

Fortuna y Serendipia: historia de algunos fármacos empleados en Cuidados Intensivos Pediátricos

Fortuna and Serendipity: history of some drugs used in Pediatric Intensive Care

Alejandro Donoso F.^a, Megan Neumann B.^b, Daniela Arriagada S.^a

^aUnidad de Paciente Crítico Pediátrico. Hospital Clínico Dra. Eloísa Díaz I. La Florida. Santiago, Chile.

^bAlumna de Medicina. Universidad Andrés Bello. Santiago, Chile.

Recibido: 8 de junio de 2022; Aceptado: 9 de junio de 2022

Resumen

La serendipia ha jugado un rol crucial en la historia de muy diversas áreas de la ciencia, entre ellas, la medicina moderna. Esta corresponde a la facultad de realizar un descubrimiento, el cual se produce de manera accidental o casual, en combinación con la sagacidad del observador. Muchos de los más importantes y revolucionarios hallazgos en la ciencia médica, específicamente en la farmacología, involucraron eventos de carácter serendípicos. Se revisan brevemente algunos ejemplos relacionados con la investigación farmacológica y el descubrimiento de fármacos, como fue la historia de las benzodiazepinas, hidrato de cloral, clonidina, warfarina, solución Ringer, ácido valproico, barbitúricos, penicilina e insulina, en los que hubo sucesos relacionados con la serendipia. Todos estos medicamentos o sus derivados son de uso frecuente en la actualidad en las Unidades de Cuidados Intensivos.

Abstract

Serendipity has played a crucial role in the history of many different areas of science, including modern medicine. This corresponds to the ability to make a discovery, which occurs accidentally or by chance, in combination with the sagacity of the observer. Many of the most important and revolutionary findings in medical science, specifically pharmacology, involved serendipitous events of a nature. Some examples related to drug discovery and pharmacological research are briefly reviewed, such as the history of benzodiazepines, chloral hydrate, clonidine, warfarin, Ringer's solution, valproic acid, barbiturates, penicillin and insulin, in which there were events related to serendipity. All these drugs or their derivatives are currently in frequent use in Intensive Care Units.

Palabras clave:

Barbitúrico;
Benzodiazepinas;
Historia de la
Medicina;
Penicilina;
Serendipia;
Solución Ringer

Keywords:

Barbituric;
Benzodiazepines;
Medicine History;
Penicillin;
Serendipity;
Ringer's Solution

“En el campo de la observación, la suerte favorece solo a la mente preparada.”

Louis Pasteur (1822-1895).

Introducción

La palabra “serendipia” es un anglicismo proveniente del término *serendipity* el que es utilizado para indicar un hallazgo valioso que fue realizado por azar o accidente pero en el que, habitualmente, intervinieron capacidades como perspicacia y una observación detallada. El origen de este neologismo se remonta a 1754 cuando fue acuñado por el cuarto Conde de Oxford y novelista inglés Horace Walpole (1717-1797) (figura 1) al enviar una carta a su amigo y diplomático británico Sir Horace Mann. En esta misiva, Walpole se refirió a una historia sobre el tradicional cuento persa “Los tres príncipes de Serendip” (figura 1), quienes al viajar “siempre estaban haciendo descubrimientos, por accidentes y sagacidad, de cosas que no buscaban”¹.

En sus inicios, la palabra serendipia era empleada estrictamente en ambientes literarios eruditos, incorporándose en el lenguaje científico en la década de 1930² y consolidándose su uso dos décadas después cuando se publicó un artículo en la revista *Scientific American*³.

En la medicina, la serendipia también está presente, la serendipia también está presente, siendo ejemplos célebres el principio de Arquímedes y el descubrimiento de la penicilina. La historia de la investigación farmacológica está marcada por accidentes fortuitos y serendipia, los que han originado un muy diverso registro de fármacos, muchos de los cuales son de uso habitual en las unidades de cuidados intensivos en la actualidad.

El objetivo de la presente comunicación es dar a conocer la historia detrás de su hallazgo, en búsqueda de profundizar el conocimiento sobre este aspecto de la historia de la medicina. Finalmente, para algunos de estos fármacos se examina su incorporación o primeros usos en la pediatría chilena mediante la revisión de lo publicado en la Revista Chilena de Pediatría durante la primera mitad del siglo XX. Se señalan los comentarios, en lo referente, a su introducción como agente terapéutico, la experiencia clínica inicial de los autores, los eventuales riesgos en su uso como también otros aspectos de interés.

