

Farmacología clínica: desarrollo histórico y estado actual de la investigación y la enseñanza en Uruguay

Dr. Francisco Estévez ¹

Resumen

El presente artículo se propone: a) describir la evolución de los hechos que impulsaron el desarrollo de la farmacología clínica en el mundo, b) pergeñar un diagnóstico de la situación actual de la investigación y la enseñanza de la disciplina y c) definir el rol del farmacólogo clínico en la racionalización del uso de los medicamentos.

Se aborda también la organización y el desarrollo de la disciplina en aquellos países en que se ha establecido, con particular referencia a la experiencia sueca, y se analiza la inserción de su enseñanza en el curriculum médico de las universidades de ese país así como de otras escuelas médicas europeas.

Se enfatiza la necesidad del desarrollo de la farmacología clínica en Uruguay como un todo docente-científico-asistencial. Por último, se hace referencia a la trayectoria individual de destacados farmacólogos de nuestra Facultad de Medicina, priorizando el establecimiento institucional de la disciplina.

Palabras clave: Farmacología clínica
Uruguay

Antecedentes históricos

La farmacología clínica comenzó a gestarse en algunos países europeos hace ya varias décadas. Esta disciplina surgió como respuesta a la preocupación de los profesionales de la salud y del público en general en relación a la eficacia y seguridad de los medicamentos.

Uno de los acontecimientos que precipitó su desarrollo fue el desastre terapéutico de la talidomida a principios de la década de los 60. La talidomida, un medicamento que había sido aprobado por las autoridades de varios países europeos y era ampliamente utilizado en embarazadas, produjo una alta incidencia de focomelia en niños nacidos de madres que lo habían usado. El desastre pro-

ducido por este fármaco fue un elemento sensibilizante del cuerpo médico y la opinión pública sobre el tema de la seguridad de los medicamentos, un concepto no muy arraigado en la conciencia pública hasta ese momento. Esta toma de conciencia movió a los gobiernos de algunos países a establecer organismos para la regulación y el control de los nuevos medicamentos que se incorporaban al arsenal terapéutico.

Un importante paso adelante fue la decimoséptima Asamblea Mundial de la Salud (1964), que estableció que la colaboración internacional es indispensable para ofrecer al hombre las máximas probabilidades de emplear los medicamentos con provecho y con un riesgo mínimo. La misma Asamblea adoptó una resolución en la que se pide al Director General que "proceda a formular principios y normas susceptibles de aceptación general para la evaluación de la inocuidad y de la eficacia de los medicamentos" ⁽¹⁾.

En 1966 se reunió un grupo de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para discutir las pautas que deberían aplicarse al estudio preclínico de los medicamen-

1. Profesor Agdo. de Farmacología y Terapéutica. Director Interino. Departamento de Farmacología y Terapéutica. Facultad de Medicina. Hospital de Clínicas Dr. M. Quintela, Montevideo, Uruguay

Correspondencia: Dr. Francisco Estévez. Goes 2136. CP 11800, Montevideo, Uruguay
Recibido 6/11/95
Aceptado 1/12/95

tos. Este grupo de expertos formuló la siguiente definición: medicamento es "cualquier sustancia o producto destinado a ser utilizado para modificar o explorar un sistema fisiológico o un estado patológico en beneficio del individuo que lo recibe" ⁽²⁾. Sin duda esta última precisión de la definición es la que aún hoy sigue siendo controvertida y, aunque mucho se ha avanzado, permanece en gran parte sin solucionar.

En 1969 se reunió en Ginebra un Grupo de Estudio sobre la Farmacología Clínica, convocado por la OMS. Diversas razones indujeron a celebrar la reunión en ese momento: en primer lugar, la necesidad de promover la formación de farmacólogos clínicos para hacer efectivo el cumplimiento de las diversas resoluciones de la OMS sobre eficacia terapéutica e inocuidad de los medicamentos; en segundo lugar, la necesidad de delimitar claramente las actividades de la nueva disciplina y en tercer lugar, la importancia de estudiar en todo el mundo los medicamentos de una manera científica y coordinada.

Ya en ese momento se había hecho evidente que la respuesta a los medicamentos no sólo depende de la constitución genética del individuo sino también de factores ambientales y económicos. Esto llevó a enunciar los siguientes conceptos: "la producción, la vigilancia, y el uso terapéutico de los medicamentos afectan al bienestar y los derechos de los individuos y de la sociedad". Se plantean, entonces, problemas científicos, éticos y jurídicos de gran trascendencia y complejidad ⁽³⁾.

Por otra parte la vigésimosegunda Asamblea Mundial de la Salud (1969) resolvió "dar asesoramiento a los gobiernos sobre el establecimiento de sistemas adecuados para la evaluación de la inocuidad y la eficacia terapéutica de los medicamentos" ⁽⁴⁾.

