palabra “*serendipity*” ha adquirido **múltiples significados** en inglés, ninguno de los cuales coincide con exactitud con la definición original de Walpole. El *Oxford English Dictionary Online* la define como “la facultad de realizar descubrimientos felices e inesperados por accidente”. Asimismo, designa “al hecho o la circunstancia en el que acontece este descubrimiento”. Por su parte, el *Webster’s Third New International Dictionary of the English Language* la define como “un don para el hallazgo de cosas valiosas o agradables que no se estaban buscando”. Finalmente, el *Random House Webster’s Dictionary* dice que es “una aptitud para realizar descubrimientos por accidente”. Por su parte, la Real Academia Española la define como un “hallazgo valioso que se produce de manera accidental o casual” Teniendo en consideración todas estas definiciones, existe una característica general compartida por todas ellas: el ingrediente

de la casualidad o el accidente (chiripa o carambola, según la RAE). Pero resulta irónico que ninguna de estas definiciones incluya de manera explícita el ingrediente necesario de la sagacidad, si se toma de forma literal el uso que hizo Walpole de este término.

Sin embargo, es importante resaltar que en la primera referencia científica del término serendipia, atribuida, como hemos comentado, a Salvador Luria, sí se incluye el componente de sagacidad, entendido como aquella capacidad cognitiva o de discernimiento mental necesaria para reconocer que una determinada observación posee un significado y una trascendencia importante. En este sentido, las discusiones que presentan más matices en relación al papel de los descubrimientos científicos fortuitos hacen hincapié en la sagacidad, la preparación mental y el discernimiento necesarios para reconocer la importancia de las observaciones que se realizan por casualidad. Por el contrario, la historia de la ciencia está repleta de relatos acerca de personas que realizaron observaciones de gran trascendencia sin que se transformaran en descubrimientos importantes, pues no lograron reconocer la importancia de lo que observaron.

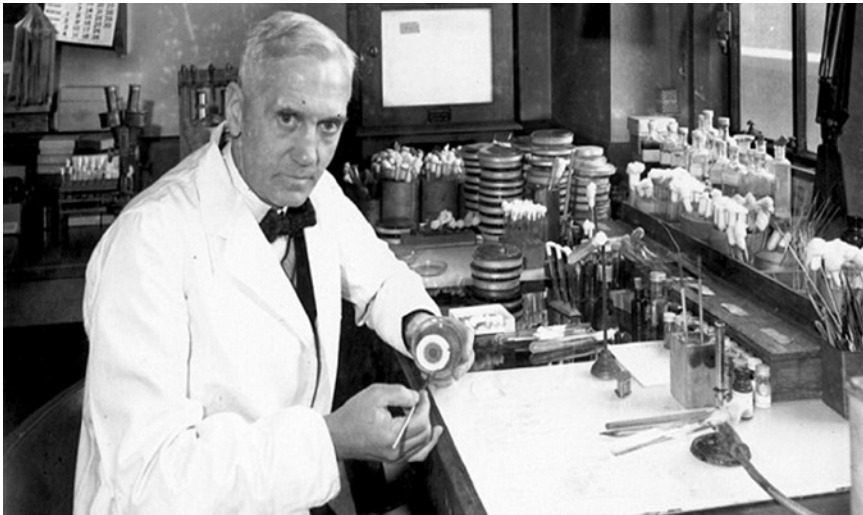
Pero cabe preguntarse, ¿no es la sagacidad un componente básico e indispensable de la propia mentalidad científica? Si la respuesta es afirmativa, este elemento debe estar presente tanto si los fenómenos observados en el descubrimiento científico estaban previstos o no. Sin embargo, nosotros hemos postulado que existe una importante diferencia estructural de base en este planteamiento; en un descubrimiento no serendípico, la sagacidad precede y conduce a la observación, mientras que en un descubrimiento serendípico la manifestación de la sagacidad tiene lugar después de la inesperada observación. En cualquier caso, esta apreciación tampoco está exenta de problemas, pues los científicos tienden a explicar, *a posteriori*, sus descubrimientos como

consecuencia de unas hipótesis de trabajo perfectamente planificadas, incluso cuando estos acontecen de forma absolutamente imprevista.

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

Entre los innumerables ejemplos considerados como serendípicos en el ámbito de la ciencia y de la medicina, el más conocido y reiterado es, sin lugar a duda, el **descubrimiento de la penicilina** por parte de Alexander Fleming en 1928, quien en ese momento era profesor de Bacteriología de la Universidad de Londres y ejercía su labor de microbiólogo en el Hospital de St. Mary. En el descubrimiento de la penicilina, posiblemente el avance más sobresaliente de toda la historia de la medicina, el “accidente” jugó un papel decisivo, como es ampliamente conocido. En este sentido, el desorden del laboratorio de Fleming tuvo una estrecha relación con el descubrimiento del primer agente antibiótico, ya que era habitual encontrar en dicho laboratorio placas de Petri contaminadas y otros restos orgánicos abandonados. Así, durante el verano de 1928, unas esporas de un hongo cultivado

en el laboratorio situado justo debajo del de Fleming fueron arrastradas por el viento, depositándose en una placa de Petri que contenía agar impregnado con *Staphylococcus aureus* y que el científico escocés, como era costumbre, había dejado abierta en su mesa de trabajo durante sus vacaciones estivales. A su vuelta, Fleming observó que en una de esas placas había crecido un hongo y que, además, alrededor del mismo las colonias de bacterias habían prácticamente desaparecido (“accidente”). De esta forma, intuyó la posible utilidad clínica del contaminante, capaz de frenar el crecimiento de un microorganismo patógeno (“sagacidad”). Fleming, en colaboración con el micólogo irlandés Charles J. La Touche, determinó el género del hongo, *Penicillium* (“cepillo” en latín), denominando, por tanto, penicilina a la nueva sustancia antibacteriana descubierta.



Sir Alexander Fleming (1881-1955) en su laboratorio del Hospital St. Mary de Londres.

Aunque en 1929 Fleming publicó su descubrimiento en la revista *British Journal of Experimental Pathology*, su artículo

apenas despertó algún interés entre la comunidad científica, a lo que contribuyó la limitada relación que mantenía el investigador con sus propios colegas, su carácter introvertido y sus escasas habilidades para promocionar su hallazgo. Finalmente, no sería hasta 1940 cuando tuvo lugar el redescubrimiento de las propiedades antiinfecciosas de esta sustancia y de su enorme eficacia tras administración sistémica, gracias a la labor de Howard W. Florey y de Ernst B. Chain, de la Universidad de Oxford, quienes, junto al propio Fleming, recibieron en 1945 el Premio Nobel de Fisiología y Medicina por este descubrimiento.

