



20160909

Universidad de Chile

Facultad de Medicina, Escuela de Postgrado, MEDICHI

Curso Avanzado Farmacología Molecular & Clínica, Segundo Semestre 2016

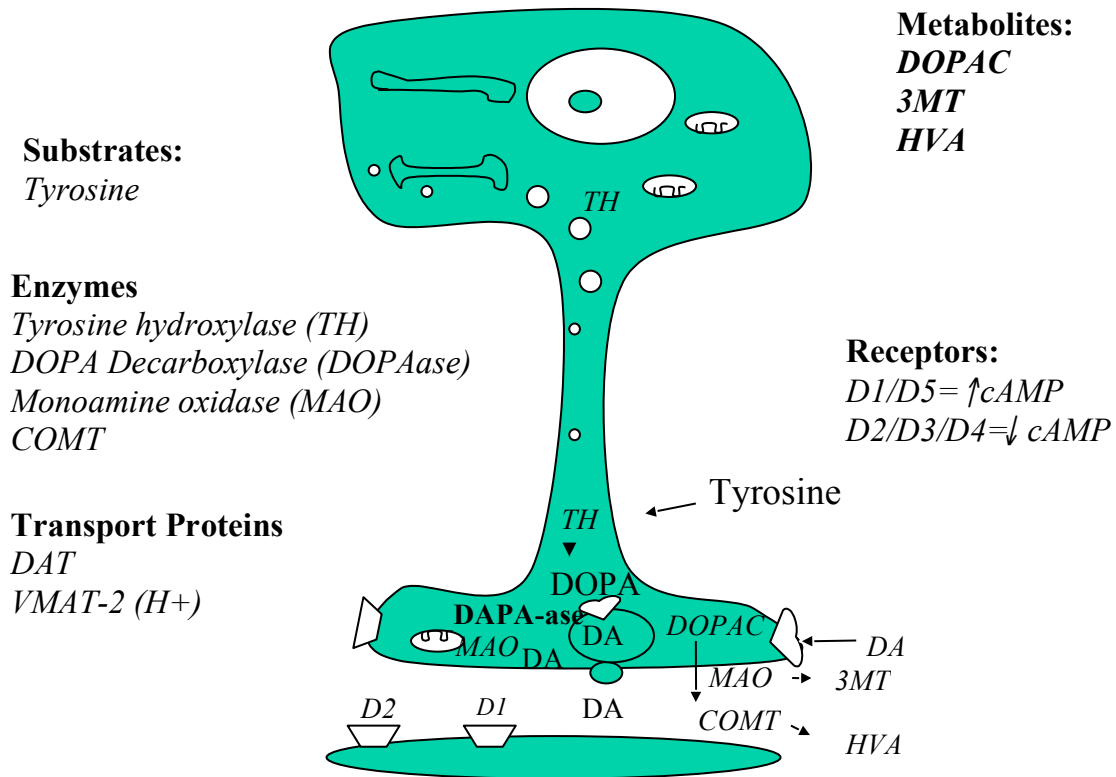
VII Diplomado International

NeuroΨΦarmacología 2016

Director: Prof. Mario Herrera-Marschitz, MD Sci PhD

Fármacos y sus blancos terapéuticos en Psiquiatría, Neurología y Neuropediatría: del conocimiento a una prescripción racional basada en la evidencia

Dopamine (DA)



20160909

CURSO DE POSTGRADO

Escuela de Postgrado, MEDICHI; Facultad de Medicina, Universidad de Chile

**Diplomado Internacional NEUROΨFARMACOLOGÍA
&
Curso Avanzado Farmacología Molecular & Clínica**

SEMESTRE **Segundo** AÑO **2016**

Septiembre 9-Diciembre 17, 2016

Director

Prof. Mario Herrera-Marschitz, MD Sci PhD
(Programa de Farmacología Molecular & Clínica, ICBM)

Prof. Coordinadores

Prof. Hernán Silva, MD; Prof. Gonzalo Bustos, PhD; Prof. Asoc. María Elena Quintanilla. MSci.