Los grupos científicos de la OMS que fueron encargados de fomentar el estudio y el empleo terapéutico racional de los medicamentos, detectaron que no había suficientes farmacólogos clínicos para llevar adelante las directivas de la organización mundial. En base a estos datos el Comité Consultivo de Investigaciones Médicas recomendó a la OMS que "siga estimulando la formación de especialistas en ese sector". Este Comité, además, aprobó las conclusiones del Grupo Científico de la OMS sobre principios para la evaluación clínica de los medicamentos, que se pueden resumir en la siguiente frase: "para mejorar la evaluación de los medicamentos en el hombre es preciso disponer de personal más numeroso y competente y de mejores instalaciones de laboratorio".

Una forma de lograr este fin, de acuerdo a la OMS, consiste en crear en los centros médicos de las universidades, servicios de farmacología clínica procurando, entre otros, establecer técnicas más eficaces para medir la absorción, la distribución y la eliminación de los medi-

camentos y sus metabolitos (farmacocinética) y para vigilar sus efectos tóxicos (farmacovigilancia) ^(5,6). Esta práctica se ha extendido a todos los países desarrollados pero lamentablemente aún no se ha afianzado en nuestra América Latina, si bien ya hay algunos intentos, como el de Argentina con la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnologías Médicas (ANMAT).

La farmacología clínica debe ser considerada una actividad multidisciplinaria que surge como resultante de la toma de conciencia de que deben ser tenidos en cuenta diversos factores como la farmacocinética clínica, interacciones medicamentosas, efectos adversos, toxicidad, metabolismo, influencias genéticas y ambientales para un uso racional, seguro y eficaz de los medicamentos.

Situación actual: función del farmacólogo clínico

El informe del grupo científico de la OMS sobre pautas para la evaluación de los medicamentos destinados al hombre comienza de esta manera: "El hombre está sometido constantemente al desafío de sus propias obras y los medicamentos no constituyen una excepción a esta regla. Durante estos últimos decenios se han lanzado numerosos medicamentos nuevos cuya inocuidad y eficacia han inquietado a los médicos, a los investigadores en farmacología y al público en general. Pero hasta que no se observaron los efectos trágicos de la talidomida a comienzos de los años sesenta, no se descubrió la insuficiencia de los procedimientos empleados, que dejaban en gran parte la evaluación de la inocuidad y la eficacia de los medicamentos en manos de los fabricantes. Ahora muchos países han reglamentado oficialmente la evaluación de los medicamentos nuevos y antiguos" ⁽⁷⁾.

La administración al hombre de sustancias biológicamente activas va necesariamente acompañada de cierto riesgo que no puede eludirse aunque el medicamento se someta a un estudio científico sumamente completo y minucioso antes de su introducción en el mercado. Es un hecho reconocido que el uso de medicamentos en algún momento producirá reacciones adversas que pueden no estar justificadas por el beneficio terapéutico. Para intentar resolver este problema se han instalado sofisticados sistemas centralizados de control, en especial para el registro de nuevas moléculas. Sin embargo, a pesar de estos sistemas de seguridad (que existen en muchos países) aún aparecen problemas aparentemente impredecibles. Luego que el medicamento es introducido al mercado y se extiende su uso masivo.

Una medida eficaz para evitar nuevos desastres terapéuticos es que los médicos que actúan a nivel institucional, a nivel de atención primaria de salud o en otros ámbitos asistenciales, reciban información objetiva y veraz sobre los medicamentos que utilizan. El especialista que

Cuadro 1. Funciones del farmacólogo clínico**A) Docencia****1. Pregrado**

- Farmacología básica (preclínica).
- Métodos en farmacología clínica (1er. año clínico).
- Principios farmacológicos de terapéutica (medicina interna, pediatría, psiquiatría, etc.)

2. Postgrado

- Programa de Entrenamiento en farmacología clínica.

B) Información sobre medicamentos

- Boletines informativos hospitalarios.
- Redacción del vademecum para los hospitales universitarios.
- Participación en programas de información a nivel nacional.

C) Consultas sobre la elección de medicamentos

- En rounds clínicos.
- A pedido especial de los clínicos (consulta farmacoterapéutica)
- A través de los Comités de Terapéutica.

D) Exploración de respuestas anómalas

- Evaluación durante la visita clínica.
- Estudios especializados en laboratorios de mayor complejidad, como los de farmacodinamia, farmacocinética, farmacogenética.

E) Farmacovigilancia

- Monitoreo y evaluación de las reacciones adversas a los medicamentos (RAM).
- Formación de un centro nacional para el registro de las RAM.
- Evaluación continua del arsenal terapéutico.

F) Servicio de monitoreo terapéutico

- Determinación de fármacos y sus metabolitos en fluidos biológicos.
- Evaluación funcional del metabolismo microsomal hepático.
- Determinación de monoaminas y sus metabolitos durante el diagnóstico y tratamiento de enfermedades psiquiátricas.

