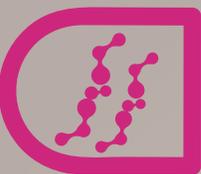


Volumen 12,  
número 1,  
AÑO 2019

ISSN N° 07188811

# REVISTA DE FARMACOLOGÍA DE CHILE

Órgano oficial de la Sociedad de Farmacología de Chile



**SOFARCHI**  
SOCIEDAD DE FARMACOLOGÍA  
DE CHILE



Fármaco - oncología  
**EMICIZUMAB**  
(Hemlibra®):  
Una nueva terapia  
profiláctica de  
tratamiento para  
la hemofilia A

Farmacogenética:  
Impacto del polimorfismo  
genético de CYP2D6 en la  
Enfermedad de Parkinson

Doctorado en Farmacología  
de la U. de Chile:  
Una visión próspera para  
la farmacología latinoamericana



# EL CAMINO HACIA LA MEDICINA PERSONALIZADA

Descubre el camino a seguir para el tratamiento de sus pacientes con cáncer, utilizando la detallada información del perfilamiento genómico integral de Foundation Medicine<sup>1-6</sup>



La Revista de Farmacología de Chile tiene un panel de editores conformado por connotados farmacólogos nacionales que son miembros de la Sociedad de Farmacología de Chile y académicos de las principales universidades chilenas.

## Comité Editorial

Dr. Ramón Sotomayor Z., Editor en Jefe  
(Universidad de Valparaíso, Chile)

Dr. Mario Rivera M., Psicofarmacología  
(Universidad de Chile, Chile)

Dr. Jorge Fuentealba A., Neurofarmacología  
(Universidad de Concepción, Chile)

Dra. Viviana Noriega S., Farmacología Clínica  
(Universidad de Chile, Chile)

Dr. Miguel Reyes P., Química Médica  
(Universidad de Santiago de Chile, Chile)

Dra. María Angélica Rivarola, Neuroendocrinología  
(Universidad Nacional de Córdoba, Argentina)

Dr. Juan Pablo García Huidobro T., Farmacodinamia  
(Universidad de Santiago de Chile, Chile)

Dra. Marcela Julio-Pieper, Farmacología Gastrointestinal  
(P. Universidad Católica de Valparaíso, Chile)

Dra. Georgina Renard C., Co-Editor, Psicofarmacología  
(Universidad de Valparaíso, Chile)

Dra. Gonzalo Cruz N., Farmacología Endocrina  
(Universidad de Valparaíso, Chile)

Dra. Carolina Gómez G., Ciencias Farmacéuticas  
(Universidad de Concepción, Chile)

Dr. Edgar Pastene N., Fitofarmacología  
(Universidad de Concepción, Chile)

Dr. Rodrigo Castillo P., Farmacología Cardiovascular  
(Universidad de Chile, Chile)

Dr. Patricio Iturriaga V., Química Médica  
(Universidad de La Frontera, Chile)

Dr. Mauricio Dorfman P., Metabolismo y Diabetes  
(University of Washington, Seattle-USA)

Dr. Javier Bravo V., Neurofarmacología  
(P. Universidad Católica de Valparaíso, Chile)

Revista de Farmacología de Chile es publicada por la Sociedad de Farmacología de Chile. Derechos Reservados a la Sociedad de Farmacología de Chile. ISSN 0718-8811 versión impresa ISSN 0718-882X versión digital. Todos los derechos reservados. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, almacenada en sistema alguno de tarjetas perforadas o transmitida por otro medio -electrónico, mecánico, fotocopiador, registrador, etcétera- sin permiso previo por escrito del comité editorial. Impreso en gráfica Andes.

## Directiva

**Presidente:**  
Dr. Jorge Fuentealba A.  
Universidad de Concepción  
jorgefuentealba@udec.cl

**Vicepresidente:**  
Dr. Javier Bravo V.  
Pontificia Universidad Católica de Valparaíso  
javier.bravo@pucv.cl

**Secretario General:**  
Dr. Claudio Coddou A.  
Universidad Católica del Norte  
ccoddou@ucn.cl

**Tesorero:**  
Dr. Ramón Sotomayor Z.  
Universidad de Valparaíso  
ramon.sotomayor@uv.cl

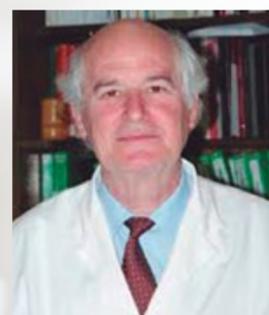
**Past-presidente:**  
Dr. Edgar Pastene N.  
Universidad de Concepción  
edgar.pastene@gmail.com

**Directores:**  
Dra. Georgina Renard D.  
Universidad de Santiago  
geormrenard@gmail.com

Dr. Gustavo Moraga C.  
Universidad de Concepción  
gumoraga@gmail.com

Dra. Viviana Noriega S.  
Universidad de Chile  
viviananoriega@gmail.com

Dr. Gonzalo Cruz N.  
Universidad Valparaíso  
gonzalo.cruz@uv.cl



Página 11



Página 51



Página 58

## 3.- Comité Editorial.

### 7.- Editorial:

*Antonio García G: Máster Iberoamericano de ensayos clínicos.*

### 11.- Editorial:

*Doctorado en Farmacología de la Universidad de Chile: Una visión pionera para la farmacología latinoamericana.*

## 16.- Nueva Directiva Sofarchi periodos 2019 – 2020 .

*Saludo del presidente Jorge Fuentealba Arcos*

### 18.- Obituario:

*Edson Alburquerque, la visión farmacológica de un electrofisiólogo.*

## 21.- Farmacogenética

*Impacto del polimorfismo genético de CYP2D6 en la Enfermedad de Parkinson.*

### 34.- Sociales:

*XL Congreso de la Sociedad de Farmacología de Chile.*

## 39.- Fármaco - oncología

*EMICIZUMAB (Hemlibra®): Una nueva terapia profiláctica de tratamiento para la hemofilia A*

### 51.- Entrevista:

*Gabriela Díaz Véliz: “La opinión de Sofarchi puede ser muy importante en algunos aspectos del debate público. Debería ser escuchada”*

## 58.- Opinión

*Cien años no son nada*

# XLI CONGRESO SOCIEDAD DE FARMACOLOGÍA

Early Registration:  
June 15 Th

Registration Closing:  
July 31

Abstract Deadline:  
May 20 Th

4 AL 8 DE  
NOVIEMBRE  
PINACOTECA UDEC



Más  
informaciones:



**Dr. Salvador Moncada,**  
School of Medical Sciences, Manchester Cancer  
Research Centre, University of Manchester, Inglaterra.



**Dr. Ashely Bush,**  
Melbourne Dementia Research Centre, Florey Institute of  
Neuroscience and Mental Health, The University of Melbourne,  
Australia.



**Dr. Jean Pierre Changeaux,**  
Collège de France and Institut Pasteur CNRS, Paris, Francia.



**Dr. Stanko S. Stojilkovic,**  
Section on Cellular Signaling, The Eunice Kennedy  
Shriver National Institute of Health and Human Development,  
National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA.

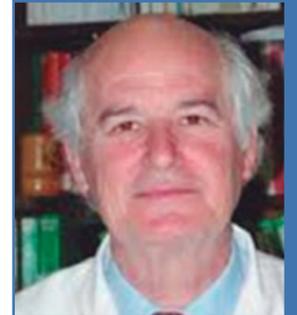


**Dr. Antonio G. García,**  
Instituto Teófilo Hernando and Departamento de Farmacología,  
Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid,  
Madrid, España.



**Cecilia Bouzat,**  
Instituto de Investigaciones Bioquímicas de Bahía Blanca  
(INIBIBB), Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas  
(CONICET), Universidad Nacional del Sur, Argentina.

## Editorial



### Máster Iberoamericano de Ensayos Clínicos

Recuerdo que Adolfo Suárez acuñó una feliz expresión: “Trasladar a la normalidad institucional lo que las gentes pedían en la calle”. Se refería a la normalización democrática de España tras la muerte de Franco; así, en 1978 surgiría la séptima Constitución de la historia de España, una Monarquía Democrática Parlamentaria. Salvando distancias y temáticas, el Máster en Monitorización y Coordinación de Ensayos Clínicos (MYCEC) surgió en la Universidad Autónoma de Madrid (UAM) cuando se aproximaba el tercer milenio de nuestra era, para dar formación estructurada y rigurosa a los monitores y coordinadores de los ensayos clínicos. Había una creciente demanda de estos profesionales por parte de la industria farmacéutica y de las Agencias de Investigación por Contrato, CRO (acrónimo del inglés Contract Research Organization). Pero aprendían sobre la marcha, trabajando en los ensayos clínicos. Existía pues la necesidad de “trasladar a la normalidad institucional docente la formación reglada de estos importantes profesionales del ensayo clínico”. Así surgió el primer máster en España para formar a monitores y coordinadores de ensayos clínicos como el MYCEC, un máster título propio de la UAM, con 300 horas de clases teóricas, seminarios y prácticas obligatorias de 6 meses a 1 año, la mayoría remuneradas, y un trabajo fin de máster; el MYCEC se ha impuesto con firmeza en el panorama español del ensayo clínico.

Más tarde quisimos extender la actividad formativa de nuestro Instituto Fundación “Teófilo Hernando” de I+D+i del Medicamento (IFTH), aquí en la UAM, a otros profesionales que trabajan en otros departamentos de las empresas farmacéuticas entre otros, el departamento científico, el departamento médico, el departamento de marketing, o los de farmacovigilancia, farmacoeconomía, desarrollos especiales, registros, agencias reguladoras de medicamentos, productos sanitarios y acceso al mercado, entre otros. Así surgió el Máster en Investigación y Comercialización de Medicamentos (MICOM). A través de su estructura docente (300 horas de clases y seminarios, 1 año de prácticas obligatorias remuneradas en los distintos departamentos de las empresas farmacéuticas, y un trabajo fin de máster), los graduados y doctores que hace el MICOM están capacitados para trabajar en los distintos departamentos de la industria farmacéutica.

Pero todavía teníamos que subsanar otras carencias relacionadas con los ensayos clínicos; me refiero a los profesionales que prestan apoyo administrativo y de

*Aunque no formalmente, sí que existe de facto una Red Iberoamericana de Investigadores, con publicaciones y actividades educativas conjuntas. Por ello, la implementación del MIBEC podría aprovechar esa Red que sin duda favorecería su implementación inicial y su posterior desarrollo. Además, el apoyo de las sociedades iberoamericanas de farmacología, española, chilena, brasileña podría contribuir a la implantación próxima del MIBEC.*

**Mejores Equipos, Mejores Resultados**

gestión a los promotores e investigadores de los ensayos clínicos, los denominados CTA (del inglés Clinical Trial Assistant). Así, nuestra Fundación Teófilo Hernando (FTH) organiza desde hace unos años unos cursos de 1 mes de duración para formar expertos CTA, que van a trabajar en el seguimiento administrativo del ensayo clínico, desde su presentación a la Agencia Reguladora o al Comité Ético de Investigación de Medicamentos (CEIm), hasta la gestión de los contratos con los investigadores y hospitales, y el seguimiento estrecho de todos los pormenores administrativos de los ensayos clínicos.

Si es destacable el valor intrínseco de la formación de jóvenes investigadores en torno al ensayo clínico, lo es mucho más el hecho de que se abra la puerta a la inserción laboral de nuestros alumnos. Nos sentimos orgullosos de haber contribuido a la inserción laboral de más de 800 de nuestros alumnos, en los más variados entornos profesionales de la I+D+i del medicamento, particularmente en los ensayos clínicos.

Con esta experiencia formativa de dos décadas, y en el marco de la fructífera colaboración científica y docente de muchos de nuestros investigadores del IFTH/UAM, con otros grupos de investigadores de varias universidades de Iberoamérica, parece que podría ser fructífera la puesta en marcha del Máster Iberoamericano de Ensayos Clínicos (MIBEC). Si la aludida relación ha cristalizado entre España, Portugal, Brasil, Colombia o Perú, está ha sido particularmente extensa con universidades chilenas, particularmente con las de Valparaíso y Concepción.

Aunque no formalmente, sí que existe de facto una Red Iberoamericana de Investigadores, con publicaciones y actividades educativas conjuntas. Por ello, la implementación del MIBEC podría aprovechar esa Red que sin duda favorecería su implementación inicial y su posterior desarrollo. Además, el apoyo de las sociedades iberoamericanas de farmacología, española, chilena, brasileña, podría contribuir a la implantación próxima del MIBEC.

El profesor Jorge Fuentealba, actual presidente de la Sociedad Chilena de Farmacología, que se formó como doctor en el IFTH/UAM, ha mostrado gran sensibilidad por el fortalecimiento de la colaboración entre la UAM y la Universidad de Concepción. De hecho, a través de convenios bilaterales se han facilitado intercambios de profesores y estudiantes de ambos centros. El embrión del MIBEC está vivo; hace falta que nazca y se desarrolle. Sea.

Antonio G. García  
Catedrático Emérito de Farmacología  
Facultad de Medicina  
Universidad Autónoma de Madrid  
Presidente de la Fundación Teófilo Hernando



Microscopios para Docencia  
Microscopios para Investigación  
Lupas Estereoscópicas  
Microscopios Confocales  
Microscopios de Super-Resolución



Estufas de Cultivo con CO<sub>2</sub>  
Estufas y Hornos de Protocolo General  
Refrigeradores Thermo  
Congeladores Revco  
Centrifugas y Ultracentrifugas Sorvall  
Micropipetas Finnepipette



**C-Digit** Sistema de documentación digital para WB quimioluminiscente



**Pearl** Sistema de documentación *In Vivo* de animal completo



**D-Digit** Transiluminador y digitalizador de geles DNA/RNA

Dublé Almeyda N° 3039, Ñuñoa - Santiago  
Fono: 56-2-32230500 email: [info@loncotec.com](mailto:info@loncotec.com)



## *Doctorado en Farmacología de la Universidad de Chile:*

# Una visión pionera para la Farmacología Latinoamericana

### **Su Historia**

El Programa de Doctorado en Farmacología de la Universidad de Chile se creó en el año 2002 (Decreto N° 0014928 de 2001), como un programa interfacultades de esta Universidad, conformado por académicos del Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), de la Facultad de Ciencias, de la Facultad de Medicina y de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. Considerando que este era el primer programa en su estilo y único en el país, se constituyó un Claustro Nacional, siendo entonces el primer Doctorado para la formación de capital humano avanzado en Farmacología con proyección nacional e internacional. El Programa surgió para satisfacer la necesidad nacional de impulsar el desarrollo de la farmacología en el país y así forjar una fuente de científicos que permitieran incrementar y también renovar, a corto plazo, los cuadros académicos de las Universidades del país que participan en la docencia e investigación en Farmacología, cubriendo en este aspecto los currículos de distintas Carreras de la Salud. Esta necesidad nacional también se evidenciaba a nivel latinoamericano, ya que a esa fecha existían sólo dos programas reconocidos en Farmacología (en Venezuela y en Brasil).

En el año 2003 el programa recibió financiamiento de dos Proyectos MECESUP, para favorecer tanto el desarrollo del Programa de Doctorado en Farmacología, así como también para establecer un claustro nacional del Programa. Este programa logró acreditarse por primera vez en el año 2003 por un periodo de 2 años, posteriormente en el año 2005 fue re-acreditado por un periodo de 4 años. En el año 2011 fue acreditado por 5 años y luego por 3 años en el año 2016, por la CNA-Chile, lo que da cuenta de la preocupación constante del Comité Académico encargado de administrar el Programa y de la Universidad por certificar su calidad.

*Este programa logró acreditarse por primera vez en el año 2003 por un periodo de 2 años, posteriormente en el año 2005 fue re-acreditado por un periodo de 4 años. En el año 2011 fue acreditado por 5 años y luego por 3 años en el año 2016, por la CNA-Chile, lo que da cuenta de la preocupación constante del Comité Académico encargado de administrar el Programa y de la Universidad por certificar su calidad.*

*El programa de Doctorado tiene fuertes vínculos con centros internacionales de reconocido prestigio, que permite fortalecer áreas, tales como la epigenética (convenio con la Universidad de Regensburg de Alemania) o la Farmacología clínica (Universidad de Mississippi, USA), y otros en fase de redacción como lo son en Farmacología de sistemas (Universidad Autónoma de Madrid) y en Farmacología Veterinaria (UNICESUMAR, Paraná, Brasil).*

En el año 2017 se dictó un nuevo Reglamento y Plan de Estudios del Doctorado en Farmacología (D.U. 0033725 del 11 de septiembre de 2017), que define el nuevo plan de estudios, las funciones del Coordinador y del Comité Académico del Programa. Además, delega la gestión administrativa del Programa en la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, en particular, en su Escuela de Postgrado, pero manteniendo la gestión de los aspectos académicos junto con la Facultad de Medicina.

#### **Un Doctorado con una visión multidisciplinaria de la Farmacología**

El Doctorado en Farmacología se imparte en jornada completa, bajo modalidad presencial y dedicación exclusiva. Los profesionales, licenciados o magíster que ingresan al programa poseen formación de pregrado en ciencias biológicas o biomédicas -química y farmacia, bioquímica, biotecnología, biología, medicina, odontología y medicina veterinaria o equivalentes. Desde el año 2009 se ha utilizado el sistema de postulación en línea <https://postulacionpostgrado.uchile.cl>. Los requisitos de admisión y el proceso de selección del Doctorado en Farmacología se encuentran debidamente formalizados en el Reglamento Institucional y en las Normas Internas del Programa. La Escuela de Postgrado tiene un programa de becas para los estudiantes más destacados que no se adjudican beca CONICYT, conocida como la Beca Facultad, la cual consiste en una manutención mensual por un año y un 100% de rebaja de arancel. También cuenta con rebajas arancelarias para los estudiantes de doctorado, que pueden variar desde un 50% a un 100%. También la Escuela de Postgrado ha financiado la asistencia a congresos internacionales.

El ciclo lectivo del Programa de Doctorado en Farmacología se sustenta en dos cursos obligatorios, Farmacología Molecular Avanzada, y Experimentación en Farmacología, profundizando a través de cursos electivos en Farmacología Clínica, Modelación Molecular y Diseño Molecular de Fármacos y Biología Molecular y Genómica Avanzada. Finalizado el período de cursos y unidades de investigación, los estudiantes rinden un examen de calificación y presentan su proyecto de tesis, el cual debe ser desarrollado durante los tres años siguientes, rindiendo avances periódicos. Al término de este proceso, el Doctorando defiende su tesis ante una Comisión Evaluadora en dos instancias, una privada y otra pública, en las cuales debe demostrar que ha alcanzado las Competencias Generales y Específicas requeridas para obtener el grado académico de Doctor/a en Farmacología. Desde el origen de nuestro programa ha existido como exigencia para la graduación a lo menos una publicación ISI por estudiante y como primer autor, requisito que es un imperativo de los tiempos actuales.

Con respecto al campo laboral de los graduados del programa, la mayoría ha

logrado insertarse rápidamente en la academia como expertos en farmacología, mientras que otros se encuentran realizando postdoctorados y labores netamente investigativas. La tasa ocupacional de los egresados es del 100%.

#### **Fortalezas de su Claustro Académico**

El último reglamento definió la conformación del Claustro integrado exclusivamente por académicos de la Universidad de Chile y estipuló la categoría de profesor colaborador y visitante, en la que participan académicos nacionales o extranjeros. De esta manera, se mantiene el espíritu Nacional e Internacional del programa. Actualmente, el Claustro de profesores del Doctorado en Farmacología está conformado por 34 académicos de las más altas jerarquías académicas de la Universidad de Chile, pertenecientes a la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Facultad de Medicina, Facultad de Odontología e Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos. En base a la experiencia y al quehacer en investigación de cada uno de sus Académicos, el claustro se distribuye en seis grandes líneas de investigación en el campo de la Farmacología (cardiovascular, cáncer, sistema nervioso, inmunofarmacología, antimicrobianos y al desarrollo de fármacos). En los últimos 5 años, todos los profesores del claustro se han adjudicado proyectos con financiamiento externo como investigadores responsables. Los académicos que conforman el Claustro han generado un total de 1539 publicaciones ISI en los últimos 10 años (2009-2018), lo que revela una destacada productividad, sostenida y creciente en el tiempo. También es destacable el gran aporte en innovación realizado por el Claustro del Programa puesto que sus miembros han presentado 16 patentes en los últimos 10 años, de las cuales 12 han sido concedidas.

#### **Comité Académico con reconocimiento internacional**

De acuerdo con lo establecido en el Decreto N° 0033725 de 2017, el Comité Académico actual está formado por 8 académicos (Drs. Guillermo Díaz Araya, coordinador actual, Soledad Bollo Dragnic, Jenny Fiedler Temer, Hernán Lara Peñaloza, Pablo Caviades Fernández, Mario Herrera-Marschitz, Juan Diego Maya Arango y Ramón Rodrigo Salinas), todos profesores de las más altas jerarquías de la Universidad.

#### **Logros**

El programa ha crecido en forma sostenida desde que ingresaran 3 estudiantes en la primera cohorte del año 2002, hasta la actualidad que ha graduado 91 Doctores en Farmacología. En los últimos 5 años han postulado al Programa 96 profesionales, evidenciando un sostenido interés por la disciplina tanto a nivel nacional e



**GRUPOBIOS**  
CIENCIA Y CREACIÓN DE VALOR

**¡Conoce nuestra página web con E-commerce y aprovecha los inigualables descuentos!**

Encuentra todos los meses distintos productos con descuentos exclusivos en **www.grupobios.cl**

internacional. De ellos, el 62,5% ha sido aceptado, dado que cumplen con los requisitos de admisión y el 51% ha concretado su ingreso al Programa. La matrícula asciende a un promedio de 10 estudiantes por año. En cuanto al estado actual de los estudiantes regulares del Programa, 11 que ingresaron en 2018 están en el ciclo lectivo cursando asignaturas y 47 están en el ciclo final realizando la tesis. Actualmente el Programa de Doctorado en Farmacología ha incorporado un número significativo de estudiantes extranjeros (Colombia, Venezuela, Costa Rica, Ecuador, Cuba y Perú), constituyéndose en un polo de desarrollo para América Latina.

#### Proyecciones

El programa de Doctorado tiene fuertes vínculos con centros internacionales de reconocido prestigio, que permite fortalecer áreas, tales como la epigenética (convenio con la Universidad de Regensburg de Alemania) o la Farmacología clínica (Universidad de Mississippi, USA), y otros en fase de redacción como lo son en Farmacología de sistemas (Universidad Autónoma de Madrid) y en Farmacología Veterinaria (UNICESUMAR, Paraná, Brasil), complementando las capacidades existentes en el plano nacional, e incentivando el impacto académico a través de tesis en codirección o trabajos en cotutela. En virtud de los proyectos de desarrollo que han apoyado este programa, ha sido posible contar con investigadores internacionales de excelencia los que se han incorporado como Profesores Visitantes y en varios casos existen colaboraciones que van más allá de la oferta de cursos, como lo es la realización de parte de las tesis de doctorado en sus laboratorios. El programa ha buscado consolidarse internacionalmente y tiene como objetivo entregar doble titulación como ya lo hace con la Universidad de Regensburg y prontamente con la Universidad Autónoma de Madrid.

En suma, el Doctorado en Farmacología de la Universidad de Chile, es un programa pionero que sigue a la vanguardia de la formación de científicos en esta disciplina, que se desafía continuamente a formar doctores con excelencia en la forma moderna de realizar las investigaciones científicas.

Comité Académico  
Doctorado en Farmacología  
Universidad de Chile



# Nueva directiva Sofarchi periodo 2019 - 2020

## Queridas Socias, Queridos Socios y Amigos de la Sociedad.

Con mucho gusto y agrado presentamos al equipo de Directivos que han asumido la responsabilidad de acompañarme en este período en que nos esforzaremos para seguir trabajando intensamente por nuestra Sociedad.

Contaremos con el Apoyo de nuestro Past-President, Dr. Edgar Pastene, El Vice-Presidente Dr. Javier Bravo; el Dr. Claudio Coddou, como Secretario; Ramón Sotomayor, Tesorero; Las Dras Georgina Renard y Viviana Noriega como Directoras por Santiago y encargadas de Formación Permaente; El Dr. Gonzalo Cruz, Director por Valaparaíso y el Dr. Gustavo Moraga, Director por Concepción, ambos Encargados de Vinculación con el Medio. Confiamos plenamente en sus capacidades para que sean nexos activos y efectivos con los socios, y la sociedad toda.

Quiero desearles a ellos una exitosa gestión e invitarlos a todos a participar activamente en nuestras actividades.

Atte  
Jorge Fuentealba Arcos  
Presidente



**Dr. Jorge Fuentealba A.,**  
Universidad de Concepción  
jorgefuentealba@udec.cl



**Dr. Javier Bravo V.**  
Pontificia Universidad  
Católica de Valparaíso  
javier.bravo@pucv.cl



**Dr. Claudio Coddou,**  
Universidad Católica  
del Norte  
ccoddou@ucn.cl



**Dr. Ramón Sotomayor-Zárate,**  
Universidad de Valparaíso  
ramon.sotomayor@uv.cl



**Dr. Edgar Pastene N.,**  
Universidad de Concepción  
edgar.pastene@gmail.com



**Dra. Georgina M. Renard,**  
Universidad de Santiago  
geormrenard@gmail.com



**Dr. Gustavo Moraga,**  
Universidad de Concepción  
gumoraga@gmail.com



**Dra. Viviana Noriega,**  
Universidad de Chile  
viviananoriega@gmail.com



**Dr. Gonzalo Cruz,**  
Universidad Valparaíso  
gonzalo.cruz@uv.cl





## EDSON ALBUQUERQUE,

### LA VISIÓN FARMACOLÓGICA DE UN ELECTROFISIÓLOGO

Por Luis G. Aguayo

El pasado mes de Julio del año 2018, falleció el Dr. Edson Albuquerque a la edad de 82 años en la ciudad de Baltimore, Estados Unidos.