Precisamente, en su discurso Nobel, Fleming destacó el papel de la “suerte, fortuna, hado o destino” en su trascendental descubrimiento: “...yo prefiero destacar la verdad, que [el descubrimiento de la penicilina] comenzó como una observación casual. Mi único mérito es que no descuidé la observación y abordé el problema con la visión de un bacteriólogo”. Así pues, este descubrimiento, a pesar de la intervención del azar, no hubiera tenido lugar si Fleming no hubiese sido microbiólogo y no llevara varios años dedicado al estudio del tratamiento de las infecciones, por lo que la eficacia clínica antibiótica consecuente al descubrimiento no puede ser considerada como serendípica, pues fue intencionalmente buscada. Considerando todo el proceso de forma global, no se trataría, por tanto, de un descubrimiento serendípico puro, como tradicionalmente se ha planteado, sino de carácter mixto.

Y precisamente para clarificar todos estos conceptos, nuestro grupo propuso en 2012 la **estandarización de la acepción de serendipia** en relación con los descubrimientos científicos, mediante una definición operativa basada en cuatro patrones diferentes de imputación serendípica en el proceso de descubrimiento de los fármacos, en concordancia siempre con la definición original propuesta por Walpole.

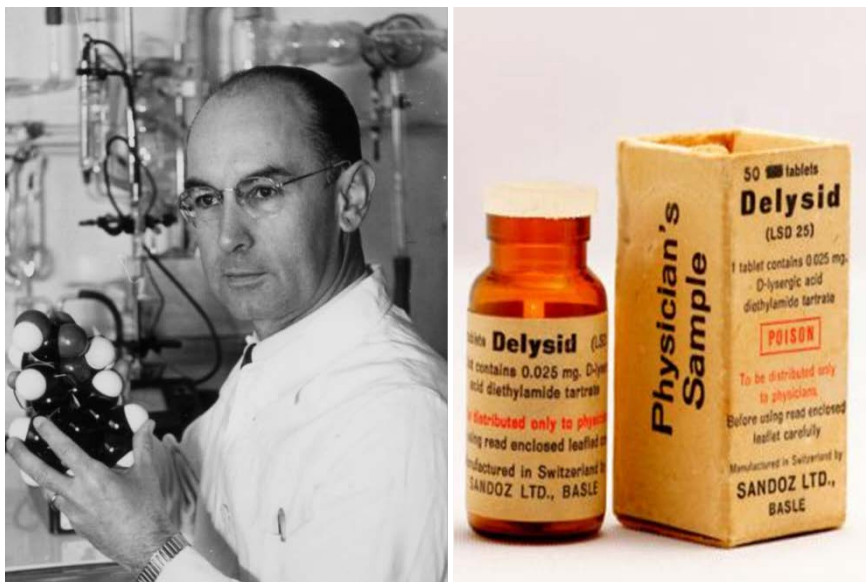




este tema, entre los múltiples casos disponibles, recurriremos a 4 ejemplos ilustrativos datados en la primera mitad del siglo XX y que desembocarían en la denominada “década dorada de la psicofarmacología”, la década de 1950, en la que se descubrieron la mayor parte de los agentes psicofarmacológicos que conocemos hoy en día (antipsicóticos, ansiolíticos, antidepresivos y eutimizantes) y que revolucionaron la asistencia de los trastornos mentales.

El ejemplo paradigmático de **patrón tipo I** sería el descubrimiento de los efectos psicotrópicos de la **dietilamida del ácido lisérgico** (LSD), descubrimiento ligado invariablemente a la figura del químico suizo Albert Hofmann, investigador de la compañía Sandoz Pharmaceuticals, en Basilea. Durante la década de 1930, este científico trabajaba en la síntesis de derivados de los alcaloides del cornezuelo del centeno, cuyo núcleo común, al que denominaron ácido lisérgico, había sido aislado recientemente en el Instituto Rockefeller de Nueva York. Algunos de estos derivados, como la ergotamina, comenzaban a utilizarse como hemostáticos y estimulantes de la contracción uterina. Hofmann, mediante técnicas de microanálisis, 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, fármaco de gran éxito comercial en su época. Finalmente, logró sintetizar 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-25. Debido a la semejanza estructural entre la molécula del LSD-25 y la dietilamida del ácido nicotínico, Hofmann estudió las hipotéticas propiedades analépticas de esta sustancia, buscando un efecto estimulante sobre el aparato respiratorio, para revertir cuadros de depresión del sistema nervioso central. 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 su interés por esta molécula.



Albert Hofmann (1906-2008) en su laboratorio de la compañía Sandoz Pharmaceuticals, sujetando un modelo de la estructura tridimensional del LSD, y un envase de tabletas de Delysid® de la década de 1950.

El estudio del LSD-25 fue abandonado, pero Hofmann reanudó sus investigaciones con esta molécula 5 años después, y en este momento fue cuando intervino el azar. 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: “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”.

Es probable que la curiosidad del investigador y el recuerdo de las sensaciones placenteras experimentadas con este compuesto llevaran a Hofmann a transgredir el protocolo habitual, y 48 horas más tarde decidió reproducir el episodio, utilizándose a sí mismo como voluntario, procedimiento muy inusual en los experimentos de laboratorio. 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 sinestesias, 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 coloreadas. Todas estas experiencias con el LSD fueron detalladamente descritas posteriormente por el autor en su famoso libro publicado en 1980, *LSD: My Problem Child*.

La compañía Sandoz desarrolló rápidamente este producto y lo comercializó con el nombre de Delysid<sup>®</sup> 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.

Así pues, 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 autointoxicarse su descubridor debido a una negligencia laboral.



12/12/49

1. Two white ♂, white hairless. 10/3.
2. Grey hair w. ♂, 3 jaw pink, RH jaw black. 15/3.
3. White ♂, black jaw & ears. 13/3.
4. B.T. ♀, RH jaw & ear, L. jaw & ear black. 7/3.
5. Grey ♀, tan belly. 13/3.

GP Ⓞ = 103. 7.5 cc 8% urea @ 15% urea  
 ad 12.19 PM. redissolved ppt from drink.  
 N.P.D. at 11.19 PM. 0.75 cc / 1/3 body wt.  
 N.P.D. at 2.10 PM.

GP Ⓢ = 133. 16 1/2 cc at 12.54 PM. 1.25 cc / 1/3 body wt  
 N.P.D. at 2.10 PM.

GP Ⓢ = 4. 12 1/2  
 GP Ⓢ = 103. 12 1/2 cc at 2.17 PM. 1.5 cc / 1/3 body wt

GP Ⓞ = 153. 20 cc of 8% urea @ 16% urea  
 at 2.47 PM. (approximate amount used)  
 1.3 cc / 1/3. fluid removed from ppt. This contains approx. 20% urea.  
 830 - transient cataplexy, euphoria - from urea. N.P.D. following 7 PM.

24/1/48. Discontinued lithium citrate mixture q.s x 4. After a few days increased to q.s x 4. Then for a few days to q.s x 4. Then - commenced to vomit 90% nocturnal convulsions. Mental state improving. Dosage reduced & still sensitive sodium continued & replaced with capsules of Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> q.v. B.D.

3/2/48. Has been in 17 ward for about 10 days, and after steadily settling down, now has appeared perfectly normal both to my observation & that of his relatives for over a week. Continues on Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> q.v. B.D. in capsules.

14/2/48. Continues well. 20/2/48. Continues well.