G) Estudios farmacogenéticos de la población

- Tipificación fenotípica de la población en relación a las diferentes vías metabólicas de fármacos.
- Estudios de segregación.
- Identificación de causas farmacogenéticas frente a fallas terapéuticas, efectos adversos, etc. (metabolizadores rápidos y lentos).
- Fundamentos bioquímicos de la expresión genética del metabolismo de fármacos.

H) Organización y conducción de ensayos clínicos

- Participación en las fases I, II, III y IV del estudio de fármacos.
- Coordinación con bioestadísticos y epidemiólogos.
- Participación en la auditoría del ensayo y supervisión de los aspectos éticos de la investigación clínica.
- Intermediación entre el ámbito académico, las autoridades sanitarias y la industria farmacéutica.

dada su doble condición de médico y de experto en medicamentos.

El farmacólogo clínico es en primer lugar un médico que ha recibido los cursos completos de la carrera de medicina y también ha sido entrenado:

- a) en la metodología para estudiar en forma controlada y evaluar la respuesta a los medicamentos en el hombre;
- b) en el estudio de la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los fármacos y
- c) en los principios de la evaluación clínica de los medicamentos.

El farmacólogo clínico es el nexo ideal entre los científicos que trabajan en el laboratorio y en la clínica; sus funciones se resumen en el cuadro 1.

Organización y desarrollo de la farmacología clínica

La mayor parte de los departamentos de farmacología clínica se han constituido a partir de divisiones establecidas en departamentos de farmacología o conjuntamente con clínicas médicas. Un programa de desarrollo de esta disciplina no debe quedar aislado de la clínica dado que el farmacólogo clínico aporta nuevos métodos y conceptos para mejorar la atención de los pacientes. Es por eso que en países como Suecia, Inglaterra, Estados Unidos o Francia, se han adoptado esquemas organizativos que contemplan esta premisa.

Algunas unidades de farmacología clínica dependen tanto del departamento de farmacología como de un departamento clínico. Muchos programas han comenzado de esta manera. Los directores de los departamentos involucrados deben estar de acuerdo en cuanto a las funciones del farmacólogo clínico, concediéndole suficiente tiempo y espacio para realizarlas. Por lo mismo estas funciones deben quedar bien definidas antes de comenzar el programa.

El farmacólogo clínico pertenece a la vez a un departamento de ciencias básicas y a un servicio clínico, con lo cual tiene acceso a un área asistencial y al laboratorio. De igual modo, tiene la oportunidad de integrar la enseñanza de la farmacología básica a la clínica. La viabilidad de este tipo de organización depende de la armonía y el esfuerzo mancomunado entre los dos departamentos interesados (cuadro 2).

Otra forma de organización de las unidades de farmacología es a partir de los departamentos clínicos, habitualmente una clínica de medicina general. Este tipo de estructura es administrativamente fácil de implementar y además, permite un fácil acceso a los pacientes y a los servicios clínicos. Sin embargo, se ha observado que frecuentemente dichas estructuras se aíslan de la farmacología y de otras disciplinas básicas, limitándose a funcio-

puede ayudar al médico práctico a manejar con eficacia y seguridad los medicamentos es el farmacólogo clínico,

Cuadro 2. Organización de una división de farmacología clínica

a) Departamento de Farmacología

- Designación de docentes en farmacología clínica.
- Personal y oficinas.
- Laboratorio para trabajar con animales.

b) Departamento de Medicina

- Designación de consultantes, acceso a pacientes internados y externos.
- Laboratorio para la investigación en voluntarios humanos.
- Colaboración con los especialistas clínicos.

Cuadro 3. Organización de un Departamento de Farmacología Clínica

- a) Profesor de Farmacología Clínica, Director del Departamento.
- b) Farmacólogos especializados en análisis de fármacos.
- c) Médicos jóvenes formándose en farmacología clínica.
- d) Clínicos (investigadores asociados) representando diferentes especialidades.
- e) Ingeniero de laboratorio.
- f) Enfermeras universitarias, técnicos, secretarías.

nar como laboratorios adjuntos a la clínica para apoyar ensayos farmacoterapéuticos.

Muchas unidades de farmacología clínica se han desarrollado naturalmente dentro del departamento de farmacología básica. El servicio de farmacología asume la responsabilidad administrativa de establecerlo, para lo cual se asigna el local adecuado y las horas destinadas a la enseñanza de la materia. Los farmacólogos clínicos deben tener parte del horario en un servicio clínico, de acuerdo a sus intereses y a las necesidades docentes.

Por último, actualmente la disciplina ha tomado suficiente relevancia en varios países como para constituirse en forma independiente. Es así como funciona el departamento de farmacología clínica del Instituto Karolinska en Huddinge. Nos consta que este último tipo de organización administrativa es el que ha permitido el desarrollo de la disciplina a nivel mundial (cuadro 3).