El Dr. Albuquerque nació el año 1936 en Recife, Pernambuco, Brasil. Obtuvo su título de médico en la Universidad Federal de la Escuela de Medicina de Pernambuco en el año 1959. Posteriormente, obtuvo su Doctorado en Fisiología y Farmacología de la Escuela Paulista de Medicina en Sao Paulo, Brasil en 1962. Posteriormente, completó sus estudios postdoctorales en los Estados Unidos, en la Universidad de Tulane, con una beca de la Fundación Rockefeller, y más tarde en la Universidad de Illinois. En su carrera científica temprana, él estudió con dos destacados científicos, Sir Bernard Katz en Londres (Nobel 1970) y el Dr. Stephen Thesleff en la Universidad de Lund en Suecia.

El Dr. Albuquerque tuvo su primera posición en la Universidad de Buffalo, donde estableció su primer laboratorio, y desarrolló una serie de estudios en el campo de la transmisión neuromuscular. Posteriormente, trabajaría en las propiedades de varias toxinas que todavía se utilizan como herramientas para la caracterización de la función de los receptores nicotínicos en la unión neuromuscular y el cerebro. En el año 1974, el Dr. Albuquerque aceptó la posición académica de Profesor Titular y Chairman del Departamento de Farmacología y Terapéutica Experimental de la Escuela de Medicina de la Universidad de Maryland.

A lo largo de su distinguida carrera académica, el Dr. Albuquerque estudió los efectos de diferentes tóxicos, incluyendo plomo y compuestos organofosforados, agentes nerviosos, e insecticidas, sobre funciones neuronales in vitro e in vivo. Investigó sinapsis nicotínicas y glutamatérgicas en el sistema nervioso central, que se sabe están involucradas en cognición, aprendizaje y memoria, así como varias patologías como la enfermedad de Alzheimer y la epilepsia. El Dr. Albuquerque recibió reconocimiento internacional por su investigación, incluida la Orden de la Gran Cruz y el Premio Rio Branco de Brasil, el prestigioso Premio Jacob Javits del National Institute of Health, el Premio Otto Kraye de la American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics.

Como lo describió el Profesor Mordecai Blaustein, "Edson fue un experimentador excepcional en el ámbito de la electrofisiología". A través de su carrera publicó cerca de 400 artículos en revistas de primer nivel, con casi 30 en los últimos 10 años. El día previo a su repentina partida,

había trabajado toda la jornada con un alumno de postgrado preparando un nuevo equipo de experimentación, algo que realmente lo apasionaba.

La otra cosa que le gustaba era viajar a los países más diversos para difundir la ciencia. En el año 1978 fue al IVIC en Caracas a un curso organizado por el PNUD y la OEA para científicos jóvenes de Latinoamérica. Siempre se acordaba de ese curso, ya que ocurrió un accidente con un escape de gas en la pieza que estaba debajo de su dormitorio, y el despertaría a media noche, parcialmente intoxicado. No fue su turno y lo pude conocer por primera vez al día siguiente.

Él fue un continuo impulsor de la Carrera académica de un número de estudiantes y postdocs de todo el mundo; Estados Unidos, China, Taiwán, India, Escocia, México, Brasil y Chile. A veces, el Departamento de Farmacología se parecía más a las Naciones Unidas que a una universidad americana en los años 70-80's, con todos los colores de piel existentes presentes. A él le gustaba la cocina, y preparaba platos típicos de Brasil, como la feijoada y la carne a la parrilla.

Al Dr. Albuquerque le sobreviven su esposa, Edna Pereira, Profesora Asociada en la Escuela de Medicina de la Universidad de Maryland y tres hijos, Eric R. Albuquerque de Baltimore, Felipe C. Albuquerque y María Luiza C. Albuquerque.

*Dr. Luis Aguayo Hernandez,  
Ph.D., Farmacología (1985), U. de  
Maryland.  
Socio Titular  
Profesor Titular  
Universidad de Concepcion*

*Allí, estableció un moderno laboratorio para estudios electrofisiológicos de la transmisión sináptica y desarrolló el Departamento, que se convirtió en uno de los más reconocidos a nivel internacional por su aporte a la investigación y docencia de pre y postgrado.*

# IMPACTO DEL POLIMORFISMO GENÉTICO DE CYP2D6 EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

(Impact of the genetic CYP2D6 polymorphism on Parkinson Disease)

ALICIA C. JUNKER-SILVA<sup>1</sup>, ALVARO BUSTAMANTE-ASTUDILLO<sup>1</sup>,  
RAMÓN SOTOMAYOR-ZÁRATE<sup>2</sup> Y CAROLINE R. WEINSTEIN-OPPENHEIMER<sup>3,4</sup>



<sup>1</sup>Estudiante de la carrera de química y farmacia, Escuela de Química y Farmacia, Facultad de Farmacia, Universidad de Valparaíso.

<sup>2</sup>Laboratorio de Neuroquímica y Neurofarmacología, Centro de Neurobiología y Fisiopatología Integrativa, Instituto de Fisiología, Facultad de Ciencias, Universidad de Valparaíso.

<sup>3</sup> Escuela de Química y Farmacia, Facultad de Farmacia, Universidad de Valparaíso.

<sup>4</sup> Centro de Investigación Farmacopea Chilena, Universidad de Valparaíso.

Autor correspondiente:

Caroline R. Weinstein-Oppenheimer, Ph.D.

Av. Gran Bretaña 1093, CP 2360102, Playa Ancha, Valparaíso.

Teléfono: 56-32-2508140

Correo electrónico: [caroline.weinstein@uv.cl](mailto:caroline.weinstein@uv.cl)

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurodegenerativa cuya fisiopatología involucra a las neuronas dopaminérgicas, aunque sus mecanismos no se encuentran establecidos con precisión. Los factores de riesgo para esta enfermedad pueden ser ambientales o genéticos y dentro de estos últimos han surgido estudios que proponen que variantes polimórficas del gen CYP2D6 se encontrarían dentro de los factores predisponentes a padecer esta enfermedad. Estas observaciones motivaron esta revisión cuyo objetivo fue estudiar el impacto del polimorfismo genético del gen CYP2D6 sobre la EP.

**MATERIALES Y MÉTODO:** Se efectuó una búsqueda en las principales bases de datos científicas usando como palabras clave: “CYP2D6”, “dopamina”, “Enfermedad de Parkinson”, “farmacoterapia”, “polimorfismo genético” y “fisiopatología”.

**RESULTADOS Y DISCUSIÓN:** CYP2D6, enzima altamente polimórfica, que metaboliza aproximadamente al 25% de los medicamentos utilizados en la actualidad, se encuentra involucrada en una vía de síntesis de dopamina y su polimorfismo genético ha sido estudiado como factor de riesgo de padecer EP desde 1985. La relación entre la presencia de variantes genéticas de CYP2D6 y el riesgo de padecer EP no ha sido establecida inequívocamente debido probablemente a diferencias metodológicas en los diferentes estudios revisados.

**CONCLUSIÓN:** La presencia de la variante genética CYP2D6\*4 constituye un factor de riesgo para la EP en población caucásica, especialmente británicos. Sin embargo, la farmacoterapia de la EP no se ve afectada por la presencia de esta u otras variantes del citocromo porque los medicamentos antiparkinsonianos se metabolizan por vías independientes de CYP2D6.

**PALABRAS CLAVES:** CYP2D6, dopamina, Enfermedad de Parkinson, farmacoterapia, polimorfismo genético.

## INTRODUCCIÓN

En la actualidad, la enfermedad de Parkinson (EP) se presenta entre el 1 a 2% de la población mayor de 65 años, cifra que se eleva a 3-5% en los mayores de 85 años. Esto se traduce a que actualmente existen unas 6.3 millones de personas con esta enfermedad en el mundo y la OMS prevé que los casos existentes para el 2030 llegarán a ser más de 12 millones (Organización Mundial de la Salud (OMS)). En Chile, no existen datos confiables sobre la prevalencia de esta condición, sólo un estudio que estimó el número de afectados con la enfermedad (Chiofalo, N., et al.1992), sin embargo, data de 1992, estudió solamente la Región Metropolitana y usó una metodología de encuestas. Por otra parte, Chaná y colaboradores (2013) se basan en datos internacionales para estimar que existen cerca de 40.000 pacientes con EP en Chile, valor que parece bastante subestimado, si se considera que a nivel mundial la enfermedad se presenta en alrededor del 1% de la población, por lo que los casos en Chile debiesen ser cerca de 170.000. Estos mismos autores evaluaron la mortalidad por EP en Chile en cada una de sus regiones, encontrando que la menor tasa de mortalidad se encuentra en la Región de Antofagasta, mientras que la tasa más alta se encuentra en la Región de Valparaíso (Chaná, C., et al. 2013).

**El sello característico de la enfermedad incluye síntomas motores tales como bradicinesia, acinesia, temblor, rigidez, inestabilidad postural y trastornos de la marcha; síntomas no motores como disfunción autonómica, anomalías neuroconductuales (estados de ánimo y cognición), dificultades sensoriales y trastornos del sueño, además de síntomas atípicos como atrofas multisistémicas, hipotonía ortostática y demencia con cuerpos de Lewy.**

## MATERIALES Y MÉTODO

Se consultó Pubmed, Pubchem, Google académico, Drugbank y Sciencedirect, buscando artículos en inglés publicados desde 2000 a la actualidad, salvo cuando fue necesario seguir una línea conductora de un desarrollo científico para llegar a los artículos originales. Las palabras claves usadas en la búsqueda fueron: “CYP2D6”, “dopamina”, “Enfermedad de Parkinson”, “farmacoterapia”, “polimorfismo genético” y “fisiopatología”.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Definición y fisiopatología de la EP

Se define como un trastorno neurodegenerativo crónico, complejo y de presentación heterogénea. Aún no existe consenso sobre su causa, e incluso se atribuye a una causa desconocida, aunque hay acuerdo con un origen multifactorial, siendo la genética y los factores ambientales los más importantes. Además, diversos autores concuerdan con que se debe a una disminución de neuronas dopaminérgicas o a la muerte de estas, en la sustancia nigra pars compacta (SNpc) del mesencéfalo, y también a la presencia de inclusiones intracelulares llamadas cuerpos de Lewy, que están formados por agregados insolubles de proteína alfa-sinucleína (a-syn) anormalmente plegada (Antony, P.M.A., et al. 2013; Ascherio, A. & Schwarzschild, M.A., 2016; Delamarre, A. & Meissner, W.G., 2017; Duval, C., et al., 2016; Kalia, L.V. & Lang, A.E., 2015; Lill, C.M., 2016; Martínez-Fernández, R., et al. 2016).

El sello característico de la enfermedad incluye síntomas motores tales como bradicinesia, acinesia, temblor, rigidez, inestabilidad postural y trastornos de la marcha; síntomas no motores como disfunción autonómica, anomalías neuroconductuales (estados de ánimo y cognición), dificultades sensoriales y trastornos del sueño, además de síntomas atípicos como atrofas multisistémicas, hipotonía ortostática y demencia con cuerpos de Lewy. Durante muchos años los síntomas motores presentes en la EP fueron atribuidos principalmente a la patología de Lewy en la SNpc, la cual sería la responsable de la pérdida de las neuronas dopaminérgicas de dicha zona. Sin embargo, actualmente se sabe que no toda manifestación de la EP se presenta con dicha histopatología, observándose sólo en casos que cursan con demencia, de ahí que también se observe en la enfermedad de Alzheimer (Vermeiren, Y. & De Deyn, P.P., 2017).

Se ha hipotetizado que la EP sigue un patrón de progresión estereotipado que correlacionaría con la patología de Lewy, aunque existen casos que no se ajustan a este modelo. De esta manera, Braak y colegas proponen una teoría que propone seis etapas de la enfermedad, que se caracteriza por su carácter progresivo con un comienzo asociado a alteraciones del sistema nervioso periférico que progresivamente avanza afectando al sistema nervioso central. La etapa 1 que compromete sistema nervioso autónomo, sistema olfatorio y médula y la 2 que afec-

ta al puente de Varolio y materia gris del cordón espinal, correlacionan con el inicio de las manifestaciones correspondientes a síntomas premotores. En la etapa 3, que incluye al puente de Varolio, el cerebro anterior basal y el sistema límbico, ocurren los efectos motores característicos que se deben a una deficiencia de dopamina nigroestriada y finalmente; la etapa 4, que compromete a sistema límbico, tálamo y corteza temporal y las 5 y 6, que involucran múltiples zonas corticales, se caracterizan por los síntomas no motores de la enfermedad avanzada (Kalia L.V. & Lang, A.E., 2015). Durante las etapas 4 a 6, para la mayoría de los casos, existe acumulación significativa de a-syn acompañada de pérdida celular en las zonas más sensibles, lo que luego repercute sobre otras regiones y redes cerebrales, terminando con el debilitamiento que se observa en la EP (McCann, H. et al, 2016).

## SÍNTESIS DE DOPAMINA

La dopamina (PubChem) es una catecolamina que se produce en el cerebro. Esta deriva de la tirosina como resultado de una hidroxilación, por hidroxilasas de aminoácidos aromáticos (AAAH), de la fenilalanina, aminoácido esencial para el ser humano. La dopamina es la precursora de noradrenalina y adrenalina. Es una molécula de vital importancia en el cerebro ya que regula el movimiento a través de los distintos receptores de dopamina, además produce efectos cronotrópicos e inotrópicos positivos en el miocardio, lo que resulta en un aumento de la frecuencia y la contractilidad cardíaca (Niwa T, et al. 2017). La dopamina no solo se sintetiza en las neuronas dopaminérgicas, aunque estas han demostrado ser su principal fuente, sino que también puede sintetizarse en neuronas no dopaminérgicas a través de una vía cooperativa entre neuronas que expresen la tirosina hidroxilasa (TH) y otras que expresen la L-aminoácido descarboxilasa aromática (AADC). Además de estas vías, puede sintetizarse, aunque en menor proporción a partir de la tiramina, sustancia que puede encontrarse tanto de manera endógena en el cerebro como adquirirse exógenamente a través de la dieta por la ingesta de quesos y vinos. El transportador de aminoácidos grandes (LAT1), requerido para la incorporación de l-dopa a las neuronas no dopaminérgicas, puede ser inhibido por L-leucina lo cual afectaría su transporte desde las neuronas monoenzimáticas a las otras vías de síntesis de dopamina, lo cual es de gran relevancia en caso de ser la única vía de síntesis de dopamina (Figura 1) (Lindemann L. & Hoener, M.C., 2005; Broadley, K.J., 2010; Wang, X., et al. 2014; Kozina, E.A., et al., 2017; Niwa, T., et al., 2017; McMillan, D.M. & Tyndale, R.F., 2018).

Figura 1. Síntesis de dopamina. En el panel A se muestra la síntesis de dopamina de neuronas dopaminérgicas y de otras neuronas que componen una vía cooperativa de producción de dopamina entre neuronas que expresen (TH) y otras que

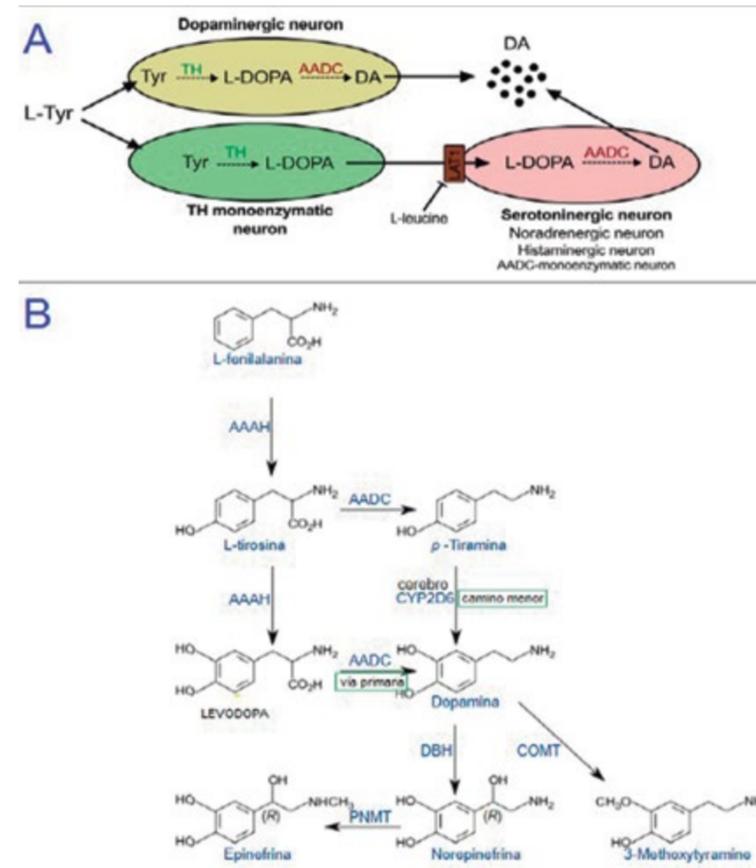


Figura 1.

expresen (AADC), como lo son las neuronas serotoninérgicas noradrenérgicas o histaminérgicas estriatales que proyectan sus axones al cuerpo estriado. El transportador de aminoácidos grandes (LAT1) puede ser inhibido por L-leucina lo cual afectaría el transporte de l-dopa desde las neuronas monoenzimáticas a las otras vías de síntesis de dopamina. En el panel B se denota las vías de biosíntesis de la dopamina con sus respectivas estructuras. Se enfatiza que la vía principal de formación de dopamina ocurre por la acción de AADC sobre levodopa que la transforma a dopamina y mostrando que el CYP2D6 cumple un rol, aunque menor en la producción de dopamina al transformar tiramina a dopamina (adaptado de Lindemann, L. & Hoener, M.C., 2005 y Kozina E.A., et al., 2016).

## LOCALIZACIÓN DE NEURONAS DOPAMINÉRGICAS

Diversos expertos dedicados a la investigación de la EP localizan a las neuronas dopaminérgicas en la SN, sin embargo, algunos estudios actuales señalan que este tipo de neuronas también se puede localizar en otras zonas del cerebro, donde cumplirían un rol significativo en la progresión de la patología. Existen al menos 2 documentos, publicados en 2013 y 2017 que indican que la pérdida de neuronas noradrenérgicas en el locus coeruleus (LC) podría ser el gatillante de la EP debido a que serían las responsa-

bles de la pérdida de neuronas dopaminérgicas de dicho lugar. Además, este sería un circuito que actuaría como el orquestador que supervisa el funcionamiento de las neuronas dopaminérgicas de SN, controlando la supervivencia de estas últimas cuando experimentan estrés no fisiológico, como lo serían los depósitos de α-syn (Ohtsuka C., et al., 2013; Vermeiren Y. & De Deyn, P.P., 2017).

No obstante lo anterior, hay consenso en que alrededor del 80% del contenido total de dopamina cerebral se presenta en la SNpc y el cuerpo estriado. Respecto a la sustancia nigra, en un adulto normal existen entre 300.000 y 450.000 neuronas dopaminérgicas, de las cuales un 80% aproximadamente corresponde a neuronas pigmentadas (Micheli, E.E., 2006; Rai, P.V., 2013).

## MUERTE NEURONAL

Con respecto al papel de la pérdida de las neuronas dopaminérgicas en la fisiopatología de la enfermedad de Parkinson, los autores coinciden en que la intensidad en que se afectan las neuronas dopaminérgicas varía en las diversas áreas de la SNpc. Existe una leve disminución en la pérdida natural de neuronas dopaminérgicas en el área ventromedial y la zona más afectada y de mayor relevancia es la zona ventrolateral de la SNpc (Figura 2). Además, se producen pérdidas en otras zonas en que existen neuronas dopaminérgicas tal como en el LC,

**Existen al menos 2 documentos, publicados en 2013 y 2017 que indican que la pérdida de neuronas noradrenérgicas en el locus coeruleus (LC) podría ser el gatillante de la EP debido a que serían las responsables de la pérdida de neuronas dopaminérgicas de dicho lugar**

núcleo basal de Meynert, núcleo tegmental pedunculopontino, núcleos del Rafe, núcleo dorsal del nervio vago, amígdala y el hipotálamo (Micheli, F.E., 2006; Ziegler, D.A. & Corkin, S., 2013).

En el LC se depositan los agregados de los cuerpos de Lewy, formados por  $\alpha$ -syn que pueden plegarse en una gran variedad de formas. Se ha descrito que jugarían un rol importante en la neurodegeneración en la EP; en especial, ciertos agregados oligoméricos que serían tóxicos para las neuronas, provocándoles su muerte (Kalia L.V. & Lang A.E., 2015). Además de esto, en el 2013 se investiga la presencia de neuronas dopaminérgicas pigmentadas en LC, por resonancia magnética sensible a neuromelanina, en un grupo de individuos que comprendía 30 con EP temprana, 31 con EP avanzada y 22 sujetos sanos. Con este estudio se observó que la pérdida de las neuronas dopaminérgicas en las etapas iniciales de la enfermedad se presenta principalmente en el LC, hecho que podría considerarse un marcador temprano de la EP (Ohtsuka C., et al., 2013).

Figura 2. Zonas del mesencéfalo involucradas en EP. A-B-D, sujetos controles sanos,

### FACTORES DE RIESGO Y FACTORES PREVENTIVOS

Las causas de la muerte o disminución de las neuronas dopaminérgicas son diversas. En los últimos años, se han postulado diversos factores que podrían influenciar en la manifestación de la EP, ya sean estos modificables como la exposición al medio ambiente, y/o no modificables como la susceptibilidad y genética de cada individuo (figura 3 y tabla 1). Entre los factores ambientales, existe evidencia de que los pesticidas serían los mayores causantes de esta pérdida de neuronas dopaminérgicas al ocasionar su degeneración y actualmente son utilizados para inducir parkinsonismo en los modelos animales. De acuerdo a algunos estudios, el beber agua de pozo, ser agricultor y/o vivir en zona rural podrían ser factores que influenciarían el desarrollo de la EP, pero no existe evidencia sólida que lo corrobore y de momento solo se reconoce lo anterior como factor de riesgo al estar asociado al uso de pesticidas. El fumar tabaco, beber alcohol, café y té actuarían como factores preventivos de la EP, ya que la nicotina presente en el tabaco estimularía a las neuronas dopaminérgicas e inhibiría la

formación de agregados de  $\alpha$ -syn. Sin embargo, el tabaquismo genera estrés oxidativo que podría actuar en contra del estado de salud general de las personas. En estudios con modelos animales, el alcohol y la cafeína han demostrado ser neuroprotectores y antioxidantes. La dieta mediterránea constituye un factor de prevención debido a que esta posee altos niveles de tiramina en sus componentes (queso y vino) y dicho aminoácido sirve como precursor en una vía secundaria en la síntesis de dopamina (Campdelacreu, J., 2012; Kalia, L.V. & Lang, A.E., 2015; Ascherio, A. & Schwarzschild, M.A., 2016; Tenorio Jiménez, C., et al., 2017).

Figura 3- Factores involucrados en la EP. En la base de la pirámide se representan todos aquellos factores que influyen en la manifestación de la EP. Con exposición se refiere a la existencia de factores evitables, además, se considera que si el individuo presenta una susceptibilidad debido a su genética, este no debiese exponerse a ciertos factores que pudiesen precipitar la presentación de la EP (elaboración propia).

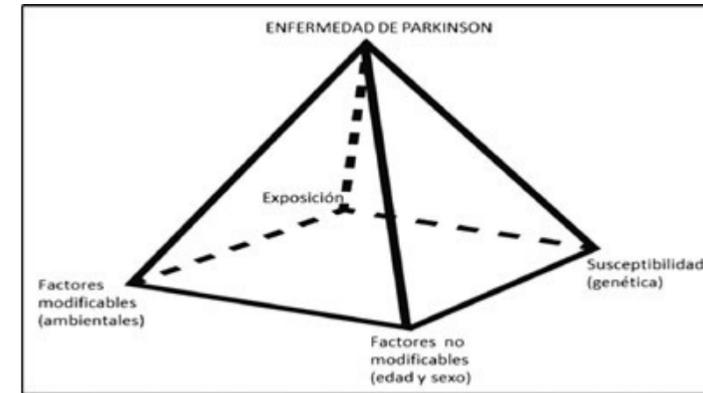


Figura 3.

De acuerdo a John V. Hindle (2010) la edad constituye el factor no modificable más importante y de mayor riesgo que conlleva a padecer la EP, esto se debería a la existencia de diversos factores, predecibles o aleatorios, que conducirían a un aumento de daños celulares, además de la variabilidad individual en estilo de vida y efectos del medio ambiente. Muchos de los eventos que conducen a la muerte celular neuronal se producen de manera paralela al envejecimiento y la falla de estos se considerarían como factores aceleradores de la EP. Al envejecer, el hierro comienza a acumularse en diversos sectores del cerebro, lo cual provoca que las toxinas posean mayor afinidad por las neuronas. Conjuntamente, la edad es un detonante de pérdida de neuronas pigmentadas lo cual se da de manera natural, y sería un mecanismo compensatorio activado el que hipertrofia a las neuronas dopaminérgicas restantes, que terminarían sucumbiendo en este intento y provocando la EP (Hindle, J.V., 2010). Existen otros investigadores que también postulan que la edad es el mayor factor de riesgo de la EP, aunque no profundizan en el tema y pareciera que lo señalan de acuerdo a los valores de prevalencia e incidencia de la enfermedad (Kalia, L.V. & Lang, 2015). Por otra parte, la Guía Clínica Chilena de EP (MINSAL,2010), indica que la edad no instituye el factor primordial ni precipitante de la EP sino que se debería a otros factores, pero aclara que sería el responsable de que exista una disminución en la cantidad de dopamina en los transportadores de este neurotransmisor entre neuronas dopaminérgicas, lo cual concuerda con lo mencionado por Hindle, J.V. Dicho transportador de dopamina (DAT) se localiza en la superficie presináptica de las neuronas dopaminérgicas, y es el responsable de la recaptura de este neurotransmisor en la sinapsis. Se ha demostrado que este solo se ubica en las neuronas que sintetizan dopamina por lo que podría considerarse como un marcador para estas neuronas (Juri, C.C., & Wanner E.V., 2016). De acuerdo a esto, se podría concluir que no sería la edad la causante directa de la EP, sino que serían los procesos que ocurren como consecuencia de esta, tales como disfunción mitocondrial, aumento de radicales libres, disminución de la actividad de los proteosomas que degradan las proteínas dañadas o de la ubiquitina que

aumentaría la deposición de proteínas anormales en el cerebro (Hindle, J.V., 2010).