27/2/48. A little unsettled today. Discontinued that he has not been able to go home (having difficulty). Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> given to q.s x 4.

30/2/48. Settled down again.

31/2/48. Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> reduced to q.v. two. Well. 1/3/48. Well.

John Frederick Cade (1912-1980), auténtico pionero de la moderna psicofarmacología con sus experimentos sobre el litio, junto a sus anotaciones de laboratorio manuscritas referentes al efecto sobre las cobayas de inyecciones con distintos compuestos y sales de litio y a la evolución clínica del paciente W.B. incluido en su publicación de 1949.

Como ejemplo de **patrón tipo II** recurriremos al descubrimiento del efecto letárgico en los cobayas de las **sales de**

**litio** y su posterior efecto antimaniaco en humanos, que tuvo lugar en 1949, gracias a la gran perspicacia del psiquiatra australiano John F.K. Cade, Superintendente del Repatriation Mental Hospital de Bundoora.

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 maniaco-depresivo, de forma que los individuos hipertiroideos experimentaban síntomas similares a los observados en individuos en fase maniaca, 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 maniaco-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 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. 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*, publicación que es considerada por algunos autores como el punto de arranque de la denominada “revolución de la farmacología psiquiátrica”.

El descubrimiento de las propiedades antimaníacas de las sales de litio 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 importante motivo de controversia a la hora de atribuir el carácter serendípico a los descubrimientos psicofarmacológicos.

El **patrón tipo III** estaría representado por el descubrimiento de los efectos hipnóticos de los **barbitúricos**, que posibilitaron el descubrimiento serendípico posterior de sus efectos anticonvulsivantes y antiepilépticos.

Los barbitúricos, compuestos uréicos de cadena cerrada cuyo núcleo central es la malonilurea fueron sintetizados en 1864 por el químico alemán Adolf von Baeyer, Premio Nobel de Química en 1905, siendo el ácido dietil-barbitúrico (conocido también como barbital, malonal y gardenal) el primer agente comercializado de esta familia. La síntesis del barbital se debe a Max Conrad y Max Guthzeit, quienes en 1881 trataron la sal argéntica del ácido barbitúrico con ioduro de etilo. En 1904 fue introducido en clínica como hipnótico, gracias a los trabajos de Josef F. von Mering y Emil Fischer, este último también Premio Nobel de Química en 1902.

Von Mering, profesor de Farmacología de la Universidad Martín Lutero de Halle, en Sajonia-Anhalt, 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, 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-dietilbarbitúrico, 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 de la dietil-acetilurea de von Mering. Este sería el primer agente barbitúrico, que fue patentado como fármaco hipnótico por Fischer en enero de 1903.

Mediante pequeñas modificaciones de la estructura química de la molécula del ácido barbitúrico, se llegaron a sintetizar más de 2.500 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 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, y ese mismo año fue comercializado por Bayer, con el nombre de Luminal<sup>®</sup>. Su característica diferencial fue su prolongada acción farmacológica, que rápidamente lo convirtió en “el rey de los barbitúricos”, tanto en el ámbito de la asistencia hospitalaria como a nivel ambulatorio. 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

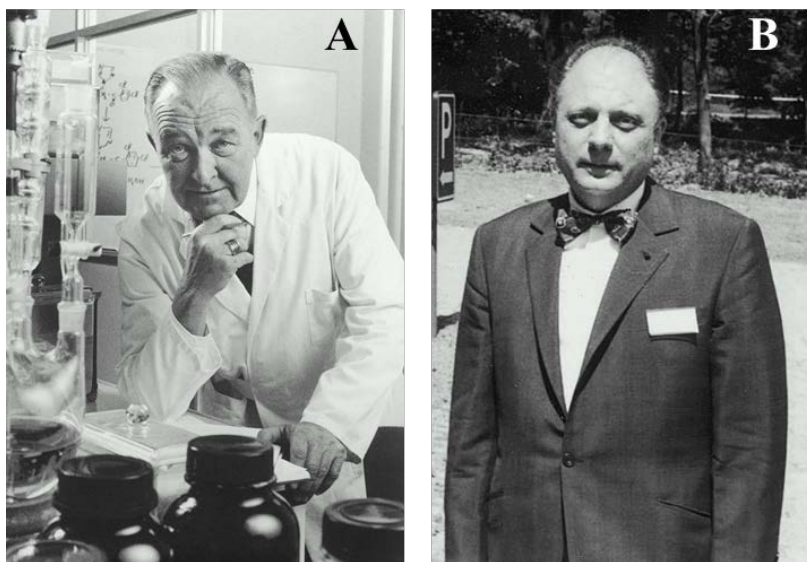
decidió administrarles algunos de los nuevos hipnóticos introducidos en el mercado, entre ellos el fenobarbital. Hauptmann observó que la incidencia de las crisis, en pacientes tratados con dosis bajas de fenobarbital, se redujo ostensiblemente, no sólo durante la noche, sino también durante el día. 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 laborales.



Figuras clave en la historia de los descubrimientos barbitúricos: Emil Fischer (1852-1919) (A) y Josef von Mering (1849-1908) (B), descubridores de las propiedades hipnóticas de los barbitúricos y responsables de la introducción clínica del primer agente de esta familia, el barbital, y Alfred Hauptmann (1881-1948) (C), descubridor de las propiedades anticonvulsivantes del fenobarbital.

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.

Finalmente, dentro del **patrón tipo IV** podemos mencionar el descubrimiento de los efectos antipsicóticos del **haloperidol**, que tuvo lugar bajo la estela del éxito terapéutico de la previa introducción clínica de la clorpromazina. A mediados de la década de 1950 estaba en vigor la hipótesis que relacionaba las manifestaciones clínicas de la esquizofrenia paranoide con el consumo abusivo de anfetaminas (alucinaciones, ideas delirantes, estereotipias motoras, etc.), fenómeno que era habitual observar en los ciclistas profesionales, que consumían anfetaminas para mejorar su rendimiento deportivo. Bajo estas premisas, Paul A. Janssen, de Janssen Pharmaceutica, en Beerse (Belgica), puso en marcha un ambicioso programa de investigación basado en la hipótesis de que los agentes capaces de antagonizar los efectos de



Paul Adriaan Jan Janssen (1926-2003) (A), responsable del desarrollo del haloperidol, agente neuroléptico por excelencia, y su introductor clínico, Jean Bobon (1912-1990), profesor de Psiquiatría de la Universidad de Lieja, en una fotografía tomada durante la celebración de la Semana Interdisciplinaria de Neurolépticos, que tuvo lugar en Lieja (Bélgica), en mayo de 1969.

la anfetamina poseían propiedades antipsicóticas. De esta forma, se estudiaron las propiedades antagonistas de la anfetamina por parte de una serie de compuestos butirofenónicos sintetizados previamente por esta compañía belga, confirmándose las mismas por primera vez.