La experiencia sueca

La organización y el desarrollo de la disciplina en uno de los países líderes en la materia servirá para ilustrar la exposición hecha más arriba. Podemos hablar con propiedad de esta experiencia dado que nuestra formación en farmacología clínica se realizó en un centro de referencia de este país: el Laboratorio de Farmacología Clínica del Instituto Karolinska de Estocolmo. En esta pasantía hemos incursionado en diferentes aspectos de esta, en ese momento incipiente, disciplina: estudios farmacocinéticos en humanos, epidemiología de los medicamentos y farmacovigilancia⁽⁸⁻¹⁰⁾.

Desde 1956 rige la enseñanza organizada de la farmacología clínica en todas las escuelas de medicina del país escandinavo. En ese momento se crearon cargos docentes superiores en farmacología clínica para lo cual se requería una actuación docente calificada en farmacología básica, el permiso para practicar medicina y una experiencia clínica de aproximadamente 2 años.

Estos docentes enseñaban en la clínica y disponían de las instalaciones de laboratorio en el departamento de farmacología básica, pero no realizaban otras funciones en

el hospital ni tenían acceso a los pacientes o a los rounds clínicos. Esto dificultó la consolidación de una colaboración productiva entre los servicios. En la medida que la investigación no florecía, el desarrollo de la disciplina se frustraba.

Las iniciativas para el desarrollo efectivo de la farmacología clínica en Suecia surgieron en forma conjunta de diversos sectores: los profesores de farmacología, las autoridades gubernamentales, el Consejo de Investigaciones Médicas, y la industria farmacéutica.

En 1966 un comité de expertos sugirió cambios en los cargos docentes ya existentes. Los docentes de farmacología clínica fueron nombrados "consultantes" con dedicación parcial, en hospitales universitarios. Esto significó que estos docentes se pudieron establecer como miembros de un equipo en un servicio de medicina interna, pediatría o psiquiatría. Además se les otorgó un área de laboratorio para estudios en humanos y acceso a los pacientes, aunque no eran responsables de la asistencia médica global de los mismos. La investigación clínica fue llevada a cabo en forma de proyectos colaborativos entre los departamentos de farmacología y las diferentes especialidades.

Este tipo de organización fue exitosamente desarrollada en diferentes hospitales universitarios de Estocolmo. Lund, Gotemburgo y otros. La base para el desempeño de los farmacólogos clínicos, fue su amplia formación en farmacología experimental. Esto revitalizó y complementó la enseñanza y la investigación farmacoterapéutica introduciendo nuevos métodos a la clínica⁽¹¹⁾.

Esta interacción se materializó en funciones que naturalmente pasaron a ser responsabilidad del farmacólogo clínico. Las nuevas atribuciones se desarrollaron en el campo de la investigación, la docencia y la asistencia. Un programa de funciones y objetivos claramente delimitados permitió que la especialidad se integrara eficazmente al sistema de salud sueco.

Enseñanza de la farmacología clínica

El grupo de trabajo de la OMS para la Farmacología Clínica en Europa (1988) dice en una parte de su informe: "creemos que la enseñanza de la farmacología clínica

debe ser una parte obligada del curriculum médico y que ésta debe llevarse a cabo durante los años de entrenamiento clínico" ⁽¹²⁾.

El uso racional de los medicamentos requiere que los pacientes sean medicamentados de acuerdo a su cuadro clínico, en dosis individualizadas, por un período adecuado y al menor costo para él y la comunidad. El médico debe poseer una sólida formación en farmacología básica y clínica para emitir un juicio profesional adecuado cuando prescribe un medicamento a sus pacientes. También necesita información objetiva acerca de las propiedades, beneficios, riesgos y costo de los productos farmacéuticos disponibles para prescribir.

La farmacología clínica es una materia esencial en el curriculum médico de pregrado. Sin embargo, existe corrientemente una gran brecha entre la ciencia básica y su aplicación a la terapéutica. Para llenar esta brecha se ha desarrollado en Europa, Australia, Canadá y otros países, la farmacología clínica como una disciplina académica y al mismo tiempo como un servicio clínico. La instrucción formal de la farmacología clínica se ha transformado en parte integral del curriculum médico en esos países y forma parte de sus exámenes de graduación.

Muchas veces los clínicos no logran entender el significado y la forma de inserción de esta nueva disciplina en el curriculum médico. Se la confunde con la "terapéutica" y pretenden que el farmacólogo clínico los sustituya al final de sus clases clínicas para completar el encare propedéutico; nada más alejado de la realidad. Se trata de integrar experiencias y no de sustituir un docente por otro.