Con respecto al sexo del individuo, existe al menos una evidencia numérica de que esta enfermedad presenta mayor incidencia en hombres que en mujeres, siendo aproximadamente una relación hombre: mujer de 3:2 (Kalia, L.V. & Lang, A.E., 2015). Esto pudiese deberse a que el estrógeno en las mujeres estaría otorgando un efecto neuroprotector, aunque solo los niveles fisiológicos del ser humano, puesto que existen al menos 2 estudios que demuestran que el uso de hormonas como terapia de reemplazo hormonal en mujeres post menopáusicas, en vez de reducir un mayor efecto preventivo de la enfermedad, aumentaría el riesgo de EP (Ascherio, A. & Schwarzschild, M.A., 2016; Heller, J. et al., 2018). Además, se ha informado que el estradiol, y ciertos polimorfismos genéticos que se presentan con diferente incidencia en cada sexo estaría involucrado en los signos emocionales que presentan estos pacientes (Heller J., et al., 2018).

Sobre la influencia de la etnia o raza del individuo en la EP, es poca la información disponible, solo Kalia, L.V. & Lang, A.E. (2015) sugieren un orden sobre susceptibilidad de la etnia en la enfermedad y las clasifica, tal como se explicita en la tabla 1 (Kalia, L.V. & Lang, A.E., 2015). Otros autores solo señalan al hispano como el más susceptible a sufrir la enfermedad y a la raza negra como la que presenta una incidencia menor (García, S., et al., 2008; Ariza-Serrano, L.M., et al. 2016).

Hace unos 20 años, no se consideraba al factor genético como un riesgo para la EP y fue el descubrimiento y estudio del polimorfismo del gen SNCA el que dio comienzo al estudio de varios genes que provocan de manera monogénica la EP. Las mutaciones más comunes descritas para esta enfermedad son aquellas ubicadas en los genes de LRRK2 y PARKIN. A pesar de ser un gran hallazgo, se considera la EP como una enfermedad de origen esporádico y no genética, debida a una combinación de diversas variables presentes en la población y en el medio ambiente (90%). Solo el 10% de los pacientes serían portadores de alguna de estas mutaciones asociadas a la enfermedad de manera monogénica y de herencia autosómica dominante o recesiva. Estudiar estas mutaciones permitiría comprender

**Por otra parte, la Guía Clínica Chilena de EP (MINSAL,2010), indica que la edad no instituye el factor primordial ni precipitante de la EP sino que se debería a otros factores, pero aclara que sería el responsable de que exista una disminución en la cantidad de dopamina en los transportadores de este neurotransmisor entre neuronas dopaminérgicas, lo cual concuerda con lo mencionado por Hindle, J.V.**

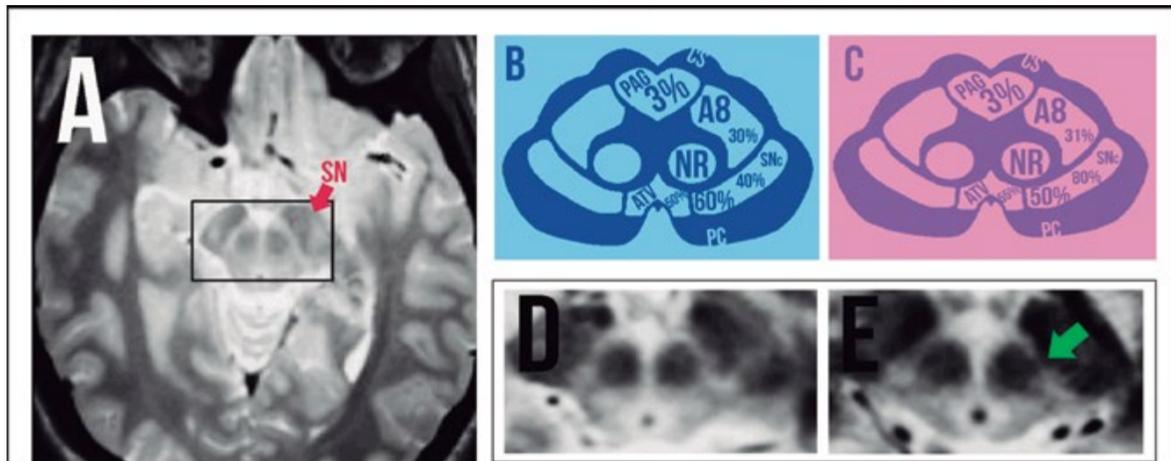


Figura 2.

C y E, sujetos con EP, A-D-E escaneos de un mesencéfalo a partir de una resonancia magnética que señala la densidad de protones (hidrógenos) y es ponderada en  $t_2$ . En la figura A se expone la imagen de RMN multiespectral en un corte axial del cerebro en el cual se destaca el mesencéfalo en un rectángulo negro, señalando la sustancia nigra (SN). Las figuras B y C son representaciones gráficas del mesencéfalo en las que se compara el porcentaje de pérdida de neuronas dopaminérgicas notándose una gran pérdida de estas en la zona ventrolateral de la SNpc. PAG: sustancia gris periacueductal, A8: área perirrúbral y retrorrúbral, NR: núcleo rojo, ATV: área tegmentaria ventral y PC: pedúnculo cerebral. La figura D representa una vista ampliada de la sustancia nigra de un paciente sano y la figura E la de un paciente con EP en estadio 2, señalándose con una flecha verde una pérdida de densidad de protones (traducido a pérdida de señal) en el mesencéfalo de EP (adaptado de: (Micheli, F.E., 2006; Ziegler, D.A. & Corkin, S., 2013).

**En la actualidad, los términos polimorfismo y mutación suelen utilizarse como sinónimos y de manera intercambiable, pero es importante señalar que estas terminologías presentan una diferencia significativa. Mutación significa “cambio” y se utiliza en casos que se presentan en un porcentaje menor a uno. El término polimorfismo se utiliza en instancias en que se presente una variación con incidencia mayor al 1% y su existencia puede otorgar protección, no tener efectos o ser perjudicial.**

los procesos moleculares involucrados en la EP otorgando de esta forma información relevante que pudiese utilizarse para implementar un tratamiento personalizado y eficaz para estos pacientes (Antony, P.M.A., et al. 2013; Kalia, L.V. & Lang, A.E., 2015; Lill, C.M., 2016; Delamarre, A. & Meissner, W.G., 2017).

**Tabla 1.** Algunos factores de riesgo y preventivos de la EP.

AR: autosómico recesivo. AD: autosómico dominante (Campdelacreu, J., 2014; Antony, P.M.A., et al. 2013; Kalia, L.V. & Lang, A.E., 2015; Ascherio, A. & Schwarzschild, M.A., 2016; Lill, C.M., 2016; Tenorio Jiménez, C., et al., 2017; Anwarullah et al., 2017).

#### POLIMORFISMO GENÉTICO Y LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

El término polimorfismo significa “muchas formas” y en términos científicos se le considera como la existencia de genes con distintos alelos para una misma posición definida también llamado locus. A los polimorfismos genéticos se le define como variación genética que se observa en la población y esto se debe principalmente a que existen hallazgos que demuestran diversos caracteres fenotípicos, como por ejemplo determinadas variantes de enzimas, que aparecen en la población con cierta frecuencia de a lo menos el 1%, lo cual excluye que se le considere como una simple mutación espontánea (Torrades, S., 2002; Passarge, E., 2009; Lorenzo Fernández, P.L., et al. 2015).

En la actualidad, los términos polimorfismo

y mutación suelen utilizarse como sinónimos y de manera intercambiable, pero es importante señalar que estas terminologías presentan una diferencia significativa. Mutación significa “cambio” y se utiliza en casos que se presentan en un porcentaje menor a uno. El término polimorfismo se utiliza en instancias en que se presente una variación con incidencia mayor al 1% y su existencia puede otorgar protección, no tener efectos o ser perjudicial (Torrades, S., 2002; Sabán Ruiz, J., 2012; Lorenzo Fernández, P.L., et al., 2015). El genoma de los seres humanos difiere muy poco entre sí, existiendo una similitud de un 99,9%. El 0,1% de diferencia en los genomas de la misma especie correspondería a la interindividualidad intra especie y es allí donde residen los polimorfismos genéticos (Lorenzo Fernández, P.L., et al., 2015).

Los polimorfismos genéticos pueden presentarse y clasificarse de diversas formas. Entre estos se encuentran los polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs, por sus siglas en inglés), de reorganización genética (translocación), empalme alternativo (o splicing alternativo) y polimorfismos de dosis génica en la que se incluyen los casos de delección (pérdida de 1 gen) y duplicación (1 gen extra)(Oliva Virgili, R. & Vidal Taboada, J.M., 2006). Esta revisión se centrará en los SNPs presentes en los citocromos (CYP), específicamente del CYP2D6 que pertenece a la familia del CYP450.

Los CYP450 son proteínas celulares responsables del metabolismo de los compuestos químicos exógenos. Se llaman así debido a que en su estructura presentan hierro proveniente de un grupo hemo que puede reducirse y formar complejos con monóxido de

carbono el cual absorbe a 450 nm. Pertenece a una de las más grandes superfamilias de enzimas de los organismos y su secuencia aminoacídica es extremadamente diversa. Las reacciones que catalizan son variadas, aunque en su mayoría son hidroxilaciones. Contribuyen a procesos vitales en el organismo tales como biosíntesis de hormonas, de componentes estructurales, además de contribuir a la carcinogénesis como también a la degradación de xenobióticos. De esto último destaca que los CYP450 catalizan reacciones que son importantes para el metabolismo de los medicamentos y que su polimorfismo pudiese influenciar de manera relevante la respuesta terapéutica (Werck-Reichhart, D. & Feyereisen, R., 2000).

En el ser humano existen a lo menos 57 CYPs descritos que presentan actividad que se agrupan en 18 familias. El primer número que prosigue al acrónimo CYP corresponde a la familia a la cual pertenece, luego de este se encuentran las subfamilias que pueden ser de cantidad variable para cada familia y se denotan con una letra, para luego ubicar otro número el cual le otorga la individualidad al gen. Es importante destacar que las primeras 3 familias son las que, en general, dan cuenta del metabolismo de las sustancias exógenas y que los CYP son los responsables del metabolismo de al menos el 80% las sustancias polares y dependientes de fase 1 (van der Weide, J. & Steijns, L.S.W., 1999; Sim S.C., et al., 2010; Sim, S.C. & Ingelman-Sundberg, M., 2010). Cuando existen polimorfismos para ciertos alelo de un CYP, estos se nombran de acuerdo al sistema oficial y unificado de designación de alelos, que consiste en escribir el nombre del gen y el alelo de forma separada por un asterisco seguido de números arábigos (Inclusion Criteria, 2017). La aparición de la nomenclatura de los alelos de los citocromos es relativamente reciente, ya que aún existen artículos contemporáneos que aún no han actualizado su nomenclatura. Parece necesario analizar a cuales de estos alelos indicados con asterisco -nomenclatura actual- corresponderían a los que antiguamente se señalaban con una letra, para así rescatar información que aparece desvinculada.

En su mayoría las enzimas metabolizadoras denominadas CYP se expresan en el hígado, sin embargo, pueden encontrarse también en una gran variedad de tejidos como por ejemplo intestino, pulmón, piel, riñón, entre otros (figura 4) (Preissner, S.C., et al., 2013; Fernández-Gallardo, M., 2014;). De los CYP descritos hasta la actualidad, son al menos 10 los que presentan mayor prevalencia en el cuerpo humano, siendo de estos el más polimórfico el CYP2D6 y el segundo a nivel de metabolismo de drogas, siendo el CYP3A4 el que más drogas metaboliza (Villagra, D., et al., 2011; Preissner, S.C., et al., 2013; Zanger, U.M. & Schwab, M., 2013; Prakash, C., et al., 2016; Sutrisna, E., 2016;). Existe una gran diversidad en la información sobre el porcentaje de metabolización de fármacos que presentan los CYP, con respecto a CYP2D6 se ha informado un rango que oscila entre el 16% (Preissner, S.C., et al., 2013), 20% (Zanger, U.M. & Schwab, M., 2013),

and 30% (Ingelman-Sundberg, M., 2005). A pesar de lo anterior, existe concordancia en que CYP2D6 es una enzima importante en el metabolismo de los fármacos y se considera que es el CYP con mayor prevalencia de polimorfismo. Esto enfatiza la importancia de su estudio para determinar si presenta o no una relación con la EP o su terapéutica.

**Figura 4:** Mapa de la expresión de distintos CYP en el cuerpo humano. En verde, los CYPs que se expresan en al menos 3 veces por bajo la media, en rojo aquellos que se presentan con un valor de 3 veces por sobre la media, mientras que aquellos con una expresión promedio no fueron incluidos en la figura (adaptada de Preissner, S.C., et al., 2013).

CYP2D6 se encuentra relacionado con una vía de biosíntesis de dopamina. Su estudio pudiese determinar si la suplementación de una dieta alta en tiramina (presente en el queso y vino) resultaría útil en aquellas personas que padecen de la EP, aunque antes debiese determinarse la presencia o ausencia de polimorfismos de este CYP. CYP2D6, también conocido como debrisoquina-4-hidroxilasa, es una de las enzimas más importantes del metabolismo de fármacos que actúan tanto a nivel del sistema nervioso central (SNC) como del sistema circulatorio, especialmente de los que incluyen en su estructura a la debrisoquina. Es un miembro altamente polimórfico de la familia CYP, existiendo más de 100 variantes polimórficas hasta la fecha. Se expresa principalmente en el hígado, es responsable del metabolismo de aproximadamente el 25% de los fármacos y se ha demostrado, a través de distintos estudios de genotipificación masiva, que su variable actividad enzimática se presenta no solo según la raza, sino que también en los distintos grupos étnicos de una misma raza. Estas variantes polimórficas pueden ser el resultado de mutaciones puntuales, duplicaciones, inserciones o eliminaciones de nucleótidos, incluso podría deberse a la eliminación del gen completo y dependiendo de estas variantes las personas son clasificadas como metabolizadores lentos o pobres (por ejemplo, CYP2D6\*4), extensivos (por ejemplo CYP2D6\*1), rápidos-ultrarápidos (por ejemplo CYP2D6\*2N). En el caso de la población caucásica, el 26% de la población presenta alelos no funcionales, siendo el alelo \*4 el más representativo (20%) (Spalvieri, M.P. & Rotenberg, R.G., 2004; Casas, P.M., et al., 2007; Roblejo-Balbuena, H., 2011).

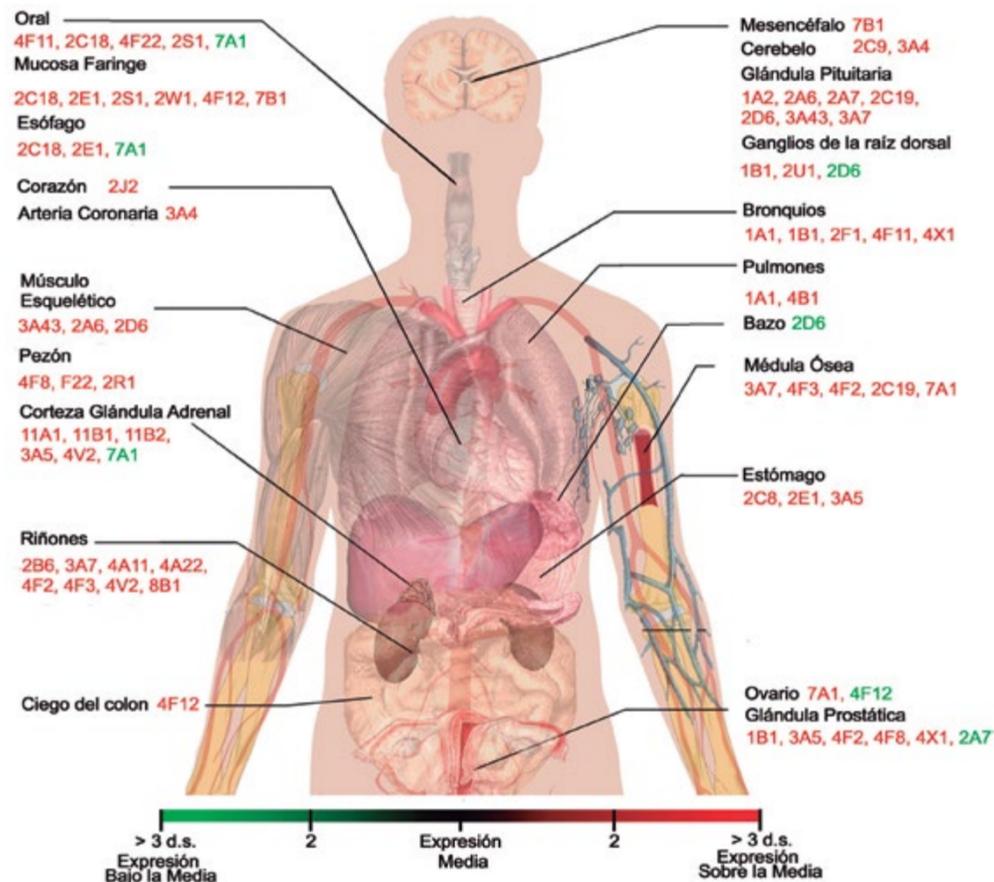
En 1985 se realiza el primer estudio que relaciona la EP con el CYP2D6. En aquel estudio se menciona que la EP sería el resultado de la interacción ambiente-genes del individuo, lo que explicaría una susceptibilidad del individuo para presentar dicha patología. Este artículo informa una relación modesta entre aparición de la EP y una disminución en el metabolismo por CYP2D6, sin embargo, no concluyen una relación causal (Barbeau, P., et al., 1985). Luego, entre los años 1992 y 2000 comienzan a estudiarse los distintos alelos que presenta esta enzima metabolizadora comenzando a nombrarlas con la no-

**Por otra parte, la Guía Clínica Chilena de EP (MINSAL,2010), indica que la edad no instituye el factor primordial ni precipitante de la EP sino que se debería a otros factores, pero aclara que sería el responsable de que exista una disminución en la cantidad de dopamina en los transportadores de este neurotransmisor entre neuronas dopaminérgicas, lo cual concuerda con lo mencionado por Hindle, J.V.**

Tabla 1.

FACTORES DE RIESGO	FACTORES PREVENTIVOS
<b>Modificables: Ambientales</b>	
Exposición a pesticidas	Tabaco
Vivir en zona rural	Café-cafeína
Beber agua de pozo	Uso de AINES
Ser agricultor	Bloqueadores canales de calcio
Lesión craneal previa	Consumo de alcohol
Uso de beta bloqueadores	Té verde-té negro
Consumo productos lácteos	Ácido úrico (urato)
Uso de metanfetaminas	Actividad física en la edad joven y adulta
Hormonas estrogénicas en postmenopáusicas	Uso de estatinas
	Dieta mediterránea
<b>No modificables: generales</b>	
Edad (mayor riesgo sobre los 55 años)	
Sexo (mujer<hombre)	
Etnia (hispano>blancos> asiáticos> raza negra)	
<b>Mutaciones genéticas:</b>	
Genes Parkin (AR), SNCA(AD), LRRK2(AD) → <b>influyen en la formación de los cuerpos de Lewy.</b>	
Genes Parkin (AR), PINK1(AR) → <b>mitocondrias disfuncionales y eliminación por autofagia.</b>	
Gen DJ-1 (AR) → <b>disminuye la protección frente al estrés oxidativo neuronal.</b>	
Citocromo 1A2 → <b>disminuye el efecto protector que otorga el café.</b>	
Citocromo 2D6 → <b>se afecta la metabolización de neurotoxinas.</b>	

Figura 4.



**CYP2D6 se encuentra relacionado con una vía de biosíntesis de dopamina. Su estudio pudiese determinar si la suplementación de una dieta alta en tiramina (presente en el queso y vino) resultaría útil en aquellas personas que padecen de la EP, aunque antes debiese determinarse la presencia o ausencia de polimorfismos de este CYP.**

menclatura actualizada (como se explicó en la sección correspondiente) produciéndose una lenta migración desde el uso de la nomenclatura antigua a la contemporánea en el curso de casi un década (Armstrong, M. et al., 1992; Lucotte, G., et al., 1996; Sachse, C., et al., 1997; Hsiao-Sui, L., et al., 1998; Stefanović, M., et al., 2000). No hubo consenso entre las investigaciones en que CYP2D6 y la EP estuvieran relacionados. Los primeros artículos en rechazar la relación fueron los de Bordet y colaboradores (1994;1996) y luego Golab-Janowska, M., y colaboradores y Halling, J. y colaboradores (2007 y 2008). Esto se explica porque en los primeros estudios no se tenía suficiente conocimiento sobre los distintos alelos polimórficos que pueden conformar al CYP2D6. Los documentos que surgen posterior al 2000 y que rechazan dicha relación, no analizaron específicamente el CYP2D6\*4, sino que fueron estudios que no evaluaron los polimorfismos genéticos de la enzima (Golab-Janowska, M., et al., 2007; Halling, J., et al. 2008). En 2001, luego que se conocieran los alelos polimórficos con la nomenclatura actual y su efecto en el organismo, Woo y colaboradores (2001), informan que el polimorfismo CYP2D6\*4 no confiere susceptibilidad frente a la EP en población coreana. Es importante señalar que en este mismo artículo se señala que la frecuencia de este polimorfismo en Corea del Sur es del 1,5%, en comparación con el 20,7% con que se presenta en población caucásica. La falta de correlación entre EP y este polimorfismo se puede atribuir a la baja prevalencia de este polimorfismo en esta población. Ade-

más, esto podría sugerir (ver tabla 1) que los asiáticos presentan cierto grado de protección asociada a su raza (Woo, S., et al., 2001). En los últimos 10 años, han surgido reportes de la literatura que proponen una relación entre CYP2D6\*4 y riesgo de EP. Singh, M. y colaboradores (2010) comparan la presencia del polimorfismo de CYP2D6\*4 en personas con EP y en controles y determinan un riesgo relativo (odds ratio) de 2,27 con un intervalo de confianza del 95% lo cual les permite concluir, a través de un análisis chi cuadrado considerando el principio de Hardy-Weinberg, que la presencia de CYP2D6\*4 es un factor que aumenta el riesgo de manifestar la EP (Singh, M., et al., 2010). Lu y colaboradores (2013) realizaron un meta-análisis que recolectó datos de las bases de datos PubMed, EMBASE y la Infraestructura Nacional de Conocimiento de China (CNKI) hasta el 1 de septiembre de 2013 y de acuerdo al análisis estadístico concluyeron que la presencia de dicho polimorfismo en la población aumenta el riesgo de manifestar la EP, especialmente en los caucásicos. No obstante lo anterior, los autores indican que a esa fecha se requerían más estudios sobre esta relación para poder confirmar dicha afirmación. Estos mismos autores publican en 2014 otro artículo en que concluyen que definitivamente la presencia de esta variante genética aumenta el riesgo de EP en los caucásicos, agregando que esto es especialmente válido en los sujetos blancos británicos (Lu, Y. et al., 2013, 2014). Anwarullah y colaboradores (2017), agregan evidencia adicional de que la presencia de este polimorfismo aumentaría el

riesgo de desarrollar la EP, especialmente en la población expuesta a las toxinas ambientales (Anwarullah, A.M., et al., 2017). (Figura 5). Es así como los estudios en población caucásica con alta prevalencia de este alelo demostraron que se trata de un factor de riesgo asociado a los estímulos ambientales para el desarrollo de EP y por lo tanto se puede proponer como un marcador de alerta para poder efectuar un diagnóstico y tratamiento precoz.

**Figura 5:** Línea de tiempo en relación con la EP y el CYP2D6. Se expone de manera gráfica artículos icónicos que estudian la relación entre la EP y el CYP2D6 con sus respectivos años de publicación (Barbeau, P. et al., 1985; Armstrong, M. et al., 1992; Bordet, R., et al., 1994; Lucotte, G., et al.1996; Bordet, R., et al. 1996; Sachse, C., et al., 1997; Hsiao-Sui, L., et al., 1998; Stefanović, M., et al.,2000; Woo, S., et al., 2001; Golab-Janowska, M., et al., 2007; Halling, J., et al., 2008; Singh, M., et al., 2010; Lu, Y., et al., 2013, 2014; Anwarullah, A.M., et al., 2017).

#### CYP2D6 Y FARMACOTERAPÉUTICA DE LA EP

Existe una fuerte tendencia en la literatura a correlacionar CYP2D6 con la EP, por lo que es de esperar que haya un número importante de enfermos que porten el CYP2D6\*4, lo que hace surgir la interrogante de que la farmacoterapia se vea afectada. Para resolver este tema es necesario analizar la farmacoterapia de la EP en Chile, Europa (EMA) y Estados Unidos (FDA) (tabla 2) para elucidar si efectivamente estos fármacos utilizan el CYP2D6 en su metabolismo. Todos los tratamientos incluyen a agonistas dopaminérgicos, inhibidores de la COMT y a fármacos combinados para obtener un efec-

to de acción mixto sobre ambos neurotransmisores. La utilización de agonistas dopaminérgicos, tal como se presenta en la Tabla 2 coincide en que el tratamiento de base para la EP consiste en la administración de levodopa-carbidopa. Levodopa es un fármaco precursor de dopamina que puede metabolizarse a nivel periférico, y para permitir que arribe a destino a nivel de SNC es que se co-administra con carbidopa, la cual inhibe la AADC periférica. En la terapéutica de la EP se consideran tratamientos directos sobre la enfermedad neurodegenerativa como lo son la deficiencia de dopamina a nivel cerebral; y tratamientos sintomatológicos que buscan aliviar al individuo con EP, como lo son el control de insomnio, estreñimiento, entre otros.