Coordinación MEDICHI: (Prof. Jaime Muñoz) (jamunoz@med.uchile.cl) (info@medichi.cl) (Tel.: 9786591); Plataforma MEDICHI (**MEDICHI Red de Aprendizaje Digital, Facultad de Medicina - Universidad de Chile** jpoblete@med.uchile.cl; (02) 9786796; Asistente de alumnos: Carla Corsi; carlacorsi@med.uchile.cl; (02) 9786997). www.medichi.cl. Postgrado: Sra. Monica Astudillo (mastudillo@med.uchile.cl)

Organizan: (i) *Programa de Farmacología Molecular & Clínica, ICBM*; (ii) Clínica Psiquiátrica-Universidad de Chile; (iii) Departamento de Neurología, Hospital Clínico; (iv) *BNi (P09-015-F)* & (v) MEDICHI, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

UNIDAD ACADÉMICA

Teléfonos +56-2-9786050 (Sra. Claudia Arce) +56-2-9786591 (Prof. Jaime Muñoz); +56-2-9786886 +56-2-9786997 (Carla Corsi, MEDICHI)	Emails mh-marschitz@med.uchile.cl ; hsilva@med.uchile.cl ; gbustos@bio.puc.cl ; equintanilla@med.uchile.cl ; jamunoz@med.uchile.cl ; Jacqueline Poblete González ; MEDICHI Red de Aprendizaje Digital Facultad de Medicina - Universidad de Chile; jpoblete@med.uchile.cl (02) 9786796; www.medichi.cl . Ayudante alumnos: Carla Corsi (carlacorsi@med.uchile.cl (02) 9786997)
TIPO DE CURSO	DIPLOMADO
CRÉDITOS	14 Créditos, aprobado por la Dirección de la Escuela de Postgrado, Subdirección Educación Continua, Santiago 25 Abril 2013 (Prof. Mariangela Maggoliolo Landaeta)
CERTIFICADOS	Escuela de Postgrado, MEDICHI, y/o Certificados de participación firmados por los coordinadores del curso.

CUPO ALUMNOS	N° máximo: 60	Mínimo: 20
PRE-REQUISITOS	Los necesarios para la participación en los programas de la Escuela de Postgrado, Facultad de Medicina, Universidad de Chile y/o equivalente.	
DIA / HORA	Viernes 14:30-19:00 horas; Sábados 9-13h (segundo semestre 2016)	
LUGAR	Auditorio Eloisa Diaz, Edificio Decanato, tercer piso; MEDICHI; Facultad de Medicina; Independencia 1027, Independencia; Santiago.	
METODOLOGIA		
(i) Conferencias (todas las conferencias estarán disponibles electrónicamente en PDF). (ii) Trabajos Prácticos (resolución de problemas) (iii) Seminarios bibliográficos (presentación y discusión de <i>papers</i> a cargo de los alumnos) (iv) Certámenes electrónicos (basados en las conferencias, prácticos, seminarios y material de estudio entregado por los profesores) (v) El diplomado implica conferencias presenciales (tres conferencias, o su equivalente por sesión); trabajos prácticos (resolución de problemas). (vi) Seminarios (presentados por los estudiantes), basados en <i>papers</i> selectos cuyos <i>PDFs</i> estarán disponible en la plataforma MEDICHI		
EVALUACION		
Notas parciales: (i) Certámenes escritos con preguntas de alternativas, modalidad electrónica (por lo que todos los alumnos deben obtener un <i>password</i> MEDICHI). Los certámenes se realizan electrónicamente durante un periodo pre determinado, Sábado a las 0:01h hasta Lunes a las 23:59h de la fecha indicada. El certamen se abre al momento que el estudiante digita su <i>password</i> , por un tiempo equivalente a 1.10 min. por pregunta. (ii) Seminarios (la nota se calcula promediando la evaluación del encargado del seminario y la nota promedio del conjunto de los alumnos) (todos los alumnos deben tener aprobado al menos un seminario; dos o mas estudiantes por seminario) (todos los alumnos inscritos deben leer los <i>papers</i> de seminarios, los que se usaran para construir los certámenes). (iii) Trabajos prácticos (aprobado/no aprobado). Son requisitos para aprobación final (100% asistencia).		
Nota final: La nota final de promoción se calculará promediando las notas de los certámenes (Certamen I, 1/3; Certamen II, 1/3) y seminarios (1/3) (aprobación de trabajos prácticos es un requisito).		
Certificados De acuerdo con los procedimientos de MEDICHI. Para los casos que correspondan se extenderán certificados de participación firmados por los coordinadores del curso		
Asistencia: Se controlará la asistencia a conferencias (80%), seminarios (90%) y prácticos (100%).		
Descripción El Diplomado en Neuropsicofarmacología constituye un desarrollo de cursos regulares y avanzados en Farmacología realizados por el <i>Programa de Farmacología Molecular & Clínica, ICBM</i> , Facultad de Medicina, Universidad de Chile. El Diplomado en Neuropsicofarmacología no pretender cubrir todos los capítulos de la Neuropsicofarmacología, sino que se basa en la excelencia de académicos capaces de desarrollar con liderazgo las fronteras de sus temas, avalado por publicaciones ISI y proyectos de investigación concursables. Cada uno de los académicos participantes tiene experiencia y		