Los programas de farmacología clínica a nivel de pregrado deben dar al estudiante las bases científicas de la Terapéutica. Esto significa conocimiento sobre las acciones, efectos terapéuticos, toxicidad y destino en el organismo de los principales fármacos de uso clínico habitual. Se les debe enseñar también cuáles son las fuentes de información relevantes y se los debe introducir precozmente en la evaluación del arsenal terapéutico local.

Los estudiantes deben saber evaluar objetivamente los alegatos que el fabricante hace sobre eficacia y seguridad de un producto farmacéutico, entender los aspectos sociológicos y económicos del acto de prescribir y estar preparados para ser ellos mismos docentes de otros profesionales de la salud y de sus futuros pacientes.

Los avances en farmacología clínica y terapéutica y el influjo de nuevos productos farmacéuticos hacen esencial, también para el médico práctico, tener acceso a la información adecuada. Para prescribir un medicamento en forma segura y efectiva el médico necesita saber sus acciones farmacológicas, los preparados farmacéuticos

disponibles y la indicación terapéutica para la cual es efectivo.

También necesita saber el espectro de dosis efectivas, si el aumento de la dosis debe ser gradual, qué dosis se recomienda para ciertos grupos especiales de pacientes (niños, ancianos, desnutridos, insuficientes renales, etc.) y qué tipo de monitoreo es necesario tanto durante como después del tratamiento.

El que prescribe necesita saber cuáles son los efectos adversos e interacciones medicamentosas con los cuales se puede encontrar, su tipo y frecuencia, su relación con la dosis, su pronóstico y su manejo o prevención. Por último, el médico debe estar alerta sobre el efecto probable del fármaco administrado durante el embarazo y la lactancia.

Algunos países desarrollados y la mayor parte de los subdesarrollados no han reconocido aún a la farmacología clínica como una especialidad y han subestimado su fundamental contribución a la enseñanza de pregrado. Sin duda que la mejor relación costo-eficacia para mejorar la calidad de la prescripción de medicamentos se obtiene con la enseñanza de la farmacología clínica a nivel de pregrado, aún cuando el impacto sobre el uso racional de los medicamentos se haga efectivo a largo plazo ⁽¹³⁾.

La farmacología clínica en Uruguay

El desarrollo de la farmacología clínica en nuestro medio es, en este momento, una doble necesidad asistencial y curricular. Es una necesidad asistencial porque el médico en nuestro país, si bien posee una buena formación propedéutica, no está en general actualizado sobre las bases farmacológicas del arsenal medicamentoso como para llevar a cabo una terapéutica racional. Ante esta situación se impone la implementación de planes de "Educación Farmacoterapéutica Continua" a nivel del ámbito universitario y extrauniversitario.

No podemos olvidar al otro polo de la relación médico-paciente y por lo tanto se deben también hacer campañas de educación a la población a efectos de eliminar hábitos aberrantes como la automedicación y afianzar conductas de prevención y alerta ante los peligros potenciales del manejo no asesorado de los medicamentos aún los de "venta libre".

En relación a los aspectos curriculares, el actual Plan de Estudios de la Facultad de Medicina prevé una participación sustancial de la disciplina en las etapas clínicas de la carrera (Ciclo Clínico Patológico y Ciclo Materno-Infantil), pero no hay suficientes farmacólogos clínicos para afrontar esta empresa. Queda clara la necesidad de desarrollar la farmacología clínica, a efectos de contar

con farmacólogos preparados para cumplir con la enseñanza de los estudiantes de pregrado y posgrado.

El farmacólogo clínico debe poseer una sólida formación para cumplir con los siguientes objetivos:

- 1) Mejorar la asistencia médica promoviendo un empleo más seguro y eficaz de los medicamentos.
- 2) Ampliar los conocimientos en farmacoterapéutica mediante la investigación.
- 3) Transmitir estos conocimientos mediante la enseñanza.
- 4) Prestar servicios del ámbito de la farmacología clínica:
 - a) monitoreo terapéutico de fármacos.
 - b) información sobre medicamentos.
 - c) asesoramiento para realizar ensayos clínicos.
 - d) organización y conducción de un sistema de vigilancia epidemiológica de medicamentos (farmacovigilancia).

El desarrollo ordenado de esta nueva especialidad implica que se concientice la filosofía básica que debe guiar nuestro accionar. Los cuatro preceptos operativos que expresamos más arriba, con la necesaria adaptación a nuestra realidad, servirán para establecer institucionalmente la farmacología clínica en nuestro medio.

Enfatizamos que nos referimos al establecimiento institucional de la disciplina, ya que es necesario destacar que nuestro departamento ha visto actuar a nivel individual a destacados docentes que han cumplido con los requisitos para ser denominados farmacólogos clínicos.