La enfermedad se ha caracterizado por sus síntomas motores que tienen una mejor correlación con el daño dopaminérgico, especialmente el entecimiento y la rigidez. Sin embargo, la progresión y compromiso de otros sistemas más allá del dopaminérgico y la existencia de síntomas no motores hace que se usen una amplia variedad de fármacos con distintos objetivos sintomáticos. Ninguno de estos fármacos se metaboliza por el CYP2D6 (Tabla 3).

#### Conclusión

La fisiopatología de la EP no se encuentra totalmente elucidada, pero su inicio se localiza en neuronas NA en LC y posteriormente se desplaza hacia neuronas DA en la SNpc. El polimorfismo de CYP2D6 es un factor predisponente de padecer EP en población caucásica, sin embargo, la farmacoterapia de esta enfermedad neurodegenerativa no se ve afectada por este polimorfismo genético.

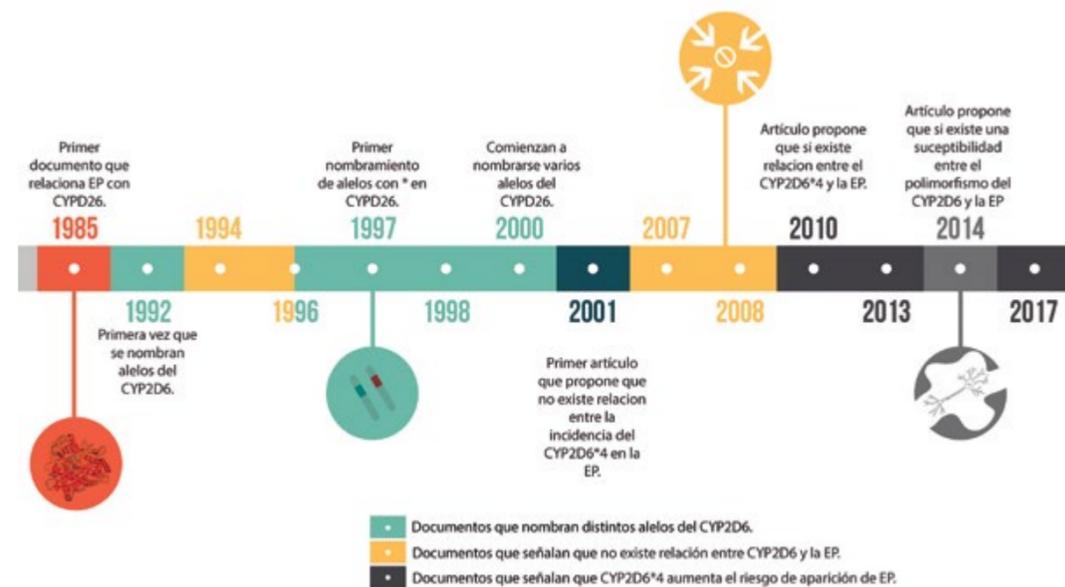


Figura 5

**Tabla 2.** Comparación de la farmacoterapia utilizada en la EP en Chile, EEUU y Europa  
Fuente: elaboración propia según MINSAL, FDA y EMA.

CHILE	FDA	EMA
<b>DOPAMINÉRGICOS</b>		
Levodopa-Carbidopa	Carbidopa-Levodopa	Levodopa / carbidopa
Levodopa-Benzerasida	Apomorphine (agonista D1-2)	
Pramipexole (agonista D2-3)	Ropinirole (agonista D2-3)	Pramipexole (agonista D2-3)
Rotigotine (agonista D3-2-1)	Pramipexole (agonista D2-3)	Rotigotine (agonista D3-2-1)
Ropinirole (agonista D2-3)		
<b>INHIBIDOR COMT</b>		
	Entacapone	Entacapone
		Opicapone
<b>INHIBIDOR MAO</b>		
Rasagiline	Selegilina	Rasagiline
<b>MECANISMO MIXTO</b>		
Entacapone-carbidopa-levodopa (dopamina y COMT)	Entacapone-carbidopa-levodopa (dopamina y COMT)	Entacapone-carbidopa-levodopa (dopamina y COMT)
	Safinamida (inhibe MAO B e inhibe liberación glutamato)	Safinamide (inhibe MAO B e inhibe liberación glutamato)

**Tabla 3.** Metabolismo enzimático de los distintos fármacos utilizados en la terapia de la EP.

FARMACO	METABOLISMO PRINCIPAL
Levodopa	Enzima dopadecarboxilasa (DDC)
Benzerasida	Catechol O-methyltransferase
Carbidopa	No descrito
Pramipexole	Metabolismo insignificante por el citocromo P450. Inhibe a CYP2D6 a concentraciones muy superiores a las observadas en la clínica.
Cabergolina	CYP3A4
Entacapone	Vía principal: UGT1A9 y UGT1A1 Estudio in vitro: CYP2C9. Escasa o nula inhibición de otros tipos de Isoenzimas del P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A y CYP2C19)
Apomorphine	Aún no establecido. Se propone una N-desmetilación, sulfatación, glucuronidación, COMT y oxidación no enzimática
Ropinirole	CYP1A2
Safinamida	Amidasas no caracterizadas. CYP3A4
Rotigotine	CYP2C19 y CYP2C9
Opicapone	Sulfatación. Otras vías metabólicas incluyen la glucuronidación, la metilación y la reducción.
Rasagilina	CYP1A2

Fuente: elaboración propia a partir de Drugbank, IQB, EMA, EC, AEMPS, Agúndez, J.A.G., et al.2013 y Cawello, W., et al., 2014).

## Referencias

Agúndez, J. A. G., García-Martín, E., Alonso-Navarro, H., & Jiménez-Jiménez, F. J. (2013). Anti-Parkinson's disease drugs and pharmacogenetic considerations. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 9(7), 859–874. <https://doi.org/10.1517/17425255.2013.789018>.

Antony, P. M. A., Diederich, N. J., Krüger, R., & Balling, R. (2013). The hallmarks of Parkinson's disease. *FEBS Journal*, 280(23), 5981–5993. <https://doi.org/10.1111/febs.12335>.

Anwarullah, A.M., Badshah, M., Abbasi, R., Sultan, A., Khan, K., Ahmad, M. & von Engelhardt, J. (2017). Further evidence for the association of CYP2D6\*4 gene polymorphism with Parkinson's disease: A case control study. *Genes and Environment*, 39(1), 2–7. <https://doi.org/10.1186/s41021-017-0078-8>.

Ariza-Serrano, L. M., Guerrero-Vega, J., Ortiz, P., & Moreno-Lopez, C. L. (2016). Characterization of patients with Parkinson's disease in a reference center of Bogotá, Colombia Trabajo original. *Acta Neurol Colomb*, 32(3), 203–208. Retrieved from <http://www.scielo.org.co/pdf/anco/v32n3/v32n3a04.pdf>

Armstrong, M., Daly, A. K., Cholerton, S., Idle, J. R., & Bateman, D. N. (1992). Mutant debrisoquine hydroxylation genes in Parkinson's disease. *The Lancet*, 339, 1017–1018. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)90537-D](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)90537-D)

Ascherio, A. & Schwarzschild, M. A. (2016). The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *The Lancet Neurology*, 15(12), 1257–1272. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30230-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30230-7).

Barbeau, P., Roy, M., Paris, S., Cloutier, T., Plasse, L., & Poirier, J. (1985). Ecogenetics of Parkinson's Disease: 4-hydroxylation of debrisoquine. *The Lancet*, 326, 1213–1216. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(85\)90743-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(85)90743-3)

Bordet, R., Broly, F., Destee, A., & Libersa, C. (1994). Genetic polymorphism of cytochrome P450 2D6 in idiopathic Parkinson disease and diffuse Lewy body disease. *Clinical Neuropharmacology*, 17, 484–488.

Bordet, R., Broly, F., Destée, A., Libersa, C., & Lafitte, J. (1996). Lack of relation between genetic polymorphism of cytochrome P-450IID6 and sporadic idiopathic Parkinson's disease. *Clinical Neuropharmacology*, 19, 213–221.

Broadley, K. J. (2010). The vascular effects of trace amines and amphetamines. *Pharmacology & Therapeutics*, 125(3), 363–375. <https://doi.org/10.1016/J.PHARMTHE-RA.2009.11.005>.

Campdelacreu, J. (2014). Parkinson disease and Alzheimer disease: environmental risk factors *Neurología*, 29(9), 541–549. doi: 10.1016/j.nrl.2012.04.001.

Casas, P. M., Zavaleta, A. I., Izaguirre, V., & Lopéz, M. (2007). Bases moleculares de los principales polimorfismos del gen CYP2D6. *Diferencias étnicas y consecuencias farmacológicas*. *Ciencia e Investigación*, 10:(2),89-101.

Cawello, W., Kim, S. R., Braun, M., Elshoff, J. P., Ikeda, J., & Funaki, T. (2014). Pharmacokinetics, safety and tolerability of rotigotine transdermal patch in healthy Japanese and Caucasian subjects. *Clinical Drug Investigation*, 34(2), 95–105. <https://doi.org/10.1007/s40261-013-0150-5>.

Chaná C, P., Jiménez C, M., Díaz T, V., & Juri, C. (2013). Mortalidad por enfermedad de Parkinson en Chile. *Revista Médica de Chile*, 141(3), 327–331. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872013000300007>.

Chiófalo, N., Kirschbaum Kasten, A.I., Schoenberg B., Olivares O., Valenzuela M.,B., Soto, E. & Alvarez Urquidí, G. (1992). Estudio epidemiológico de las enfermedades neurológicas en Santiago Metropolitano, Chile. *Rev Chil Neuro-psiquiatr*, 30 (4), 335-40.

Delamarre, A., & Meissner, W. G. (2017). Épidémiologie, facteurs de risque environnementaux et génétiques de la maladie de Parkinson. *Presse Medicale*, 46(2), 175–181. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2017.01.001>

Duval, C., Daneault, J. F., Hutchison, W. D., & Sadikot, A. F. (2016). A brain network model explaining tremor in Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease*, 85, 49–59. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2015.10.009>

Fernández-Gallardo, M. (2014). Control de los medicamentos contraindicados en ficha técnica. Nueva herramienta en el módulo de prescripción de Turriano. *Boletín Farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha*, 15 (5):1-8.

García, S., Sauri, S., Meza, E., & Lucino, J. (2008). Perspectiva histórica y aspectos epidemiológicos de la enfermedad de Parkinson. *Med Int Mex*, 24(1), 28–37.

Gołab-Janowska, M., Honczarenko, K., & Gawrońska-Szklarz, B Potemkowski, A. (2007). CYP2D6 gene polymorphism as a probable risk factor for Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*, 41, 113–121.

Halling, J., Petersen, M. , Grandjean, P., Weihe, P., & Broesen, K. (2008). Genetic predisposition to Parkinson's disease: CYP2D6 and HFE in the Faroe Islands. *Pharmacogenet Genomics*, 18, 209–212. <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e3282f5106e>.

Heller, J., Mirzazade, S., Romanzetti, S., Habel, U., Derntl, B., Freitag, N. M., Schulz, J.B., Dogan I. & Reetz, K. (2018). Impact of gender and genetics on emotion processing in Parkinson's disease - A multimodal study. *NeuroImage: Clinical*, 18, 305–314. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.01.034>.

- Hindle, J. V. (2010). Ageing, neurodegeneration and Parkinson's disease. *Age and Ageing*, 39(2), 156–161. <https://doi.org/10.1093/ageing/afp223>.
- Hsiao-Sui, L., Chia-Hsiang, C., Hogan, E. L., Ko-Pei, K., Vinchi, W., & Sui-Hing, Y. (1998). Genetic polymorphism and Parkinson's disease in Taiwan: study of debrisoquine 4-hydroxylase (CYP2D6). *Journal of the Neurological Sciences*, 158, 38–42. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0022-510X\(98\)00094-X](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0022-510X(98)00094-X)
- Inclusion Criteria. (2017). Revisado en 16 de julio de 2018 desde <http://www.cypalleles.ki.se/criteria.htm>.
- Ingelman-Sundberg, M. (2005). Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. *Pharmacogenomics J.*, 5(1):6-13. DOI: 10.1038/sj.tpj.6500285.
- Juri, C.C. & Wanner, E.V. (2016). Neuroimágenes en Enfermedad de Parkinson: Rol de la Resonancia Magnética, El Spect Y El Pet. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 27(3), 380–391. <https://doi.org/10.1016/j.rm-clc.2016.06.011>.
- Kalia, L. V., & Lang, A. E. (2015). Parkinson's disease. *The Lancet*, 386(9996), 896–912. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61393-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61393-3).
- Kozina, E. A., Kim, A. R., Kurina, A. Y., & Ugrumov, M. V. (2017). Cooperative synthesis of dopamine by non-dopaminergic neurons as a compensatory mechanism in the striatum of mice with MPTP-induced Parkinsonism. *Neurobiology of Disease*, 98, 108–121. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2016.12.005>.
- Lill, C. M. (2016). Genetics of Parkinson's disease. *Molecular and Cellular Probes*, 30(6), 386–396. <https://doi.org/10.1016/j.mcp.2016.11.001>.
- Lindemann, L., & Hoener, M. C. (2005). A renaissance in trace amines inspired by a novel GPCR family. *Trends in Pharmacological Sciences*, 26(5), 274–81. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2005.03.007>.
- Lorenzo Fernandez, P., L., Moreno González, A., Lizasoain Hernández, I. Leza Cerro, J.C., Moro Sánchez, M.A., Portolés Pérez, A. Velásquez. *Farmacología Básica y Clínica*. Editorial Médica Panamericana, 19<sup>o</sup> ed., 2018.
- Lu, Y., Mo, C., Zeng, Z., Chen, S., Xie, Y., Peng, Q., He, Y., Deng, Y., Wang, J., Xie, L., Zeng, J., Li, S., Qin, X. (2013). CYP2D6\*4 allele polymorphism increases the risk of Parkinson's disease: Evidence from meta-analysis. *PLoS ONE*, 8(12), 2–10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084413>.
- Lu, Y., Peng, Q., Zeng, Z., Wang, J., Deng, Y., Xie, L., Mo, C., Zeng, J., Qin, X., Li, S. (2014). CYP2D6 phenotypes and Parkinson's disease risk: A meta-analysis. *Journal of the Neurological Sciences*, 336(1–2), 161–168. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2013.10.030>.
- Lucotte, G., Turpin, J., Gérard, N., Panserat, S., & Krishnamoorthy, R. (1996). Mutation frequencies of the cytochrome CYP2D6 gene in Parkinson disease patients and in families. *American Journal of Medical Genetics*, 67, 361–365. [https://doi.org/DOI:10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19960726\)67:4<361::AID-AJMG8>3.0.CO;2-P](https://doi.org/DOI:10.1002/(SICI)1096-8628(19960726)67:4<361::AID-AJMG8>3.0.CO;2-P).
- Martínez-Fernández, R., Gasca-Salas C., C., Sánchez-Ferro, Á., & Ángel Obeso, J. (2016). Actualización en la Enfermedad de Parkinson. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 27(3), 363–379. <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2016.06.010>.
- McCann, H., Cartwright, H. & Halliday, G.M. (2016). Neuropathology of a-Synuclein Propagation and Braak Hypothesis. *Movements Disorders*, 31(2), 152–160. DOI: 10.1002/mds.26421.
- McMillan, D. M., & Tyndale, R. F. (2018). CYP-mediated drug metabolism in the brain impacts drug response. *Pharmacology and Therapeutics*, 184, 189–200. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.10.008>.
- Micheli, F. E. *Enfermedad de Parkinson y trastornos relacionados*. Ed. Médica Panamericana. Argentina, segunda edición, 2006.
- Ministerio de Salud de Chile. Guía Clínica 2010 para Enfermedad de Parkinson. Disponible en: <http://www.minsal.cl/portal/url/item/955578f79a0cef2ae04001011f01678a.pdf>. Revisado el 16 de julio de 2018.
- Niwa, T., Shizuku, M., & Yamano, K. (2017). Effect of genetic polymorphism on the inhibition of dopamine formation from p-tyramine catalyzed by brain cytochrome P450 2D6. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 620, 23–27. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2017.03.009>.
- Ohtsuka, C., Sasaki, M., Konno, K., Koide, M., Kato, K., Takahashi, J., Takahashi S, Kudo K, Yamashita F & Terayama, Y. (2013). Changes in substantia nigra and locus coeruleus in patients with early-stage Parkinson's disease using neuromelanin-sensitive MR imaging. *Neuroscience Letters*, 541, 93–98. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2013.02.012>.
- Oliva Virgili, R. & Vidal Taboada, J.M. *Genoma humano. Nuevos avances en investigación, diagnóstico y tratamiento*. Publicacions i Edicions de la Universitat de Barcelona, 2006.
- Organización Mundial de la Salud (OMS) | Parkinson y yo. Recuperado en Abril 28, 2018, desde <http://terapiaparkinson.com/testimonial-view/organizacion-mundial-de-la-salud-oms/>.
- Passarge, E. *Genética texto y atlas*. Editorial Médica Panamericana. 3<sup>a</sup> ed. 2009.
- Prakash, C., Zuniga, B., Seog Song, C., Jiang, S., Cropper, J., Park, S., & Chatterjee, B. (2016). Nuclear Receptors in Drug Metabolism, Drug Response and Drug Interactions. *Nucl Receptor Res.* 2:101178-101213. <https://doi.org/doi:10.11131/2015/101178>.
- Preissner, S. C., Hoffmann, M. F., Preissner, R., Dunkel, M., Gewiess, A., & Preissner, S. (2013). Polymorphic cytochrome P450 enzymes (CYPs) and their role in personalized therapy. *PLoS ONE*, 8(12), 1–12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082562>.
- PubChem Compound Database; CID=681, 2018. Visitado el 28 de abril de 2018.
- Oliva Virgili, R. & Vidal Taboada J. M. *Genoma humano: nuevos avances en investigación, diagnóstico y tratamiento*. Editorial Publicacions i Edicions de la Universitat de Barcelona. 2006.
- Rai, P.V. *Tratamiento de la enfermedad de Parkinson: Paso a Paso*. Jharze Publishing Medical Sciences. México, primera edición, 2013.
- Roblejo-Balbuena, H. (2011). Papel del citocromo CYP2D6 en la era de la farmacogenética. *Rev cuba genet comunit*, 5(1).
- Sabán Ruiz, J. *Importancia de la genética en la enfermedad cardiovascular*. Ed. Díaz de Santos. 2012.
- Sachse, C., Brockmoller, J., Bauer, S., & Roots, I. (1997). Cytochrome P450 2D6 Variants in a Caucasian Population: Allele Frequencies and Phenotypic Consequences. *American Journal of Medical Genetics*, 60, 284–295.
- Sim, S. C., & Ingelman-Sundberg, M. (2010). The Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature website: a peer-reviewed database of CYP variants and their associated effects. *Human Genomics*, 4(4), 278–281. <https://doi.org/10.1186/1479-7364-4-4-278>.
- Sim, S. C., Miller, W. L., Zhong, X., Arlt, W., Ogata, T., Ding, X., Wolf, C.R., Flick, C.E., Pandey, A.V., Henderson, C.J., Porter, T.D., Daly, A.K., Nebert, D.W., Ingelman-Sundberg M. (2010). Nomenclature for alleles of the cytochrome P450 oxidoreductase gene. *Pharmacogenet Genomics*, 19(7), 565–566. <https://doi.org/10.1097/FPC.obo13e-32832af5b7>. Nomenclature.
- Singh, M., Khanna, V. K., Shukla, R., & Parmar, D. (2010). Association of polymorphism in cytochrome P450 2D6 and N-acetyltransferase-2 with Parkinson's disease. *Disease Markers*, 28(2), 87–93. <https://doi.org/10.3233/DMA-2010-0688>
- Spalvieri, M. P., & Rotenberg, R. G. (2004). Aplicaciones del polimorfismo de un nucleótido y micromatrices de ADN. *Medicina*, 64(6), 533–542.
- Stefanović, M., Topić, E., Ivanisević, A., Relja, M., & Korsić, M. (2000). Genotyping of CYP2D6 in Parkinson's disease. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 38, 929–934. <https://doi.org/https://doi.org/10.1515/CCLM.2000.136>
- Sutrisna, E. (2016). The Impact of CYP1A2 and CYP2E1 Genes Polymorphism on Theophylline Response. *J Clin Diagn Res.*, 10(11), 10–12. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/21067.8914>.
- Tenorio Jiménez, C., Sánchez Sánchez, V., De Damas Medina, M., Arraiza Irigoyen, C., José, M., & Ramírez, M. (2017). Nutrición en la enfermedad de Parkinson. *Nutr Clin Med*, XI (2), 96–113. <https://doi.org/10.7400/NCM.2017.11.2.5052>.
- Torrades, S. (2002). Diversidad del genoma humano: polimorfismos. *Offarm*, 21(5), 122–126.
- Van der Weide, J. & Steijns, L. S. W. (1999). Cytochrome P450 enzyme system: genetic polymorphisms and impact on clinical pharmacology. *Ann Clin Biochem.*, 36 ( Pt 6), 722–729.
- Vermeiren, Y., & De Deyn, P. P. (2017). Targeting the norepinephrine system in Parkinson's disease and related disorders: The locus coeruleus story. *Neurochemistry International*, 102, 22–32. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2016.11.009>
- Villagra, D., Goethe, J., Schwartz, H. I., Szarek, B., Kocherla, M., Gorowski, K., Windemuth, A., Ruano, G. (2011). Novel drug metabolism indices for pharmacogenetic functional status based on combinatorial genotyping of CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6 genes. *Biomark Med.*, 5(4), 427–438. doi: 10.2217/bmm.11.32.
- Wang, X., Li, J., Dong, G., & Yue, J. (2014). The endogenous substrates of brain CYP2D. *European Journal of Pharmacology*, 724, 211–218. <https://doi.org/10.1016/J.EJPHAR.2013.12.025>.
- Werck-Reichhart, D., & Feyereisen, R. (2000). Cytochromes P450: a success story. *Genome Biology*, 1(6), reviews3003.1–3003.9. <https://doi.org/10.1186/gb-2000-1-6-reviews3003>.
- Woo, S., Kim, J., Seo, H., Park, C., Han, S., Kim, S., Kim, K.W., Jhoo, J.H., Woo, J.I. (2001). CYP2D6\*4 polymorphism is not associated with Parkinson's disease and has no protective role against Alzheimer's disease in the Korean population. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 55, 373–377. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1819.2001.00877.x>
- Zanger, U. M., & Schwab, M. (2013). Pharmacology & Therapeutics Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacology and Therapeutics*, 138(1), 103–141. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.12.007>.
- Ziegler, D. A., & Corkin, S. (2013). New MRI Biomarkers Advance the Characterization of Parkinson Disease. *European Neurological Review*, 8(2), 85–89. <https://doi.org/10.1097/MPG.obo13e3181a15ae8>. Screening.