posee el nivel de excelencia académica requerido para supervisar tesis de doctorado y/o proyectos postdocs, calificando para claustros académicos de programas de doctorados acreditados.

El curso profundiza temas de frontera, con impacto clínico, otorgando una herramienta para los estudiantes de post grado, complementando el aporte de otras disciplinas, pero enfocando en diseño, administración, farmacodinamia y farmacocinética de drogas y medicamentos. La identificación de blancos terapéuticos en el sistema nervioso central (CNS) y periférico (PNS) constituye un foco de atención, sin embargo con una perspectiva de biología de sistema (*Systems Biology*), en la cual los blancos en órganos periféricos se consideran tan relevantes como aquellos en cerebro. Se aborda el problema de la investigación clínica y la evaluación de medicamentos y control de calidad.

El **Diplomado en Neuropsicofarmacología** esta incorporado a la malla curricular del Post Grado de la Facultad de Medicina y de Ciencias Químicas & Farmacéutica, Universidad de Chile, y tiene un carácter preferencial para el Doctorado en Farmacología (**Curso Avanzado Farmacología Molecular & Clínica**) y las especialidades médicas. Se incorpora a la red de formación SOFARVHI

Objetivo General:

Este diploma surge de la necesidad de actualizar el conocimiento sobre los avances de la **neuropsicofarmacología**, especialmente de médicos en formación, especialistas y profesionales de la salud, interesados en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades del sistema nervioso.

El tratamiento de las enfermedades psiquiátricas, neurológicas y neuropediátricas ha cambiado en forma radical en los últimos años debido a la explosión de la neuropsicofarmacología. La combinación en un mismo curso de la fisiopatología de las enfermedades del CNS, por un lado, y de los fundamentos de los tratamientos farmacológicos, por el otro, entregará al alumno herramientas fundamentales para entender los mecanismos de acción de los fármacos actualmente en uso en el campo de la psiquiatría, neurología y neuropediatría, aprendiendo la racionalidad de su prescripción, basados en la evidencia, en el caso de profesionales médicos, o entender su racionalidad y efectos, en el caso de profesionales de colaboración médica.

El objetivo es cultivar la farmacología y en particular de la **neuropsicofarmacología**, actualizando y desarrollando conceptos fundamentales de la disciplina, explorando nuevas opciones basadas en la biología molecular y otras disciplinas afines. Este curso profundiza sobre mecanismos farmacocinéticos y farmacodinámicos. Discute modelos y vías de administración, absorción, distribución de fármacos, identificando blancos terapéuticos, metabolismo y eliminación de drogas. Se revisan mecanismos farmacodinámicos de familias de medicamentos prototipos, con especial atención a sus blancos moleculares. El diplomado en **neuropsicofarmacología** profundiza en la transmisión neuroquímica, y mecanismos de transducción y amplificación de señales, fundamento de la acción de los fármacos del sistema nervioso central. Además el curso desarrolla la idea de la modificación génica y epigenética, como nuevos mecanismos y alternativas terapéuticas y como instrumentos moleculares para identificar nuevas dianas y sitios de acción de fármacos. Se revisan aspectos sobre la racionalidad y normas de ensayos clínicos de medicamentos, ilustrando algunos ejemplos de aplicación y control clínico/institucional y sobre los estándares requeridos para certificar laboratorios que evalúan o preparan productos de aplicación humana (GLP, GMP, GCP). Al final, se discuten consideraciones éticas, basadas en la neurociencia como disciplina. Al término del curso, el alumno se encontrará capacitado para analizar, comprender y liderar estudios farmacológicos, experimentales y clínicos, enfocando en el desarrollo de psicofármacos.