Estos hechos motivaron a Janssen a sintetizar numerosos derivados de esta familia, con objeto de encontrar un agente de mayor potencia y especificidad neuroléptica. Entre 438 derivados sintetizados, el 11 de febrero de 1958 vio la luz la 45ª butirofenona de la serie y el más potente de los tranquilizantes descubiertos hasta la actualidad, codificado como R-1625, un derivado de la 4-fluorobutirofenona, y al que se dio el nombre genérico de haloperidol por los dos sustituyentes halogenados incorporados a la molécula. Esta sustancia estaba dotada de una gran potencia antagonista de la anfetamina, pues sólo 0,02 mg/Kg de haloperidol disminuía la agitación inducida por una dosis estándar de anfetamina en la rata, y además exhibía una actividad antipsicótica más de 50 veces superior a la de la clorpromazina.

Rápidamente, Jean Bobon y colaboradores, de la Clínica Psiquiátrica de la Universidad de Lieja, ensayaron la eficacia del haloperidol en pacientes psicóticos a dosis entre 50 y 100 veces inferiores a las que se venían utilizando con clorpromazina, confirmando que la butirofenona ocasionaba una rápida (5-15 min) y prolongada (3-5 h) disminución de la agitación psicomotora en 18 pacientes diagnosticados de varios trastornos psiquiátricos de tipo psicótico.

En el descubrimiento del haloperidol y la constatación de su efecto antipsicótico no intervino la serendipia, en tanto que su desarrollo fue consecuencia de una hipótesis de trabajo para conseguir precisamente un fármaco eficaz en el tratamiento de la esquizofrenia. Además, estos ensayos permitieron, en primer lugar,

el diseño de nuevos modelos experimentales de predicción del efecto antipsicótico, como el antagonismo de las estereotipias inducidas por sustancias anfetamínicas, lo que hizo avanzar considerablemente la metodología de la investigación básica de agentes psicotrópicos, y, en segundo lugar, posibilitaron la puesta en marcha de un programa de investigación básica sistemática que fue abriendo sucesivas puertas en el ámbito de la psiquiatría biológica y de la neurología. De hecho, es achacable al haloperidol un destacado papel en el origen de la hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia, gracias, entre otros, a los trabajos de Arvid Carlsson, de la Universidad de Göteborg, pues se evidenció que los niveles cerebrales de dopamina, en el animal de experimentación, variaban al administrar haloperidol (al igual que clorpromazina). Posteriormente, Solomon H. Snyder, de la John Hopkins University, pudo confirmar que los antipsicóticos, como el haloperidol, eran capaces de bloquear los receptores dopaminérgicos. Todos estos avances se fundamentaron en hipótesis racionales de trabajo, que sucesivamente condujeron a nuevas teorías empíricas, lo que convierte al entorno del haloperidol en un ejemplo de racionalidad en los descubrimientos farmacológicos, donde el papel de la serendipia es prácticamente nulo.

Tras analizar estos 4 ejemplos de imputabilidad serendípica, podemos constatar que, si bien el fenómeno de la serendipia es ampliamente utilizado cuando se analizan y discuten los descubrimientos científicos, la adscripción de este fenómeno, al menos en el ámbito de la farmacología, es sumamente controvertida y en algunos casos bastante incoherente, en función de los autores que han abordado este tema. Posiblemente, estas diferencias de opinión se deban, como hemos resaltado, a la **ambigüedad semántica** del término “serendipia”, que ha venido siendo utilizado en base a una gran variedad de significados.

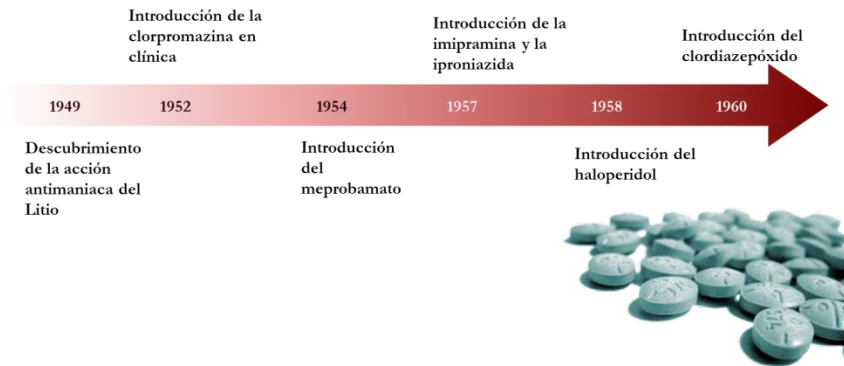
Así, y centrándonos en el área específica de la psicofarmacología, Blackwell apunta que "... muchos descubrimientos importantes y la mayoría, si no todos, los relacionados con la psiquiatría biológica, surgieron de esta manera [gracias a la serendipia]" y más recientemente Klein insiste en que "todas estas grandes familias de agentes psicofarmacológicos se descubrieron de forma serendípica", mientras que para Jeste y colaboradores "en ningún caso puede afirmarse que el descubrimiento de los tratamientos biológicos más relevantes de la psiquiatría haya sido consecuencia de la serendipia". Como también hemos adelantado anteriormente, estas aparentes diferencias de opinión podrían atribuirse al grado de importancia que se le adjudique a la sagacidad y al accidente no previsto. De hecho, las afirmaciones acerca de que los descubrimientos más importantes de la historia de la psicofarmacología fueron fortuitos suelen implicar que la casualidad fue condición necesaria y suficiente en esos acontecimientos. Sin embargo, rara vez la casualidad, si fuera esto posible, sería una condición suficiente.

En el ámbito de la psicofarmacología, los descubrimientos serendípicos puros, en contra de lo que se ha venido postulando, son más bien escasos. Además del descubrimiento de los efectos psicotrópicos del LSD, también podrían englobarse en esta categoría los descubrimientos de los efectos anticonvulsivantes y eutimizantes del ácido valproico y del valproato, respectivamente. Por el contrario, la mayoría de ellos, durante las primeras fases de la moderna era psicofarmacológica, presentan un carácter mixto, en el que se mezclan hallazgos serendípicos y no serendípicos, y generalmente siguen un patrón consistente que parte de una observación inicial serendípica, nuestro patrón tipo II, tal como sucedió en el caso de la penicilina. Este es el caso, además del ejemplo propuesto de las sales de litio, de la mayor parte de los hallazgos acaecidos durante la década de 1950, como 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, con el subsiguiente efecto clínico antidepresivo de la iproniazida, o las propiedades tranquilizantes experimentales del meprobamato y su posterior efecto ansiolítico en clínica.

Estos hechos pueden favorecer la existencia de las anteriormente mencionadas contradicciones entre autores, algunos de los cuales los interpretan únicamente desde la perspectiva del azar, pues estiman que los resultados de los ensayos clínicos son un mero *continuum* de los hallazgos serendípicos iniciales y todo debería ser considerado como un descubrimiento único o no como eventos separados. A título de ejemplo, la mayor parte de los autores consideran el descubrimiento de los efectos antimaníacos del litio como puramente serendípico. Sin embargo, su descubridor, John Cade, apuntaba que la relación entre su observación casual del efecto letárgico en los cobayas y la posterior confirmación de la eficacia antimaníaca de las sales de litio estaba muy lejos de ser evidente. Algunos autores, para referirse a estos patrones, hablan de “pseudoserendipia” o de descubrimientos “análogos de la serendipia”.