Benzodiazepinas-Clordiazepóxido

Los primeros indicios en relación a las benzodiazepinas tuvieron lugar en Cracovia, Polonia, en la década de 1930, cuando el joven químico Leo H. Sternbach (1908-2005) trabajaba con un grupo de colorantes sintéticos (heptoxdiazinas).

Al viajar en 1941 a Estado Unidos, Sternbach continuó su labor en el departamento de Química e Investigación de Hoffmann-LaRoche en Nutley, Nueva Jersey. Fue en esta localidad, donde los ejecutivos le solicitaron el pronto desarrollo de un fármaco para competir con el ansiolítico meprobamato, el que se comercializaba desde 1953⁴. Ante esta petición, Sternbach se remontó a sus días de estudiante en Cracovia: “*En ese momento buscábamos nuevos colorantes azoicos y encontramos algunas sustancias conocidas como 4,5-benzo- [hept-1,2,6-oxdiazinas] en la literatura alemana*”. “*Desde un punto de vista químico, fueron muy interesantes, pero desafortunadamente no se prestaron a la transformación en tintes utilizables. Con pesar, abandonamos este grupo de compuestos y pasamos a otras cosas*”⁴.

Así entonces el equipo de investigación de Sternbach volvió a estos compuestos con la esperanza de encontrar en ellos actividad psicofarmacológica. Sin embargo, lo que se había identificado décadas atrás como heptoxdiazinas eran realmente benzodiazepinas, consiguiendo sintetizar decenas de ellas, aunque todas fueron farmacológicamente inertes. Sternbach modificó químicamente una de ellas, la rotuló como Ro 5-0690 y la guardó en un estante. Algunos años después (1957) mientras limpiaban su laboratorio, a un compañero de trabajo le llamaron la atención dos productos, “*una base bellamente cristalizada y su clorhidrato, los que habían precipitado desde una solución*”. Para sorpresa de todos, descubrieron que Ro 5-0690 había sufrido una reordenación molecular, presentando actividad hipnótica y sedante, identificándola como 1,4-benzodiazepina (clordiazepóxido)⁵. Esta fue la primera benzodiazepina ansiolítica, la que se comercializó en 1960 con el nombre comercial de Librium® (por las sílabas finales de equilibrium). En 1963 tras diversas modificaciones, las que mejoraban su actividad, se sintetizó el diazepam (Valium®). En la actualidad existen más de 30 tipos de benzodiazepinas.

Hidrato de cloral

Puede considerarse como el primer fármaco hipnótico *per se*. El descubrimiento de sus propiedades sedantes e hipnóticas fueron resultado de una idea de teoría química errónea⁶. El cloral (tricloroacetaldehído)

i Esta clásica historia fue inicialmente publicada en Occidente por el autor italiano Cristoforo Armeno como “*Peregrinaggio di tre giovani figliuoli del re di Serendippo*” (1557). La misma obra inspiró a Voltaire para su afamado cuento “El perro y el caballo”. Serendip es en la actualidad Sri Lanka.



Figura 1. A: Retrato de Horace Walpole (1717-1797), cuarto Conde de Oxford, realizado entre 1756-1757 por Joshua Reynolds. *National Portrait Gallery*. London. **B:** "Los tres príncipes de Serendip". El cuento se recoge en el libro de poemas de 1302 *Hasht Bihist* (Ocho paraísos) de Jursan Amir, conocido como Amir Khosrow. Ilustración en "The eight paradises gardens", poema de Amir Khosrow.

do) se sintetizó por primera vez en 1832 por el químico alemán Justus von Liebig (1803-1873) en la Universidad de Giessen. Cuatro décadas después (1869), el hidrato se incorporó a la práctica clínica por el farmacólogo Oscar Liebreich (1839-1908) (figura 2) quien sabía que este, en un medio alcalino, daba lugar a la formación de cloroformo y ácido fórmico. Sin embargo, asumió equivocadamente, dado el pH sanguíneo levemente alcalino que, tras su absorción, uno de los productos de su degradación, el cloroformo, ocasionaría efecto anestésico. No obstante, la administración en animales de experimentación del hidrato de cloral causaba un sueño profundo pero no analgesia. Muy pronto, el hidrato de cloral, dado su facilidad de uso, ingresó a la farmacopea europea.