Objetivos Específicos:

Los estudiantes desarrollarán habilidades y destrezas para:

- (a) Interpretar y analizar datos obtenidos en estudios farmacológicos, incluyendo procesos biológicos que regulan el destino de los fármacos en el organismo, desde su administración hasta su eliminación.
- (b) Definir, calcular y entender los principales parámetros farmacocinéticos: biodisponibilidad, volumen de distribución, metabolismo, vida media ($t_{1/2}$), *clearance*, calculo de dosis de mantención, régimen de dosificación múltiple (*steady state*), índice de seguridad, etc.
- (c) Entender y describir la interacción fármaco-receptor. Desarrollar habilidades y destrezas para interpretar y analizar estudios experimentales sobre mecanismos de acción de los fármacos que actúan en sinapsis colinérgicas, catecolaminérgicas, serotoninérgicas, GABAérgicas, glutamatérgicas, peptidérgicas, y sistemas de modulación.
- (d) Participar en estudios clínicos de medicamentos.
- (e) Entender los requerimientos técnicos necesarios para la certificación de laboratorios que evalúen o generen productos de aplicación médica.
- (f) Entender el sistema nervioso como blanco permanente de moléculas endógenas y exógenas que definen y/o alteran su plasticidad.

Los temas a desarrollar en el presente Diplomado son:

Farmacología general: farmacocinética, farmacodinamia, estructura y función.

La Neuropsicofarmacología es un capítulo de la farmacología general, por lo que los participantes del diplomado deben entender y adquirir *expertise* sobre los principios generales de la farmacología, incluyendo administración, distribución y eliminación de fármacos y sustancias que pueden alcanzar compartimientos fisiológicos con mayor o menor velocidad, y cuyo efecto se basa en una unión selectiva a blancos moleculares, de una manera que es dependiente de la concentración que la sustancia alcanza en los compartimientos biológicos, *regla de oro de la farmacología*. Se discute las relaciones moleculares de estructura y función. Este módulo se apoya en conferencias, seminarios y pasos prácticos en los que los estudiantes aprenden a calcular e interpretar los principales parámetros farmacocinéticos que definen la administración, acción y eliminación de fármacos, administrados con objetivo terapéuticos u otro propósito. Los estudiantes deben aprender además sobre los principios básicos del diseño químico de fármacos.

Neurotransmisión química. En este capítulo se desarrolla la idea de que las células nerviosas se comunican entre si y con sus blancos en órganos y tejidos a través de señales químicas. Este es el fundamento de la acción de fármacos en el sistema nervioso periférico (PNS) y central (CNS). Las neuronas se especializan en la capacidad de (i) sintetizar, (ii) acumular, (iii) liberar y (iv) modular niveles extracelulares de señales químicas específicas, que se unen a receptores localizados post y/o pre-sinápticamente, o formando un complejo ligando/receptor en blancos nucleares. Estas señales caracterizan a los sistemas involucrados y proveen los blancos que le otorgan selectividad a moléculas endógenas y/o exógenas naturales, o desarrolladas con fines terapéuticos. También se exploran los principios de transducción de señales, e interacción con otros sistemas, tales como el endocrino e inmunológico (segundo y tercer sistema de señales). El módulo se apoya en conferencias, *papers*, seminarios y ejercicios prácticos, que permitirán al alumno comprender los principios básicos de la liberación y modulación sináptica de neurotransmisores.

Funciones superiores del CNS. En este módulo se exploran funciones tales como ciclo vigilia/sueño y cognitivas. El desarrollo de este módulo se basa en conferencias, *papers* y seminarios.

Trastornos del desarrollo. En este módulo se revisan ejemplos de trastornos neuromusculares y

neuropsiquiátricos durante el desarrollo, discutiendo su fisiopatología y alternativas terapéuticas. Este módulo se desarrolla en base a conferencias y ejemplos clínicos.

Neurofarmacología y modelos de trastornos neurodegenerativos. En este módulo se revisan algunos principios básicos de la organización del sistema motor y su interacción con sistemas homeostáticos básicos de relevancia clínica. Este módulo se desarrolla a través de conferencias y *papers* seleccionados por líderes en sus respectivos campos.

Trastornos neurodegenerativos. Aquí se discuten problemas del alta incidencia clínica, ejemplificando con trastornos extrapiramidales, demencias, vasculares y de tipo Alzheimer. Este módulo se desarrolla con la participación de investigadores y clínicos de punta del país y Latinoamérica.