El Profesor Luis E. Folle es un arquetipo en esta materia, no ha habido otro investigador en nuestro país que merezca el título de farmacólogo clínico como él. Investigador clínico nato, sus aportes sobre cardiotónicos ⁽¹⁴⁾, fármacos antihipertensivos ^(15,16,19,20), fármacos antianginosos ^(15,17), antiarrítmicos ⁽¹⁸⁾, metabolismo lipídico ⁽²¹⁾, así como sus trabajos en modelos animales de arritmias, son ejemplo de metodología científica aplicada al estudio de la respuesta de los fármacos. Muchas generaciones de médicos han tenido el placer intelectual de aprender las bases farmacológicas de la terapéutica cardiovascular de la mano de nuestro querido maestro.

El Profesor Jaime Monti, psiconeurofarmacólogo reconocido internacionalmente por sus innumerables publicaciones, especialmente sobre farmacología básica y clínica de los hipnóticos. El Profesor Monti fue pionero en los estudios en humanos sobre la patología del sueño y su terapéutica, estableciendo el primer laboratorio para llevar a cabo estudios polisomnográficos en Sudamérica. Son numerosos sus trabajos en psiconeurofarmacología básica que han significado un aporte fundamental de nuestro departamento a esta disciplina ⁽²²⁻³⁰⁾.

El Profesor Kempis Vidal ha hecho una gran contribución al desarrollo de la farmacología clínica a través

de la investigación básica. Ha dejado numerosos trabajos sobre sistema nervioso autónomo y músculo liso, y ha tenido una destacada actuación en el exterior ganando importantes premios en reconocimiento a su carrera científica.

El Profesor Carlos Esponda, excepcional docente, ha dejado su marca en muchas generaciones de médicos por la elocuencia y contenido conceptual de sus clases. Sus investigaciones en el campo de la hemodinamia y el sistema autónomo han contribuido también al conocimiento farmacológico en nuestro medio.

Nuestro grupo viene trabajando desde hace ya más de una década en temas de farmacología clínica. Este esfuerzo ha sido posible gracias a la clara conciencia de la importancia de la disciplina y al decidido apoyo que el Profesor Dr. Jorge Torres Calvete nos ha brindado, abriéndonos las puertas de la medicina interna y estimulándonos a trabajar en estos temas. Es así como hemos realizado estudios de monitoreo terapéutico de fármacos ^(31,32), ensayos clínicos controlados con fármacos ⁽³³⁻³⁶⁾, estudios de farmacocinética clínica ⁽³⁷⁾, de biodisponibilidad y bioequivalencia ^(38,39) y de farmacogenética ^(40,41).

Pero estos intentos si bien son válidos y necesarios no son suficientes para el establecimiento orgánico de la farmacología clínica en el ámbito de la Facultad de Medicina. La experiencia internacional, como lo hemos visto más arriba, es elocuente en este sentido: la docencia, la investigación y la racionalización de la terapéutica dependen de este desarrollo.

Tenemos entonces la obligación de tomar la posta que han enarbolado nuestros mayores y mejorar la situación actual de la enseñanza de la disciplina en nuestra Facultad de Medicina. Nuestro Departamento de Farmacología y Terapéutica debe encarar la tarea de desarrollar la farmacología clínica orgánicamente integrando docencia-investigación-asistencia.

Esto implica repensar toda la estructura de la farmacología a fin de adaptarla a las necesidades de los tiempos que corren. Se debe encarar esta tarea lo antes posible si queremos que nuestra casa de estudios prepare médicos que puedan enfrentar el advenimiento de nuevos y cada vez más sofisticados productos farmacoterapéuticos, con una actitud reflexiva y crítica.

Dedico estas reflexiones a mis maestros: El Profesor Folke Sjoqvist del Instituto Karolinska de Estocolmo y el Profesor Elliott Vesell de la Universidad del Estado de Pennsylvania, quienes me enseñaron y sobre todas las cosas, me contagiaron el gusto por la investigación en farmacología clínica.

Résumé

Cet article se propose de: a) décrire le développement de la pharmacologie clinique dans le monde, b) ébaucher un diagnostic de la situation actuelle de la recherche et de l'enseignement de cette discipline et c) définir le rôle du Pharmacien Clinique en ce qui concerne l'emploi rationnel des médicaments.

On aborde aussi l'organisation et le développement de la discipline dans les pays où elle s'est établie, spécialement l'expérience suédoise, et on analyse son insertion dans le curriculum vitae médical des universités de ce pays ainsi que d'autres écoles médicales européennes.

On met l'accent sur le développement de la Pharmacologie Clinique en Uruguay comme un tout pédagogique-scientifique-assistencial. Enfin, on fait référence à la trajectoire individuelle de pharmaciens renommés de notre faculté de médecine, tout en donnant priorité à l'établissement institutionnel de la discipline.

Summary

The present article aims: a) to describe the evolution of the events that prompted the development of clinical pharmacology world-wide, b) to work out a diagnosis of the current status of research and teaching of the discipline and c) to define the role of the clinical pharmacologist in the rationalization of the use of drugs.