Estudios posteriores demostraron que el hidrato de cloral se reducía rápidamente hasta su compuesto activo tricloroetanol, por acción de la deshidrogenasa hepática, siendo este el responsable de sus efectos farmacológicos.

Han transcurrido 150 años y su uso aún es cotidiano, conservando su vigencia, especialmente, para emplearse durante procedimientos diagnósticos.

Clonidina

A comienzos de la década de 1960, Helmut Stäle consiguió sintetizar clonidina (fármaco prototipo de los agonistas α -2 adrenérgicos), la que fue concebida como un compuesto útil para el tratamiento local de la congestión nasal. Este efecto era ocasionado por su eficaz acción vasoconstrictora, la cual fue corroborada en un modelo experimental canino⁷.

En base a estos hallazgos, se probó su efecto en humanos, lo que se realizó en el departamento médico de C.H. Boehringer Sohn (Ingelheim, Alemania). Aquí un miembro de dicho equipo, el Dr. Wolf, permitió a su secretaria administrarse a sí misma unas pocas gotas de solución al 0.3% en su nariz para aliviar el resfrio que la aquejaba. No fue poca la sorpresa como tampoco el bochorno, cuando luego se supo que la señorita había dormido por casi 24 horas además de haber permanecido hipotensa y bradicárdica (*a posteriori*, se determinó que la dosis recibida fue el equivalente a 20 tabletas). Después de este "primer ensayo en humanos", el Dr. Wolf decidió interesarse en su potente efecto antihipertensivo más que en sus propiedades

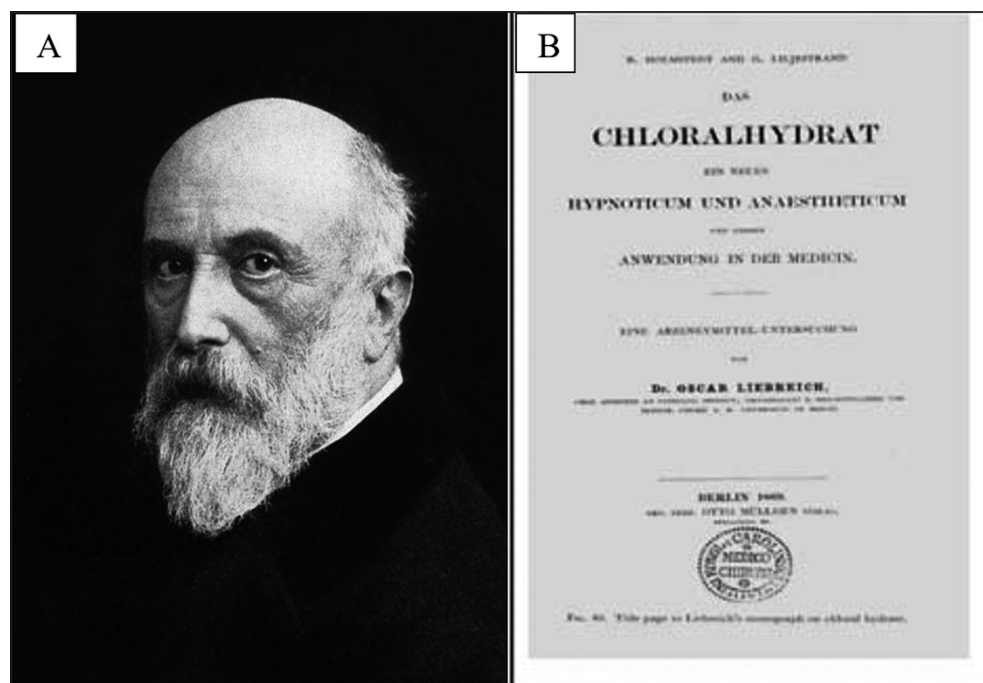


Figura 2. a. Retrato de Oscar Liebreich (1839-1908). b. Primera página de su monografía sobre el Hidrato de cloral y su uso como hipnótico y anestésico (1869).

descongestionantes. En 1966 con esta nueva indicación terapéutica se incorporó al mercado como *Catapres®*.

Desde la década de 1970, se consideró dentro de la familia de fármacos antihipertensivos, pero su uso se restringió debido a la xerostomía y sedación que ocasionaba. Actualmente, su empleo más habitual es como agente sedante y ocupa un lugar relevante en el tratamiento del síndrome de privación.

