

SIMPOSIO

POSICION DE LA FARMACOLOGIA EN LA MEDICINA MEXICANA*

I INTRODUCCION

JULIÁN VILLARREAL-CASTELAZO†

En los días cuando los recursos medicinales a disposición del médico eran poco numerosos o de consecuencias farmacológicas limitadas, el médico individual seguramente podía adquirir él mismo un dominio razonablemente completo del arte del uso de medicamentos, al menos de aquellos accesibles en su localidad geográfica e histórica. El dominio completo del arte de usar medicamentos ya no es un ideal al alcance del médico individual. El desarrollo explosivo de la química y las ciencias biomédicas, si bien nos ha proporcionado recursos y posibilidades in-

comparablemente superiores a las de generaciones anteriores, nos presenta estos recursos con tal abundancia, complejidad y riesgos asociados que la responsabilidad de adquirir dicho dominio ha tenido que pasar del médico individual a la comunidad biomédica en general.

Esta transferencia de responsabilidad y control del individuo a la comunidad ha ocurrido simultáneamente con una sobrespecialización progresiva del individuo. Es ahora, cuando las necesidades generales de la sociedad han seguido un camino opuesto al de las capacidades privadas de los individuos, cuando surge la farmacología como un punto focal que concentra muchas de las ambivalencias y las contradicciones de las ciencias y la sociedad de las que nació.

* Presentado en la sesión conjunta de la Academia Nacional de Medicina, con la Asociación Mexicana de Farmacología, el 9 de julio de 1975.

† Académico numerario. Instituto Miles de Terapéutica Experimental. Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

Como una especialidad es como aparece la farmacología entre las ciencias biomédicas y, sin embargo, ha sentido desde su nacimiento presiones fuertes y persistentes para que sus practicantes funcionen como generalistas. Nace también la farmacología cuando la corriente más fuerte de investigación es la corriente de análisis reduccionista. Así, comienza suponiendo que su misión fundamental es la de identificar los mecanismos más íntimos de interacción molecular fisicoquímica. Al tratar de lograr esto, descubre una y otra vez que para realmente llegar a conocer el mecanismo de acción de un fármaco no le bastan las estrategias de análisis reduccionista sino que tiene que buscar síntesis e integraciones abarcando distintos niveles biológicos. Descubre además que para muchas de estas síntesis e integraciones no tenemos todavía siquiera soluciones teóricas satisfactorias.

Crece la farmacología en una época en la que se celebra exaltadamente la ciencia pura y, sufriendo del desdén de algunos de sus colegas científicos, produce objetos prácticos por excelencia: nuevos medicamentos con efectividad que sorprende no sólo a los que los usan sino también a los que los desarrollaron.

Aún más, al tiempo que se esforzaba por mantener su posición científica con sus hermanas biomédicas, asume la responsabilidad de "establecer las bases científicas de la terapéutica". Magna tarea ésta, aceptada por nuestros antecesores en esta disciplina con vocación de servicio generosa e inocente. La terapéutica es el asunto más complejo de la medicina. Su conexión con sus "bases científicas" implica cubrir una distancia conceptual enorme puesto que un significado común del

término "bases científicas" designa a principios generales derivados del análisis experimental. Para dramatizar la magnitud del camino que es necesario franquear partiendo de estos principios generales a las realidades de la terapéutica, permítame una analogía hiperbólica: imagine-mos a un piloto moderno a cargo de un avión con un motor parado a medio vuelo quien, para su ayuda, recibe un radiograma con un párrafo sobre la fisicoquímica de los gases inflamables. No es que los principios básicos no deban de buscarse. Todo lo contrario. Es que la transpolación de esos principios a las complejidades de la terapéutica real requiere en sí del desarrollo de una rama enteramente nueva de la ciencia médica, que apenas se esboza en el horizonte lejano. Si aceptamos que esta transpolación todavía está en espera del desarrollo de una ciencia nueva compleja, podemos reconocer la enormidad de los problemas que enfrenta la enseñanza de la farmacología en medicina. También debemos liberarnos de la noción restrictiva de que la parte científica de la medicina es la parte que se produce en estudios experimentales. La ciencia de la toma de decisiones en terapéutica sólo la podrán formar equipos multidisciplinarios que laboren al lado del clínico mismo.

No es entonces de extrañar que una disciplina joven, nacida entre ambivalencias, sometida a fuerzas divergentes poderosas y con responsabilidades complejas, sufra de una identidad interna y externa todavía muy débil. Hay muchos malentendidos internos y externos acerca de lo que es y lo que puede y debe ser la farmacología. Uno de los propósitos de este simposio es el de comenzar un análisis

sistemático de la identidad de las funciones de la farmacología en la medicina mexicana y de sus componentes humanos y materiales para clarificar su tarea y hacer más efectivo el uso de nuestros limitados recursos. Los tópicos que se tratarán aquí son sólo una fracción de los asuntos de este tema que por su importancia requieren de estudio y discusión por la comunidad biomédica. Los participantes deseamos que esta sesión sirva de estímulo para que el análisis de este tema reciba la atención intensa y continuada que pensamos merece.

Una de las ambigüedades más serias de la farmacología ha resultado de tomar muy literalmente su papel como especialidad, con la insinuación de que debe tener un territorio propio y exclusivo. Si se consideran las funciones de la farmacología como sistema completo (cuadro 1) puede notarse que estas funciones se imbrican con las de la totalidad de la medicina y de hecho van más allá de su territorio. Las fronteras entre la farmacología y las otras ramas de la medicina y de las ciencias biomédicas son difusas y cambiantes. Esto resulta de un hecho fundamental de la farmacología. Sus practicantes, tengan o no etiquetas formales de farmacólogos, son individuos que dominan por lo menos dos disciplinas: la farmacología y alguna otra ciencia de laboratorio o una rama clínica, mezcladas éstas en proporciones diferentes en cada persona.

Si aceptamos la proposición de que la responsabilidad del dominio del uso de medicamentos es competencia de la comu-

Cuadro 1 Funciones de la farmacología

-
- I. Establecer bases científicas de la terapéutica
 - a) Análisis y caracterización de efectos en sistemas normales y patológicos
 - b) Proyección científica de estos conocimientos a la práctica real de la terapéutica
 - II. Formación científica del médico en:
 - a) Principios fundamentales de acción de drogas
 - b) Uso terapéutico y diagnóstico de medicamentos
 - III. Mantenimiento y promoción del uso racional de medicamentos:
 - a) Evaluación continuada de la utilidad y riesgos de drogas en uso
 - b) Investigación sociológica de los factores que determinan patrones de uso de drogas por la población médica y no médica
 - IV. Proveer recursos nuevos y mejores para terapéutica y diagnóstico:
 - a) Canalizar y fomentar los esfuerzos de la química
 - b) Canalizar a la terapéutica los adelantos en otras ciencias biomédicas
 - V. Identificación temprana de efectos indeseables de medicamentos y de otras sustancias:
 - a) Toxicología
 - b) Contaminación ambiental
 - c) Farmacodependencia
 - VI. Producción de recursos químico-farmacológicos para la investigación biomédica
 - VII. Fomento del desarrollo de metodologías para investigación clínica
 - VIII. Autorrenovación y mejoramiento de recursos humanos propios — Enseñanza (planeación del futuro)
-

nidad biomédica general y que el sistema de la farmacología incluye entre sus recursos a muchos individuos que no portan la etiqueta de farmacólogos, podemos enfrentar con optimismo las tareas que este problema de proporciones gigantes nos presenta a todos.

II LA ENSEÑANZA DE LA FARMACOLOGÍA EN LA FORMACION DEL MEDICO GENERAL

RODOLFO RODRÍGUEZ,*†
GAUDENCIO ALCÁNTARA‡
y EDUARDO MEDINA-MALDONADO‡

Un motivo de inquietud entre los profesionales y educadores del área de la salud, que es tema de discusión y de reflexión para los profesores que tenemos la responsabilidad de impartir la asignatura de farmacología, es el fracaso de nuestros esfuerzos, individuales e institucionales, para lograr que los egresados de las facultades y escuelas de medicina adquieran los conocimientos farmacológicos básicos necesarios para hacer uso racional de los medicamentos en su práctica clínica. La falta de un criterio farmacológico sólido da lugar a profesionales altamente receptivos al impacto de la información comercial sobre medicamentos, influencia a la que están sometidos durante toda su práctica clínica y que termina condicionando sus hábitos de prescripción, de tal manera que resulta en extremo frecuente la prescripción de medicamentos que el médico sólo conoce por el nombre comercial y por las indicaciones que le transmite el fabricante. Estas observaciones parecen confirmarse por los siguientes hechos:

10. Los resultados de los exámenes profesionales que recientemente se han llevado a cabo en la Facultad de Medicina de la U.N.A.M., que señalan que 90 por ciento de los alumnos reprueba la serie de preguntas que permiten evaluar sus conocimientos farmacológicos.¹

* Académico numerario.

† Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México.

20. El uso frecuente de medicamentos en circunstancias en que no están indicados.

30. La persistencia en el mercado de sustancias inactivas o de eficacia y seguridad dudosas.

40. La existencia y prescripción de productos con componentes diversos, cuya mezcla y proporción no está validada por estudios clínicos serios, y de otros productos, cuyos componentes interactúan antagonicamente entre sí, o que generan efectos adversos para el paciente.