En cualquier caso, lo que sí parece evidente es que la serendipia, en mayor o menor medida, tuvo un papel fundamental en el **proceso de construcción de la moderna psicofarmacología** durante la dorada época de los años 50 del pasado siglo.



Fechas clave de la denominada “década de oro” de la Psicofarmacología.

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 psiquiatría 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, que dieron lugar al nacimiento de la denominada “psiquiatría biológica”. 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.



Sin embargo, paulatinamente se fue imponiendo una dinámica de búsqueda sistemática y racional de resultados, fenómeno inherente a la propia investigación científica y que se fue consolidando desde la década de 1980, básicamente con el desarrollo de la fluoxetina y del resto de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, aunque este patrón tipo IV, o de ausencia de serendipidad, también se puede ver en el descubrimiento del efecto ansiolítico del clordiazepóxido, el primer agente benzodiazepínico, y en el descubrimiento del efecto antipsicótico de la reserpina y más recientemente de los denominados antipsicóticos atípicos.

En este sentido, algunos autores han reivindicado el **papel de la serendipia 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 específico 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. En un trabajo más reciente, nosotros hemos identificado diversos factores “anti-serendipia” que podrían explicar este fenómeno apuntado por Klein, como la disminución del tiempo disponible por parte de los investigadores para observar y seguir a los pacientes o la dependencia de la farmacología, y 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 en el ámbito de la Salud Mental, 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. Otros autores apuntan factores mucho más concretos, como 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.

El último factor “anti-serendipia” que, en nuestra opinión, ha jugado un gran papel en las últimas décadas es la propia estructura de negocio a la que ha evolucionado la industria farmacéutica, lo que se vincula estrechamente con el fenómeno comentado de la falta de innovación en el campo de la psicofarmacología. 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 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. No obstante, la serendipia ha continuado ejerciendo su rol en este entorno adverso de los medicamentos de imitación, 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<sup>®</sup>), un agente desarrollado como un inhibidor de la fosfodiesterasa para el tratamiento de la angina, pero que acabó comercializado para la disfunción eréctil tras observarse fortuitamente su efecto sobre la erección del pene.

Es evidente que el ritmo de descubrimiento de fármacos eficaces para el tratamiento de los trastornos mentales se ha enlentecido en las últimas décadas y esto ha coincidido con una reducción del papel de la serendipia en este proceso. Como hemos comentado, la probabilidad de una observación fortuita está relacionada con la variabilidad de los compuestos probados, los puntos de medición establecidos y el tiempo asignado para observar los efectos. Por otro lado, desmarcarse del diseño racional de medicamentos representaría un retroceso hacia la irracionalidad científica, y potenciar el papel de la serendipia y del azar no constituye, en modo alguno, la solución para el estancamiento del desarrollo de nuevos fármacos. Más bien, la clave podría residir en apoyar 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. Y en este marco, posiblemente la serendipia, como herramienta científica contrastada, podría constituir un estímulo para la promoción de novedosas alternativas terapéuticas.

A modo de **conclusión** y aunque, como hemos comentado, no existe una definición “oficial” de serendipia, cada vez está calando más la interpretación original de Walpole. Prueba de ello es la edición en castellano, en 2004, del libro *Serendipia: Descubrimientos accidentales en la ciencia*, de Royston M. Roberts, en la que se traduce el término “*serendipity*” como “condición del descubrimiento que se realiza gracias a una combinación de accidente y sagacidad”. El significado del término serendipia ha girado pues, en los últimos años, englobando los casos de descubrimientos científicos que suceden por azar y que se encuentran sin buscarlos, pero incorporando también el hecho de que no habrían tenido lugar de no ser por una visión sagaz del investigador, presto a identificar lo inesperado. Siguiendo este planteamiento, nosotros no consideramos sinónimas las acepciones “descubrimiento fortuito” y “serendipia”, pues este último término hace referencia a aquellos descubrimientos en los que intervienen, como condiciones necesarias, tanto la casualidad y el accidente como la sagacidad y perspicacia del investigador. El filósofo y escritor alemán Johann Wolfgang von Goethe ya lo expuso claramente: “El descubrimiento necesita suerte, inventiva e intelecto: ninguno puede prescindir del otro”.

Ateniéndonos, pues, a estos planteamientos, la serendipia debería ser entendida, como hemos planteado, más que como una curiosidad literaria, como una construcción eminentemente científica. Dicho en 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” (1854).



Retratos de Johann Wolfgang von Goethe (1749-1832) (izquierda), por Joseph Karl Stieler (1781-1858), realizado en 1828 (Neue Pinakothek, Munich) y de Louis Pasteur (1822-1895), por Auguste Carolus Duran (1837-1917), pintado en la segunda mitad del siglo XIX (Musée Pasteur, París).

Muchas gracias por su atención.



## COLECCIÓN: **DISCURSOS ACADÉMICOS**

Coordinación: **Dominga Trujillo Jacinto del Castillo**

1. *La Academia de Ciencias e Ingenierías de Lanzarote en el contexto histórico del movimiento académico.* (Académico de Número). **Francisco González de Posada**. 20 de mayo de 2003. Excmo. Ayuntamiento de Arrecife.
2. *D. Blas Cabrera Topham y sus hijos.* (Académico de Número). **José E. Cabrera Ramírez**. 21 de mayo de 2003. Excmo. Ayuntamiento de Arrecife.
3. *Buscando la materia oscura del Universo en forma de partículas elementales débiles.* (Académico de Honor). **Blas Cabrera Navarro**. 7 de julio de 2003. Amigos de la Cultura Científica.
4. *El sistema de posicionamiento global (GPS): en torno a la Navegación.* (Académico de Número). **Abelardo Bethencourt Fernández**. 16 de julio de 2003. Amigos de la Cultura Científica.
5. *Cálculos y conceptos en la historia del hormigón armado.* (Académico de Honor). **José Calavera Ruiz**. 18 de julio de 2003. INTEMAC.
6. *Un modelo para la delimitación teórica, estructuración histórica y organización docente de las disciplinas científicas: el caso de la matemática.* (Académico de Número). **Francisco A. González Redondo**. 23 de julio de 2003. Excmo. Ayuntamiento de Arrecife.
7. *Sistemas de información centrados en red.* (Académico de Número). **Silvano Corujo Rodríguez**. 24 de julio de 2003. Ayuntamiento de San Bartolomé.
8. *El exilio de Blas Cabrera.* (Académica de Número). **Dominga Trujillo Jacinto del Castillo**. 18 de noviembre de 2003. Departamento de Física Fundamental y Experimental, Electrónica y Sistemas. Universidad de La Laguna.
9. *Tres productos históricos en la economía de Lanzarote: la orchilla, la barrilla y la cochinilla.* (Académico Correspondiente). **Agustín Pallarés Padilla**. 20 de mayo de 2004. Amigos de la Cultura Científica.
10. *En torno a la nutrición: gordos y flacos en la pintura.* (Académico de Honor). **Amador Schüller Pérez**. 5 de julio de 2004. Real Academia Nacional de Medicina.
11. *La etnografía de Lanzarote: "El Museo Tanit".* (Académico Correspondiente). **José Ferrer Perdomo**. 15 de julio de 2004. Museo Etnográfico Tanit.
12. *Mis pequeños dinosaurios. (Memorias de un joven naturalista).* (Académico Correspondiente). **Rafael Arozarena Doblado**. 17 diciembre 2004. Amigos de la Cultura Científica.
13. *Laudatio de D. Ramón Pérez Hernández y otros documentos relativos al Dr. José Molina Orosa.* (Académico de Honor a título póstumo). 7 de marzo de 2005. Amigos de la Cultura Científica.