Also approached is the organization and development of the discipline in those countries wherein it was established, with particular reference to the Swedish experience, an analysis being carried out of the inclusion of its teaching into its medical curriculum as well as into that of other European medical schools.

Stress is laid on the need for the development of clinical pharmacology in Uruguay as a composite teaching-scientific-aid. Lastly reference is made to the individual course of outstanding pharmacologist of the Montevideo faculty, with adequate prompting of the institutional establishment of the discipline.

Bibliografía

- 1) **Dettli L, Dollery CT, Dunlop D, Goldberg LI, Gross F, Lasagna L et al.** Farmacología clínica: actividades, servicios y enseñanza. Ginebra: OMS, 1970: 5-7. Serie de informes técnicos N° 446.
- 2) **Comité de expertos de la Organización Mundial de la Salud.** Principios aplicables al estudio preclínico de la inocuidad de los medicamentos. Ginebra: OMS, 1966: 5-7. Serie de Informes Técnicos N° 341.
- 3) **Dettli L, Dollery CT, Dunlop D, Goldberg LI, Gross F, Lasagna L et al.** Farmacología clínica: actividades, servicios y enseñanza. Ginebra: OMS, 1970: 18-21. Serie de Informes Técnicos N° 446.
- 4) **Dettli L, Dollery CT, Dunlop D, Goldberg LI, Gross F, Lasagna L et al.** Farmacología clínica: actividades, servicios y enseñanza. Ginebra: OMS, 1970: 21-23. Serie de Informes Técnicos N° 446.
- 5) **Comité de expertos de la Organización Mundial de la Salud.** Principios aplicables al estudio preclínico de la inocuidad de los medicamentos. Ginebra: OMS, 1968: 25-32. Serie de Informes Técnicos N° 403.
- 6) **Cluff LE, Doll R, Gautier M, Kaldor A, Liljestrand A, Morrow W et al.** Vigilancia farmacológica internacional: función de los centros nacionales. Ginebra: OMS, 1972: 5-7. Serie de Informes Técnicos N° 498.
- 7) **Azarnoff DL, Chapman RA, Coulston F, Dettli L, Froberg H, Galal EE et al.** Pautas para la evaluación de los medicamentos destinados al hombre. Ginebra: OMS, 1975. Serie de informes técnicos N° 556.
- 8) **Gustaffson L, Walker O, Alván G, Beerman B, Estevez FE, Gleisner L et al.** Disposition of chloroquine in man after single intravenous and oral dose. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 15: 471-9.
- 9) **Estevez F, Wiholm B-E.** Farmacovigilancia. Parte I: Antecedentes de la experiencia en Suecia. *Arch Med Inter Montevideo (Uruguay)* 1988; 10(2-3): 47-53.
- 10) **Estevez F.** Farmacovigilancia. Parte II: La experiencia del Sistema sueco. *Arch Med Inter Montevideo (Uruguay)* 1990; 12 (2):75-80.
- 11) **Sjoqvist F.** Organization and development of clinical pharmacology in Sweden. Symposium on Clinical Pharmacology. Brussels. Bruges: St. Catherine Pres, 1970: 87-93.
- 12) **World Health Organization Working Group on Clinical Pharmacology in Europe.** Clinical Pharmacology in Europe: an indispensable part of the Health Service. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 33: 535-9.
- 13) **World Health Organization.** The rational use of drugs reports on conference of experts. Nairobi, 1985. Geneva, 1987.
- 14) **Folle LE.** La digitalización en la práctica diaria. *Rev Med Urug* 1974; 1: 37-44.
- 15) **Folle LE.** Agentes bloqueadores de los receptores adrenérgicos beta (betabloqueantes). *Arch Med Int Montevideo (Uruguay)* 1981; 3 (1): 3-21.
- 16) **Dighiero G, Polero Y, Campione A, Chavannes H, Berdiña N, Folle LE.** Nifedipina de acción prolongada en el tratamiento de la hipertensión arterial. *Rev Urug Cardiol* 1986; 1: 53-61.
- 17) **Folle LE, Dighiero G, Polero Y, Chavannes H.** Efectos a corto plazo de la administración oral de diltiazem sobre la respuesta al esfuerzo en pacientes coronarios. *Rev Urug Cardiol* 1987; 2:128-34.
- 18) **Folle LE, Dighiero G, Migliaro E, Tuzman J, Polero Y, Prunell A.** Eficacia de la Disopiramida en el tratamiento de las arritmias supraventriculares. *Rev Urug Cardiol* 1987; 2:55-62.
- 19) **Chavannes H, Dighiero G, Polero Y, Folle LE.** Nitrendipina en la hipertensión leve y moderada. I) Análisis de la acción antihipertensiva. *Rev Urug Cardiol* 1989; 4: 25-32.
- 20) **Berdiñas N, Folle LE, Dighiero G, Chavannes H, Polero Y.** Nitrendipina en la hipertensión arterial leve y mo-