50. El éxito comercial que resulta de la aceptación de medicamentos de introducción reciente al mercado que no difieren sustancialmente, ni en su estructura química, ni en su eficacia y seguridad, de medicamentos sometidos a estudios clínicos más amplios y más cuidadosos.

60. La alta frecuencia de enfermedades yatrógenas causadas por medicamentos.

Si la prescripción de medicamentos no está condicionada por la comprensión de los mecanismos que gobiernan el proceso de absorción de los fármacos, su distribución, su biotransformación y su eliminación; por el conocimiento de su mecanismo de acción, de sus efectos farmacológicos, de sus efectos adversos y colaterales, de sus indicaciones y contraindicaciones y de sus interacciones; la terapéutica medicamentosa no será menos empírica que aquella que se realizaba con

mezclas galénicas de productos naturales y sí más peligrosa, puesto que los fármacos actuales, en parte por razones de pureza, tienen acciones más específicas e intensas que representan un riesgo elevado de toxicidad.

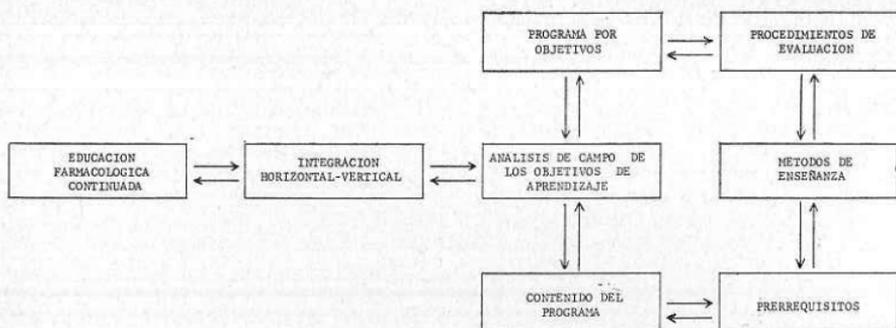
Las causas de las deficiencias en la formación farmacológica del médico general son muy complejas y sólo señalaremos algunos factores que a nuestro juicio son más importantes:

10. Los objetivos educacionales del plan de estudios de las escuelas de medicina no son claros ni precisos. García, en su estudio sobre *La educación médica en la América Latina*,² hace hincapié en este punto y señala "los objetivos educacionales de las escuelas de medicina latinoamericanas están expresados de manera general y vaga", como, por ejemplo, "preparar profesionales para el ejercicio de la medicina". Así mismo, añade, "algunas instituciones tratan de aclarar tales objetivos señalando algunos de los rasgos del profesional que desean formar", como en el siguiente caso: "formar médicos que sirvan a las necesidades del país y que tengan preparación científica, técnica y social que los capacite para ejercer y desarrollar su profesión". Es evidente que un objetivo educacional expresado en términos generales y vagos, no es útil para orientar y normar los propósitos específicos de las unidades del plan de estudios. De tal manera, que los propósitos de la enseñanza de la farmacología en las escuelas de medicina, no están claramente definidos. Esta deficiencia suele observarse también en la mayoría de las asignaturas del plan de estudios, lo que no es de extrañar si se considera que la especificación de objetivos que precisen la conducta

terminal del profesional, es una metodología de difusión reciente entre los educadores médicos, quienes, en general, no han tendido una formación dirigida y supervisada.

20. El desconocimiento de los mecanismos patógenos y del significado del lenguaje clínico por parte de los educandos. La ubicación de la disciplina en el tercer ciclo del plan de estudios, obliga a enseñar la asignatura a alumnos que desconocen prácticamente la patología. En estas condiciones, se obliga al alumno, en una fracción importante del curso, a aprender hechos y conceptos que justifican el empleo de medicamentos específicos en situaciones clínicas que desconoce, por lo que es imposible que entienda íntegramente la lógica de la justificación, reduciéndose así el aprendizaje a un ejercicio memorístico consistente en aprender el mayor número posible de nombres de medicamentos, acciones y usos, que posteriormente olvida con extrema facilidad.

30. La falta de integración horizontal y vertical de los objetivos de enseñanza de las asignaturas del plan de estudios de la carrera de médico cirujano. La mayoría de los profesores de ciencias básicas no conocemos con detalle los propósitos y contenido de los cursos clínicos y los responsables de los cursos clínicos suelen desconocer, a su vez, los objetivos y contenido de las asignaturas preclínicas. La falta de integración de los programas evita los reforzamientos periódicos al conocimiento farmacológico que deberían efectuarse en cada uno de los cursos clínicos del plan de estudios. Afortunadamente, en junio de 1975 se presentó a consideración del Consejo Técnico de la Facultad de Medicina de la U.N.A.M. un manual



que contiene los programas y objetivos de aprendizaje de los cursos clínicos del plan de estudios vigente.³ Es de esperarse que los programas presentados para los ciclos clínicos y los programas que están elaborando los profesores de las asignaturas preclínicas permitan, en un plazo corto, la integración global de la enseñanza.

4o. La ausencia inexplicable del nombre oficial de los medicamentos en las etiquetas de muchos de los preparados comerciales. En la enseñanza de la farmacología, los medicamentos se designan por sus nombres oficiales; nombres que también suelen citar los libros de texto y las revistas médicas serias. En el momento de prescribir, el médico se encuentra ante una lista interminable de productos comerciales que generalmente mencionan alguno de los posibles nombres químicos del producto, pero no el oficial. En estas condiciones, la identificación del principio activo es ardua y tediosa para el clínico, demasiado atareado para analizar críticamente la literatura que la casa farmacéutica pone a su disposición.

Para tratar de influir favorablemente en el problema planteado, un grupo de profesores del Departamento de Farma-

cología de la Facultad de Medicina de la U.N.A.M., diseñó un programa de trabajo que contempla diversas acciones que se describen en la figura 1. En esta ocasión sólo haremos referencia a una de ellas. Lógicamente se consideró pertinente, como primer paso, el definir el objetivo general de la enseñanza de la farmacología en la Facultad de Medicina y el establecer los objetivos específicos que permitan el logro de ese objetivo. En la elaboración de los mismos se consideraron las normas actuales de la tecnología educacional y pedagógica, así como la estructura actual de los programas y del plan de estudios.

La primera parte de la acción se vio facilitada al considerarse recientemente que el objetivo educacional de la Facultad de Medicina, a nivel de licenciatura, es la de capacitar a sus alumnos para que actúen como médicos generales, definidos éstos como "los profesionales que actúan en la solución de los problemas de salud relativos a la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de la patología más frecuente, con los recursos del contacto primario que no requieren del concurso de personal y equipo especializado"; y con el establecimiento de los

objetivos terminales del plan para el médico general.⁴ Considerando este propósito del plan de estudios, el grupo docente estableció que la enseñanza de la farmacología en la Facultad de Medicina tiene el siguiente fin:

"que el alumno adquiriera los conocimientos, actitudes y habilidades que lo capaciten para hacer uso racional de los medicamentos en su práctica clínica y para proteger al hombre de los efectos nocivos de los agentes químicos".

El logro completo de este objetivo deberá efectuarse al finalizar la carrera, pero su proporción más importante deberá lograrse al final del curso ordinario de farmacología.

Tomando como base el programa vigente, los esquemas de acción y los objetivos específicos quedaron incluidos en veinte temas, divididos en tres secciones. La primera sección se dedica a la farmacología general e intenta llevar a cabo una sistematización de los principios básicos. Se trata de proporcionar al alumno los conceptos y métodos más importantes sobre los que descansa esta disciplina, a los que se consideró como los antecedentes mínimos necesarios para la comprensión de las bases de la terapéutica medicamentosa y para la comprensión de los nuevos desarrollos del área. Se aborda el problema de los mecanismos de interacción droga-receptor; se consideran las bases teóricas de la relación dosis-respuesta. Intenta que el alumno sea capaz de comprender el destino de las drogas en el organismo; que conozca los mecanismos generales de absorción, de distribución, de biotransformación y de eliminación; que evalúe la influencia de los factores que modifican la magnitud y duración de los efectos de

los medicamentos y que interprete correctamente los resultados de los estudios de farmacología preclínica y clínica.

En la segunda parte, de quimioterapia y farmacología especial, se analiza la información sobre grupos de medicamentos y sobre medicamentos específicos, con especial atención al prototipo o prototipos de cada grupo. Los esquemas de acción y los objetivos específicos, señalan el nivel de aprendizaje que el alumno debe adquirir para efectuar una terapéutica medicamentosa racional. Se consideró que otros aspectos importantes de la terapéutica medicamentosa, esenciales para el buen manejo de los medicamentos, deberán ser analizados en los cursos clínicos.

Finalmente, la tercera sección analiza muy brevemente los conceptos más generales sobre toxicología, incluida la farmacodependencia, y enfoca el conocimiento de las intoxicaciones más frecuentes en nuestro medio, del mecanismo de acción de los tóxicos y de sus antídotos y de las medidas generales de prevención y tratamiento de estos problemas.

Se piensa que con este tipo de programa se puede orientar y adecuar la enseñanza de la farmacología en las facultades y escuelas de medicina. Se propone que este documento sea analizado críticamente por los educadores responsables de la capacitación farmacológica de los estudiantes de medicina.

REFERENCIAS

1. Martín, A. L.: Comunicación personal.
2. García, J. C.: *La educación médica en la América Latina*. Washington, Organización Panamericana de la Salud. Publicación Científica No. 255, 1972.
3. Manual para la enseñanza y el aprendizaje de las asignaturas clínicas de los ciclos V a VIII.