Warfarina

Desde la década de 1920, los granjeros en el estado de Wisconsin, al noreste de EE.UU., veían con esparto como después de procedimientos rutinarios realizados en sus vacas, como era el descornado, estas se desangraban por una hemorragia incohercible. Así, por décadas, esta extraña y fulminante enfermedad hemorrágica diezmó los rebaños de ganado. En 1933, el químico y agrónomo Karl Paul Link (1901-1978), ante la petición de un granjero, investigó el origen de esta enfermedad, quien recordó una publicación previa del veterinario Frank Schofield (1922)⁸ donde había propuesto que el origen de este mal, la llamada “enfermedad del trébol dulce”, estaba en el heno húmedo contaminado con cepas de hongos con el que se alimentaba al ganado, no obstante, no se logró identificar con precisión su causa.

En 1939, Link y su alumno Harold Campbell consiguieron aislar el agente hemorrágico, denominándolo

dicumarol pues este presentaba una estructura similar a la cumarina o cumarol, elemento que estaba presente abundantemente en el *Melilot blanco* del trébol henificado húmedo, el que bajo la acción de ciertos mohos se oxidaba para fomararlo⁹.

Posteriormente, Link junto con su colaborador Mark Stahmann (1914-2000) sintetizaron diversas variantes químicas del dicumarol. Una de ellas, la warfarina, denominada así en honor de la *Wisconsin Alumni Research Foundation*¹⁰, la cual fue comercializada con gran éxito como un potente raticida (figura 3). Esta aceptación fue paradójicamente la que impidió su uso por la comunidad médica dada su reputación como un eficiente veneno para ratas. Pero pronto todo cambiaría pues en 1951 se demostró que la warfarina era inocua para el uso humano después de la completa recuperación de un joven recluta militar quien intentó suicidarse tras ingerir durante varios días 567 mg del cebo comercial¹¹. Así, un evento potencialmente trágico, ocasionó una mirada distinta hacia la seguridad de este fármaco. En los años siguientes, su producción fue en masa y se comercializó con el nombre de Coumadin[®]ⁱⁱ. Además, su uso se popularizó definitivamente luego que el presidente D. Eisenhower la utilizara en 1955 tras sufrir un infarto de miocardio¹².

ii En referencia a una casuística de lactantes con trombosis del seno longitudinal el año 1955 el Dr. Werner Bustamante menciona en la Revista Chilena de Pediatría el peligro de usar Dicumarol por el eventual desarrollo de hemorragia.

Solución Ringer

Para sus diseños experimentales, el Dr. Sidney Ringer (1835-1910) empleaba preparaciones de corazón de rana aislado. Este era perfundido con diversas soluciones basadas en cloruro de sodio al 0,75%, la que era confeccionada con agua destilada y que se describía como “un excelente fluido circulante para experimentos con el corazón desprendido”¹³.

En una ocasión, ante la ausencia de su asistente de laboratorio, el Dr. Ringer tuvo que preparar por sí mismo la solución fisiológica¹⁴, empero, a diferencia de sus experimentos previos, ahora el corazón perfundido latió progresivamente en forma cada vez más débil y se detuvo al cabo de unos veinte minutos¹³. ¿A qué se debió esto? Resultó que su ayudante, en realidad, empleaba agua del grifo en vez de destilada cuando esta faltaba para sí obtener la “solución salina” de perfusión pues, según sus propias palabras “... no veía el sentido de pasar todo ese tiempo destilando agua para el Dr. Ringer, quien no notaría ninguna diferencia si la solución salina se compusiera con agua directamente del grifo”^{15,16}.

Al momento de publicar sus experimentos, el Dr. Ringer no estaba al tanto de esta sustitución¹⁷ y dado que fue incapaz de replicar sus resultados,

perspicazmente concluyó que otra solución debía de haberse ocupado de manera inadvertida y que esta “agua” debía contener trazas de elementos inorgánicos necesarios para la contracción miocárdica: “Descubrí que la solución salina que había usado no fue preparada con agua destilada, sino con agua de tubería suministrada por New River Water Company. Como esta agua contiene pequeñas trazas de diversas sustancias inorgánicas, inmediatamente probé la acción de la solución salina hecha con agua destilada y encontré que no obtenía los resultados descritos en el documento mencionado. Es, por lo tanto, obvio que los efectos que había obtenido se deben a algunos de los componentes inorgánicos del agua de la tubería”¹³. Finalmente, el Dr. Ringer comprobó que al añadir calcio, el músculo latía con más intensidad y durante más tiempo¹³. De forma complementaria, un cuidadoso análisis reveló que el agua del norte de Londres, por aquella época suministrada por la New River Water Company, realmente contenía una gran cantidad de calcio¹³ (figura 4).