- derada. II) Influencia de la edad, sexo, presión arterial y situación de estrés físico. *Rev Urug Cardiol* 1989; 4:102-8.
- 21) **Folle LE.** Medicación cardiovascular y cambios en el metabolismo lipídico. *Rev Urug Cardiol* 1990; 5 (Supl. 1): 24A-28A.
- 22) **Monti JM.** Sleep laboratory and clinical studies of the effects of triazolam, flunitrazepam and flurazepam in insomniac patients. *Meth Find Exp Pharmacol* 1981; 3: 303-26.
- 23) **Monti JM, Debellis J, Gratadoux P.** Sleep laboratory study of the effects of Midazolam in insomniac patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1982; 21: 479-84
- 24) **Monti JM, Alterwain P.** Short term sleep laboratory evaluation of midazolam in chronic insomniac. *Drug Res* 1987; 21: 479-84.
- 25) **Monti JM.** Effects of Zolpidem on sleep in insomniac patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 36: 461-6.
- 26) **Monti JM, Piñeiro G, Alvaríño F, Labraga P.** Combined effects of midazolam and ethanol on psychomotor performance in normal subjects. *Fundam Clin Pharmacol* 1989; 3: 613-20.
- 27) **Monti JM.** Current treatment in the management of chronic insomnia. *Eur Neuropsychopharmacol* 1993; 3: 311-2.
- 28) **Monti JM.** Benzodiazépines et nouveaux composés non benzodiazépiniques. In: Billiard M (editor). *Le sommeil normal et pathologique*. Paris: Masson. 1994; 193-200.
- 29) **Monti JM, Attali P, Monti D.** Zolpidem and rebound insomnia - Double blind controlled polysomnographic study in chronic insomniac patients. *Pharmacopsychiatry* 1994; 27: 166-75.
- 30) **Monti JM, Monti D.** Pharmacological treatment of chronic insomnia. *CNS Drugs* 1995; 4(3): 182-94.
- 31) **Estevez FE, Machiavello D, Bieber R, Alvarez M, Neumark J, Torres Calvete J et al.** Monitoreo terapéutico de la teofilina en asmáticos tratados con aminofilina. *Arch Med Int (Montevideo)* 1984; 6 (3-4): 113-7.
- 32) **Polero Y, Estevez F, Folle LE.** Monitoreo terapéutico: bases farmacológicas de su aplicación en clínica. *Arch Med Int (Montevideo)* 1988; 10 (2-3): 55-63.
- 33) **Estevez FE, Amaro G, Giusti M, Lasalvia L, Havranek H.** Diclofenac Vs. Nimesulida en artrosis: niveles plasmáticos y eficacia clínica. *Medicina (Buenos Aires)* 1993; 53(4): 307-14.
- 34) **Estevez FE, Schettini C, Zefferino N, Ciganda M, Gonzalez S, Franchi A et al.** Nifedipina de liberación sostenida Atenolol: correlación entre niveles plasmáticos y eficacia clínica. *Arch Med Int* 1994; 16(2): 57-63.
- 35) **Monti J, Alterwain P, Estevez FE, Alvaríño F, Giusti M, Olivera S et al.** The effect of Ritanserin on mood and sleep in abstinent alcoholic patients. *SLEEP (Palo Alto, CA)* 1993; 16(7): 647-54.
- 36) **Estevez F, Parrillo S, Giusti M, Monti J.** Sigle-dose Ritanserin and alcohol in healthy volunteers: A placebo-controlled trial. *Alcohol* 1995; 12(6): 1-5.
- 37) **Estevez F, Giusti M, Monti J.** Ritanserin pharmacokinetics in abstinent chronic alcoholics. *Medicina (Buenos Aires)* 1995; 53: 39-44.
- 38) **Estevez FE, Roca P, Parrillo S, Valenzuela JC, Torres Calvete J.** Variación en la biodisponibilidad de cuatro preparados orales de digoxina. *Arch Med Int (Montevideo)* 1988; 10 (2-3): 65-9.
- 39) **Estevez FE, Parrillo S, Tamosiunas G, Rodriguez A, Roca R, Torres Calvete J.** Variación en la biodisponibilidad de preparados orales sólidos y líquidos de digoxina. *Rev Urug Cardiol* 1991; 6: 56-61.
- 40) **Estevez FE, Deangelo Th, Vesell E.** Basal and Paracetamol-Depleted glutathione from human lymphocytes: clinic variability. *Acta Physiol Pharmacol Ther Latinoam* 1994; 44: 48-54.
- 41) **Estevez FE, Parrillo S, Giusti M, Prando M.** Estudio del polimorfismo genético de la O-demetilación del dextrometorfano (CYP2D6) en la población uruguaya. *Arch Med Inter (Montevideo)* 1995; 12 (2): 53-7.