Secretaría de Enseñanza Clínica, Facultad de Medicina, U.N.A.M.

4. Laguna, J.; Alvarez Manilla, J. M.; Barrios de la Rosa, A.; Bedolla, M.; Beltrán, F.; Benavides, I.; Brust, H.; de la Fuente, R.; Gar-

cía Alonso, H.; Guzmán García, J.; Hernández, J.; Luján, H.; Pucheu, C.; Rodríguez Domínguez, J. y Vasconcelos, R.: *Plan de estudios experimental de medicina general (Plan A-36)*. Educ. Méd. Salud. 8:205, 1974.

III OBJETIVOS DE UN PROGRAMA DE FORMACION DE FARMACOLOGOS

ANTONIO MORALES-AGUILERA*

Al intentar definir los objetivos de un programa de formación de farmacólogos, destinados a ser primordialmente investigadores científicos y docentes de generaciones de profesionistas de diversos tipos y principalmente de médicos, resulta indispensable hacerse dos series de preguntas:

1. ¿Cuáles son las características fundamentales de la disciplina en cuestión, cuáles de ellas permanecerán básicamente sin cambio, cuáles otras cambiarán en forma predecible y cuáles lo harán de manera tal que toda predicción resulte imposible?

2. También debemos preguntarnos si la relación existente entre la farmacología y la medicina, por una parte y la sociedad como un todo, por la otra, se mantendrá con las características actuales o si cambiará importantemente en el curso de los próximos decenios.

La primera pregunta no puede ya contestarse en los términos optimistas en que podía hacerse antes de 1950. No se trata solamente de que la información farma-

cológica y médica haya crecido en forma abrumadora, hecho éste incontrovertible, sino de que la actitud toda del científico hacia la sociedad y de ésta hacia el científico está sujeta a un cambio continuo. Se podrá argüir que ésta ha sido la situación en cualquier momento en el pasado puesto que las sociedades son entes vivientes y por lo tanto cambiantes. Cierto, pero lo que da características singulares a nuestra época y al porvenir inmediato, es la gran velocidad con la cual se realizan las modificaciones. Es decir, la razón de cambio en la información y en las actitudes es mucho mayor que en toda la historia conocida. En muchas áreas de la actividad humana estamos viendo a diario que casi todas las predicciones que se hacen basadas en antecedentes del pasado inmediato resultan inadecuadas. Lo que se quiere decir con lo anterior es que la razón de cambio en los conocimientos y actitudes farmacológicas y médicas de 30 años para atrás era comparativamente lenta, de tal manera que las relaciones entre las distintas disciplinas que forman e informan a la medicina, podían considerarse prácticamente estáticas y los programas de formación de científicos en alguna área

* Departamento de Farmacología y Toxicología. Centro de Investigación y Estudios Avanzados. Instituto Politécnico Nacional.

específica se mantenían sin cambios importantes durante mucho tiempo. En contraste con esto, desde el decenio de los años 40 en adelante hemos visto un crecimiento explosivo de la información. La cantidad de fármacos que constituyen el armamentario médico actual o las especies moleculares que deben ser conocidas por el farmacólogo es muy grande y su número crece a gran velocidad, pero más importante que esto es el hecho de que con el desarrollo de la bioquímica, la química molecular, la fisiopatología, la biofísica, tenemos que modificar continuamente los conceptos farmacológicos y hacer frente a la aparición de nuevos mecanismos de acción y, por lo tanto, de posibilidades de producir efectos biológicos de gran magnitud y repercusión tanto para el individuo como para el grupo social. Baste con citar la revolución terapéutica, económica y social, que han significado los antibióticos, los corticosteroides, los tranquilizantes mayores y menores, los anticonceptivos y otros. Todo autoriza a predecir que el ritmo de aparición de sustancias nuevas y de mecanismos de acción no conocidos con anterioridad continuará creciendo cuando menos durante el tiempo de vida de una o dos generaciones más de científicos. En estas condiciones ¿cuál deberá ser la formación básica que deban tener los farmacólogos?

La farmacología es una disciplina de características sumamente complejas, pero se le puede considerar como participante por una parte de las características de la ciencia y por otra de las características de la técnica. Es decir, la farmacología, en cuanto ciencia, estudia los fenómenos producidos por la interacción entre las sustancias químicas y los organismos vivien-

tes, con la finalidad de establecer las relaciones que gobiernan esas interrelaciones y derivar generalizaciones suficientemente amplias expresadas en el lenguaje simbólico de la ciencia y utilizarlas para intentar construir un modelo congruente de universo físico. En cuanto técnica, la farmacología trata de aplicar las relaciones y generalizaciones aludidas a la solución de casos y problemas particulares. Creo que estos dos aspectos serán las características fundamentales de la farmacología que permanecerán básicamente sin cambios. Al lado de ellas deberá existir un núcleo de información fundamental potencialmente aplicable a diversas disciplinas y particularmente a la medicina, puesto que en el momento actual sigue siendo ésta el mayor campo de aplicación de la farmacología. Sin embargo, no debe pasarse por alto la posibilidad de utilizar sustancias químicas para modificar la salud y la producción animal y vegetal, las características del medio ambiente o las actitudes y la conducta de individuos y hasta de grupos sociales, ya que esta posibilidad introduce nuevos campos de aplicación potencial, algunos de ellos sumamente atractivos y casi todos potencialmente peligrosos.

De los diversos aspectos de la actividad científica y médica que podemos razonablemente considerar que cambiarán en forma predecible en el futuro inmediato cabe mencionar los siguientes:

a) La cantidad de información continuará creciendo. Esto implica la necesidad de hacer que el farmacólogo se familiarice fundamentalmente con especies moleculares más que con drogas.

b) Los mecanismos de acción serán conocidos cada vez mejor. De la mera des-

cripción de efectos sistémicos u orgánicos se pasará, en forma creciente, a la localización del sitio subcelular de acción y de los mecanismos bioquímicos y biofísicos celulares que puedan ser modificados por la interacción con los fármacos.

c) El conocimiento del proceso enfermedad y de las características de las entidades nosológicas particulares seguirá aumentando. Esto implica que el farmacólogo deberá tener una sólida formación en fisiología, por una parte y en bioquímica normal y de la enfermedad, por la otra.

d) Las necesidades de salud de la sociedad aumentarán. En forma particularmente importante aumentará la demanda de procesos encaminados a la promoción de la salud y muy especialmente de la salud mental.

Entre los aspectos de actividades médicas y farmacológicas que puedan cambiar en forma no predecible en el momento actual, se encuentran los siguientes:

a) El desarrollo de la farmacología molecular llevará a concepciones, estudios y metodología encaminados a establecer la relación básica entre una molécula concebida como distribución de formas discretas de energía con características espacio-temporales singulares (el fármaco) y otras, generalmente macromoléculas o complejos plurimoleculares (las estructuras moléculas celulares), de tal manera que no se alcanza a predecirlas desde el punto de vista cuantitativo y conceptual.

b) También cambiarán en forma prácticamente impredecible los conocimientos y la utilización de los fármacos llamados, por brevedad, psicotrópicos, puesto que cada día aparecen más y más hechos demostrados señalando que la relación entre el proceso que se denomina mente y la

entidad biológica que se acostumbra denominar cuerpo, es mucho más compleja de lo que las simplificaciones y generalizaciones de las ciencias biológicas y de la medicina habían hecho creer en los últimos dos siglos. Esto implica un desarrollo impredecible de la medicina psicosomática que debe ir acompañada del desarrollo de nuevos fármacos utilizables conjuntamente con las técnicas psicosomáticas. Por otra parte no se logra visualizar el tipo particular de especies moleculares o de mecanismos de acción que se desarrollarán en este campo.

c) También cambiarán en forma difícilmente predecible los procesos de contaminación ambiental y sus consecuencias y repercusiones sobre la salud de los individuos y los grupos sociales, y sobre las formas mismas de coexistencia social pacífica o violenta. En este sentido conviene aclarar que la toxicología, prácticamente subdesarrollada en todos los países, deberá desarrollarse con conceptos y perspectivas mucho más amplias de las que ha tenido hasta el momento y su relación con la farmacología será considerablemente más estrecha, aumentando, sí, el caudal de conocimientos de ésta, pero aumentando también las necesidades de conocimiento de la farmacología.

Esta última consideración lleva a la segunda serie de preguntas fundamentales a que se aludió al principio, es decir, ¿permanecerá sin cambios la relación entre la farmacología y la medicina, por una parte y la sociedad como un todo, por la otra?

De lo dicho anteriormente se desprende que esta relación se hará más dinámica, más compleja y seguramente más demandante para la medicina y para la farmacología. De hecho, creo que debe-

mos atrevernos a predecir que, aparte de las funciones tradicionales de la ciencia, en lo sucesivo se llegará a considerar que más que la búsqueda de la "verdad", deberá servir de instrumento para aumentar el bienestar humano y para mejorar la convivencia entre los seres vivientes. Para una audiencia familiarizada con los más nobles ideales y postulados de la actividad médica resultará evidente y fácil de admitir que, si la ciencia no acepta este papel, correrá el riesgo de convertirse en instrumento al servicio de la violencia y de la destrucción.