Neuropsicofarmacología. En este módulo se caracterizan los principales síndromes psiquiátricos y neurológicos y se revisa el estado del arte y nuevas estrategias farmacológicas y *end points* del tratamiento. El desarrollo de este módulo se basa en conferencias, seminarios y *papers*. Se discuten los modelos genéticos de las enfermedades neurodegenerativas y psiquiátricas, lo que se apoya con un paso práctico para aprender a identificar y navegar bancos de datos internacionales.

Adicciones. Se revisan los conceptos básicos que definen el abuso y dependencia de drogas, y se profundiza en las bases biológicas y tratamiento del alcoholismo. Se introduce el concepto de terapia génica como complementario al tratamiento de trastornos neuropsiquiátricos. Este módulo se desarrolla en base a conferencias, seminarios y *papers*.

Fronteras. Módulo presentado como “*grand finale*”. Se discuten tópicos de frontera, tales como el desafío de incorporar en los modelos de enfermedad mental los avances de la genómica, proteómica y transcriptómica, modelos matemáticos y estructurales. Se discute el problema del desarrollo de fármacos desde la perspectiva de la industria, y aspectos sobre control de calidad. Finalmente, se discuten consideraciones éticas desde la perspectiva de la neurología.

Obviamente, éste programa implica una extensa carga horaria, pero, por razones prácticas y atractivo para los estudiantes de especialidades y de provincia, se limita a Viernes y Sabados, durante el segundo semestre (Septiembre-Diciembre-). El Diplomado implica un compromiso horario presencial (un mínimo de 80% para las clases presenciales; 100% para los prácticos), e indirecto a través de preparación de seminarios, investigación y evaluación vía internet. El sistema MEDICHI evalúa semanalmente el acceso y uso de la plataforma.

Referencias y sitios Web de interés

Rang&Dale's Pharmacology, Eighth Edition; Churchill Livingstone-Elsevier, 2016

(www.elsevier.com) (www.studentconsult.com)

Goodman&Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics; Eleventh Edition, McGraw-Hill, New Cork, 2007

Cooper JR, Bloom FE & Roth RH (2007) *Biochemical Basis of Neuropharmacology*

(www.researchmarkets.com/product/c66394/the_biochemical_basis_of_neuropharmacology)

Iversen LL, Iversen SD, Bloom FE, Roth RH (2009) Introduction to

Neuropsychopharmacology, Oxford University Press, Oxford, New York

www.prvademecum.com

www.viguera.com/maestria2010

Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J (2012) *Harrinson's Internal Medicine*, 18th Edition. McGrawHill Medical, New York.

Cada conferencista es libre de especificar si alguna de sus referencias es obligatoria, por lo que los PDFs estarán incorporados a la plataforma MEDICHI.

Los *papers* de seminario son obligatorios para todos los participantes, y son fuentes de preguntas en los respectivos certámenes.

Los estudiantes deberán revisar permanentemente la plataforma MEDICHI, revisando especialmente los archivos: (i) Programa; (ii) Conferencias; (iii) Seminarios (PDFs; Seminarios [Excel]); (iv) Prácticos; (v) Certámenes; (vi) Novedades. Se evalúa electrónicamente la frecuencia semanal de exploración en la plataforma MEDICHI.

International advisory panel

Prof. Luís Barbeito, MD, PhD, Instituto Pasteur, Montevideo, Uruguay

barbeito@pasteur.edu.uy

Prof. Álvaro Lista, MD, PhD, Facultad de Medicina, Universidad de la Republica, Montevideo, Uruguay

alista@chasque.net

Prof. Peter Gebicke-Haerter, PhD, Dept. of Neuropsychopharmacology; ZI Mental Health, Mannheim, Germany

peter.gebicke@zi-mannheim.de

Prof. Andrew Tasker, MD; University of Prince Edward Island, Charlottetown, Canada

tasker@upei.ca

Prof. María-Trinidad Herrero Ezquerro, MD, PhD Department of Human Anatomy & Psychobiology, School of Medicine. Campus Espinardo, University of Murcia. 30071-Murcia. Spain, Phone (office): +34 86 888 46 83; Phone (lab): +34 868 88 84 84/84 68; Fax: +34 86 888 41 50; Mobile: +34 609 441977.

mtherrer@um.es

Prof. Micaela Morelli, PhD, Dept. of Biomedical Sciences, University of Cagliari, Cagliari, Italy

Morelli@unica.it

Prof. Jose Vicente La Fuente, MD, PhD; University of the Basque Country, Leioia, Bizkaia, Spain