Varias décadas después, en 1932, el pediatra y bioquímico clínico estadounidense Alexis F. Hartmann (1898-1964) modificó la solución de Ringer añadiéndole lactato de sodio, dando lugar a la conocida solución Ringer Lactato^{iii,iv,18}.

Acido Valproico

Su descubrimiento como fármaco anticonvulsivante es señalado como un producto de serendipia pura. El ácido valproico fue sintetizado en 1881 por el químico Beverly Burton como un solvente orgánico, siendo muy popular su uso por casi un siglo en la industria farmacéutica. En 1963 el investigador Pierre Eymard mientras se desempeñaba en el laboratorio de George Carraz en la Escuela de Medicina y Farmacia en Grenoble, Francia, evaluó en forma experimental el efecto anticonvulsivante de una serie de compuestos sintéticos derivados de las kelinas^{v,19} y, como era una práctica habitual por la época, dado que el ácido valproico es un líquido de carácter lipofílico, decidió usarlo como solvente. Pronto, Carraz descubrió que todas las soluciones que contenían ácido valproico e independiente del tipo de kelina que se estuviese evaluando, presentaban actividad anticonvulsivante, reco-



Figura 3. Fotografía de Karl Paul Link (1901-1978) cuyo laboratorio fue el primero en aislar el raticida warfarina. Archivos Universidad de Wisconsin.

- iii En una publicación de 1931, en la Revista Chilena de Pediatría, el Dr. Enrique Mattar comenta sobre el uso de suero de Ringer en relación al índice cloropéxico en pacientes deshidratados.
- iv En 1942 el Dr. Eugenio Cienfuegos, en la Revista Chilena de Pediatría, recomienda el uso de suero de Ringer o solución de Hartmann por la vía parenteral en el niño con dishidremia.
- v Alcaloide que se obtiene por extracción del fruto maduro y seco de la planta *Ammi visnaga Lam.*

A FURTHER CONTRIBUTION REGARDING THE INFLUENCE OF THE DIFFERENT CONSTITUENTS OF THE BLOOD ON THE CONTRACTION OF THE HEART. By SYDNEY RINGER, M.D., *Professor of Medicine at University College, London.* (Plate I.)

AFTER the publication of a paper in the JOURNAL OF PHYSIOLOGY, Vol. III, No. 5, entitled "Concerning the influence exerted by each of the Constituents of the Blood on the Contraction of the Ventricle," I discovered, that the saline solution which I had used had not been prepared with distilled water, but with pipe water supplied by the New River Water Company. As this water contains minute traces of various inorganic substances, I at once tested the action of saline solution made with distilled water and I found that I did not get the effects described in the paper referred to. It is obvious therefore that the effects I had obtained are due to some of the inorganic constituents of the pipe water.

Water supplied by the New River Water Company contains 278.6 parts of solids per million.

They consist of:

Calcium	38.3 per million.
Magnesium	4.5 "
Sodium	23.3 "
Potassium	7.1 "
Combined Carbonic Acid	78.2 "
Sulphuric Acid	55.8 "
Chlorine	15 "
Silicates	7.1 "
Free Carbonic Acid	54.2 "

This water is faintly alkaline to test-paper from bicarbonate of lime. Saline made with this water I found at first rounds the top of the trace of each contraction and later greatly prolongs diastolic dilatation, and that these effects are completely obviated by about 1 c. c. of 1% solution

Figura 4. Publicación de enero de 1883 de Sidney Ringer (1835-1910) donde se comunicaba el análisis que efectuó al agua de Londres suministrada por la *New River Water Company*.

nociéndolo así como el responsable de dicho efecto²⁰. Finalmente, en 1978 obtuvo la aprobación para su uso con el nombre comercial de Depakene®.