En función de todo lo dicho, se pueden definir las siguientes características deseables en un farmacólogo contemporáneo y para el futuro inmediato, que a su vez constituirán los objetivos a lograr en un programa encaminado a su formación:

a) Deberá tener una formación científica que se base más en el establecimiento de una actitud que en la mera adquisición de información y erudición. A este respecto se antoja citar el comentario de que, en los tiempos actuales, mientras se dispone de mayor información se posee menos conocimientos y consecuentemente menos sabiduría, que es el aspecto ético del conocimiento.

b) Deberá alcanzar una metodología experimental de excelencia, puesto que no hay razón alguna para que, en este as-

pecto, nuestros pueblos queden por debajo de los pueblos que cuentan con mayores recursos económicos y sociales. Pero esa metodología deberá ser de desarrollo propio, es decir, deberá constituir un verdadero crecimiento y maduración adquiridos en el laboratorio o en el trabajo de campo.

c) Deberá llegar a poseer la suficiente versatilidad para aplicar su formación y su metodología a hacer investigación pura o aplicada, o docencia a nivel profesional, o a desarrollar otras actividades tales como control de medicamentos y desarrollo de nuevas drogas.

d) Deberá desarrollar capacidad para el trabajo de grupo poniendo como meta, en este sentido, el desarrollo interdisciplinario más que el de esfuerzos aislados dentro de una sola disciplina.

e) Deberá tener vocación de servicio o, al menos, desarrollar una actitud de servicio al grupo social.

f) Deberá, sobre todo, tener suficiente adaptabilidad a las cambiantes condiciones del medio en que vivimos.

En resumen, creo que la finalidad fundamental de un programa de formación de farmacólogos deberá ser la de llegar a constituir a este tipo de científicos, en uno de los guías cultos e informados de que pueda disponer la sociedad para afrontar y superar el inevitable e inminente shock del futuro.

IV LAS CIENCIAS BASICAS Y EL DESARROLLO DE NUEVOS MEDICAMENTOS

JULIÁN VILLARREAL-CASTELAZO

En la introducción hice notar que la farmacología surgió en una época en la que

se celebraba con exageración el valor de la ciencia pura sobre la llamada ciencia

aplicada. Parece que hoy día una fracción importante de la opinión pública, no sólo nacional sino también de otros países, hace presión para que el reconocimiento de valor se invierta en favor de la ciencia aplicada.

En la práctica real de la investigación biomédica sería, estas distinciones tienen un significado mucho menos profundo de lo que a primera vista pudiera suponerse, aun en el caso de la investigación de nuevas drogas. Conviene, no obstante, ubicar la posición de la farmacología en esta aparente dicotomía. La búsqueda y el estudio de nuevas sustancias con actividad biológica ha tenido contigüidad fácilmente aparente con el descubrimiento y la introducción de nuevos medicamentos. Sin embargo, la contemplación superficial de esta contigüidad no percibe sino el pico del *iceberg* y no advierte la base enorme de conocimientos que en primer lugar hacen posible la búsqueda de nuevas sustancias con actividad biológica y luego permiten que esta búsqueda fructifique en el descubrimiento y desarrollo de nuevos medicamentos. Con frecuencia se cita el caso de Fleming y la contaminación accidental por *Penicillium notatum* de una placa de cultivo de estafilococos, como un hecho muy afortunado que dio lugar a la introducción de los antibióticos. Se olvida, sin embargo, que el descubrimiento de Fleming y los primeros experimentos que realizó para explorar el significado de su hallazgo ocurrieron sobre un edificio de técnicas y conocimientos construido por un siglo de investigación microbiológica.

Con una agudeza notable, Ortega y Gasset escribía en el decenio de los veintes que "al hablar de la técnica se olvida

que su víscera cordial es la ciencia pura, y que las condiciones de la perpetuación de la técnica involucran las que hacen posible el puro ejercicio científico". Es muy posible que la farmacología haya adquirido su reputación de ciencia aplicada por simple mala suerte. En medio de los debates sobre el valor relativo de la ciencia pura y la técnica, la farmacología producía recursos que fácilmente encontraban utilidad en la solución o el alivio de problemas humanos. Así, probablemente su reputación de ciencia aplicada le viene a través de un proceso de "culpa por asociación". Forzado a decir lo obvio, debe señalarse que no es posible que se extienda una orden para la síntesis de una nueva droga que rápidamente alivie la depresión psiquiátrica, del mismo modo y con el mismo resultado que el ordenar la construcción de un ferrocarril o la manufactura de un litro de acetona.

Se necesita hacer ciencia, y hacerla extensamente, para lograr lo primero. También es obvio que es indecoroso para la comunidad científica el que se use el adjetivo de puro para una forma de actividad, con la implicación de que lo que no pertenece a esa forma está impuro o contaminado y, todavía más, es absurdo que se considere con desprecio una actividad simplemente porque produce ocasionalmente resultados que ayudan a resolver problemas humanos.

Ligado al anterior hay otro malentendido frecuente entre los que no conocen la naturaleza de las investigaciones farmacológicas. Es el que presenta a las actividades de la farmacología, tanto pre-clínica como clínica, como la simple ejecución de procedimientos rutinarios previamente prescritos; meros trámites técnicos, en los

que se prueban compuestos proporcionados por químicos, para satisfacer los requisitos para la introducción de fármacos a la medicina. En todas las ciencias hay actividades rutinarias cuyo valor puede apreciarse con solo cambiar el término rutina a "estudio sistemático". Sin embargo, la naturaleza del proceso de búsqueda de fármacos con nuevos tipos de acciones biológicas implica por necesidad la búsqueda continua de nuevos modelos biológicos que permitan identificar sustancias con acciones biológicas diferentes a las ya conocidas farmacológicamente. El uso de modelos o preparaciones establecidas en el desarrollo de fármacos anteriores no puede sino producir sustancias con acciones semejantes a las ya existentes. Cuando más, las pruebas ya establecidas permitirán encontrar sustancias más potentes y con menos toxicidad.

Es una necesidad lógica que la innovación en lo biológico o, por lo menos su dominio conceptual y técnico, lo químico preceda a lo propiamente farmacológico. El deseo de encontrar nuevos tipos de fármacos, desde hace ya mucho tiempo, ha hecho que los farmacólogos desarrollen nuevos modelos experimentales y busquen nuevos sitios biológicos para ataque farmacológico. Es por esto que muchos farmacólogos invierten periodos largos de investigación en los que no prueban sino unas pocas drogas seleccionadas estratégicamente. La literatura de la fisiología y de la bioquímica contiene abundantes contribuciones de farmacólogos dedicados a la búsqueda y caracterización de nuevos modelos biológicos.

También la investigación clínica se ha enriquecido por las contribuciones de la farmacología. Baste recordar el impacto de los psicofármacos en la investigación psiquiátrica. La introducción de los psicofármacos no sólo dio un ímpetu enorme a la investigación de los mecanismos de los trastornos mentales sino que también produjo un estímulo muy efectivo para la sistematización de los procesos de diagnóstico, evaluación de cambio y de pronóstico en pacientes bajo tratamiento psiquiátrico.

Desde otro ángulo, los fármacos han sido instrumentos de investigación muy efectivos y muy ampliamente utilizados en todas las ciencias biomédicas. Claudio Bernard ya decía en 1869, en un artículo sobre la morfina y el cloroformo, que los fármacos "son un medio de analizar las propiedades nerviosas, como bisturís fisiológicos más delicados y más sutiles que los bisturís ordinarios". Las contribuciones que el uso de fármacos para análisis experimental ha hecho a las ciencias biomédicas se encuentran en toda su literatura.

Para resumir, se ha presentado un panorama general de las relaciones entre la farmacología y las otras ciencias biomédicas. La farmacología y las otras ciencias no difieren en métodos ni en la naturaleza de los procesos que las hacen progresar. Hay una historia larga de enriquecimiento mutuo. La farmacología, como ciencia de laboratorio, sólo difiere por la motivación de sus practicantes y por las estrategias especiales de investigación que esta motivación impone.

V BASES BIOQUÍMICAS EN EL DESARROLLO DE FARMACOS

GUILLERMO CARVAJAL*

Hace aproximadamente 25 años, prevalecía el dogma —que algunos todavía sostienen— de que para este fin era indispensable mucho dinero, laboratorios extraordinariamente dotados y personal numeroso y especializado. La idea anterior quizás derivaba de los programas de estudios masivos realizados en países como los Estados Unidos de América, dirigidos hacia la búsqueda de nuevos medicamentos contra la tuberculosis, el paludismo, el cáncer, y otros. Ante ese panorama parecía que esta área del conocimiento estaba vedada a los países de escasos recursos económicos como el nuestro; sin embargo, ante la incapacidad de contar con los medios antes mencionados y decididos a participar en este campo, se pensó que sólo podría hacerse algo si se racionalizaban al máximo las ideas por desarrollar. Esta decisión estaba animada más por las buenas intenciones que por el conocimiento y por una buena dosis de entusiasmo, ingenuidad e imaginación.

*Procedimientos seguidos para el diseño de compuestos bioactivos*¹

Existen los siguientes caminos para descubrir compuestos bioactivos:

1. El aislamiento e identificación de los compuestos químicos responsables de las actividades biológicas

* Departamento de Bioquímica, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas. Instituto Politécnico Nacional.

particulares de productos naturales.