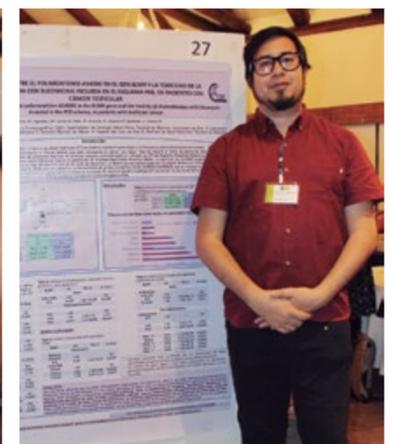
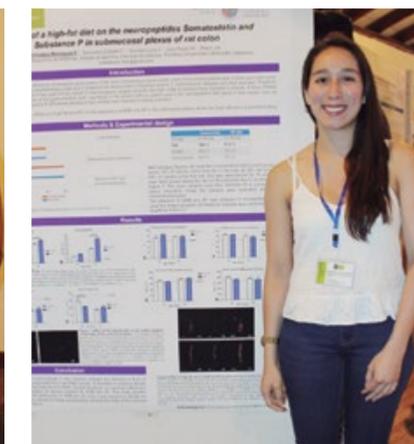
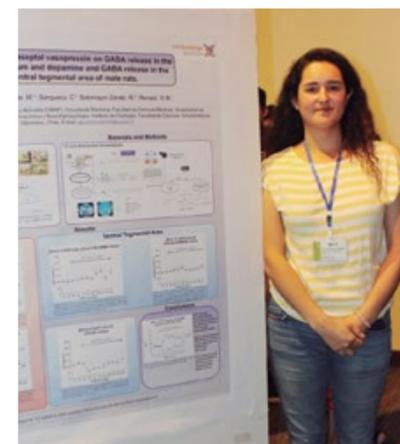
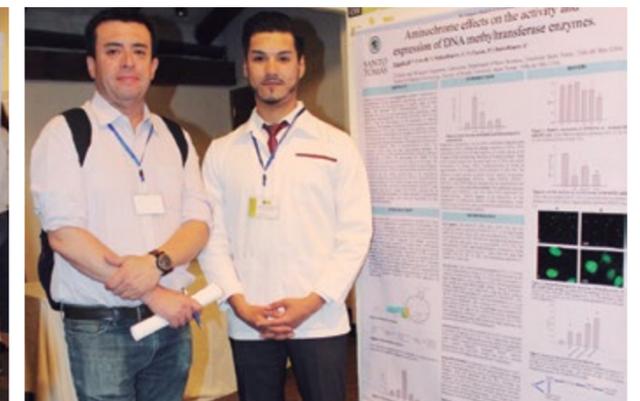
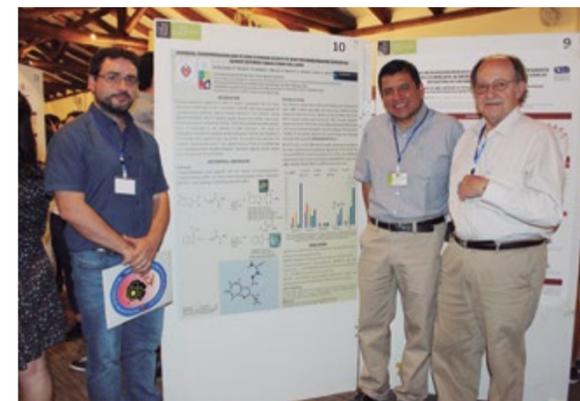
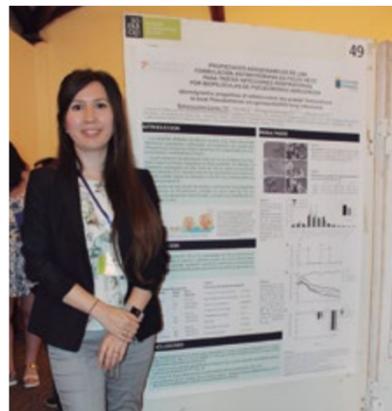
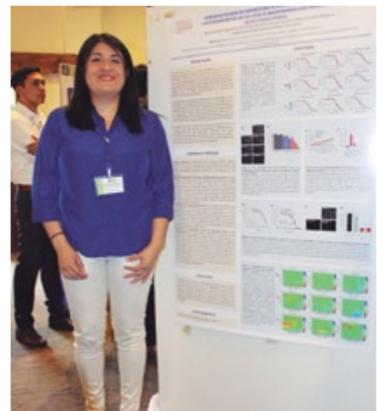
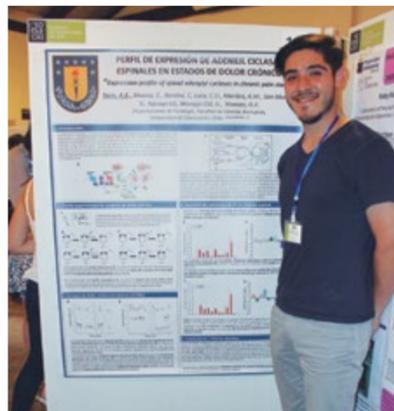
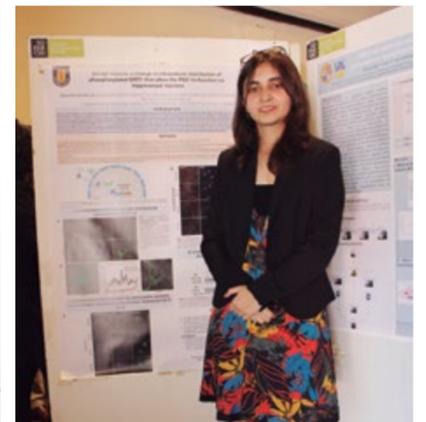
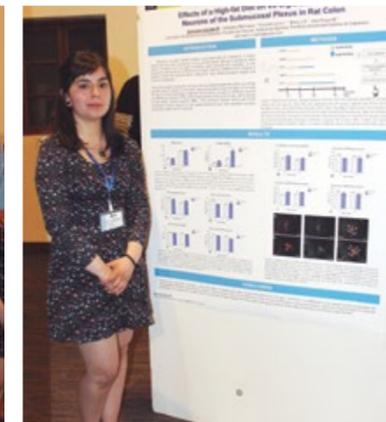
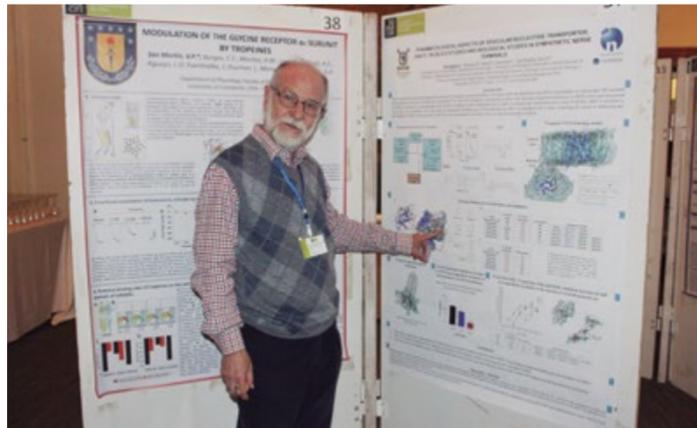
## XL Congreso de la Sociedad de Farmacología de Chile, Hotel Santa Cruz Plaza, Santa Cruz (Región de O'Higgins)



La ciudad elegida fue Santa Cruz, como un mensaje para incentivar tanto la descentralización en el desarrollo de la ciencia, como un ejemplo para promover el contacto con la comunidad. Esta ciudad vitivinícola por excelencia fue sede del cónclave internacional que reunió a expertos de diversas latitudes de Chile y el mundo, todos participantes del Congreso con el que la Sociedad de Farmacología de Chile (Sofarchi) celebró su aniversario número 40.



El XL Congreso contó con la participación de destacados investigadores nacionales, además de prestigiosos expositores provenientes de las Universidades de Cambridge, Bonn, Drexel y de la connotada Clínica Mayo, quienes llegaron hasta la región de O'Higgins para fortalecer los diálogos científicos entre los asistentes a la actividad.



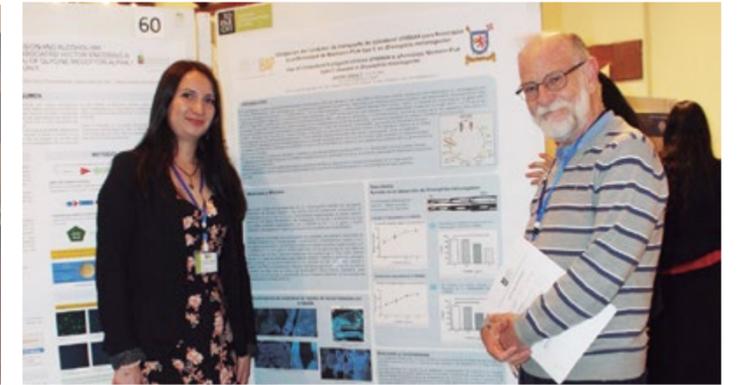


La conmemoración de los 40 años de su creación motivó a la organización a recordar aquellos principales hitos de su proceso de formación. También, con una mirada de futuro, las exposiciones se enfocaron en temáticas de gran relevancia en el debate público y académico, abordando desde la ciencia farmacológica básica hasta la clínica y la seguridad, enfatizando en las nuevas tendencias de fármacos biológicos y farmacogenómica.



Otra de las actividades que se realizaron en el marco de este XL Congreso, fue la visita de científicos a distintos establecimientos educacionales de Santa Cruz y Rancagua, que beneficiaron a más de 300 estudiantes.

A través de ello, se contribuyó a promover la disciplina farmacológica, a generar instancias de encuentros científicos y, principalmente, incentivar a las nuevas generaciones en el estudio de la ciencia.



# EMICIZUMAB (Hemlibra®): una nueva terapia profiláctica de tratamiento para la hemofilia A

Hans Kohler 1 y Liselotte Becker R2.  
1Medical Science Liaison South Cone Hematology. 2Medical Leader Hemophilia-Roche

La hemofilia A es un trastorno hemorrágico congénito vinculado al cromosoma X, provocado por la deficiencia del factor VIII de coagulación (FVIII) que tiene una incidencia de 1 en 5.000 recién nacidos de sexo masculino (Mannucci and Tuddenham 2001). La actividad de factor VIII indica la severidad de la patología, donde una actividad menor al 1% corresponde a una hemofilia A severa. Esta calificación de la enfermedad tiene un impacto clínico, lo que a su vez se evidencia con los eventos de sangrados que sufren los pacientes (Figura 1)(Srivastava, Brewer et al. 2013).

plazo afectando las articulaciones y disminuyendo la función articular (Srivastava, Brewer et al. 2013). A partir de la observación de pacientes con hemofilia moderada, los cuales rara vez sufren eventos hemorrágicos espontáneos y que presentan una mejor preservación de sus articulaciones, se propuso la terapia de reemplazo con administración intravenosa en profilaxis como el tratamiento ideal para los pacientes con hemofilia (Jiménez-Yuste, Auerswald et al. 2014, Rocino, Franchini et al. 2017). Una proporción de pacientes que recibe terapia de reemplazo con productos intrave-

Concentration of factor (VIIIc or IXc)	Classification	Clinical
<0.01 IU/mL (<1% of normal)	Severe	Spontaneous joint and muscle bleeding; bleeding after injuries, accidents, and surgery
0.01–0.05 IU/mL (1–5% of normal)	Moderate	Bleeding into joints and muscles after minor injuries; excessive bleeding after surgery and dental extractions
>0.05–0.40 IU/mL (5–40% of normal)	Mild	Spontaneous bleeding does not occur; bleeding after surgery, dental extractions, and accidents

Figura 1.

Figura 1: Clasificación de la hemofilia A (Bolton-Maggs and Pasi 2003).

Desde el punto de vista clínico, los objetivos principales para el tratamiento de la hemofilia son

- 1.- Disminuir y controlar los eventos de sangrado
- 2.- Preservar las funciones musculoesqueléticas normales

Para lograr estos objetivos se trata a los pacientes por VI, con concentrado de FVIII tanto en demanda como en profilaxis. Asimismo, el tratamiento con FVIII se ve comprometido, ya que la deficiencia de la actividad de FVIII no sólo provoca sangrados en el plazo inmediato, sino que también a largo

plazo desarrolla anticuerpos neutralizantes que inhiben la función de FVIII sustituido (Reipert, Van Den Helden et al. 2007). Básicamente, un inhibidor es una inmunoglobulina G (IgG) policlonal de alta afinidad contra el FVIII. De esta manera, la presencia de estos inhibidores puede complicar la profilaxis y afectar negativamente en la terapia de reemplazo, ya que pueden neutralizar el reemplazo del factor, haciendo que la terapia sea inefectiva (Depka 2005). Se recomienda el uso de unidades de Bethesda para diferenciar inhibidores de alta y baja respuesta. Los inhibidores de alta respuesta corresponden a unidades de Bethesda mayores a 5, mientras que los inhibidores de baja respuesta corresponden a unidades de Bethesda menores a 5 (White, Rosendaal et al. 2001). La administración a

**Los enfoques para el manejo clínico de pacientes con hemofilia A con inhibidores que incluyen el tratamiento con agentes de derivación y la ITI han mostrado algunas limitaciones, ya que los pacientes persisten presentando eventos de sangrado, son costosos y no siempre exitoso.**

largo plazo de dosis altas o bajas de FVIII o tratamiento de inmunotolerancia (ITI) se ha convertido en la estrategia estándar para erradicar los anticuerpos anti FVIII e inducir una tolerancia inmune de larga duración (Reipert, Van Den Helden et al. 2007). Sin embargo, alrededor de un 25 a 30% persisten con estos inhibidores, con consecuencias clínicamente relevantes en relación a un aumento en eventos de sangrado que presentan los pacientes y un aumento en la progresión del daño articular (Rocino, Franchini et al. 2017). Para el grupo de pacientes que desarrolla inhibidores de alta respuesta se dispone del uso de agentes de derivación, a pesar de que no son tan efectivos como el uso de FVIII de reemplazo en pacientes sin inhibidores. Las alternativas de tratamiento en estos casos son complejo protrombínico activado (CPa) y factor recombinante VII activado (FVIIra) (Witmer and Young 2013). Los enfoques para el manejo clínico de pacientes con hemofilia A con inhibidores que incluyen el tratamiento con agentes de derivación y la ITI han mostrado algunas limitaciones, ya que los pacientes persisten presentando eventos de sangrado, son costosos y no siempre exitosos (Lenting, Denis et al. 2017). En relación al uso de ITI en pacientes con emicizumab, no hay una postura definida aún (Le Quellec and Negrier 2018, Young 2018). Existen muchos desafíos pendientes y necesidades no cubiertas aún para el tratamiento de la hemofilia a nivel mundial. Específicamente en Chile, existen alrededor de 1.300 pacientes con hemofilia A, de los cuales unos 25 pacientes presentan inhibidores. El

objetivo de este artículo es presentar a la comunidad científica y médica local un nuevo tratamiento en profilaxis para todos los pacientes que tienen hemofilia A. Este objetivo cae en la contingencia, ya que últimamente en Chile se ha aprobado emicizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado bi-específico derivado de la inmunoglobulina G4, sin ninguna homología con FVIII, que se une a factor IX activado (FIXa) y factor X (FX). La función de emicizumab es restaurar la función hemostática en pacientes con hemofilia A, independientemente de la presencia o ausencia de inhibidores de FVIII (Mahlangu, Oldenburg et al. 2018). La interacción se logra a través de la unión de emicizumab a un sitio único dentro del dominio FIXa tipo EGF1 y al dominio FXa tipo EGF2 (Lenting, Denis et al. 2017) (Figura 2).

**Figura 2:** Mecanismo de acción de emicizumab (Guan and Hawryluk 2016) (A). Interacción de emicizumab con el FIXa y FX (Lenting, Denis et al. 2017) (B).

### Estudios pre-clínicos

Un estudio preclínico de emicizumab demostró su potencialidad terapéutica de esta molécula a través de ensayos de comparación de generación de trombina en plasma deficiente de FVIII contra plasma con FVIII. En este mismo estudio se demostró la potencialidad de la administración subcutánea en relación a la administración intravenosa macacos cangrejeros (*Macaca fascicularis*) (Sampei, Igawa et al. 2013). Se demostró i)

que la administración de emicizumab produce un aumento en el pico en la generación de trombina concomitante con el aumento de concentración hBS910 y ii) que la biodisponibilidad subcutánea de emicizumab fue del 86% con una vida media de aproximadamente 3 semanas, alcanzando una formulación de hasta 150 mg/mL (Sampei, Igawa et al. 2013, Knight and Callaghan 2018) (Figura 3).

**Figura 3:** Generación de trombina en relación a concentraciones crecientes de emicizumab (hBS910) (A). Concentración plasmática que compara la farmacocinética de emicizumab (hBS910) en macacos cangrejeros tratados con administración intravenosa (círculos) y con administración subcutánea (cuadrados) (B) (Sampei, Igawa et al. 2013). Luego, un estudio publicado por Muto y col (2014) demostró el efecto preventivo de la

posteriormente, como una dosis semanal de 1 mg / kg de SC los días 7, 14, 21, 28, 35, 42 y 49. Se observa una diferencia significativa entre el vehículo (buffer histidina con surfactante) y emicizumab (A). En la figura se muestran también hallazgos macroscópicos representativos de las articulaciones en la necropsia. Articulación de la cadera izquierda con cojera con el vehículo (mono # 1). Se detecta un área rojo oscuro en Af (i) y Hf (ii). En la articulación de la cadera izquierda sin cojera en el mono # 3 (emicizumab) y no se observan anomalías en el Af (iii) y Hf (iv). Ac, acetábulo; Af, fosa acetabular; Hf, cabeza de fémur (Muto, Yoshihashi et al. 2014)

Luego de estos hallazgos, se concluyó que la seguridad y eficacia demostrada en los análisis preclínicos podría ser replicada en estudios con humanos utilizando una administración subcutánea en profilaxis en largo

**Básicamente, un inhibidor es una inmunoglobulina G (IgG) policlonal de alta afinidad contra el FVIII. De esta manera, la presencia de estos inhibidores puede complicar la profilaxis y afectar negativamente en la terapia de reemplazo, ya que pueden neutralizar el reemplazo del factor, haciendo que la terapia sea inefectiva.**

Figura 3.

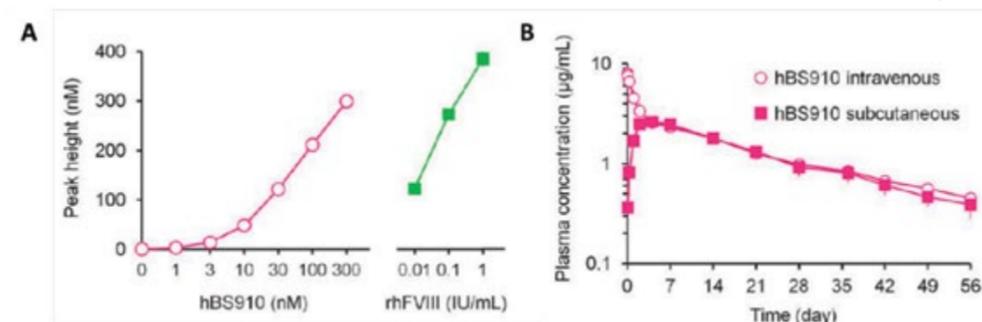
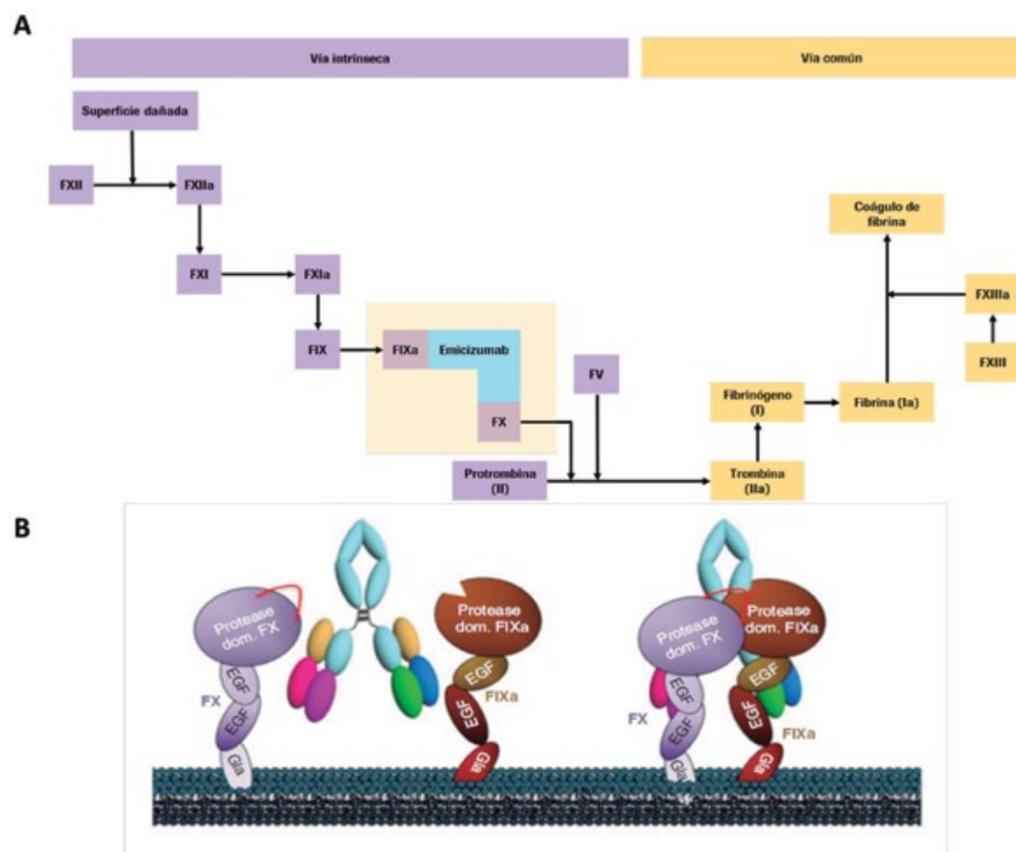


Figura 2.



administración subcutánea de emicizumab en la tasa anualizada de sangrado de articulaciones en un modelo de macacos con hemofilia A. Ese mismo estudio demostró que los macacos tratados con emicizumab tenían menor impacto en las articulaciones en relación al vehículo utilizado en el estudio (Muto, Yoshihashi et al. 2014) (Figura 4). Complementando el estudio de Sampei y col (2013) (Figura 3), un segundo estudio publicado por Muto y col (2014) concluía que una dosis mantención de 1,5 mg/kg administrada semanalmente podría mantener la concentración de emicizumab en el plasma (Muto, Yoshihashi et al. 2014).

**Figura 4:** 8 macacos cynomolgus recibieron inyecciones semanales IV de FVIII. Luego se administró emicizumab (ACE910) como una dosis inicial de 3.97 mg / kg SC 2 horas después de la inyección de FVIII el día 0 y,

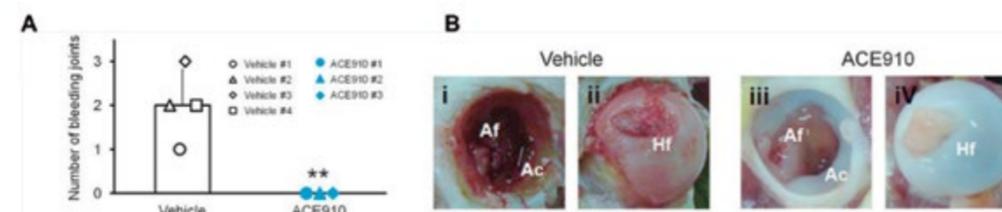
plazo, ya que de acuerdo con los estudios la vida media de emicizumab es de alrededor de un mes (Kitazawa, Igawa et al. 2012, Sampei, Igawa et al. 2013, Muto, Yoshihashi et al. 2014, Knight and Callaghan 2018)

### Estudios en sujetos sanos

En el primer estudio realizado en sujetos sanos se demostró que la dosificación subcutánea única de emicizumab presenta un perfil farmacocinético lineal con una vida media de 4 a 5. semanas (concentraciones de 0,001 a 1 mg/kg) (Figura 5). Asimismo, la capacidad mimética de emicizumab, en relación a FVIII, registró actividad procoagulante tolerable y sin eventos adversos notables en humanos (Uchida, Sambe et al. 2016).

**Figura 5:** Concentración de plasma ACE910 después de una sola inyección subcutánea

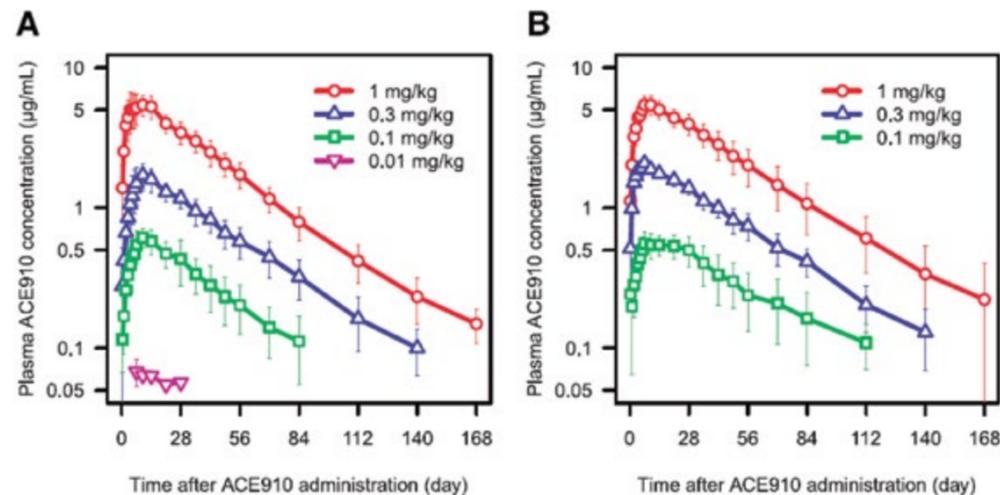
Figura 4.



de emicizumab (ACE910). La cinética de la concentración de ACE910 en plasma con una inyección de 0,01 mg / kg (triángulo inverso rosa), 0,1 mg / kg (cuadrado verde), 0,3 mg / kg (triángulo azul) y 1 mg / kg (círculo rojo) de ACE910 en sujetos japoneses sanos (A) y en sujetos caucásicos sanos (B). La concentración plasmática de ACE910 era por debajo del límite inferior de cuantificación la inel caso de la inyección de 0,001 mg/kg (Uchida, Sambe et al. 2016).

ya que, en los estudios disponibles, ningún paciente presentó insuficiencia renal grave, que permitiera una evaluación de este aspecto (EMA 2018). Por otra parte, en cuadros de insuficiencia hepática, no se han realizado estudios específicos del efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética del emicizumab. La mayoría de los pacientes con hemofilia A del análisis farmacocinético poblacional tenían una función hepática normal (EMA 2018)

Figura 5.



**Desde el punto de vista de los estándares de seguridad, un 27,1% de los sujetos presentaron eventos adversos (EA, 15 EA en total). Solo un EA fue moderado, no hubo registro de EA severos, ni tampoco el registro de EA estuvo asociado a la concentración creciente de emicizumab.**

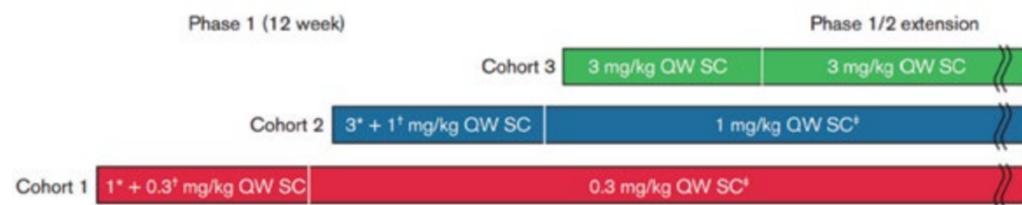
Desde el punto de vista de los estándares de seguridad, un 27,1% de los sujetos presentaron eventos adversos (EA, 15 EA en total). Solo un EA fue moderado, no hubo registro de EA severos, ni tampoco el registro de EA estuvo asociado a la concentración creciente de emicizumab (Uchida, Sambe et al. 2016). En sujetos sanos, la biodisponibilidad absoluta después de una administración subcutánea (SC) de 1 mg/kg fue del 80,4 % al 93,1 % dependiendo del lugar de inyección (abdomen, brazo o muslo). Se observaron perfiles farmacocinéticos similares tras la administración SC. en el abdomen, la parte superior del brazo y el muslo. De acuerdo a esto, se concluyó que la biodisponibilidad de emicizumab en administración SC es alta y que puede administrarse indistintamente en estas localizaciones anatómicas (Kotani, Yoneyama et al. 2018). Dentro de la población de pacientes sometidos a tratamiento con emicizumab, no se han realizado estudios específicos del efecto de la insuficiencia renal en la farmacocinética del emicizumab,

### Estudios en pacientes con hemofilia A

En un estudio de fase I y extensión a fase II, se demostró que con una administración semanal subcutánea, emicizumab es bien tolerado sin eventos tromboembólicos en pacientes con hemofilia A y que esta posología muestra alta eficacia independientemente de la presencia de inhibidores de FVIII (Shima, Hanabusa et al. 2017). Este estudio presentó una dosis de carga por una semana y una dosis de mantenimiento diferenciada en su diseño experimental (Figura 6).