Barbitúricos

La historia de los barbitúricos^{vi} se inició en 1864 cuando Adolf von Baeyer (1835-1917) sintetizó el ácido barbitúrico (combinación de urea con ácido malónico). El primer agente de esta familia en ser comercializado e incorporado a la clínica como agente hipnótico fue en 1904 el ácido dietilbarbitúrico (barbital) conocido como Gardenal®²¹. Uno de los análogos del barbital, el fenobarbital, lo sintetizó H. Hörlein en 1911 al reemplazar uno de los grupos etil por un radical fenil, logrando una mayor duración de acción. Este fár-

maco se comercializó a partir de 1912 con el nombre de Luminal® alcanzando gran fama y siendo reconocido como "el rey de los barbitúricos"^{vii}. Ese mismo año, el psiquiatra y neurólogo Alfred Hauptmann (1881-1948) (figura 5), quien estaba a cargo de los pacientes epilépticos hospitalizados en la ciudad de Freiburg, no lograba durante sus turnos conciliar un "buen sueño" dado las continuas crisis convulsivas de sus pacientes. Ante esto, no dudó en usar el nuevo hipnótico del mercado, observando para su sorpresa, que la frecuencia de las convulsiones disminuían significativamente además de asociarse a una menor intensidad, logrando así que muchos de los pacientes retornaran a sus domicilios^{22,23}. Es de destacar que en un inicio, el impacto del efecto terapéutico del fenobarbital como antiepiléptico se vio limitado por la escasa difusión de la revista alemana donde se publicó y por la proximidad de la Gran Guerra.

Penicilina

La penicilina fue descubierta en 1928 por Alexander Fleming (1881-1955) quien mientras estaba de vacaciones estivales durante varias semanas, dejó descubiertas sus placas de cultivo inoculadas con variantes de *Staphylococcus*. Al retornar a su antiguo, desordenado y húmedo laboratorio de Hospital *Saint Mary* de Londres (donde era muy probable que ocurriera la contaminación), percibió que unas esporas de un moho de color verdoso habían contaminado la placa del cultivo bacteriano, observando un área inusualmente despejada que formaba un halo libre de crecimiento bacteriano, reconociendo prontamente la posible trascendencia de este hallazgo. Ante lo ocurrido, Fleming recordó una experiencia personal similar con las lisozimas (*vide infra*), concluyendo que el moho estaba produciendo "una sustancia mortal" para las bacterias en la placa de cultivo. Posteriormente, Fleming identificó al hongo contaminante como *Penicillium notatum* y nombró al antibiótico que este producía.

En los años siguientes, su esfuerzo por aislar la penicilina no tuvo éxito y su descubrimiento quedaría en el olvido. Sin embargo, en 1940 la penicilina fue aislada y caracterizada por E. Chain y H. Florey, siendo al año siguiente un policía inglés el primer paciente en ser tratado con este antibiótico^{viii,24}.

vi Si la acepción "barbitúricos" fue acuñada en honor a una camarera amiga llamada Bárbara, quien recolectó grandes cantidades de orina para la investigación de von Baeyer o a que el día de la celebración de su síntesis coincidió con el día de Santa Bárbara (4 de diciembre) o por el aspecto "barbudo" de sus cristales nunca se precisará en forma definitiva. Independientemente, su denominación obedece a la unión de las palabras "Bárbara" y "urea".

vii En la Revista Chilena de Pediatría en su sección actualidad, existe un artículo de 1947 del Dr. Carlos Ruiz quien señala la "supremacía de los barbitúricos dada su mayor tolerancia y elasticidad de su dosificación", siendo el Luminal® la droga de elección. Ese mismo año la Dra. Lucía Capdeville recomienda el uso de papelillos de Luminal® como parte del tratamiento estándar de la enuresis en casos de niños nerviosos.

viii Sobre este nuevo antibiótico el Dr. Oscar Correa en la Sección

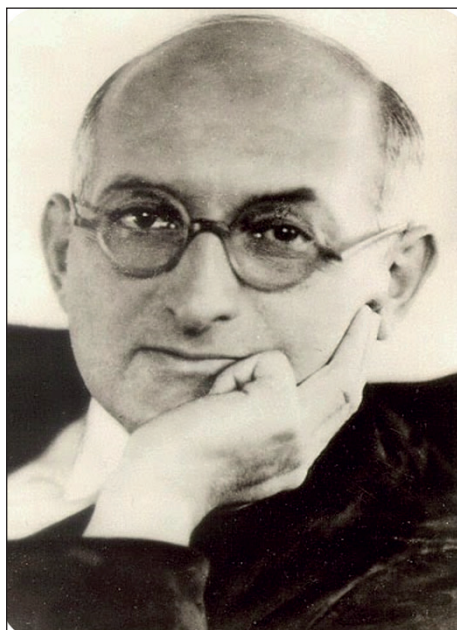


Figura 5. Fotografía del psiquiatra y neurólogo alemán Alfred Hauptmann (1881-1948) quien introdujo el fenobarbital como terapia farmacológica antiepiléptica.