2. Detección accidental o incidental de actividades biológicas apreciables de compuestos químicos. Ejemplo: acetanilida, en lugar de naftaleno.
3. Aplicación de hipótesis correctas o erróneas que pueden resultar en la detección de nuevos prototipos farmacológicos. Ejemplo: *Prontosil rubrum* que originó a las sulfonamidas.
4. Estudio de la actividad farmacológica de metabolitos derivados de fármacos conocidos. Ejemplo: cloroguanida que originó al cicloguanilo.
5. Estudio de los procesos fundamentales de la vida (bioquímica, incluyendo la biología molecular y la endocrinología). Ejemplo: hormonas, vitaminas y sustancias neurotransmisoras.
6. Estudios de bioquímica comparada. Ejemplo: penicilina y cicloserina que inhiben la formación de la pared celular microbiana de la que carecen las células animales.
7. Análisis del mecanismo de acción de compuestos multipotentes (fármacos con dos o más diferentes tipos de acción, lo que significa actividades inducidas por diferentes mecanismos, es decir, sobre diferentes tipos de receptores). Ejemplo: adrenalina que actúa so-

bre receptores alfa y beta adrenérgicos.

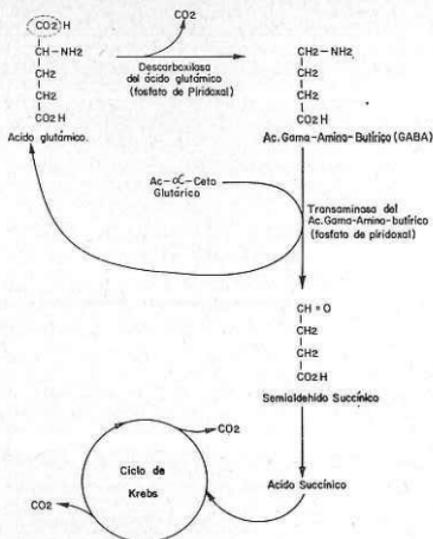
8. Efectos secundarios de medicamentos. Ejemplo: hipoglicemia y acidosis provocadas por las sulfonamidas, lo que condujo al descubrimiento de los hipoglicemiantes bucales y a los inhibidores de la anhidrasa carbónica, diuréticos y antihipertensivos.
9. Estudio de productos químicos intermediarios en la síntesis de medicamentos. Ejemplo: sulfonamidas, isoniazida, iproniazida, inhibidores de la mono-amino-oxidasa (MAO) y antidepressores.
10. Estudio masivo buscando acciones biológicas entre compuestos químicos sin importar su origen. Ejemplo: difenilhidantoína como antiepiléptico.

En nuestro caso se utilizaron algunos de los caminos antes mencionados y a guisa de ejemplo se mencionará brevemente cómo se planearon tres fármacos antiepilépticos.

Hace algo más de diez años, el doctor Guillermo Massieu, me pidió que diseñara algún compuesto capaz de inhibir a la transaminasa del ácido gama-amino butírico y alfa-ceto glutárico, con el objeto de elevar los niveles del metabolito GABA en el encéfalo²⁻⁴ (fig. 1).

Unos años antes se había propuesto el mecanismo de acción de las transaminasas^{5, 6} por Snell y Braunstein, que se ilustra en la figura 2.

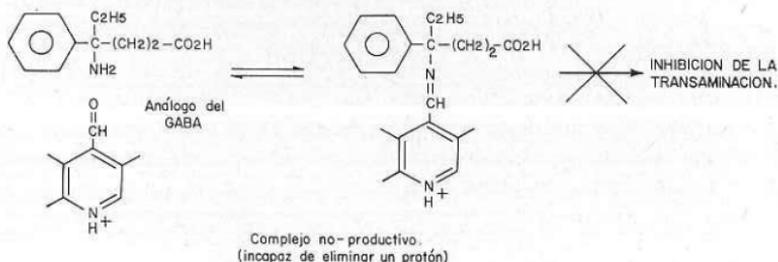
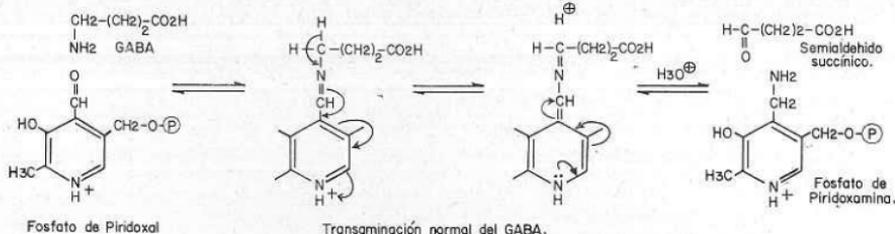
Puede verse que la reacción tiene lugar mediante la eliminación de un protón, que origina un carbonión intermediario. Si se sustituyen los dos átomos de hidrógeno



1 Metabolismo del ácido gamma-amino-butiárico en el encéfalo.

del carbono gama del GABA por dos radicales, se evita la desprotonación y por lo tanto sólo se forma el compuesto con el fosfato de piridoxal; pero éste sería incapaz de continuar la reacción y sólo se ocuparía la coenzima formando un complejo no-productivo, que originaría la inhibición de la enzima. Se produciría así la acumulación de GABA y un posible efecto anticonvulsivo y quizá antiepiléptico.

Los sustituyentes de los átomos de hidrógeno que se seleccionaron fueron etilo y fenilo, metilo y fenilo y difenilo considerando que estos grupos tienen características de hidrofobicidad que les dan liposolubilidad y cierta afinidad por el sistema nervioso central. Tal sucede con fármacos conocidos como el sulfonal, trional y tetrional, Luminal,[®] Nirvanol[®] y Dilantina.[®]



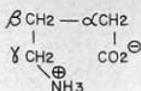
2 Mecanismo de acción planeado para los inhibidores de la transaminasa del GABA.

Los compuestos planeados fueron los que se aprecian en la figura 3. Pero estos análogos del GABA tendrían, como éste, una gran polaridad, lo que los haría incapaces de atravesar la barrera hematoencefálica, como sucede con el mismo GABA. Por tal razón, y para disminuir la polaridad indeseable, se modificaron los dos grupos polares: el carboxilo y el grupo amino, combinándolos para formar agua y los análogos cíclicos del GABA (llamados 2-pirrolidinona 5,5-disustituidas). Se pensó que la forma cíclica haría posible el paso por difusión a través de las barreras de permeabilidad y que, una vez en el tejido "blanco" (el encéfalo), se abriría nuevamente para generar a los análogos sustituidos del GABA. Esta última supo-

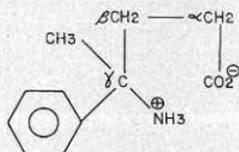
sición se basó en que la 2-pirrolidinona (GABA cíclico), según Tower,⁷ se abre en el encéfalo para generar GABA (figura 4).

La síntesis de los tres nuevos compuestos fue muy simple y se logró prepararlos y caracterizarlos con la ayuda del doctor Raúl Alcántara. La síntesis consistió en hacer una condensación de Stobbe entre la propiofenona, acetofenona o benzofenona catalizada por el NaH según técnicas ya descritas. Estos intermediarios se descarboxilaron y lactonizaron con HBr y las lactonas con NH₃ líquido formaron finalmente las 2-pirrolidinonas que denominamos MPP, EPP y DPP (metil-fenil-pirrolidinona, etil-fenil-pirrolidinona y difenil-pirrolidinona respectivamente) (figura 5).

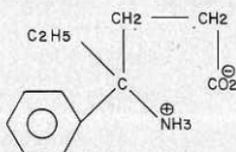
Los compuestos fueron probados *in vivo* en convulsiones inducidas por drogas



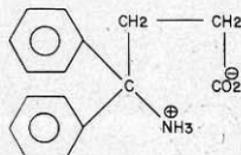
Ac. Gama-Amino-butírico (GABA)



Ac.γ-amino γ Metil γ Fenil- butírico



Ac.γ-amino γ Etil- γ - Fenil- butírico



Ac.γ-amino γ γ - Difenil butírico

como tiosemicarbazida y metrazol, encontrando un marcado efecto anticonvulsivo en este modelo experimental. Massieu y Tapia, estudiaron el efecto de los compuestos sobre la transaminasa *in vitro* e *in vivo* encontrando que, si bien hay inhibición *in vitro*, ésta no se manifiesta *in vivo* por una elevación de los niveles de GABA encefálico; además confirmaron el efecto anticonvulsivo. Después Mauricio Russek procedió a probar los fármacos sobre las convulsiones inducidas por electrochoque en ratas, modelo experimental del "gran mal" y encontró un excelente efecto anticonvulsivo.

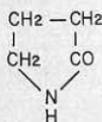
Además se estudió el efecto del MPP y del EPP sobre el condicionamiento, encontrando que, a las dosis anticonvulsivantes, no se afectaba el condicionamiento y que una de ellas, el MPP, lo mejoraba. Russek y Carbajal administraron dosis superiores a las anticonvulsivantes, durante seis meses a ratas, tratando de averiguar

3 Relación estructural entre el GABA y los análogos planeados.

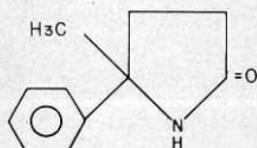
si el MPP y el EPP producían algún efecto tóxico que se manifestara en pérdida de peso, discrasia sanguínea o alteraciones macro o microscópicas en algún órgano de los animales estudiados; al no observarse ningún efecto tóxico aparente, se administró el EPP en nosotros mismos, sin notar ninguna molestia, lo que nos animó a probar tanto el EPP como el MPP en la epilepsia.