Figura 6: Diseño esquemático del estudio de fase I y su extensión. Estudio posterior al primer estudio de pacientes. SC, subcutánea; QW, una vez por semana. \* Dosis de carga. † Dosis de mantenimiento. La dosis de carga se administró la primera semana del estudio y luego se administró una dosis de mantenimiento semanal (Shima, Hanabusa et al. 2017).

Figura 6.



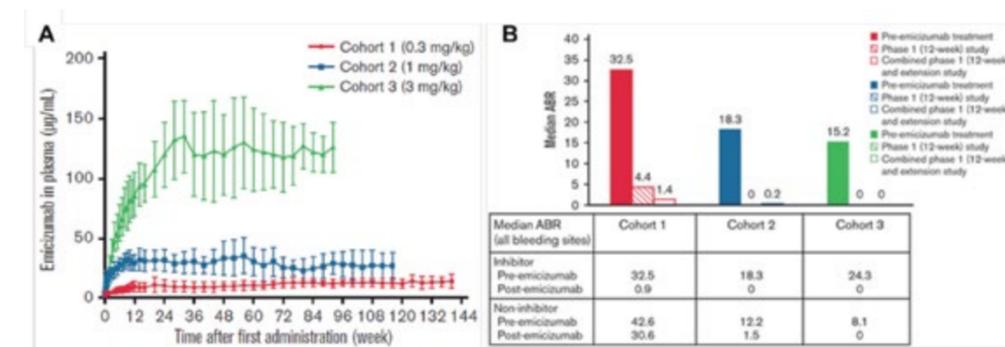
Los resultados de la media de tasa anualizada de sangrado (ABR) demuestran que previo al tratamiento en profilaxis de emicizumab, tanto en el estudio de fase I como en su extensión, una disminución considerable en pacientes con hemofilia A, independientemente de la presencia de FVIII. El bajo ABR logrado durante las primeras 12 semanas de administración de emicizumab también tuvo un impacto positivo en cuanto a la disminución de las hemorragias articulares (Figura 7). En cuanto al perfil de seguridad, de los 150 EA registrados, 14 fueron relacionados al tratamiento. Estos EAs estaban asociados a reacciones en el lugar de inyección, malestar general, diarrea, náuseas, aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre y aumento de la proteína C reactiva (Shima, Hanabusa et al. 2017). En cuanto

estudios han publicado sus resultados están enfocados en demostrar la eficacia, perfil de seguridad y farmacodinamia del tratamiento en profilaxis de emicizumab (Weyand and Pipe 2019). Los estudios HAVEN 1 y 2 centran en el tratamiento con emicizumab en pacientes con hemofilia A con inhibidores.

### HAVEN 1

La profilaxis con HEMLIBRA se evaluó en un estudio clínico aleatorizado, multicéntrico y sin enmascaramiento que se llevó a cabo en 109 varones adolescentes y adultos (de 12-75 años) con hemofilia A con inhibidores del factor VIII que habían recibido previamente tratamiento episódico (a demanda) o profiláctico con agentes de derivación. En el estudio, los pacientes recibieron

Figura 7.



a la administración de múltiples inyecciones subcutáneas a pacientes con hemofilia A, el aclaramiento aparente fue de 0,244 L por día y la vida media es de 27,8 días (FDA 2017, EMA 2018).

Figura 7: Resultados de estudio de fase I/II. Se muestra la concentración de emicizumab en el plasma en los 3 grupos del estudio (A). Media de los eventos de sangrados registrados en el estudio de fase I/II (B).

En este estudio, el plató en la concentración plasmática de emicizumab en el grupo 2 fue aproximadamente 30 µg por mililitro, por lo que se concluyó que una dosis de mantenimiento ligeramente superior (entre 30 y 50 µg/mL) es necesaria para lograr un nivel de actividad equivalente de FVIII entre 10 a 15 UI que permita proyectar un control y una disminución en los sangrados articulares (Den Uijl, Fischer et al. 2011, Shima, Hanabusa et al. 2016).

Finalmente, este estudio concluye que a través de la farmacocinética con una dosis de carga y una dosis de mantenimiento, independiente de la presencia de inhibidores, se alcanza un nivel de protección que se presenta clínicamente en una disminución significativa en la tasa anualizada de sangrado (Shima, Hanabusa et al. 2016, Shima, Hanabusa et al. 2017).

### Estudios Clínicos de Fase III

Los estudios clínicos de fase III con resultados publicados últimamente son los llamados estudios HAVEN (1 - 4). Estos 4

semanalmente profilaxis con HEMLIBRA (grupos A, C y D) — 3 mg/kg 1 vez por semana durante 4 semanas y a partir de la quinta semana una dosis de mantenimiento de 1,5 mg/kg 1 vez por semana— o no recibieron profilaxis (grupo B). Se permitió aumentar la dosis a 3 mg/kg 1 vez por semana tras 24 semanas de profilaxis con HEMLIBRA cuando la eficacia fue insuficiente (es decir,  $\geq 2$  hemorragias espontáneas y clínicamente importantes). Durante el estudio, se aumentó la dosis de mantenimiento de 2 pacientes hasta una dosis de 3 mg/kg 1 vez por semana (Figura 8).

Figura 8: Diseño de estudio HAVEN 1 (Oldenburg, Mahlangu et al. 2017).

El objetivo principal del estudio es evaluar en los pacientes que anteriormente habían recibido tratamiento episódico (a demanda) agentes bypassantes el efecto terapéutico de la profilaxis semanal con HEMLIBRA. Para esto, se comparó la tasa anualizada de sangrados tratados entre el tratamiento en profilaxis con emicizumab versus la ausencia de profilaxis (grupo A en comparación con el grupo B) a lo largo del tiempo (mínimo de 24 semanas o fecha de retirada). Los resultados de eficacia demostraron una disminución de un 87% en la tasa anualizada de sangrados en los sangrados tratados. Adicionalmente, dentro del grupo que se mantuvo en profilaxis con emicizumab, el 62,5% de los pacientes no presentaron sangrados que requirieran tratamiento en un centro de asistencia (Figura 9).

Figura 8.

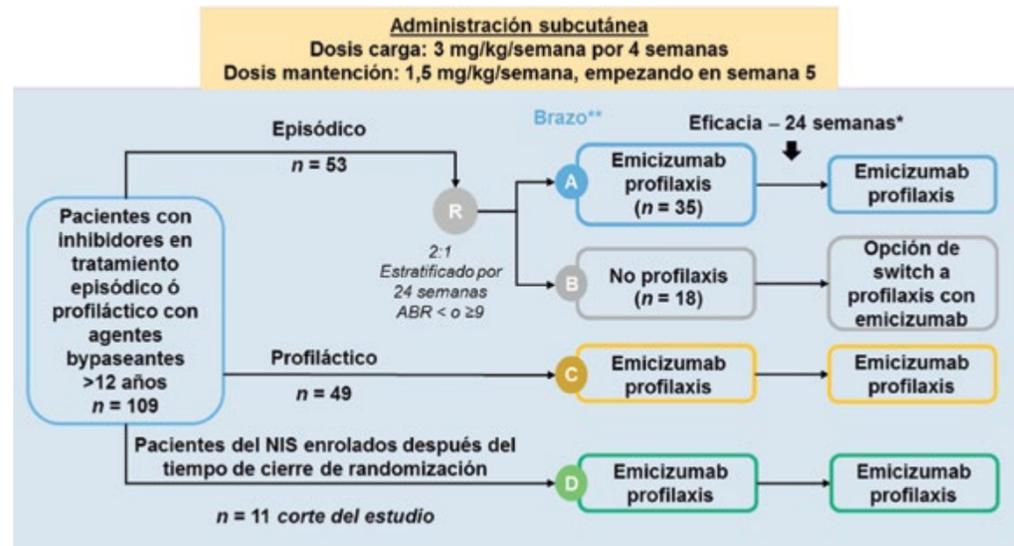


Figura 9: Resultados de eficacia en sangrados tratados en el estudio HAVEN 1. ABR = tasa anualizada de sangrados tratados.

Otro punto importante del estudio es que el análisis introspectivo de los datos en comparación intraindividual demostró que la profilaxis con emicizumab disminuyó la tasa de sangrado en un 79% en relación a la profilaxis con los agentes de derivación. En cuanto a la calidad de vida de los pacientes, este estudio reveló que, en términos generales, la profilaxis con emicizumab en administración subcutánea semanal presenta una mejora en la calidad de las personas con hemofilia A (Oldenburg, Mahlangu et al. 2019).

HAVEN 2

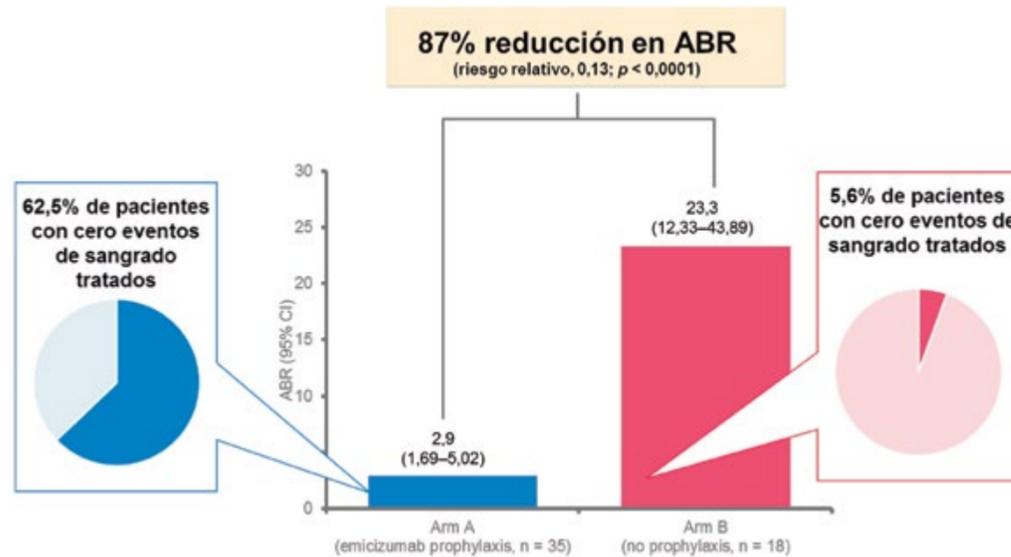
El estudio HAVEN 1 se centró en un perfil de pacientes >12 años de edad con buenos

resultados de eficacia. Por otro lado, el estudio HAVEN 2 se enfocó en pacientes menores de 12 años de edad previamente tratados con agentes de derivación administrados de manera episódica o profiláctica para recibir profilaxis con emicizumab durante  $\geq 52$  semanas. Se administró una dosis de carga de 3 mg / kg de emicizumab semanal durante 4 semanas, seguido de una dosis de mantenimiento de 1,5 mg / kg semanal, 3 mg / kg quincenal o 6 mg / kg mensual. Los análisis de eficacia incluyeron tasas de sangrado anualizadas (ABR) y una comparación intraindividual donde se midió la ABR (Figura 10) (Knight and Callaghan 2018).

Figura 10: Diseño de estudio HAVEN 2 (Young, Liesner et al. 2018)

El objetivo principal del estudio es evaluar el efecto terapéutico de la profilaxis semanal, quincenal y mensual con HEMLIBRA en pacientes pediátricos que anteriormente

Figura 9.



habían recibido tratamiento episódico agentes de derivación. Los resultados interinos de eficacia demostraron una reducción significativa en la tasa anualizada de sangrados tratados en todos los regímenes posológicos definidos (Figura 11)(Young, Liesner et al. 2018).

Figura 11: Resumen de resultados interinos de eficacia de estudio HAVEN 2. (Young, Liesner et al. 2018)

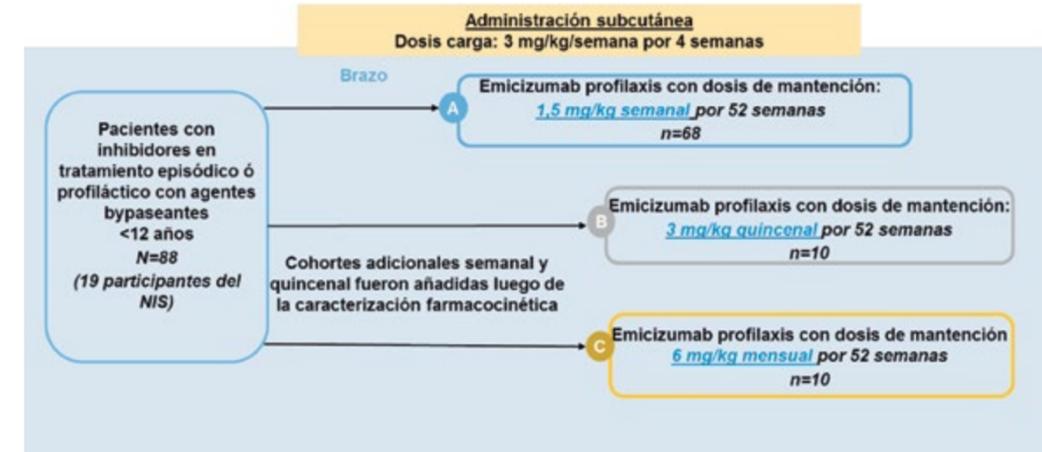
HAVEN 2 es el mayor estudio prospectivo

comparados con el tratamiento con agentes de derivación.

HAVEN 3

Emicizumab se define como un anticuerpo monoclonal biespecífico que reemplaza la función del factor VIII activado faltante, restaurando así la hemostasia. Hasta ahora, los estudios de fase III se habían enfocado en pacientes con inhibidores. El estudio HAVEN 3 es un ensayo multicéntrico de fase 3, donde se analizó el uso de emicizumab en

Figura 10.



de prevención de hemorragias en pacientes pediátricos con inhibidores. Los regímenes de tratamientos diseñados para el estudio HAVEN 2 se proporcionó una prevención o reducción clínicamente significativa de hemorragias. Al igual que en el estudio HAVEN 1, una comparación intraindividual demostró un 99% de reducción de riesgo de hemorragias en los pacientes tratados con emicizumab en dosis semanales, comparado con el tratamiento previo con agentes de derivación episódico y profiláctico (Knight and Callaghan 2018, Young, Liesner et al. 2018). Considerando que los estudios HAVEN 1 y HAVEN 2 se enfocaron en pacientes con hemofilia A severa con inhibidores, sus resultados de eficacia y seguridad están

profilaxis en 152 personas que tienen hemofilia A sin inhibidores del factor VIII. Se dividieron los grupos de pacientes en una razón de 2: 2: 1; el perfil de los participantes fue mayores de 12 años de edad que habían recibido tratamiento episódico con factor VIII para cambiar a un tratamiento subcutáneo con emicizumab con una dosis de mantenimiento de 1,5 mg por kilogramo de peso corporal por semana (grupo A) o 3,0 mg por kilogramo cada 2 semanas (grupo B) o sin profilaxis (grupo C) (Mahlangu, Oldenburg et al. 2018). Uno de los puntos a analizar dentro de los objetivos es la diferencia en las tasas de sangrados tratados (grupo A vs. grupo C y grupo B vs. grupo C). Los participantes que habían estado recibiendo profilaxis con fac-

Figura 11.



tor VIII recibieron emicizumab en una dosis de mantenimiento de 1,5 mg por kilogramo por semana (grupo D). Las comparaciones intraindividuales se realizaron en aquellos que habían participado en un estudio no intervencional (NIS) (Figura 12).

Figura 12: Diseño de estudio HAVEN 3 (Mahlangu, Oldenburg et al. 2018).

La tasa de sangrado anualizada fue de 1,5 eventos, con un intervalo de confianza (IC) del 95% (va de 0,9 a 2,5) en el grupo A y 1,3 eventos (IC del 95%, 0,8 a 2,3) en el grupo B, en comparación con 38,2 eventos (IC del 95%, 22,9 a 63,8) en el grupo C. Por lo tanto, se demostró que esta tasa fue 96% más baja en el grupo A y 97% más baja en el grupo B (P <0,001 para ambas comparaciones), respectivamente. En este mismo análisis se observó que el 56% de los participantes en el grupo A y el 60% en el grupo B no tuvieron eventos hemorrágicos que requirieran tratamiento médico, en comparación con los del grupo C.

Figura 12.

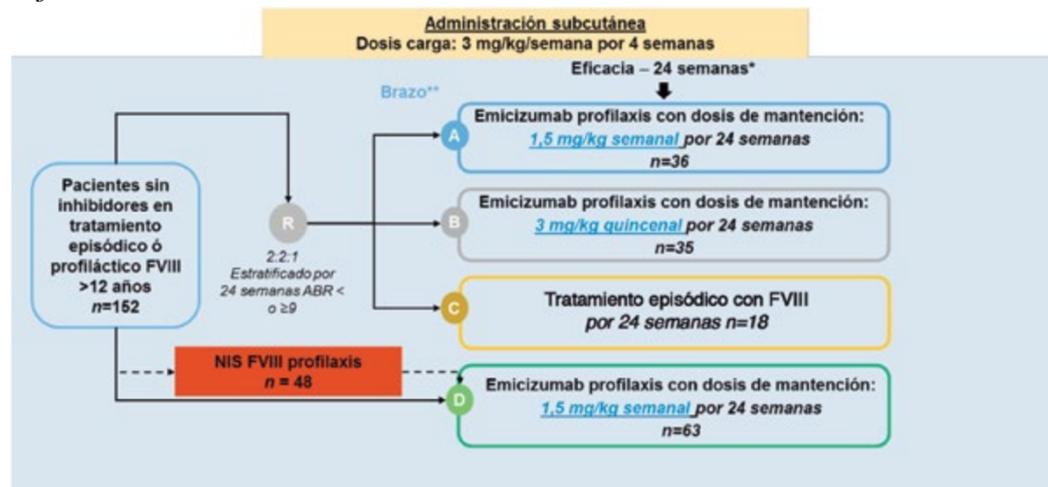
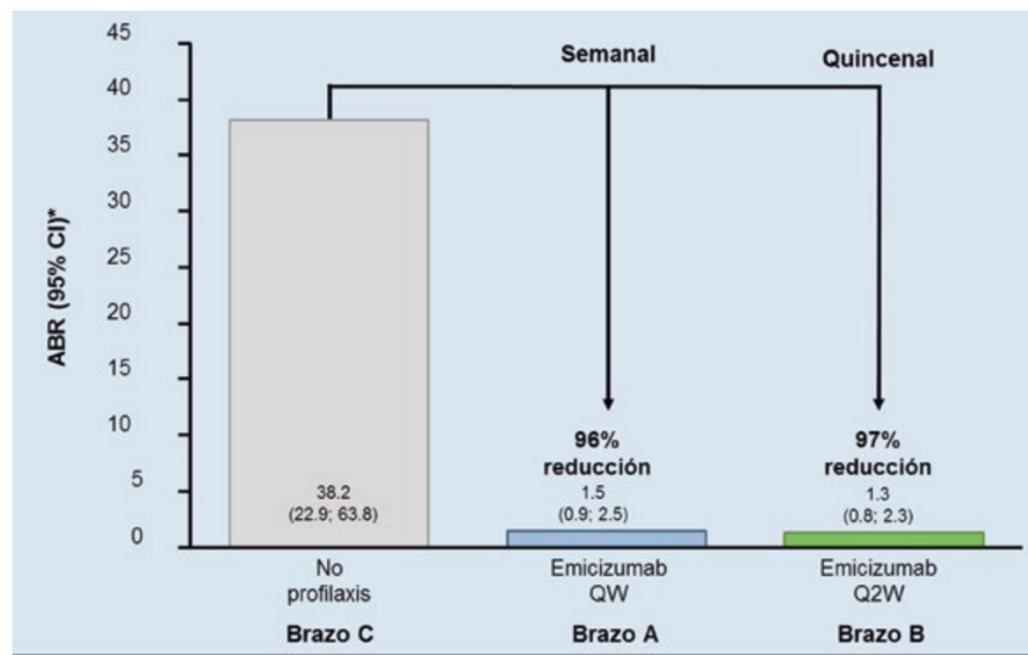


Figura 13.



En este último grupo, todos los participantes habían registrado tratado eventos hemorrágicos. Por otro lado, en la comparación intraindividual de 48 participantes, la profilaxis con emicizumab demostró una tasa de sangrado anualizada que fue 68% más baja que la tasa con profilaxis previa con factor VIII (P <0,001) (Mahlangu, Oldenburg et al. 2018).

Figura 13: Resumen de resultados de eficacia de estudio HAVEN 3.

Finalmente, los autores concluyen que la profilaxis con administración subcutánea semanal o quincenal con emicizumab condujo a una tasa de sangrado significativamente más baja que el tratamiento en demanda con FVIII entre las personas con hemofilia A sin inhibidores. Estos resultados son además reforzados con el análisis que demostró que más de la mitad de los participantes que emicizumab no tuvieron eventos hemorrágicos tratados.

#### HAVEN 4

La hemofilia A con o sin inhibidores del factor VIII (FVIII) tiene un impacto importante en la calidad de vida de las personas con esta coagulopatía. Este impacto puede verse exacerbado por la carga asociada a los tratamientos actuales con factor o agentes de derivación que requieren una administración intravenosa frecuente para reducir el riesgo de sangrado (Rocino, Franchini et al. 2017, Jimenez-Yuste, Shima et al. 2018). Emicizumab ha demostrado una vida media cercana al mes (~30 días) y resultados prometedores de eficacia con su administración subcutánea en una posología semanal, quincenal y mensual (Oldenburg, Mahlangu et al. 2017, Young, Liesner et al. 2018). El ensayo HAVEN 4 es un estudio de fase III con un brazo único que evalúa el uso de emicizumab administrado profilácticamente en pacientes de mayores de 12 años con hemofilia A con o sin inhibidores (Knight and Callaghan 2018). El objetivo de este estudio es analizar el perfil de sangrados anualizados en pacientes con hemofilia A que presenten o no inhibidores de FVIII, a los cuales se les administra una dosis de mantenimiento mensual de emicizumab (Figura 11).

Figura 14: Diseño de estudio HAVEN 4 (Jimenez-Yuste, Shima et al. 2018).

Los resultados interinos han demostrado que en el escenario de administración mensual de emicizumab, los pacientes presentan una tasa anualizada de sangrados tratados de 2,4, con más del 50% de los pacientes con un registro de cero sangrados tratados. Estos resultados de eficacia son consistentes con el análisis farmacocinética y los resultados relacionados con el sangrado de los otros estudios HAVEN (Knight and Callaghan 2018).

Finalmente, en la Tabla 1 se entrega un resumen de los resultados de eficacia de emicizumab en los estudios HAVEN 1 - 4.

Tabla 1: Resumen de los resultados de eficacia los estudios HAVEN 1 - 4\*

IC = intervalo de confianza / NIS = estudio no intervencional / N/A = no aplicable (no comparación). \*Tabla modificada del artículo de Weyand y Pipe (2019) y complementado con la información de Young y col (2018) (Oldenburg, Mahlangu et al. 2017, Mahlangu, Oldenburg et al. 2018, Young, Liesner et al. 2018, Weyand and Pipe 2019)

Figura 14.

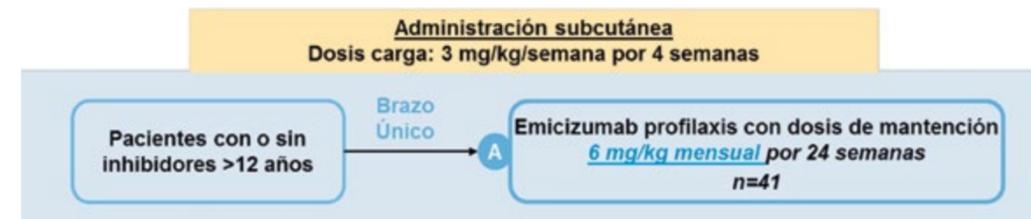


Tabla 1.