En la persona de Fleming se puede aplicar cabalmente lo señalado por Pasteur *“la suerte favorece a las mentes preparadas”*, pues notablemente, otro gran descubrimiento había efectuado años antes (1922), cuando al estar con un resfriado común, estornudó sobre una placa de Petri con bacterias. Algunos días después, notó para gran sorpresa que las bacterias habían sido destruidas. Este hecho despertó su curiosidad logrando aislar por primera vez el “principio activo”, la lisozima (acrónimo de lisado y enzima), proteína antibacteriana que se encuentra en las lágrimas y el moco²⁵.

Insulina

El camino hacia el descubrimiento de la insulina se inició con una observación fortuita. En 1889 nadie sabía que la diabetes mellitus, una enfermedad común, tuviera alguna conexión con un defecto glándular o por falta de secreción interna. Ese año, el profesor Joseph von Mering (1849-1908) de la Universidad de Estrasburgo le pidió a su asistente, el internista y fi-

siólogo Oscar Minkowski (1858-1931), que extrajera quirúrgicamente el páncreas de un perro para estudiar la absorción de grasa intestinal en ausencia de esa glándula. Entonces, simplemente por accidente, descubrió que el can pancreatectomizado mostraba un hambre desmesurada junto con una sed excesiva, a la vez que, eliminaba grandes cantidades de orina, ante la cual las moscas pululaban. Así Minkowski detectó que esta presentaba una gran cantidad de glucosa.

Más de treinta años iban a transcurrir hasta que en 1921, el Dr. Frederick Banting (1891-1941) y su alumno, el estudiante de Medicina Charles Best (1899-1978), demostraran que la administración de extracto de páncreas aliviaba los síntomas de la diabetes, descubriendo así la insulina. En Toronto, en el mes de enero de 1922, el joven diabético de 14 años, Leonard Thompson, fue el primer paciente en recibir una inyección de dicho extracto.

Prontamente, con la ayuda del bioquímico J.B. Collip (1892-1965), lograron obtener extractos de insulina semi-purificados. De esta manera la aplicación terapéutica de insulina pancreática porcina, para el control de la glicemia fue instaurado.

Finalmente, tras décadas de investigación fue posible su síntesis, luego que el bioquímico británico Frederick Sanger (1918-2013), ganador en dos oportunidades del premio Nobel de química, lograra identificar su secuencia aminoacídica^{ix}.

Comentario

Existe cierta ambigüedad semántica ante el concepto de serendipia, dado los diversos significados que se le han atribuido, como tampoco existe consenso para calificar el rol exacto que ha jugado en la historia de la medicina. Recientemente se ha comunicado una propuesta de categorización operacional para su significado en el ámbito de los descubrimientos farmacológicos²⁶.

En términos prácticos lo que serendipia significa es el encuentro en el curso de investigaciones que no estaban destinadas a ese fin, de nuevos e inesperados hallazgos, los cuales a menudo no son el producto final de un proceso científico lógico. No obstante, el investigador cuenta con una gran capacidad de observación, astucia y sagacidad, características todas que despliega ante este nuevo escenario que se le presenta obteniendo de esta manera inéditas y sólidas conclusiones. De esta forma, se enfatiza el que no debe ser entendido

de actualidad de la Revista Chilena de Pediatría de 1944 comenta en forma extensa sus propiedades y usos. Por su parte el Dr. Aníbal Ariztía en la misma revista, señala los cambios observados tras su incorporación en la práctica clínica y analiza una casuística de once casos. Finalmente, avala la creación de un “equipo especial para el tratamiento con penicilina” constituido por médicos y bacteriólogos para “supervigilar su correcto empleo y aprovechar al máximo las existencias de medicamento”.

ix El Dr. Augusto Winter y cols. en la Revista Chilena de Pediatría de 1950 al comentar sobre el tratamiento de la diabetes infantil discute, en lo particular, sobre la insulino terapia y los tres tipos disponibles: insulina corriente, globina insulina y protamina zinc insulina. Se exponen la casuística de cinco niños diabéticos.

como sinónimo de serendipia un descubrimiento de carácter meramente fortuito.