Se pidió al doctor Dionisio Nieto que hiciera un estudio clínico preliminar en enfermos de "gran mal" y, con el doctor Mario Castro Sánchez se hizo el estudio preliminar en 19 mujeres epilépticas, con los resultados que se pueden apreciar en el cuadro 1, donde se encuentran los datos de 10 pacientes.

Las pacientes seleccionadas para el estudio fueron los casos más refractarios, no

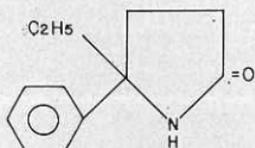


Pirrolidinona



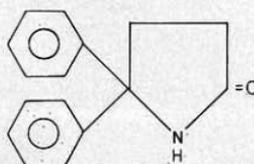
MPP

(Metil Fenil Pirrolidinona)



EPP

(Etil Fenil Pirrolidinona)



DPP

(Difenil Pirrolidinona)

4 Compuestos sintetizados.

Cuadro 1 Tratamiento de pacientes epilépticas mujeres con 5-Etil-5-Fenil-2-Pirrolidinona (EPP)

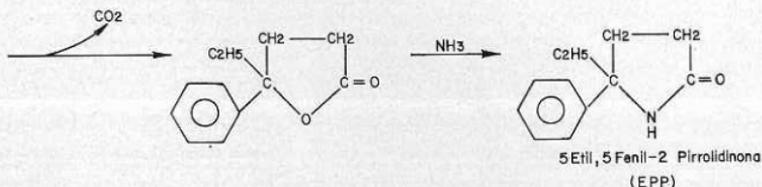
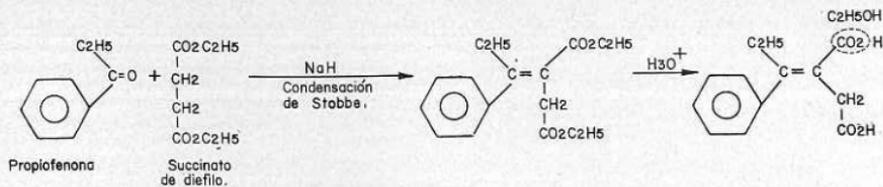
Dosis mg./día	Duración meses y días	Frecuencia de convulsiones/mes	
		Antes del tratamiento	Durante el tratamiento
800	8	7	0.2
800	5.11 d	60	1.8
600	8	4	0.2
600	8	12	1.4
600	8	2	0.0
600	8	8	0.5
600	5.11 d	7	0.2
800	10	15	2.2
600	5.11 d	15	2.2
600	5.11 d	13	3.2

Durante la acción de los fármacos no se observó desencadenamiento de estados de gran mal, agranulocitosis ni lesión renal. Se observó disminución acentuada del estado confusional postcrítico, escasos periodos de excitación psicomotriz y agresividad postcríticos. Fácil manejo. (Fuente: Dr. Mario Castro Sánchez.)

sólo en términos de frecuencia y gravedad de las convulsiones, sino también en términos de los estados confusionales postconvulsivos y agresividad entre las crisis.

El producto fue también probado por Carl F. Essig, del Centro de Investigación para la Adicción, en Lexington, Kentucky quien encontró supresión de las convulsiones del síndrome de abstinencia a los barbitúricos en un perro, a dosis de 26 mg./Kg. tres veces al día; mientras que otro perro que sólo recibió solución salina intraperitoneal durante la supresión de los barbitúricos, tuvo tres convulsiones. Este experimento, que debería repetirse en un número mayor de animales, sugiere que el EPP puede ser útil en el tratamiento del síndrome de abstinencia de barbitúricos y quizá de otros fármacos.

Habiéndose demostrado la inocuidad del producto en el uso diario durante 5 a



(El MPP se sintetizó en forma idéntica partiendo de la Acetofenona y el DPP partiendo de la Benzofenona.)

5 Esquema de la síntesis del EPP.

10 meses, a dosis que oscilaron entre 600 a 800 mg./día, la psicóloga Ida Oynick de Russek⁸ estudió el efecto de dosis únicas de 100 mg. de EPP en seis niños con lesión cerebral. Este estudio preliminar está basado en el hecho de que la difenilhidantoína mejora a niños con problemas conductuales.¹³⁻¹⁵

Los resultados preliminares son lo suficientemente atractivos como para merecer un estudio clínico en mayor escala que establecerá la actividad real del fármaco en este tipo de trastornos conductuales. Los estudios de Massieu y Dalila Muñoz han continuado y parecen haber encontrado que el EPP y el MPP inhiben la síntesis proteica mitocondrial de las neuronas corticales, sin afectar a los sinaptosomas.⁹⁻¹⁰ También han demostrado, utili-

zando EPP marcado con tritio, que el EPP atraviesa la barrera hematoencefálica como tal. Por otra parte, Alejandro Oscos ha confirmado que el MPP mejora el condicionamiento experimental en ratas, medido como facilitación, con dosis de 10 mg./Kg. de peso. En 1973 Pérez de la Mora y Tapia¹¹ informaron que el EPP antagoniza las convulsiones inducidas por la bicuculina, un alcaloide convulsivante que se supone bloquea los receptores del GABA. Así mismo encontraron que la acción combinada del EPP y la difenilhidantoína disminuye mucho más las convulsiones y muerte producidas por la bicuculina, que cualquiera de los mismos fármacos aislados.

En Suecia, Thomas Hokfelt está estudiando el efecto del EPP sobre el recambio de las catecolaminas en la sustancia nigra y el cuerpo estriado. David Curtis,

en Australia, se ha interesado sobre la acción del EPP aplicado por iontoforesis y Bennett, en Bethesda, se ocupa del efecto del EPP sobre los receptores del GABA en ranas.

Este ejemplo pretende demostrar que, sin grandes recursos económicos, es posible desarrollar nuevos fármacos y que sólo se necesita imaginación, deseos de trabajar, determinación y finalmente la colaboración multidisciplinaria de investigadores. Quiero terminar repitiendo unas palabras del gran alemán Otto Warburg respecto a la actitud del científico.¹²

"El hombre de ciencia debe tener el valor suficiente para atacar los grandes problemas de su tiempo, y las soluciones, usualmente tienen que forzarse realizando innumerables experimentos sin muchos titubeos críticos."

REFERENCIAS

1. Ariens, E. J.: *A general introduction to the field of drug design*. Ariens, E. J. (Ed.), Nueva York Academic Press. 1971, pp. 42-70.
2. Carvajal, G.; Alcántara, R.; Massieu, G.; Tapia, R. y Russek, M.: *Acción sobre el sistema nervioso central de compuestos diseñados como inhibidores de la transaminasa γ -aminobutírica (T-GABA)*. Res. V Cong. Nac. Cienc. Fisiol. Sn. Luis Potosí, 1962, p. 33.
3. Carvajal, G.: *El diseño racional de drogas basado en la inhibición enzimática selectiva*. Symp. sobre el Modo de Acción de las Drogas. Soc. Mex. de Bioquímica, A.C., 1963.
4. Carvajal, G.; Russek, M.; Tapia, R. y Massieu, G.: *Anticonvulsive action of substances*

designed as inhibitors of γ -aminobutyric acid- α -ketoglutaric acid transaminase. Biochem. Pharmacol. 13:1059, 1964.

5. Metzler, D. E.; Ikawa, M. y Snell, E. E.: *A general mechanism for vitamin B₆-catalyzed reactions*. J. Am. Chem. Soc. 76:648, 1954.
6. Braunstein, A. E. y M. M. Shemyakin.: *Biohimiya* 18:393, 1953. Cit. en *The enzymes*. Boyer, P. D. (Ed.) Nueva York Academic Press. 1973, p. 387.
7. Tower, D. B.: En: *Neurochemistry of nucleotides and aminoacids*. Brady, R. O. y Tower, D. B. (Eds.) Nueva York, John Wiley, 1960, p. 154.
8. Oynick, V. I.: *Estudio de la acción de nuevos anticonvulsivantes sobre la discriminación, en ratas, y sobre ciertas funciones intelectuales, en niños con lesión cerebral*. Tesis. Facultad de Filosofía y Letras. Colegio de Psicología. UNAM, 1968.
9. Muñoz, D. M. y Carvajal, G.: *Inhibition of protein synthesis in brain subcellular fractions by the anticonvulsant analogs of GABA*. Res. 6th Meeting Amer. Neurochem. Soc. México. 1975. Res. 284.
10. Martínez de Muñoz, D. y Carvajal, G.: *Inhibition of protein synthesis in brain mitochondria by the anticonvulsant 5-Ethyl, 5-Phenyl, 2-Pyrrolidinone (EPP)*. Enviado para publicación, Neurosc. Letters.
11. Pérez de la Mora, M. y Tapia, R.: *Anticonvulsant effect of 5-Ethyl, 5-Phenyl, 2-Pyrrolidinone and its possible relationship to γ -aminobutyric acid-dependent inhibitory mechanisms*. Biochem. Pharmacol. 22:2635, 1973.
12. Warburg, O.: Prefatory chapter. Ann. Rev. Biochem. 33:1, 1964.
13. Lindsey, D. B. y Henry, C. E.: *The effect of drugs on behavior and the electroencephalograms of children with behavior disorders*. Psychosom. Med. 4:140, 1942.
14. Walker, C. F. y Kirkpatrick, B. B.: *Dilantin treatment for behavior problems in children with abnormal electroencephalograms*. Am. J. Psychiat. 103:484, 1946.
15. Merrit, H.: *Antiepileptic drugs in the treatment of behavior disorders*. Res. Publ. Ass. Nerv. Ment. Dis. 31:295, 1951.