14. *Blas Cabrera y Albert Einstein*. (Acto de Nombramiento como Académico de Honor a título póstumo del Excmo. Sr. D. **Blas Cabrera Felipe**). **Francisco González de Posada**. 20 de mayo de 2005. Amigos de la Cultura Científica.
15. *La flora vascular de la isla de Lanzarote. Algunos problemas por resolver*. (Académico Correspondiente). **Jorge Alfredo Reyes Betancort**. 5 de julio de 2005. Jardín de Aclimatación de La Orotava.
16. *El ecosistema agrario lanzaroteño*. (Académico Correspondiente). **Carlos Lahora Arán**. 7 de julio de 2005. Dirección Insular del Gobierno en Lanzarote.
17. *Lanzarote: características geoestratégicas*. (Académico Correspondiente). **Juan Antonio Carrasco Juan**. 11 de julio de 2005. Amigos de la Cultura Científica.
18. *En torno a lo fundamental: Naturaleza, Dios, Hombre*. (Académico Correspondiente). **Javier Cabrera Pinto**. 22 de marzo de 2006. Amigos de la Cultura Científica.
19. *Materiales, colores y elementos arquitectónicos de la obra de César Manrique*. (Acto de Nombramiento como Académico de Honor a título póstumo de **César Manrique**). **José Manuel Pérez Luzardo**. 24 de abril de 2006. Amigos de la Cultura Científica.
20. *La Medición del Tiempo y los Relojes de Sol*. (Académico Correspondiente). **Juan Vicente Pérez Ortiz**. 7 de julio de 2006. Caja de Ahorros del Mediterráneo.
21. *Las estructuras de hormigón. Debilidades y fortalezas*. (Académico Correspondiente). **Enrique González Valle**. 13 de julio de 2006. INTEMAC.
22. *Nuevas aportaciones al conocimiento de la erupción de Timanfaya (Lanzarote)*. (Académico de Número). **Agustín Pallarés Padilla**. 27 de junio de 2007. Excmo. Ayuntamiento de Arrecife.
23. *El agua potable en Lanzarote*. (Académico Correspondiente). **Manuel Díaz Rijo**. 20 de julio de 2007. Excmo. Ayuntamiento de Arrecife.
24. *Anestesiología: Una especialidad desconocida*. (Académico Correspondiente). **Carlos García Zerpa**. 14 de diciembre de 2007. Hospital General de Lanzarote.
25. *Semblanza de Juan Oliveros. Carpintero – imaginero*. (Académico de Número). **José Ferrer Perdomo**. 8 de julio de 2008. Museo Etnográfico Tanit.
26. *Estado actual de la Astronomía: Reflexiones de un aficionado*. (Académico Correspondiente). **César Piret Ceballos**. 11 de julio de 2008. Iltre. Ayuntamiento de Tías.
27. *Entre aulagas, matos y tabaibas*. (Académico de Número). **Jorge Alfredo Reyes Betancort**. 15 de julio de 2008. Excmo. Ayuntamiento de Arrecife.
28. *Lanzarote y el vino*. (Académico de Número). **Manuel Díaz Rijo**. 24 de julio de 2008. Excmo. Ayuntamiento de Arrecife.
29. *Cronobiografía del Dr. D. José Molina Orosa y cronología de acontecimientos conmemorativos*. (Académico de Número). **Javier Cabrera Pinto**. 15 de diciembre de 2008. Gerencia de Servicios Sanitarios. Área de Salud de Lanzarote.



30. *Territorio Lanzarote 1402. Majos, sucesores y antecesores.* (Académico Correspondiente). **Luis Díaz Feria.** 28 de abril de 2009. Excmo. Ayuntamiento de Arrecife.
31. *Presente y futuro de la reutilización de aguas en Canarias.* (Académico Correspondiente). **Sebastián Delgado Díaz.** 6 de julio de 2009. Agencia Canaria de Investigación, Innovación y Sociedad de la Información.
32. *El análisis del tráfico telefónico: una herramienta estratégica de la empresa.* (Académico Correspondiente). **Enrique de Ferra Fantín.** 9 de julio de 2009. Excmo. Cabildo de Fuerteventura.
33. *La investigación sobre el fondo cósmico de microondas en el Instituto de Astrofísica de Canarias.* (Académico Correspondiente). **Rafael Rebolo López.** 11 de julio de 2009. Instituto de Astrofísica de Canarias.
34. *Centro de Proceso de Datos, el Cerebro de Nuestra Sociedad.* (Académico Correspondiente). **José Damián Ferrer Quintana.** 21 de septiembre de 2009. Museo Etnográfico Tanit.
35. Solemne Sesión Académica Necrológica de Homenaje al Excmo. Sr. D. Rafael Arozarena Doblado, Académico Correspondiente en Tenerife. *Laudatio Académica* por **Francisco González de Posada** y otras *Loas*. 24 de noviembre de 2009. Ilte. Ayuntamiento de Yaiza.
36. *La Cesárea. Una perspectiva bioética.* (Académico Correspondiente). **Fernando Conde Fernández.** 14 de diciembre de 2009. Gerencia de Servicios Sanitarios. Área de Salud de Lanzarote.
37. *La “Escuela Luján Pérez”: Integración del pasado en la modernidad cultural de Canarias.* (Académico Correspondiente). **Cristóbal García del Rosario.** 21 de enero de 2010. Fundación Canaria “Luján Pérez”.
38. *Luz en la Arquitectura de César Manrique.* (Académico Correspondiente). **José Manuel Pérez Luzardo.** 22 de abril de 2010. Excmo. Ayuntamiento de Arrecife.
39. *César Manrique y Alemania.* (Académico Correspondiente). **Bettina Bork.** 23 de abril de 2010. Ilte. Ayuntamiento de Haría.
40. *La Química Orgánica en Canarias: la herencia del profesor D. Antonio González.* (Académico Correspondiente). **Ángel Gutiérrez Ravelo.** 21 de mayo de 2010. Instituto Universitario de Bio-Orgánica “Antonio González”.
41. *Visión en torno al lenguaje popular canario.* (Académico Correspondiente). **Gregorio Barreto Viñoly.** 17 de junio de 2010. Ilte. Ayuntamiento de Haría.
42. *La otra Arquitectura barroca: las perspectivas falsas.* (Académico Correspondiente). **Fernando Vidal-Ostos.** 15 de julio de 2010. Amigos de Écija.
43. *Prado Rey, empresa emblemática. Memoria vitivinícola de un empresario ingeniero agrónomo.* (Académico Correspondiente). **Javier Cremades de Adaro.** 16 de julio de 2010. Real Sitio de Ventosilla, S. A.
44. *El empleo del Análisis Dimensional en el proyecto de sistemas pasivos de*