En suma, junto con tener la capacidad de juzgar la importancia de un determinado hallazgo, se debe contar por parte del investigador con una aproximación flexible ante el mismo, lo que eventualmente le posibilite cambiar de paradigmas o formas de pensar,

permitiendo explicar adecuadamente una determinada observación y comprender su real valor.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Letters of Horace Walpole, Earl of Orford, to Sir Horace Mann, British Envoy at the Court of Tuscany, Volume 2.
- Cannon WB. The role of chance in discovery. *Scientific Monthly*. 1940;51:204-9.
- Luria SE. The T2 mystery. *Sci Am*. 1955; 192:92-9.
- Oransky I, Leo H Sternbach. *The lancet* 2005;366:1430.
- Lader M. History of benzodiazepine dependence. *J Subst Abuse Treat*. 1991;8(1-2):53-9.
- Ban TA. The role of serendipity in drug discovery. *Dialogues Clin Neurosci*. 2006;8(3):335-44.
- Stähle H. A historical perspective: development of clonidine. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2000; 14(2):237-46.
- Schofield FW. Hemorrhagic sweet clover disease in cattle. *Can Vet Rec*. 1922; 3:74-75.
- Porter WR. Warfarin: history, tautomerism and activity. *J Comput Aided Mol Des*. 2010;24(6-7):553-73.
- Last JA. The Missing Link: The Story of Karl Paul Link. *Toxicol Sci* 2002;66:4-6.
- Fields S, Johnston M. Genetic Twists of Fate [Internet]. Cambridge (MA): MIT Press; 2010. Chapter 15, The President Who Swallowed Rat Poison: Preventing the Next Heart Attack. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559896/>
- Grand B. Historia del descubrimiento de los agentes antitrombóticos clásicos: aspirina, heparina y anticoagulantes orales. Una serendipia con perseverancia. *Hematología* 2018; 22:95-102.
- Ringer S. A further contribution regarding the influence of the different constituents of the blood on the contraction of the heart. *J Physiol* 1883;4:29-42.
- Zimmer HG. Sydney Ringer, serendipity, and hard work. *Clin Cardiol*. 2005;28(1):55-6.
- Dale H. Accident and opportunism in medical research. *Br Med J* 1948; 11:451-5.
- Miller DJ. Sydney Ringer; physiological saline, calcium and the contraction of the heart. *J Physiol*. 2004;555(Pt 3):585-7.
- Ringer S. Regarding the Action of Hydrate of Soda, Hydrate of Ammonia, and Hydrate of Potash on the Ventricle of the Frog's Heart. *J Physiol*. 1882;3(3-4):195-202.
- Hartmann AF, Senn MJ. Studies in the metabolism of sodium r-lactate. III. Response of human subjects with liver damage, disturbed water and mineral balance, and renal insufficiency to the intravenous injection of sodium r-lactate. *J Clin Invest* 1932;11:345-55.
- Henry TR. The history of valproate in clinical neuroscience. *Psychopharmacol Bull*. 2003;37(Suppl. 2):5-16.
- Carraz G, Darbon M, Lebreton S, Beriel H. Propriétés pharmacodynamiques de l'acide n-dipropylacétique et de ses dérivés. *Thérapie*. 1964;19:469-75.
- Dundee JW, McIlroy PDA. History of the barbiturates. *Anaesthesia* 1982;37:726-734.
- López-Muñoz F, Baumeister AA, Hawkins MF, Alamo C. The role of serendipity in the discovery of the clinical effects of psychotropic drugs: beyond of the myth. *Actas Esp Psiquiatr*. 2012;40(1):34-42.
- Hauptmann A. Luminal bei epilepsie. *Münch Med Wochenschr* 1912; 59:1907-9.
- Klebe G. In the Beginning, There Was Serendipity. En: *Drug Design: methodology, concepts, and mode-of-action*, Alemania: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2013.
- Rosenman MF. Serendipity and scientific discovery. En: *Creativity and Leadership in the 21st Century Firm*. Elsevier Science Ltd. 2001;13:187-193
- Baumeister AA, Hawkins MF, López-Muñoz F. Toward standardized usage of the word serendipity in the historiography of psychopharmacology. *J Hist Neurosci*. 2010; 19:254-71.