Ensayo Clínico	Población	Posología	Tasa anualizada de sangrado (95% IC)	Reducción en la tasa anualizada de sangrado en sangrados tratados; profilaxis con emicizumab v/s no profilaxis	Pacientes con 0 sangrados	Reducción en la tasa anualizada de sangrado en sangrados tratados; profilaxis con emicizumab v/s profilaxis en pacientes del NIS
Haven 1	Tratamiento con emicizumab en pacientes > 12 años con inhibidores	Semanal	2,9	87%	63%	88%
		Semanal	0,3	N/A	77%	N/A
Haven 2	Tratamiento con emicizumab en pacientes < 12 años con inhibidores	Quincenal	0,2	N/A	90%	N/A
		Mensual	2,2	N/A	60%	N/A
Haven 3	Tratamiento con emicizumab en pacientes > 12 años sin inhibidores	Semanal	1,5	96%	56%	68%
		Quincenal	1,3	97%	60%	N/A
Haven 4	Tratamiento con emicizumab en pacientes > 12 años con y sin inhibidores	Mensual	2,4	N/A	56%	N/A

**La administración de emicizumab por sí sola, no ha mostrado producir eventos tromboticos. Por lo tanto, la recomendación para el manejo de un sangrado episódico en un paciente que se encuentra en tratamiento en profilaxis con emicizumab, es no superar la dosis diaria de CPa de 100 U/kg.**

### Perfil de seguridad de los estudios HAVEN

Los estudios clínicos de fase I definen el tratamiento con emicizumab como un tratamiento con un perfil de seguridad favorable (Shima, Hanabusa et al. 2017). En los estudios clínicos de fase III, 474 pacientes registraron 1.575 eventos adversos (EAs). Específicamente, en el estudio HAVEN 1 103 participantes que recibieron profilaxis con emicizumab manifestaron EAs, siendo el evento adverso más frecuente las reacciones en el sitio de inyección, las cuales corresponden al 14,6% de todos los eventos informados (Tabla 2). En el subgrupo de EAs serios, se registraron 5 eventos de especial interés: 2 eventos tromboticos (ET) y 3 eventos de microangiopatía trombotica (MAT) en 5 participantes. Todos estos eventos fueron controlados y se produjeron sólo en pacientes que recibieron altas dosis acumuladas de CPa mientras recibían profilaxis con emicizumab; por lo tanto, la utilidad de este agente de bypass puede estar limitado en pacientes que tienen eventos de sangrado mientras reciben profilaxis con emicizumab. Dos pacientes retornaron al estudio después de tener sus eventos adversos controlados. Un evento fatal también fue registrado, pero este evento no estuvo relacionado con el tratamiento con emicizumab de acuerdo con los investigadores del estudio (Oldenburg, Mahlangu et al. 2017). El análisis de los eventos adversos, indicó que en 58 episodios de sangrado no se produjeron eventos tromboticos en pacientes con inhibidores que recibieron una dosis diaria de rFVIIa menor de 180 µg / kg y ni una dosis diaria de CPa mayor de 100 U/kg (Langer, Etra et al. 2018). La administración de emicizumab por sí sola, no ha mostrado producir eventos tromboticos. Por lo tanto, la recomendación para el manejo de un sangrado episódico en un paciente que se encuentra en tratamiento en profilaxis con emicizumab, es no superar la dosis diaria de CPa de 100 U/kg (Collins, Liesner et al. 2018). En el estudio HAVEN 2 se notificaron de forma interina un total de 712 EAs en 82 pacientes (93,2%), con los eventos registrados como más comunes (> 10% de incidencia) los siguientes: nasofaringitis (37,5%), reac-

ciones en el lugar de la inyección (30,7%), pirexia (23,9%), tracto respiratorio superior, infección (23,9%), tos (23,9%), diarrea (15,9%), vómitos (15,9%), cefalea (14,8%), contusión (12,5%), caída (12,5%) e influenza (10,2%). Paralelamente, se informaron casos graves de EA en 17 pacientes, sin embargo, no se registraron TE ni MAT (Young, Liesner et al. 2018). El único caso relacionado al tratamiento con emicizumab fue el hallazgo de un anticuerpo antidroga neutralizante, cuya incidencia es menor al 1% entre todos los participantes de los estudios HAVEN (Paz-Priel, Chang et al. 2018). En el estudio HAVEN 3 se registraron 543 EAs en 127 de los 152 participantes que recibieron emicizumab. El evento adverso más común fue la reacción en el lugar de la inyección (en 38 participantes (25,3%). Un participante suspendió el tratamiento debido a varios eventos adversos de bajo grado que el investigador consideró que estaban relacionados con el emicizumab. En cuanto a los eventos adversos serios, se registraron 14 de este tipo de eventos. Asimismo, no se reportaron muertes, MATs ni ETs (Mahlangu, Oldenburg et al. 2018). El estudio HAVEN 4 registró de forma interina 15 reacciones en el sitio de inyección, siendo el EA más común. Se produjeron dos EA graves y ningún paciente desarrolló inhibidores de novo anti-FVIII (en el caso de los pacientes que participaron en el estudio que presentaron inhibidores), tampoco se detectaron anticuerpos anti-emicizumab. Ningún participante interrumpió el estudio. No se registraron MATs ni ETs (Pipe, Jimenez Yuste et al. 2018).

La Tabla 2 muestra un resumen del perfil de los estudios HAVEN con los datos publicados y presentados últimamente.

Tabla 2: Resumen de los resultados de perfil de seguridad los estudios HAVEN 1 – 4 n/i = no informado en la bibliografía / \*Referidos en EA severos relacionados al tratamiento con emicizumab / \*\* Datos obtenidos de una respuesta estándar de Roche (Oldenburg, Mahlangu et al. 2017, Mahlangu, Oldenburg et al. 2018, Pipe, Jimenez Yuste et al. 2018, Young, Liesner et al. 2018).

Tabla 2.

	HAVEN 1	HAVEN 2	HAVEN 3	HAVEN 4**
Número total de pacientes registrados	n=103	n=88	n=152	n=41
Número total de eventos adversos (Eas)	193	712	543	127
Número total de pacientes con ≥1 EA, n (%)	73 (70,9)	82 (93,2)	127 (84,7)	30 (73,2)
EA serios	9 (8,7)	17 (19,3)	14 (9,2)	1 (2,4)
EA con grado ≥3 AE	8 (7,8)	15 (17,0)	n/i	2 (4,9)
EA relacionados al tratamiento con emicizumab	23 (22,3)	30 (34,1)	0 (0)*	15 (36,6)
Reacción al sitio local de inyección	15 (14,6)	27 (30,7)	38 (25,3)	9 (22,0)

### Farmacocinética

Utilizando los datos de la fase 1-1/2 del estudio, se realizaron modelos para caracterizar cuantitativamente la relación entre la farmacocinética de emicizumab y la reducción de la frecuencia de sangrado. Los modelos se analizaron a través de simulaciones que permitieron identificar la concentración mínima esperada para lograr cero eventos de sangrado anualizados en al menos el 50% de los pacientes tratados con emicizumab. En este modelo, el análisis demostró que concentraciones ≥ 45 µg/mL producen cero episodios de sangrado para luego diseñar los regímenes de dosificación de 1,5 mg / kg una vez a la semana, 3 mg / kg cada quincal y 6 mg / kg mensual para los estudios de fase III. En los estudios de fase III, las concentraciones plasmáticas promedio de emicizumab alcanzaron más de 50 µg/mL después de cuatro semanas de dosis de carga (3,0 mg/kg semanal) y que se mantuvo durante todo el estudio con una dosis de mantenimiento (1,5 mg/kg semanal) (Oldenburg, Mahlangu et al. 2017). En pacientes pediátricos, las concentraciones mínimas medias de emicizumab en estado estacionario se mantuvieron en niveles terapéuticos en todos los regímenes posológicos independiente del peso y la edad de los pacientes (<12años; 59 pacientes) (EMA 2018). Las concentraciones plasmáticas mínimas aumentaron con las dosis de carga hasta la quinta semana y luego se mantuvieron aproximadamente en 50, 45-50 y 38 µg/mL con dosis de semanal, quincenal y mensual, respectivamente (Young, Liesner et al. 2018). Asimismo, en pacientes adolescentes (12 – 17 años; 38 pacientes), se mantuvo el mismo promedio en la concentración plasmática de emicizumab (EMA 2018). También se evaluó el perfil farmacocinético en sujetos > 65 años (ningún

sujeto era mayor de 75 años) (Oldenburg, Mahlangu et al. 2017). Finalmente, no se observaron diferencias clínicamente importantes en la farmacocinética de emicizumab entre sujetos <65 años y sujetos ≥65 años (EMA 2018). En cuanto a la raza, ésta no afecta a la farmacocinética de emicizumab, por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en función de este factor demográfico (EMA 2018). La Figura 15 muestra un resumen de los parámetros farmacocinéticos de los estudios HAVEN 1 – 4.

Figura 15: Promedio concentración plasmática de emicizumab en los estudios HAVEN 1 – 4 (Pipe, Jimenez Yuste et al. 2018).

### Conclusiones

La Hemofilia A es un trastorno de la coagulación caracterizado por una deficiencia en la actividad del FVIII, lo que clínicamente se manifiesta en sangrados que en el tiempo pueden llegar a ser debilitantes y con potencial riesgo de vida. Los tratamientos actuales no cubren todas las necesidades para el tratamiento de la hemofilia, por lo que nuevas alternativas de tratamiento son requeridas para tratar esta coagulopatía. Emicizumab es un anticuerpo monoclonal bi-específico que reemplaza la función hemostática de FVIII al unirse a FIXa y FX, lo que permite el desarrollo de un coágulo estable de fibrina. Al presentarse inhibidores del FVIII, éstos no tienen capacidad efectiva de unirse a emicizumab, por lo tanto, no pueden neutralizar la actividad de esta molécula. Emicizumab ha demostrado una reducción en la tasa anualizada de sangrado, tener un perfil de seguridad favorable, y con su administración subcutánea y régimen posológico, en términos generales se presenta como una alternativa que permite la mejora la calidad de vida de los pacientes con hemofilia A.

**Emicizumab es un anticuerpo monoclonal bi-específico que reemplaza la función hemostática de FVIII al unirse a FIXa y FX, lo que permite el desarrollo de un coágulo estable de fibrina.**

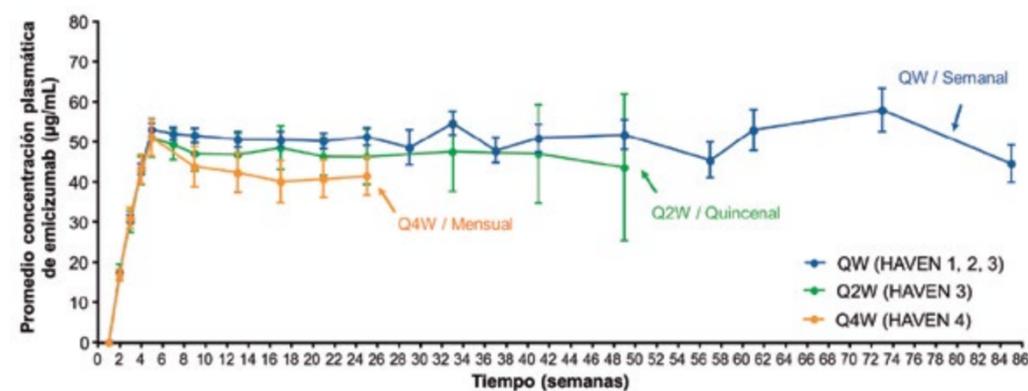


Figura 15.

## Referencias

Bolton-Maggs, P. H. B. and K. J. Pasi (2003). "Haemophilias A and B." *The Lancet* 361(9371): 1801-1809.

Collins, P. W., R. Liesner, M. Makris, K. Talks, P. Chowdary, E. Chalmers, G. Hall, A. Riddell, C. L. Percy, C. R. Hay and D. P. Hart (2018). "Treatment of bleeding episodes in haemophilia A complicated by a factor VIII inhibitor in patients receiving Efficizumab. Interim guidance from UKHCDO Inhibitor Working Party and Executive Committee." *Haemophilia* 24(3): 344-347.

Den Uijl, I. E. M., K. Fischer, J. G. Van Der Bom, D. E. Grobbee, F. R. Rosendaal and I. Plug (2011). "Analysis of low frequency bleeding data: the association of joint bleeds according to baseline FVIII activity levels." *Haemophilia* 17(1): 41-44.

Depka, M. (2005). "Managing acute bleeds in the patient with haemophilia and inhibitors: options, efficacy and safety." *Haemophilia* 11(s1): 18-23.

EMA (2018). "Hemlibra." Human medicine European public assessment report (EPAR)

Annex I(Summary of product characteristics): 1 - 90.

FDA (2017). "Hemlibra®, emicizumab-kxwh." Multi-disciplinary Review and Evaluation.

Guan, J. and G. W. J. Hawryluk (2016). "Targeting secondary hematoma expansion in spontaneous intracerebral hemorrhage – State of the art." *Frontiers in Neurology* 7: 187.

Jiménez-Yuste, V., G. Auerswald, G. Benson, T. Lambert, M. Morfini, E. Remor and S. Z. Šalek (2014). "Achieving and maintaining an optimal trough level for prophylaxis in haemophilia: the past, the present and the future." *Blood Transfusion* 12(3): 314-319.

Jimenez-Yuste, V., M. Shima, I. Paz-Priel, A. Parnes, M. Lehle, A. Giermasz, A. Campinha-Bacote, M. Niggli, J. Windyga, S. Chebon, P. Trask, J. Mahlangu, S. Pipe and J. Oldenburg (2018). "Preference for Efficizumab over Prior Factor Treatments: Results from the HAVEN 3 and HAVEN 4 Studies." *Blood* 132(Suppl 1): 1187.

Kitazawa, T., T. Igawa, Z. Sampei, A. Muto, T. Kojima, T. Soeda, K. Yoshihashi, Y. Okuyama-Nishida, H. Saito, H. Tsunoda, T. Suzuki, H. Adachi, T. Miyazaki, S. Ishii, M. Kamata-Sakurai, T. Iida, A. Harada, K. Esaki, M. Funaki, C. Moriyama, E. Tanaka, Y. Kikuchi, T. Wakabayashi, M. Wada, M. Goto, T. Toyoda, A. Ueyama, S. Suzuki, K. Haraya, T. Tachibana, Y. Kawabe, M. Shima, A. Yoshioka and K. Hattori (2012). "A bispecific antibody to factors IXa and X restores factor VIII hemostatic activity in a hemophilia A model." *Nature Medicine* 18: 1570.

Knight, T. and M. U. Callaghan (2018). "The role of emicizumab, a bispecific factor IXa- and factor X-directed antibody, for the prevention of bleeding episodes in patients with hemophilia A." *Therapeutic advances in hematology* 9(10): 319-334.

Kotani, N., K. Yoneyama, N. Kawakami, T. Shimuta, H. Fukase and T. Kawanishi (2018). "Relative and Absolute Bioavailability Study of Efficizumab to Bridge Drug Products and Subcutaneous Injection Sites in Healthy Volunteers." *Clinical Pharmacology in Drug Development* 0(o).

Langer, A. L., A. Etra and L. Aledort (2018). "Evaluating the safety of emicizumab in patients with hemophilia A." *Expert Opinion on Drug Safety* 17(12): 1233-1237.

Le Quellec, S. and C. Negrier (2018). "Emicizumab should be prescribed independent of immune tolerance induction." *Blood advances* 2(20): 2783-2786.

Lenting, P. J., C. V. Denis and O. D. Christophe (2017). "Emicizumab, a bispecific antibody recognizing coagulation factors IX and X: how does it actually compare to factor VIII?" *Blood* 130(23): 2463.

Mahlangu, J., J. Oldenburg, I. Paz-Priel, C. Negrier, M. Niggli, M. E. Mancuso, C. Schmitt, V. Jiménez-Yuste, C. Kempton, C. Dhalluin, M. U. Callaghan, W. Bujan, M. Shima, J. I. Adamkewicz, E. Asikanius, G. G. Levy and R. Kruse-Jarres (2018). "Emicizumab prophylaxis in patients who have Hemophilia A without inhibitors." *New England Journal of Medicine* 379(9): 811-822.

Mannucci, P. M. and E. G. D. Tuddenham (2001). "The Hemophilias – From Royal Genes to Gene Therapy." *New England Journal of Medicine* 344(23): 1773-1779.

Muto, A., K. Yoshihashi, M. Takeda, T. Kitazawa, T. Soeda, T. Igawa, Y. Sakamoto, K. Haraya, Y. Kawabe, M. Shima, A. Yoshioka and K. Hattori (2014). "Anti-factor IXa/X bispecific antibody (ACE910): hemostatic potency against ongoing bleeds in a hemophilia A model and the possibility of routine supplementation." *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 12(2): 206-213.

Muto, A., K. Yoshihashi, M. Takeda, T. Kitazawa, T. Soeda, T. Igawa, Z. Sampei, T. Kuramochi, A. Sakamoto, K. Haraya, K. Adachi, Y. Kawabe, K. Nogami, M. Shima and K. Hattori (2014). "Anti-factor IXa/X bispecific antibody ACE910 prevents joint bleeds in a long-term primate model of acquired hemophilia A." *Blood* 124(20): 3165.

Oldenburg, J., J. N. Mahlangu, W. Bujan, P. Trask, M. U. Callaghan, G. Young, E. Asikanius, F. Peyvandi, E. Santagostino, R. Kruse-Jarres, C. Negrier, C. Kessler, J. Xu, J. Windyga, M. Shima and S. von Mackensen (2019). "The effect of emicizumab prophylaxis on health-related outcomes in

persons with haemophilia A with inhibitors: HAVEN 1 Study." *Haemophilia* 25(1): 33-44.

Oldenburg, J., J. N. Mahlangu, B. Kim, C. Schmitt, M. U. Callaghan, G. Young, E. Santagostino, R. Kruse-Jarres, C. Negrier, C. Kessler, N. Valente, E. Asikanius, G. G. Levy, J. Windyga and M. Shima (2017). "Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors." *New England Journal of Medicine* 377(9): 809-818.

Paz-Priel, I., T. Chang, E. Asikanius, S. Chebon, T. Emrich, E. Fernandez, P. Kuebler and C. Schmitt (2018). "Immunogenicity of Efficizumab in People with Hemophilia A (PwHA): Results from the HAVEN 1-4 Studies." *Blood* 132(Suppl 1): 633.

Pipe, S., V. Jimenez Yuste, A. Shapiro, N. Key, M. Podolak Dawidziak, C. Hermans, K. Peerlinck, M. Lehle, S. Chebon, A. Portron, N. Selak Bienz, G. Levy and M. Shima (2018). "Emicizumab Subcutaneous Dosing Every 4 Weeks is Safe and Efficacious in the Control of Bleeding in Persons with Hemophilia A (PwHA) With and Without Inhibitors: Results from Phase 3 HAVEN 4 Study." *World Federation of Hemophilia - XXXIII Congress WFH. Glasgow, Scotland.*

Reipert, B. M., P. M. W. Van Den Helden, H.-P. Schwarz and C. Hausl (2007). "Mechanisms of action of immune tolerance induction against factor VIII in patients with congenital haemophilia A and factor VIII inhibitors." *British Journal of Haematology* 136(1): 12-25.

Rocino, A., M. Franchini and A. Coppola (2017). "Treatment and prevention of bleeds in Haemophilia patients with inhibitors to Factor VIII/IX." *Journal of Clinical Medicine* 6(4).

Sampei, Z., T. Igawa, T. Soeda, Y. Okuyama-Nishida, C. Moriyama, T. Wakabayashi, E. Tanaka, A. Muto, T. Kojima, T. Kitazawa, K. Yoshihashi, A. Harada, M. Funaki, K. Haraya, T. Tachibana, S. Suzuki, K. Esaki, Y. Nabuchi and K. Hattori (2013). "Identification and Multidimensional Optimization of an Asymmetric Bispecific IgG Antibody Mimicking the Function of Factor VIII Co-factor Activity." *PLOS ONE* 8(2): e57479.

Shima, M., H. Hanabusa, M. Taki, T. Matsushita, T. Sato, K. Fukutake, N. Fukazawa, K. Yoneyama, H. Yoshida and K. Nogami (2016). "Factor VIII-Mimetic Function of Humanized Bispecific Antibody in Hemophilia A." *New England Journal of Medicine* 374(21): 2044-2053.

Shima, M., H. Hanabusa, M. Taki, T. Matsushita, T. Sato, K. Fukutake, R. Kasai, K. Yoneyama, H. Yoshida and K. Nogami (2017). "Long-term safety and efficacy of emicizumab in a phase 1/2 study in patients with hemophilia A with or without inhibitors." *Blood Advances* 1(22): 1891.

Srivastava, A., A. Brewer, E. Mauser-Bunschoten, N. Key, S. Kitchen, A. Llinas, C. Ludlam, J. Mahlangu, K. Mulder and M. Poon (2013). "Guidelines for the management of hemophilia." *Haemophilia* 19(1): e1-e47.

Uchida, N., T. Sambe, K. Yoneyama, N. Fukazawa, T. Kawanishi, S. Kobayashi and M. Shima (2016). "A first-in-human phase 1 study of ACE910, a novel factor VIII-mimetic bispecific antibody, in healthy subjects." *Blood* 127(13): 1633.

Weyand, A. C. and S. W. Pipe (2019). "New therapies for hemophilia." *Blood* 133(5): 389.

White, G. C., II, F. Rosendaal, L. M. Aledort, J. M. Lusher, C. Rothschild and J. Ingerslev (2001). "Definitions in Hemophilia." *Thromb Haemost* 85(03): 560-560.

Witmer, C. and G. Young (2013). "Factor VIII inhibitors in hemophilia A: rationale and latest evidence." *Therapeutic Advances in Hematology* 4(1): 59-72.

Young, G. (2018). "Implementing emicizumab in hemophilia inhibitor management: emicizumab should be prescribed after tolerance." *Blood advances* 2(20): 2780-2782.

Young, G., R. Liesner, R. F. Sidonio, J. Oldenburg, V. Jimenez-Yuste, J. Mahlangu, R. Kruse-Jarres, M. Wang, T. Chang, M. Uguen, M. Doral, C. Schmitt, G. G. Levy, M. Shima and M. E. Mancuso (2018). "Emicizumab Prophylaxis Provides Flexible and Effective Bleed Control in Children with Hemophilia A with Inhibitors: Results from the HAVEN 2 Study." *Blood* 132(Suppl 1): 632-632.

Gabriela Diaz Veliz, Past President Sofarchi

*“La opinión de la Sofarchi puede ser muy importante en algunos aspectos del debate público. Debería ser escuchada”*

**A**nsiosa esperaba escuchar su nombre para entrar al salón. Adentro la esperaba una comisión que tenía en sus manos el futuro próximo de su carrera académica, una que había comenzado en 1969 tras ingresar a la carrera de Tecnología Médica en la sede Talca de la Universidad de Chile. Desde ahí nunca más se separó de su alma mater: apenas titulada continuó sus estudios en la Facultad de Medicina de la casa de Bello y hoy sigue trabajando en aquellos laboratorios que la formaron.

Expectante ante el llamado de la comisión, Gabriela Díaz Véliz recordaba los pasos que la habían llevado hasta ahí. Corría marzo de 1985 y ya se vislumbraba su interés por la investigación. Era una época agitada, de revoluciones y contrarrevoluciones, de cambios históricos en el país y el mundo; donde la Universidad de Chile fue un actor esencial.

En aquel entorno, obtener su primer magister era vital para continuar con su trabajo como científica. En tanto que, en su rol de mujer, el desafío era aún mayor: un reto para continuar abriendo caminos en este mundo predominantemente masculino. Y ahí estaba, ansiosa a la espera de que un grupo de eruditos decidiera hacia dónde continuaría su camino profesional.

***Hace casi una década, Gabriela Díaz-Véliz fue la última mujer en ocupar la presidencia de la Sociedad de Farmacología de Chile. Integró el grupo de fundadores que en 1978 dieron vida a la organización y desde ahí la científica ha aportado activamente en diversos cargos directivos de la Sociedad, siendo testigo e impulsora de los procesos que durante más de 40 años han construido a Sofarchi.***

Casada desde 1983 con el también Doctor y académico Sergio Mora Gutiérrez; al momento de postular a ese Magíster de Farmacología Gabriela Díaz Véliz ya era madre de una niña de dos años. “En esa época la comisión estaba integrada sólo por hombres. Y el primer comentario al ingresar a la entrevista fue ¿qué opina su marido de que usted quiera hacer un magíster? Me quedé helada, pensando ¿qué tiene que opinar, si soy yo la que quiere hacer un magíster!”, recuerda.

Mayor fue su inquietud al tener que revelar a la comisión que frente a ellos estaba acompañada de su segundo hijo, desde el vientre. “Tuve que decirles que

estaba embarazada; en esa época tenía tres meses y no se me notaba; pero podía ser un impedimento. Finalmente, su rigurosidad laboral, su metódica dedicación al trabajo y, sobretodo, la perseverancia para cumplir sus objetivos, la llevaron a superar los prejuicios de una época. “Me dijeron la vamos a aceptar “a pesar de”, con eso me quedé como para adentro. Pero entré y nunca más salí de la Universidad de Chile”, rememora con nostalgia.

Desde ahí impulsó una prolífera carrera científica que hasta hoy fructifica con numerosas publicaciones, participación como conferencista en Congresos nacionales e internacionales, además de

reconocimientos en Chile y en universidades latinoamericanas donde ha participado como profesora visitante.

Su tesis de Magíster en Farmacología se centró en las modificaciones conductuales a través del ciclo estral de la rata; en tanto que su primera publicación como autora principal fue en 1989 para la Revista Physiology and Behavior, bajo el título Influence of the estrous cycle, ovariectomy and estradiol replacement upon the acquisition of conditioned avoidance responses in rats, estudio que ha sido citado hasta la actualidad.

De aquella primera línea de investigación, surgieron otras nueve publicaciones vinculadas al estudio de los efectos conductuales de la ansiedad, la depresión y los efectos conductuales de productos naturales.

**¿Fue difícil abrirse un espacio en un mundo científico predominantemente masculino?**

Personalmente no me fue particularmente difícil. Pero el medio es complejo. Aún hoy hay tesis, alumnas de doctorado, que me dicen “todos creen que nosotras vamos a entrar al doctorado, nos vamos a quedar esperando guagua y vamos a abandonar todo”.

**Usted demostró que eso no es así, logró realizar una tesis que es citada hasta la actualidad...**

Nosotros trabajábamos juntos en el laboratorio (con su marido, Sergio Mora) y yo hice mi tesis ahí para que el rendimiento del laboratorio no se viera perjudicado. Y fue un trabajo muy productivo, con varias publicaciones.

**¿De qué trataba?**

Sobre cómo algunas conductas de la rata hembra no tienen que ver con la actividad sexual o reproductiva, como el aprendizaje o la ansiedad, se ven afectadas por el ciclo estral y si habían diferencias entre los cuatro días que dura el ciclo estral en la rata. Y demostramos que si las habían! Creo que por eso hasta el día de hoy nos citan, ya que las ratas hembras en etapa de diestro tienen un perfil conductual similar a los machos; en cambio en las ratas en fase de estró, este perfil es totalmente distinto. Fue una tesis bien feminista, por lo demás.