- acondicionamiento térmico.* (Académico Correspondiente). **Miguel Ángel Gálvez Huerta.** 26 de julio de 2010. Fundación General de la Universidad Politécnica de Madrid.
45. *El anciano y sus necesidades sociales.* (Académico Correspondiente). **Aristides Hernández Morán.** 17 de diciembre de 2010. Excmo. Cabildo de Fuerteventura.
46. *La sociedad como factor impulsor de los trasplantes de órganos abdominales.* (Académico de Honor). **Enrique Moreno González.** 12 de julio de 2011. Amigos de la Cultura Científica.
47. *El Tabaco: de producto deseado a producto maldito.* (Académico Correspondiente). **José Ramón Calvo Fernández.** 27 de julio de 2011. Dpto. Didácticas Espaciales. ULPGC.
48. *La influencia de la ciencia en el pensamiento político y social.* (Académico Correspondiente). **Manuel Medina Ortega.** 28 de julio de 2011. Grupo Municipal PSOE. Ayuntamiento de Arrecife.
49. *Parteras, comadres, matronas. Evolución de la profesión desde el saber popular al conocimiento científico.* (Académico Numerario). **Fernando Conde Fernández.** 13 de diciembre de 2011. Italfármaco y Pfizer.
50. *En torno al problema del movimiento perpetuo. Una visión histórica.* (Académico Correspondiente). **Domingo Díaz Tejera.** 31 de enero de 2012. Ayuntamiento de San Bartolomé
51. *Don José Ramírez Cerdá, político ejemplar: sanidad, educación, arquitectura, desarrollo sostenible, ingeniería de obras públicas viarias y de captación y distribución de agua.* (Académico Correspondiente). **Álvaro García González.** 23 de abril de 2012. Excmo. Cabildo de Fuerteventura.
52. *Perfil biográfico de César Manrique Cabrera, con especial referencia al Municipio de Haría.* (Académico Numerario). **Gregorio Barreto Viñoly.** 25 de abril de 2013. Ilte. Ayuntamiento de Haría.
53. *Tecnología e impacto social. Una mirada desde el pasado hacia el futuro.* (Académico Correspondiente). **Roque Calero Pérez.** 26 de abril de 2013. Mancomunidad del Sureste de Gran Canaria.
54. *Historia del Rotary Club Internacional: Implantación y desarrollo en Canarias.* (Académico Correspondiente). **Pedro Gopar González.** 19 de julio de 2013. Construcciones Lava Volcánica, S.L.
55. *Ensayos en vuelo: Fundamento de la historia, desarrollo, investigación, certificación y calificación aeronáuticas.* (Académico Correspondiente). **Antonio Javier Mesa Fortún.** 31 de enero de 2014. Instituto Nacional de Técnica Aeroespacial.
56. *El cielo nocturno de Fuerteventura: Recurso para la Ciencia y oportunidad para el Turismo.* (Académico Numerario). **Enrique de Ferra Fantín.** 20 de mayo de 2015.
57. *La Unión Europea ante las crisis internacionales.* (Académico Numerario). **Manuel Medina Ortega.** 24 de julio de 2015.

58. *Seguridad alimentaria y disruptores endocrinos hoy*. (Académico Correspondiente). **Antonio Burgos Ojeda**. 14 de diciembre de 2015.
59. *El Dr. Tomás Mena y Mesa: Médico filántropo mayorero*. (Académico Numerario). **Aristides Hernández Morán**. 15 de diciembre de 2015.
60. *Callejero histórico de Puerto de Cabras - Puerto del Rosario*. (Académico Numerario). **Álvaro García González**. 20 de abril de 2016.
61. *El moderno concepto de Probabilidad y su aplicación al caso de los Seguros/Il moderno concetto di Probabilità e il suo rapporto con l'Assicurazione*. (Académico Correspondiente en Italia). **Claudio de Ferra**. 25 de julio de 2016.
62. *Comentarios históricos sobre la obra de Boccaccio. "De Canaria y de las otras islas nuevamente halladas en el océano allende España"*. (Académico Numerario). **Cristóbal García del Rosario**. 25 de julio de 2016.
63. «*Literatura Viva*», Una iniciativa en Lanzarote para fomentar la práctica de la *Lectura en VozAlta*. (Académico Correspondiente). **Manuel Martín-Arroyo Flores**. 26 de julio de 2016.
64. *La herencia centenaria de un soñador. Huella y legado de Manuel Velázquez Cabrera (1863-1916)*. (Académico Correspondiente). **Felipe Bermúdez Suárez**. 17 de octubre de 2016.
65. *Propuesta para la provincialización de las islas menores del archipiélago canario*. (Académico Correspondiente). **Fernando Rodríguez López-Lannes**. 18 de octubre de 2016.
66. *Cambio Climático y Tabaco: El negocio está en la duda*. (Académico Numerario). **José Ramón Calvo Fernández**. 12 de diciembre de 2016.
67. *Los RPAS, un eslabón más en la evolución tecnológica*. (Académico Numerario). **Juan Antonio Carrasco Juan**. 30 de enero de 2017.
68. *La Seguridad de los Medicamentos*. (Académico Numerario). **José Nicolás Boada Juárez**. 31 de enero de 2017.
69. *Teoría de Arrecife*. (Académico Numerario). **Luis Díaz Feria**. 26 de abril de 2017.
70. *Sistemas críticos en aeronaves no tripuladas: Un ejemplo de optimización y trabajo en equipo*. (Académico Numerario). **Antonio Javier Mesa Fortún**. 28 de abril de 2017.
71. *1878 – 1945: La Arquitectura en la ciudad de Las Palmas de Gran Canaria en tiempos de Blas Cabrera Felipe*. (Académico Numerario). **José Manuel Pérez Luzardo**. 17 de mayo de 2017.
72. *Energía osmótica: una renovable prometedora en desarrollo*. (Académico Numerario). **Sebastián N. Delgado Díaz**. 20 de julio de 2017.
73. *El descubrimiento de Lanzarote y de Canarias por parte del navegante italiano Lanzarotto Malocello*. (Académico Correspondiente). **Alfonso Licata**. 21 de julio de 2017.
74. *La Palma Canaria: Una cultura agrícola-artesanal*. (Académico Correspondiente).