VI REFLEXIONES SOBRE LA FARMACOLOGIA CLINICA

FRANCISCO BIAGI*

Se preguntarán ustedes por qué interviene un médico parasitólogo en un simposio sobre farmacología. Notarán que se me encomendó el tema de la farmacología clínica y esto se relaciona con el hecho de que desde 1958 he estudiado, en pacientes, muchos nuevos fármacos antiparasitarios; prácticamente todos los que han entrado en el mercado y otros más, que nunca pasaron al dominio público. En varias ocasiones he orientado la búsqueda de nuevas acciones antiparasitarias¹⁻³ y mi trabajo me llevó a valorar la metodología necesaria para el estudio de nuevos fármacos y a crear el procedimiento apropiado para el manejo de los pacientes, así como para la calificación de los efectos obtenidos, pues los existentes no resultaban adecuados a la luz del avance de la medicina.⁴⁻⁸ Lo anterior me ha procurado cierta consideración en este ámbito.^{9, 10}

Estas breves líneas tendrán mayor amplitud y significado para el lector en tanto su experiencia haya sido más variada y firme.

La farmacología clínica, al realizar el estudio científico de medicamentos en pacientes, incluyendo su farmacodinamia, sus efectos indeseables y su acción terapéutica, genera piezas de información fundamental que, en principio, son semejantes a las que se adquieren en cualquier ámbito de la ciencia. Sin embargo, a menudo van mucho más allá de las fronteras

de la ciencia, pues sus implicaciones en la vida diaria son variadas. Pueden conducir a la disponibilidad de un nuevo medicamento que cure o alivie la enfermedad en mejores circunstancias que previamente, lo cual siempre se considera como bueno; pero pueden conducir también hasta la apertura de mercados de consumo, con todas sus implicaciones: producción, fuentes de trabajo, ingresos o gastos, consecuencias que pueden ser buenas o malas, según el lado donde nos toque estar.

El descubrimiento de nuevos medicamentos que tengan ventajas sobre otros previamente existentes representa uno de los más modernos mecanismos de lucha o competencia económica en el mundo actual. La industria química ha sido una de las actividades más prósperas en el presente siglo, particularmente su rama farmacéutica. El ingenio del hombre le ha permitido crear nuevos productos que automáticamente tienen demanda mundial, y por cierto, los países llamados "en desarrollo" poco han creado en este campo, lo cual tiende a perpetuar su dependencia.

Siendo este aspecto la piedra de toque más sensible en el asunto que nos ocupa, quiero presentar algunos datos.

En el cuadro 1 se anotan las cifras de déficit en nuestra balanza de comercio exterior. Como puede verse, en los últimos diez años éste se ha incrementado siete veces, cosa que no es tranquilizante.¹¹⁻¹³

En el cuadro 2 se presentan las cifras de déficit en nuestro comercio exterior por concepto de medicamentos terapéuti-

* Académico numerario. Departamento de Microbiología. Universidad Nacional Autónoma de México.

Cuadro 1 Comercio exterior de México. Balanza comercial en los últimos 10 años (millones de pesos)

Año	Exportación	Importación	Déficit	Fuente
1966	14 535	20 065	5 530	1
1966	14 535	20 065	5 530	1
1967	13 798	21 823	8 025	1
1968	14 759	24 501	9 742	1
1969	17 312	25 975	8 663	1
1970	17 162	30 760	13 598	1
1971	18 421	30 090	11 669	2
1972	22 811	36 689	13 878	2
1973	25 881	47 668	21 787	3
1974	35 261	75 859	40 598	3

1. Padilla Aragón, E.: México: desarrollo con pobreza. Ed. Siglo XXI, 1974.

2. Revista de Estadística, S.I.C., Dirección General de Estadística. México, febrero de 1974.

3. Comercio Exterior (Méx.) 25:483, 1975.

cos.¹⁴ Muy interesante es señalar que, aun cuando nuestro saldo es negativo, ya exportamos medicamentos por valor de un tercio o la mitad de los que importamos.

El déficit por este concepto ascendió en 1973 a 185 millones de pesos, lo cual, visto en forma aislada, pudiera parecer importante, pero en realidad, si lo comparamos con el déficit originado por la importación de productos más necesarios^{15, 16} y que más fácilmente podríamos producir (cuadros 3 y 4), queda claro que nuestra pérdida de divisas por concepto de importación de medicamentos carece de importancia; constituye menos del 1 por ciento de nuestro déficit, en tanto que los cinco productos básicos anotados en el cuadro 3 representan el 34 ó 35 por ciento del total.

Es evidente que resulta prioritario, para nuestro país, incrementar la producción de productos básicos como el maíz y la leche. Estos se pueden generar con medios

ya existentes, sin los recursos humanos y equipos altamente especializados y costosos, que serían necesarios para la creación de nuevos medicamentos.

Habitualmente la investigación clínica se requiere cuando una empresa, a base de una inversión previa y de magnitud considerable, ha logrado: 1) sintetizar un nuevo compuesto químico, 2) demostrar nuevas actividades farmacológicas útiles, y 3) comprobar razonablemente su inocuidad en animales de laboratorio.

El responsable de esta investigación clínica dentro de la empresa, un director médico, debe promover la comprobación en pacientes, tanto de la eficacia terapéutica como de la inocuidad del nuevo compuesto. Su pensamiento no debe ser dirigido por objetivos comerciales; los imperativos del director de ventas de la empresa, en este momento, no deben sentirse.

El investigador clínico debe, en primer lugar, conocer las garantías de inocuidad que pueden obtenerse mediante la experimentación en animales o los resultados que ya se hubieran obtenido en seres humanos y, en seguida, diseñar un procedi-

Cuadro 2 Comercio exterior de México. Déficit de la balanza comercial originado por los productos farmacéuticos (millones de pesos)

	1971	1972	1973
IMPORTACION TOTAL	599	616	744
Antibióticos	320	316	358
Preparaciones farmacéuticas	279	300	386
EXPORTACION TOTAL	375	338	559
Hormonas	262	217	372
Productos farmacéuticos	113	121	187
Déficit	224	278	185

Fuente: "En México la mejor inversión" 9. Industrias química y farmacéutica. Méx. Sept., 1974.

Cuadro 3 Comercio exterior de México. Déficit de la balanza comercial originado por algunos productos significativos (millones de pesos)

Producto	1973	1974
Cereales	2 830*	6 252
Petróleos y derivados	3 149	3 426
Semillas y frutas oleaginosas	432	1 718
Grasas o aceites animales o vegetales	751	1 340
Leche	440	1 139
Déficit	7 602	13 875

* De esta cifra, corresponde sólo a la importación de maíz la cantidad de \$1 536 000 000. (Fuente: "En México la mejor inversión." 1. Actividades agropecuarias. Méx., junio de 1974.) Fuente: Comercio Exterior (Méx.) 25:360, 1975.

miento de estudio tal que le permita, con el mayor rigor científico posible, medir la eficacia del medicamento y demostrar su inocuidad. En el momento de iniciar la indagación, la salud del sujeto en estudio pudiera estar en cierto riesgo, lo que confiere al estudio una particular responsabilidad moral pero, en parte, ello depende de la formalidad de los estudios previos. Debemos recordar, sin embargo, que desde tiempo inmemorial, el individuo que ejerce la medicina en forma profesional ha realizado el ensayo de nuevos recursos terapéuticos en sus pacientes; ésta es una función innata de la profesión médica y gracias a ella, la medicina de hoy cuenta con medicamentos notablemente mejores.

La acuciosidad del informe de las observaciones es grave responsabilidad del investigador clínico, pues si sus conclusiones son erróneas o su lenguaje impropio, podría generar riesgos para la población, así como pérdidas económicas cuando el medicamento pasara a uso generalizado;

además, su lenguaje puede ser manipulado por la propaganda comercial.

Señalemos ahora los principales ataques de que es objeto la investigación de farmacología clínica: 1) Que el sujeto en estudio queda expuesto a algún riesgo; el avance de la farmacología reduce cada vez más este problema. 2) Que es un instrumento al servicio de empresas transnacionales; esto tiene la contraparte de que estas propias empresas han generado el progreso de la medicina al hacer disponible el arsenal terapéutico que actualmente tenemos; en todo caso, es un reto para la creación de nuestras propias empresas nacionales. 3) Que es usada para fines personales de prestigio y enriquecimiento por los investigadores, así como por la cadena de personas que participan en los mecanismos de la venta y de la compra de los medicamentos. Seguramente el abuso en este campo es difícil de delimitar, pero debe aquí ser anotado. 4) Que a veces la investigación es hecha no precisamente por los especialistas calificados que existen, ni siguiendo los protocolos de investigación que la ciencia señala; éste es un hecho cuya prevención está íntimamente ligada a los mecanismos

Cuadro 4 Comercio exterior de México. Impacto de la importación de medicamentos sobre la Balanza de Pagos (millones de pesos)

	1973	1974
Déficit total	21 787 (100%)	40 598 (100%)
Déficit por productos farmacéuticos	185 (0.9%)	*
Déficit por productos del cuadro 3	7 602 (35.3%)	13 875 (34.1%)

* Ver cuadro 2.

del ejercicio de la autoridad y a la estructura de las instituciones formales o informales de la medicina.