**A pesar de que forjó una carrera sólida, ¿siente que ser mujer le implicó mayores dificultades para lograr sus objetivos?**

Creo que las mujeres somos más solidarias. A algunos hombres no les gusta que las mujeres destaquen, ni siquiera para dar una opinión. Y he notado esa diferencia cuando he estado con mi marido, porque se dirigen a él, como que yo no existiera; sobre todo cuando los dos podemos hablar de lo mismo. En Argentina pasó una cosa muy singular, nosotros fuimos a un congreso allá y yo, típico, era la señora “de”. Estábamos en una cena y alguien dice ella es Gabriela Díaz Veliz y me dicen: “nosotros creíamos que eras hombre, por los papers” porque antes sólo se ponía la inicial del nombre. Ellos encontraron maravilloso que yo fuera mujer, esa reacción nunca la vi acá.

**¿Y eso la afectó?**

Ahora ya está superado. Yo sabía que tenía que hacer las cosas bien, pero no por ser mujer, ni porque tenía que demostrarle nada a nadie. Tampoco he tomado esa actitud de “yo puedo más que un hombre”, creo que somos todos iguales y lo que vale es lo que uno hace y en la medida que uno lo hace bien, se ven los frutos.

**Su carrera se ligó fuertemente a la farmacología, ¿cómo era el entorno en ese tiempo?**

En farmacología hubo un tiempo, incluso, en que había más mujeres, pero después empezó a declinar su participación. Pero el ambiente fue siempre bueno. Personalmente nunca deje de ir a los congresos, de marcar presencia. Porque, a pesar de que trabajábamos juntos con mi marido, tampoco era justo, para mí, que él fuera en representación de los dos, entonces íbamos hasta con las guaguas. Ahora veo a las estudiantes que andan con sus guaguas para todos lados, pero en esa época yo era un bicho raro que llegaba a los congresos con dos guaguas. Pero siempre sentí buena onda.

**El nacimiento de una sociedad científica**

Sesenta investigadores, la mayoría influyentes profesores de medicina de la época; provenientes de Santiago, Concepción, Valparaíso, Valdivia y Temuco;

**“Creo que las mujeres somos más solidarias. A algunos hombres no les gusta que las mujeres destaquen, ni siquiera para dar una opinión. Y he notado esa diferencia cuando he estado con mi marido, porque se dirigen a él, como que yo no existiera”.**



**“Para los socios es importante tener un lugar de encuentro donde poder dar a conocer sus investigaciones. En las presentaciones orales o posters uno presenta datos preliminares de alguna investigación y lo somete a discusión de sus pares para enriquecerlo, en una etapa previa para escribir un paper”.**

se reunieron en una notaría de Santiago una primavera tarde de diciembre de 1978. Entre ellos, estaba Gabriela Díaz-Véliz. El objetivo era crear una organización científica sin fines de lucro cuyo objetivo se centrara en fomentar el estudio teórico, experimental y clínico de la Farmacología. Así nació la Sofarchi, con una fuerte presencia en regiones y un espíritu innovador que permanece hasta hoy.

Son diversas las cualidades que hacen de ésta una organización única, entre ellas, la posibilidad del ingreso de socios estudiantes o la participación femenina en la dirección del organismo, reflejada en las cuatro presidentas con las que ha contado Sofarchi: Aniza Germani Nehme (1995-1996), Lutske Tampier de Jong (1997-1998), Isolde Rudolph Geisse (2003-2004). En 2009, fue el turno de Gabriela Díaz Véliz, quien ha sido testigo de cambios y evoluciones de una organización que continúa creciendo.

**¿Cómo fue asumir el desafío de la presidencia de una organización como Sofarchi?**

Antes de ser presidenta, estuve muchos años en la directiva. Primero ingresé como Tesorera dos años, después estuve como Secretaria General durante dos periodos. Luego fui vicepresidencia para el periodo 2007-2008, para asumir posteriormente la presidencia.

**Hubo tres presidentas antes que usted, en un momento en que era poco habitual que las mujeres ocuparan altos cargos en sociedades científicas. ¿Es una muestra de equidad de género en Sofarchi?**

Si. Siempre ha sido igualitario el trato. Aunque para 40 años que tiene la Sofarchi, cuatro presidentas no es mucho. Lamentablemente ya hace casi 10 años no ha surgido otra mujer dirigiendo nuestra Sociedad.

**Una vez asumida la presidencia, ¿cuál fue el principal obstáculo que debió enfrentar?**

Lo que yo vi en esa época fue que en la Sociedad estaba decayendo el interés por participar, cada vez teníamos menos socios y menos participantes en los Congresos. Quizás en parte porque realizábamos esas jornadas en Santiago y no había mucha motivación. Entonces

pensé que los congresos tenían que ser afuera y había que atraer a la gente joven. Y no sólo para participar, sino para integrar la directiva. Comenzamos a realizar los congresos en las termas de Jahuel, para que los socios disfrutaran y compartieran en un ambiente más distendido.

**¿Y cómo logró convocar a más gente joven?**

Afortunadamente, coincidió con la creación del Doctorado en Farmacología de la Universidad de Chile, que nos permitió contar con más gente joven interesada en la farmacología. Entonces, los que éramos profesores y teníamos doctorando, íbamos con nuestros alumnos ya eran doctores y pasaron a integrar la directiva de nuestra sociedad.

**¿Qué estrategias implementaría usted para atraer y mantener a las personas que tengan interés en Sofarchi?**

Atraer y mantener son dos palabras claves. Para mantener es necesario ofrecerles algo a cambio, que sería la posibilidad de participar en actividades de la sociedad durante el año. Las nuevas directivas también se han preocupado de ese punto. Así, algunos años hemos realizado las reuniones anuales en conjunto con otras sociedades científicas con muy buenos resultados, en cuanto a convocatoria.

**Una mirada hacia el futuro**

**¿Cuál es el valor de la Sofarchi, para sus socios?**

Para los socios es importante tener un lugar de encuentro donde poder dar a conocer sus investigaciones. En las presentaciones orales o posters uno presenta datos preliminares de alguna investigación y lo somete a discusión de sus pares para enriquecerlo, en una etapa previa para escribir un paper. Ese dialogo es muy enriquecedor para los socios. Y a veces surgen importantes alianzas dentro de una misma universidad o entre universidades, por ejemplo, nosotros que trabajamos en conducta nos asociamos con otros investigadores que se dedican a la parte molecular, y así se enriquecen los resultados. Y ¿cómo se enteran de lo que uno hace?, en los congresos! La ciencia es, o debe ser, solidaria. No importa si eres de una

universidad y quieres asociarte con otro laboratorio de otra universidad.

**¿Es por eso su énfasis en el ingreso de gente joven, que actúan como punta de lanza para hacer este intercambio?**

¡Exacto!. Y además que hoy los jóvenes tienen una visión mucho más amplia de lo que uno tenía en su tiempo. A veces los comunicadores son los tesisistas, quienes recorren los laboratorios buscando una técnica que les ayude en el desarrollo de su tesis. Como dije, en la ciencia hay que ser solidarios y los tesisistas son extraordinariamente solidarios entre ellos y eso es muy grato. Aunque siempre hay excepciones, pero no nos quedemos con las excepciones.

**Y para el entorno, ¿cuál es el aporte social de Sofarchi?**

En la investigación, la farmacología básica es la que le va a dar sustento a la farmacología clínica, a la salud pública en general, a la aplicación, a todos los avances. La penicilina cambió el mundo y las terapias contra el cáncer, contra el sida, todas ellas tienen, o han tenido, su origen en la investigación básica. Ese es el punto inicial para el desarrollo de un fármaco seguro y eficaz para emplear en la población. Los fármacos nacen de un camino largo que parte en la investigación en células, después pasa a animales

de laboratorio, posteriormente cuando esa etapa está muy superada, sobre todo en seguridad, pasa a ensayos clínicos antes de que este fármaco llegue al mesón de la farmacia. Yo creo que ahí hay que valorar el aporte de la Sofarchi que puede dar muchas luces acerca de por dónde continuar algunas investigaciones.

**¿Considera que es necesario que Sofarchi tenga mayor participación en debates de interés público?**

Siempre se ha discutido este punto al interior de la sociedad. Nosotros pensamos que la opinión de la Sofarchi puede ser muy importante en algunos aspectos del debate público, que puede ser una voz más si se quiere, pero que debería ser escuchada.

**¿Por qué ha costado manifestar esa inquietud?**

Nosotros somos un grupo de científicos que no tenemos mucho manejo político, excepto uno que otro, pero por situaciones más personales. Da la impresión de que no se puede ser buen científico y buen político. Los cargos de presidente de un colegio profesional son políticos, no así en las sociedades científicas; entonces nos falta ese manejo para que se tome más en cuenta la opinión de nuestra sociedad.

**“A veces los comunicadores son los tesisistas, quienes recorren los laboratorios buscando una técnica que les ayude en el desarrollo de su tesis. Como dije, en la ciencia hay que ser solidarios y los tesisistas son extraordinariamente solidarios entre ellos y eso es muy grato”.**



## 100 AÑOS DE LA FARMACOLOGÍA, 100 AÑOS DE LA UNIVERSIDAD DE CONCEPCIÓN, A PROPOSITO DEL CENTENARIO

**H**e querido compartir con Uds. un intento, un ejercicio, un experimento, que permita caminar en conjunto por los 100 años de la Universidad de Concepción y de la Farmacología. Seguramente cuando en los albores de 1900, un grupo de destacados vecinos de la ciudad de Concepción, pergeñaban en sus reuniones sociales la necesidad de desprenderse del centralismo capitalino de Santiago, fueron hombres preclaros al pensar que el motor de ese cambio, debía ser el “Desarrollo Libre del Espíritu”, en su más amplio sentido, y en la profundidad amplia del concepto de Universidad, el conocimiento de la Universalidad. Bajo estos preceptos, la Universidad de Concepción nació a la vida cívica en 1919, y cuatro carreras se hacían eco de ello, dentística, Pedagogía en Inglés, Química Industrial y Farmacia; estas últimas, las primeras del área científica que vieron la luz allá por marzo de 1919.

Mientras la incipiente institución penquista, luchaba por desprenderse de las amarras burocráticas que la capital imponía; la farmacología moderna comenzaba a dar su pasos más fundamentales, y Sir John Newport Langley sentaba las bases de sus “sustancias receptoras” (Med Hist. 2004 Apr;48(2):153-74.) que en los 60s se formalizarían como receptores específicos, proponiendo las

***“Mientras la incipiente institución penquista, luchaba por desprenderse de las amarras burocráticas que la capital imponía; la farmacología moderna comenzaba a dar su pasos más fundamentales”.***



**“Ya en esos tiempos, los primeros farmacéuticos de la UdeC, impregaban pequeños trozos de papel mantequilla, con las formulaciones que se podían preparar desde fuentes naturales y que aliviarían los espasmos estomacales y otras dolencias de su población”**

bases de la teoría de receptores, y los conceptos de sistema nervioso autónomo; conceptos esenciales para Newport Langley, que le permitiría alcanzar el entendimiento de las acciones de la pilocarpina y la nicotina en células nerviosas y glándulas salivales más tarde.

Nació la Universidad de Concepción sin la autorización reglamentaria de la Capital, y esa acción rebelde y progresista de los ciudadanos penquistas, caracterizará su espíritu hasta el día de hoy. Así su desarrollo avanzaba tal vez lento, pero a paso firme; y en paralelo los “factores alimenticios” (1900), descritos por Frederick Hopkins, delineaban la importancia que tendrían las vitaminas, como elementos terapéuticos, debido a que su carencia provocaba ciertas enfermedades.

Mientras que en un mundo post primera guerra mundial, donde Chile se encaminaba en su vida política bajo la dirección del Presidente Arturo Alessandri Palma, el planeta se revolucionaba con el descubrimiento de Alexander Fleming, la penicilina, aislada y purificada más tarde por Howard Florey y Chain Boris; Don Enrique Molina Garmedia, primer Rector de la Universidad y uno de sus fundadores, mencionaba en su discurso del décimo aniversario: “Es pues, esta una ocasión propicia para evocar un recuerdo de lo hecho y reparar a grandes rasgos la jornada realizada. El nacimiento de esta Universidad fue como la fructificación de una buena semilla en terreno largamente preparado”

Ya en esos tiempos, los primeros farmacéuticos de la UdeC, impregaban pequeños trozos de papel mantequilla, con las formulaciones que se podían preparar desde fuentes naturales y que aliviarían los espasmos estomacales y otras dolencias de su población; hoy en día, se esconden como tesoros sagrados, entre las páginas de antiguos tratados de farmacología, como por ejemplo el Tratado de Farmacia Práctica Haeger, editado en 1942, e indicado para “Farmacéuticos, Droguistas, Médicos y Funcionarios de Sanidad”, el cual consulto con curiosidad frecuentemente, y que es un preciado regalo de una “Farmacéutica-Bibliotecaria”, en mi época de estudiante de pregrado .

Así las cosas, en el viejo continente Don Santiago Ramón y Cajal, ya Nobel junto a Golgi (1906), con su privilegiada pluma dibujaba la diversidad de estructuras celulares, que le daría las bases a la neurofisiología y un entendimiento a la futura neurofarmacología, dándose el tiempo, como es el hacer del buen

maestro, para escribir, entre otros: “reglas y consejos sobre la investigación científica: tónicos de la voluntad”, que tuvo el privilegio de recibir como un regalo de titulación de mi Doctorado, en una edición de 1949, y que considero un desafío filosófico a los jóvenes investigadores, de cómo abordar la investigación científica; decía Cajal a los Jóvenes científicos:

“De atributos intelectuales no hay que hablar, pues damos por supuesto que el aficionado a las tareas del laboratorio goza de un regular entendimiento, de no despreciable imaginación, y sobre todo de esa armónica ponderación de facultades que vale mucho más que el talento brillante, pero irregular y desequilibrado”

Mientras en el mundo, Sir Henry Dale recibía el Nobel de Medicina (1936) por sus estudios del impulso nervioso, la purificación de la acetilcolina (ACh), más tarde sus estudios sobre los alcaloides del cornezuelo del centeno, terminaría por consagrar su carrera científica. En Concepción, la Universidad (1930) creaba su Instituto de Biología poniendo su mirada científica en la riqueza de la naturaleza, y el estudio de sus ecosistemas, lo que se alineaba con lo que en el mundo ocurría; Ejemplo de ello era el microbiólogo de suelos, Gerhard Domagk, quien demostraba que Prontosil, podía aliviar las infecciones causadas por estreptococos comunes, lo que constituye el nacimiento de las sulfamidas. Ya en este tiempo del camino, en los estertores de la segunda guerra mundial, el segundo anhelo de estos ciudadanos penquistas preclaros se hace realidad, y el Hospital Clínico (hoy Hospital Regional Guillermo Grant Benavente) finaliza su construcción (1942) y viene a potenciar el desarrollo clínico y científico de la UdeC.

En paralelo, en 1940, se establece el mecanismo de acción de las sulfamidas, se abren las puertas a la revolución de la quimioterapia de síntesis, y el químico suizo Albert Hofmann, sintetiza el LSD en 1943; mientras, cinco años más tarde (1948), Corina Vargas se convierte en la primera Decana de Latinoamérica, y toma la dirección de la Facultad de Educación en la UdeC; poco antes (1942), Selman Abraham Waksman descubre la estreptomycin, y nuevamente la naturaleza regala a la humanidad, una fuente natural de compuestos químicos con utilidad terapéutica: los actinomicetos.

El mundo, entra con un segundo aire a la década de los 50s, y Chile mantenía un 78% de analfabetismo; Carlos Ibáñez del Campo, asume un segundo pe-

riodo presidencial, y en 1956, David Stikinn Branover asume como Rector de la Universidad; mientras en Inglaterra Sir. James Black realiza sus emblemáticos trabajos para el desarrollo de los beta-1 bloqueantes, que posteriormente lo hacen merecedor del Premio Nobel (1988), a lo que sumó el propranolol (1962) y la cimetidina (1972).

Corre el año 1959, y la Universidad establece una política de potenciación de la ciencia, y crea sus principales Institutos de Investigación en diversas áreas del conocimiento, de los cuales derivarán la mayoría de sus actuales facultades de ciencias. Entramos a la década de los 60s, y dos nuevos Rectores rigen los destinos de la UdeC, Don Ignacio Gonzalez Ginouvés (1962) y Don Edgardo Enriquez Frödden (1969). Es la década en que el mundo se revoluciona con las sustancias de abuso, el amor libre, la paz.

Mientras que la farmacología ha luchado por mejorar la calidad de vida de la humanidad, las personas de raza negra luchan en Estados Unidos de Norteamérica, por reivindicar sus derechos humanos, atropellados entre otras importantes cosas, con supuestos fines científicos y farmacológicos (Caso Tuskegee 1932-1972), y que obligan al Presidente Clinton, a pedir disculpas públicas a nombre de la nación, en 1997. Tal vez, sin la “...armónica ponderación de facultades...” recomendada por Cajal, la Farmacología obnubilada por sus éxitos, intenta sin mucha ponderación, resolver revolucionariamente hasta los más pequeños problemas que aquejan al hombre, y la Talidomida (comerciali-

zada entre 1957 y 1963), fue un traumático golpe, que contribuiría a cambiar los estándares para el desarrollo seguro de nuevos fármacos. En contraparte, la década del 60 marca el inicio en el uso de los anticonceptivos orales, que representan un hito relevante en la terapéutica actual.

Chile ve asomarse la década del 70, sin muchas mejoras en su analfabetismo, ni en sus niveles de pobreza, aun la educación es privilegio de pocos, el ambiente político comienza progresivamente a enardecerse, y la UdeC se ve afectada como todos, por un “blackout” social, cultural y científico del que costará despertarse; sin embargo, la UdeC no olvidará sus orígenes revolucionarios, liberales y contestatarios, y sus cuerpos vivos lo demostrará con fuerza. Don Carlos Von Pleassing Baentsch asume la Rectoría de la Universidad, son tiempos difíciles, sin embargo el camino continua, las carreras del área de la salud comienzan a consolidarse, producto de que a comienzos de los 80, la Universidad cambia su política de institutos de investigación, por Facultades, que se transformaran en componentes fundamentales, en la organización de las carreras profesionales. El descubrimiento de la estructura del ADN, el advenimiento de la biología molecular y la genética en su estado moderno, más el desarrollo informático que potencia la química medicinal, intentan destronar desafortunadamente, al farmacólogo clásico, a ese romántico científico que busca en la naturaleza nuevas moléculas que le ayuden a entender la fisiología de un cuerpo humano, ahora vastamente co-

**“Así como el país fue pionero en la generación de un Formulario Nacional de Medicamentos (1967), la UdeC ha sido pionera en desarrollar el Único Centro Regional para el desarrollo de estudios de Bioequivalencia (2009), y que hasta el día de hoy, se preocupa por garantizar la equidad en el acceso a medicamentos de calidad”.**



nocido. Y la naturaleza, esta vez submarina, nos entrega ejemplos magníficos, que regocijan hasta al más humilde aficionado al laboratorio (como dice Cajal en sus tónicos de la voluntad), y descubrimos las toxinas bloqueantes de los canales de calcio voltaje dependientes, provenientes de los caracoles marinos (*Conus* sp), microalgas proveen potentes antitumorales como el trabectedin (proveniente de la *Ecteniasida turbinata*), la biología molecular nos ayuda a entender los mecanismos de selectividad de una nueva familia de inhibidores selectivos de la COX-2, y nos revolucionan nuevamente la terapéutica con el desarrollo de los medicamentos biológicos, monoclonales, humanizados.

Y cuando queremos reaccionar, el rector Don Augusto Parra Muñoz (1990-1998), sucesor de Von Pleassing en la Rectoría, entrega el mando de la Institución al Ingeniero Civil Mecánico, Sergio Lavanchy Merino, quien luego de 20 años dirigiendo a la UdeC, entrega el testimonio centenario al Dr. Carlos Saavedra Rubilar, un físico, que tiene como misión iniciar el camino de ahora ya, centenaria institución, la tercera de Chile, presente entre una veintena de Universidades latinoamericanas que pelan por los Rankings, pero que en sur del mundo, permitió el desarrollo de la Primera mujer Decana (Corina Vargas de Medina), la sexta abogada titu-

lada en Chile (Inés Enriquez Drödden) y la primera Chilena en Doctorarse en ciencias químicas (Hilda Cid Araneda), como ejemplos rupturistas que refuerzan la naturaleza libre de su espíritu fundacional.

Una Universidad comprometida con su sociedad, agradecida de ella y consiente de sus desafíos, y las retribuciones que necesita entregar, con un Rol Público impreso en su ADN, muchos ejemplos podremos dar en la actualidad, pero en lo que nos atañe, podremos decir que así como El País fue pionero en la generación de un Formulario Nacional de Medicamentos (1967), la UdeC ha sido pionera en desarrollar el Único Centro Regional para el desarrollo de estudios de Bioequivalencia (2009), y que hasta el día de hoy, se preocupa por garantizar la equidad en el acceso a medicamentos de calidad.

Han sido 100 años vertiginosos, 100 años a veces duros, difíciles; Sin embargo, así como la Farmacología nos ha brindado grandes hitos para el desarrollo de la Humanidad, la Universidad de Concepción se prepara para aportar otros 100 años al Desarrollo Libre del Espíritu, del País, de la Ciencia y de la Farmacología.

Dr. Jorge Fuentealba Arcos, PhD  
Presidente SOFARCHI

# MAGÍSTER EN NEUROBIOLOGÍA

PRIMER INGRESO AÑO 2018

- ★ 3 Alumnos regulares
- ★ 14 Profesores acreditados



## DESCRIPCIÓN

Nuestro programa se fundamenta en la necesidad de formar profesionales especializados en la comprensión científica de problemáticas neurobiológicas relevantes en nuestra sociedad, como, por ejemplo, enfermedades neurodegenerativas, adicción, desórdenes alimentarios, entre otras. De manera convergente a esta creciente necesidad, nuestra Facultad cuenta con grupos de investigación en neurobiología de alta visibilidad internacional, los cuales desarrollan sus proyectos de investigación con financiamiento externo y equipamiento de primera línea. El sello distintivo de nuestro programa es la formación de especialistas capaces de desarrollar neurobiología experimental a través de una visión integrativa de elementos moleculares, celulares y neurofisiológicos, en un marco bioético.

## PLAN DE ESTUDIOS

Durante el primer año, el plan de estudios del programa está conformado por cuatro asignaturas básicas y una asignatura de especialización. Junto con ellas, se deberá realizar la defensa del proyecto de tesis. Durante el segundo año se deberá ejecutar y presentar la tesis de grado, en la cual se desarrollarán temáticas de neurobiología experimental en los laboratorios de investigación de nuestra Facultad.

CONTACTO:  
UNIVERSIDAD DE CONCEPCIÓN  
Facultad de Ciencias Biológicas  
Concepción - Chile

- ✉ [pauveloso@udec.cl](mailto:pauveloso@udec.cl)
- ☎ 56 41 2204 159
- 🌐 [www.csbiol.udec.cl/postgrado/neurobiologia](http://www.csbiol.udec.cl/postgrado/neurobiologia)
- f [postgradocsbioludec](#)
- 🐦 [postcsbioludec](#)

## LINEAS DE INVESTIGACIÓN

- Aspectos Celulares y Moleculares de la Neurodegeneración
- Bases Celulares y Moleculares de la Función Neuronal y Glial
- Neurofarmacología Molecular y Celular

## MALLA CURRICULAR

### 1er Semestre

- Fisiología del Sistema Nervioso (5 créditos)
- Neurociencia Avanzada I (3 créditos)
- Formulación de Proyecto (1 créditos)
- Elección de una asignatura de especialización (2 créditos)

### 2do Semestre

- Experimentación Básica en Neurobiología (7 créditos)
- Proyecto de Tesis

### 3er Semestre

Tesis

### 4to Semestre

Tesis

# XLI CONGRESO ANUAL DE LA SOCIEDAD CHILENA DE FARMACOLOGÍA

**4 AL 8 NOVIEMBRE DE 2019**  
UNIVERSIDAD DE CONCEPCIÓN

## PRINCIPALES CONFERENCISTAS



**DR. ASHLEY BUSH,**  
MELBOURNE DEMENTIA RESEARCH CENTRE, FLOREY INSTITUTE OF NEUROSCIENCE AND MENTAL HEALTH, THE UNIVERSITY OF MELBOURNE, AUSTRALIA



**DR. JEAN PIERRE CHANGEAUX,**  
COLLÈGE DE FRANCE AND INSTITUT PASTEUR CNRS, PARIS, FRANCIA.



**PROFESOR SIR SALVADOR MONDACA**  
SCHOOL OF MEDICAL SCIENCES, MANCHESTER CANCER RESEARCH CENTRE, UNIVERSITY OF MANCHESTER, INGLATERRA.



**DRA. CECILIA BOUZAT,**  
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES BIOQUÍMICAS (INIBIBB), CONSEJO NACIONAL DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS Y TÉCNICAS (CONICET), UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SUR, ARGENTINA.



**DR. ANTONIO GARCIA,**  
INSTITUTO TEÓFILO HERNANDO AND DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA, FACULTAD DE MEDICINA, UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID, MADRID, ESPAÑA.

### INFORMACIONES:



**SOFARCHI**  
SOCIEDAD DE FARMACOLOGÍA  
DE CHILE

**PLAZO PARA EL ENVÍO DE RESÚMENES: 31 DE AGOSTO DE 2019**

**INSCRIPCIONES Y ENVÍO DE RESÚMENES CIENTÍFICOS EN: [HTTP://WWW.SOFARCHI.CL/INSCRIPCION/](http://www.sofarchi.cl/inscripcion/)**

**PROGRAMA COMPLETO Y VALORES EN: [HTTP://WWW.SOFARCHI.CL/CATEGORIA/CONGRESOS/](http://www.sofarchi.cl/categoria/congresos/)**