- Gerardo Mesa Noda**. 25 de septiembre de 2017.
75. *El Reloj de Sol del Castillo de San Gabriel en Arrecife: Su carácter primicial y la difusión del modelo*. (Académico Numerario). **Juan Vicente Pérez Ortiz**. 22 de diciembre de 2017.
76. *Mis recuerdos de César Manrique*. (Académico Numerario). **José Dámaso Trujillo -“Pepe Dámaso”-**. 23 de abril de 2018.
77. *Un nuevo modelo de desarrollo sostenible: necesidad y características*. (Académico Numerario). **Roque Calero Pérez**. 24 de abril de 2018.
78. *Reserva de la Biosfera de Fuerteventura en la red mundial de Reservas de la Biosfera. Logros y retos de futuro*. (Académico Correspondiente). **Antonio Gallardo Campos**. 25 de abril de 2018.
79. *La Extraposofía o la Arquitectura del Universo*. (Académico Correspondiente). **Antonio Padrón Barrera**. 25 de abril de 2018.
80. *La huella del Vaticano II en Fuerteventura*. (Académico Numerario). **Felipe Bermúdez Suárez**. 16 de julio de 2018.
81. *La construcción de la nueva comisaría de Arrecife*. (Académico Numerario). **Fernando Rodríguez López-Lannes**. 19 de julio de 2018.
82. *Acupuntura médica occidental / Western medical acupuncture*. (Académico Correspondiente en el Reino Unido). **Bill Ferguson**. 12 de diciembre de 2018.
83. *Leonardo da Vinci. Quinto centenario de su fallecimiento*. (Académico Numerario). **Alfonso Licata**. 22 de mayo de 2019.
84. *De Lanzarote a la Luna y a Marte: Claves geológicas y astrobiológicas*. (Académico Correspondiente). **Jesús Martínez Frías**. 30 de enero de 2020.
85. *Remembranza de un académico poeta, Rafael Arozarena*. (Académico Numerario). **Manuel Martín-Arroyo Flores**. 10 de diciembre de 2020.
86. *La conservación del patrimonio paleontológico de Lanzarote*. (Académica Correspondiente). **Esther Martín González**. 18 de mayo de 2021.
87. *El Geoparque Mundial de la UNESCO Lanzarote y Archipiélago Chinijo*. (Académica Correspondiente). **María Elena Mateo Mederos**. 19 de mayo de 2021.
88. *Los ángeles en la obra fresquista de Francisco de Goya*. (Académica Correspondiente). **María Teresa Fernández Talaya**. 8 de septiembre de 2021.
89. *Integración en edificios de viviendas de la tecnología de enfriamiento pasivo (o de bajo gasto energético) por re-irradiación de onda larga*. (Académico Numerario). **Miguel Ángel Gálvez Huerta**. 9 de septiembre de 2021.
90. *Medio ambiente y salud, reflexiones post pandémicas*. (Académico Numerario). **Antonio Gallardo Campos**. 13 de diciembre de 2021.

91. *Control sanitario del tráfico marítimo en los puertos canarios occidentales: Epidemias.* (Académico Numerario). **Antonio Burgos Ojeda.** 14 de diciembre de 2021.
92. *Interlingua: La lengua global.* (Académico Numerario). **Domingo Díaz Tejera.** 3 de febrero de 2022.
93. *Los recuerdos de Blas Cabrera en Lanzarote hasta 1978.* (Académico Correspondiente). **Enrique Díaz Herrera.** 26 de mayo de 2022.
94. *Canarias: Cuando el magma alcanza el Cosmos.* (Académico Numerario). **Jesús Martínez Frías.** 27 de mayo de 2022.
95. *Consideraciones en torno al lenguaje. Las variedades atlántica y canaria de la Lengua Española.* (Académica Correspondiente). **María Dolores Fajardo Espino.** 27 de mayo de 2022.
96. *Julio Palacios frente a Einstein y a la Relatividad.* (Académico Correspondiente). **Albino Arenas Gómez.** 17 de mayo de 2023.
97. *El reformismo de Felipe V y la derrota atlántica del comercio con las Indias: Una tarea de José Patiño.* (Académico Correspondiente). **Fernando López Rodríguez.** 17 de mayo de 2023.
98. *La globalización: amenazas y oportunidades.* (Académico Correspondiente). **Alfredo Rocafort Nicolau.** 18 de mayo de 2023.
99. *La trimilenaria Cádiz, madre de la Cirugía moderna y contemporánea española.* (Académico Correspondiente). **José Antonio Salido Valle.** 19 de mayo de 2023.
100. *El registro fósil marino de Macaronesia: interpretando eventos de su historia geológica.* (Académica Numeraria). **María Esther Martín González.** 19 de mayo de 2023.
101. *Antonio de Nebrija. El humanista que amaba las palabras. Quinto centenario de su fallecimiento (1444-1522).* (Académica Correspondiente). **Cecilia Kindelán Amorrích.** 13 de julio de 2023.
102. *La inteligencia artificial y la estupidez natural.* (Académico Correspondiente). **Jordi Martí Pidelaserra.** 14 de julio de 2023.
103. *Liderazgo empresarial en el siglo XXI: creación de valor compartido y nuevos estilos de dirección.* (Académico Correspondiente). **Jaume Llopis Casellas.** 26 de octubre de 2023.
104. *La usura en la España del Siglo XXI.* (Académico Correspondiente). **Xabier Añoveros Trías de Bes.** 26 de octubre de 2023.
105. *Observaciones acerca de la navegación desde nuestros días hasta su origen histórico.* (Académico Correspondiente). **Félix Martín de Loeches Martín.** 27 de octubre de 2023.
106. *El enfoque una sola salud, en la lucha para el control de la resistencia a los antibióticos.* (Académica Correspondiente). **M<sup>a</sup> Àngels Calvo Torras.** 11 de diciembre de 2023.
107. *La presencia de la bioética en un grupo sanitario privado español.* (Académica Correspondiente). **María Anunciación Tormo Domínguez.** 12 de diciembre de 2023.

108. *De la polución al cambio climático*. (Académico Correspondiente). **Marcelino Benítez de Soto y Sánchez-Ventura**. 15 de diciembre de 2023.
109. *El Instituto “Blas Cabrera Felipe”: Historia de la Enseñanza Secundaria en Lanzarote hasta 1978*. (Académico Numerario). **Enrique Díaz Herrera**. 28 de febrero de 2024.
110. *Comentarios (bastante personales) sobre la obra de: Jorge Luis Borges*. (Académico Numeraria). **María Dolores Fajardo Espino**. 29 de febrero de 2024.
111. *“Identidad personal y Humanidad, una relación que conviene comprender”*. *Una indagación sobre el sentido de la vida humana*. (Académico Correspondiente). **Juan Jesús González Torres**. 1 de marzo de 2024.
112. *“El sabor dulce. Azúcares y edulcorantes”*. (Académico Correspondiente). **Rafael Urrialde de Andrés**. 25 de abril de 2024.
113. *“La sanidad que tenemos, necesitamos y queremos”*. (Académico Correspondiente). **Antonio Alarcó Hernández**. 25 de abril de 2024.
114. *“La alargada sombra de la serendipia en el origen de la era psicofarmacológica: ¿Mito o realidad?”*. (Académico Correspondiente). **Francisco López Muñoz**. 26 de abril de 2024.



**HOTEL LANCELOT PLAYA  
ARRECIFE (LANZAROTE)**

---