Es importante anotar con claridad que todos los inconvenientes que pudieran haber sido originados por el estudio de nuevos medicamentos en humanos, resultan hasta ahora de pequeña magnitud comparados con los enormes beneficios que ha producido la farmacología clínica en pocos años. En el ámbito de la parasitología, menos del 10 por ciento de los medicamentos que actualmente se usan tienen más de 20 años de haberse descubierto; y sancionados por investigaciones en pacientes, son evidentemente superiores a los que antes teníamos. En la actualidad, muchas enfermedades parasitarias pueden curar con dosis única, y se tienen medicamentos atóxicos, casi libres de fenómenos secundarios y efectivos en más del 95 por ciento de los casos. Considerando en general toda la medicina, nuestro arsenal terapéutico está igualmente formado casi en su totalidad por medicamentos descubiertos en los últimos 20 años, los cuales han ofrecido evidentes ventajas.

La investigación en farmacología clínica es una labor delicada y el avance de la medicina demanda la existencia de profesionales idóneos, tanto desde el punto de vista científico como deontológico. El investigador en farmacología clínica debe dominar una especialidad clínica, debe conocer farmacología y la metodología científica, y debe estar orientado en el mercado de medicamentos. Debe ser un médico creativo, que dominando con maestría su especialidad clínica, se mantenga vigilante de los avances de la ciencia y conciba las aplicaciones de nuevos fármacos; que se-

ñalando las necesidades de desarrollo dentro de su especialidad, induzca a farmacólogos, químicos y empresarios a la búsqueda de las soluciones necesarias. Es lamentable la posición del médico que se concreta a ser simplemente un probador de nuevos fármacos.

Desde el punto de vista deontológico, el investigador clínico debe percibir con claridad las posibles consecuencias de sus acciones y escritos tanto desde el punto de vista puramente científico y médico como desde el social y económico.

Aun cuando partimos de la base de que la investigación en farmacología clínica es un asunto de conciencia, que recae sobre el médico investigador, consideramos indispensable la existencia de una reglamentación que califique lo ya señalado en los artículos 187 a 195 de nuestro Código Sanitario.¹⁷ Esta reglamentación sobre la investigación en farmacología clínica debería ser propuesta por la Academia Nacional de Medicina a nuestras autoridades sanitarias y debería señalar los elementos generales para determinar quiénes están calificados para hacer investigación y cómo deben ser estructurados los protocolos.

Dicha reglamentación, al señalar principios generales, debería quedar protegida de los efectos dilatorios de los procedimientos burocráticos, de los intentos de manipulación y de los efectos de la corrupción desde los distintos ángulos en que ésta puede entrar en juego en el asunto que nos ocupa.

REFERENCIAS

1. Biagi, F.: *Estado actual del uso de antibióticos en programas de control de las pu-*

- rasitosis intestinales. Rev. Biol. Trop. 10: 117, 1962.
2. Navarrete, E. y Biagi, F.: *L'utilité du métronidazole dans l'amibiase intestinale*. Bull. Soc. Path. Exot. 60:503, 1967.
 3. Biagi, F. y Delgado y Garnica, R.: *First therapeutic trials in the treatment of scabies with thiabendazole cream*. Int. J. Dermat. 13:102, 1974.
 4. Biagi, F. y González, C.: *Estudio de métodos para el recuento de huevos en materia fecal*. Rev. Latinoamer. Microbiol. 2:51, 1959.
 5. Biagi, F.; Zavala, J. y Malagón, F.: *Comparación de dos métodos de recuento de huevos en materia fecal, en relación a su utilidad para valorar drogas antiparasitarias*. Bol. Chil. Parasit. 22:99, 1967.
 6. Biagi, F.; González, C. y Robledo, E.: *Estudio comparativo de drogas para el tratamiento de la giardiasis*. Bol. Méd. Hosp. Infant. (Méx.) 17:865, 1960.
 7. Biagi, F.: *Criterio anatomoclínico en el tratamiento de la amibiiasis*. Gac. Sanit. 17:62, 1962.
 8. Biagi, F.: *Utilidad de los procedimientos terapéuticos contra las parasitosis intestinales*. Prensa Méd. Mex. 24:382, 1959.
 9. WHO Colloquium on Chemotherapy of Helminthic infections, with special reference to the use of organophosphorus compounds. Ginebra, World Health Organization, P.D./71.1, 1971.
 10. Biagi, F.: *Intestinal parasitism*. En: Current therapy. Conn., H. F., (Ed.) Filadelfia, W. B. Saunders Co., p. 42, 1974.
 11. Padilla Aragón, E.: *México: desarrollo con pobreza*. México, Ed. Siglo XXI, 1974.
 12. Revista de Estadística, S.I.C. Dirección General de Estadística. México, febrero de 1974.
 13. Comercio Exterior (Méx.) 25:483, 1975.
 14. En México la mejor inversión. 9. Industrias química y farmacéutica. Méx. Sept., 1974.
 15. En México la mejor inversión. 1. Actividades agropecuarias. Méx. Junio, 1974.
 16. Comercio Exterior (Méx.) 25:360, 1975.
 17. Código Sanitario de los Estados Unidos Mexicanos. Diario Oficial 317. 13 de marzo, 1973.

VII CONCLUSIONES

JULIÁN VILLARREAL-CASTELAZO

Es del dominio público la importancia para la salud pública del uso apropiado e inapropiado de medicamentos así como la de los efectos biológicos de los contaminantes. No ha sido propósito de este simposio unir nuestras voces a quienes han subrayado estos problemas, sino apuntar soluciones e invitar a la identificación, expansión y uso de nuestros recursos.

Una limitación seria para el uso de nuestros recursos en este campo ha sido la identidad débil de la farmacología que se presenta tanto internamente como entre las otras disciplinas biomédicas, especialmente las clínicas. Esperamos que de discusiones como la presente se cristalice un concepto claro de las funciones de la farmacología que permita que los indivi-

duos, los sistemas y las instituciones se ubiquen dentro del sistema total que concierne claramente a la comunidad íntegra de salud.

Se ha señalado que la farmacología requiere características muy particulares de sus especialistas: la combinación de un espíritu científico progresista y auténtico conjugado a la capacidad de síntesis, integración y dominio de diversos niveles biológicos. Entre los objetivos del programa del doctor Morales, las otras tres características que busca lograr en los farmacólogos en formación son completamente congruentes con las necesidades del sistema, obtenidas a través de un análisis independiente: espíritu de servicio, capacidad para el trabajo de grupo y de adap-

tación a necesidades cambiantes de enfoque y trabajo.

Una falla importante del sistema de la farmacología es la falta de integración de sus componentes tanto en su función de enseñanza como en sus funciones científicas y técnicas. Esto es especialmente crítico en nuestro país por la extrema escasez de nuestros recursos humanos especializados. La integración del sistema requiere en primer lugar la comunicación y la retroalimentación de sus componentes. Sin embargo, los componentes tal como ahora existen están todavía incompletos. Hace claramente falta un mecanismo eficiente de traducción de principios básicos a la enseñanza y a la práctica de la terapéutica. Esta función sólo será posible cuando se integren las actividades preclínicas con las clínicas. Esta integración no será completa únicamente con la asociación de individuos para propósitos de enseñanza o investigación de fármacos. Hace falta una ciencia puente que formalice los principios básicos que deben regular la toma racional de decisiones en situaciones médicas complejas o de información diagnóstica incompleta. Para esta función tendremos que recurrir a la asesoría de otro tipo de especialistas, como los que han contribuido al análisis de la racionalidad de decisiones complejas en otros campos. El doctor Rodríguez-Carranza describe objetivos precisos para su programa de enseñanza de farmacología preclínica, pero señala que los objetivos generales deberán ser logrados con la participación de los programas de enseñanza clínica. Nos limitamos indebidamente cuando concebimos que la formación científica del médico es sólo la preparación en las ciencias de laboratorio experimental. El llamar a estas

ciencias "básicas" seguramente ha implicado que las disciplinas clínicas, o no pueden ser ciencias, o no son "básicas". La necesidad de construir principios racionales (científicos) de la función terapéutica no puede enfatizarse demasiado.

Las ponencias de los doctores Carvajal y Biagi ponen en evidencia que la introducción y la investigación de nuevos fármacos es un proceso que ha sido una realidad en nuestro país desde hace ya buenos años. Otros farmacólogos mexicanos también han hecho contribuciones semejantes. Debe notarse que para estas funciones no se requieren sumas de dinero exorbitantes y fuera de nuestro alcance nacional. Con mayor énfasis debe notarse que la realización de investigaciones preclínicas y clínicas de verdadera avanzada, y no sólo de confirmación de estudios extranjeros, produce inevitablemente en nuestros especialistas un dominio vivo del arte de estas investigaciones. Esto no sólo contribuye al desarrollo científico y tecnológico sino que genera individuos realmente capaces de juzgar el significado y la validez de los datos farmacológicos y los fármacos que provienen del extranjero. Así como la formación del buen juicio clínico necesita del contacto vivo con pacientes, también el buen juicio farmacológico requiere de la experiencia con investigaciones farmacológicas originales.

Hemos querido dar evidencia de que disponemos en México de algo más que un germen para influir favorablemente en el cumplimiento de las funciones que requiere la farmacología en el país. Hay todavía una gran desproporción entre la enorme magnitud de la tarea por hacer y los recursos humanos especializados de que disponemos.