Josevicente.lafuente@ehu.es

Dr. Elisabetta Dell'Anna, MD, PhD; Fondazione Salvatore Maugeri, Clinica del Lavoro e della Riabilitazione, Via Camaldoli 64, 20138 Milano, Italy

elisabetta.dellana@fsm.it

Prof. Rainer Spanagel, PhD; Dept. of Neuropsychopharmacology; ZI Mental Health, Mannheim, Germany

rainer.spanagel@zi-mannheim.de

Prof. Federico Dajas, MD; Instituto Clemente Estable, Montevideo, Uruguay

fdajas@gmail.com

Dr. Michel Goiny, PhD; Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

Goiny.michel@ki.se

Prof. Hari S Sharma, PhD; Dept. of Surgical Sciences, University Hospital, Uppsala University, Uppsala, Sweden

sharma@surgsci.uu.se

Dr. Cecilia Scorza, PhD; Instituto Clemente Estable, Montevideo, Uruguay

scorzacecilia@gmail.com

Prof. Gaetano Di Chiara, MD, PhD; Dept. of Biomedical Sciences, University of Cagliari, Cagliari, Italy

dichiara@unica.it; gadichia@tiscali.it

Dr. Rosario Moratalla, PhD; Instituto Cajal, CSIC, Madrid, Spain

Moratalla@cajal.csic.es

Profesores Nacionales

Prof. Francisco Aboitiz (PUC)

faboitiz@uc.cl

Prof. Ass. Maria de los Ángeles Avaria, MD (Dept. Pediatría-Norte)

maavaria@gmail.com

Prof. Jorge Bevilacqua, MD PhD (Hospital Clinico, ICBM)

jorgealfredo.bevilacqua@gmail.com

Prof. Maria Isabel Behrens, MD, PhD (Hospital Clínico; ICBM)

behrensl@u.chile.cl;
miobehrens@gmail.com

Prof. Asoc. Diego Bustamante, MSci (ICBM, F. Medicina)	dbustama@med.uchile.cl
Prof. Gonzalo Bustos Ochoa, PhD (PUC)	gbustos@bio.puc.cl
Prof. Bruce Cassels, PhD (F. Ciencias)	bcassels@uchile.cl
Prof. José Luis Castillo, MD (Dept. Ciencias Neurológicas-Oriente)	jcastill@med.uchile.cl
Prof. Ass. Ximena Carrasco, MD, PhD(c) (Hospital Calvo Mackenna; ICBM)	xcarrasc@gmail.com
Prof. Miguel Concha, MD, PhD (ICBM, F. Medicina)	mconcha@med.uchile.cl
Prof. Andrés Couve, PhD (ICBM, F. Medicina)	andres@neuro.med.uchile.cl
Prof. Alejandro de Marinis, MD, PhD (Clínica Alemana)	ademarinis@alemana.cl ;
Prof. Asoc. Jenny Fiedler, PhD (F. Ciencias Químicas & Farmacéuticas, CQF)	consultaspiso10@alemana.cl
Prof. Asoc. Patricio Fuentes, MD (Hospital Clínico)	jfiedler@ciq.uchile.cl
	pfuentes@mi.cl ;
	pfuentes8410@gmail.com
	mhermoso@med.uchile.cl
Prof. Asoc. Marcela Hermoso, PhD (ICBM, F. Medicina)	
Prof. Asoc. Luisa Herrera, PhD (ICBM, F. Medicina)	lherrera@med.uchile.cl
Prof. Mario Herrera-Marschitz, MD Sci PhD (ICBM, F. Medicina)	mh-marschitz@med.uchile.cl
Prof. Claudio Hetz, PhD (ICBM, F. Medicina)	chetz@hsph.harvard.edu
Prof. Nibaldo Inestrosa, PhD (PUC)	ninestrosa@bio.puc.cl
Prof. Yedy Israel, PhD (CQF; F. Medicina)	yisrael@uchile.cl
Prof. Juan Pablo Jiménez, MD, PhD (Dept. Psiquiatría-Oriente)	jjimenez@med.uchile.cl
Prof. Asoc. Karin Kleinsteinuber, MD (Dept. Pediatría-Norte)	karinkleinsteuber@gmail.com
Prof. Hernán Lara, PhD (CQF)	hlara@ciq.uchile.cl
Prof. Veronica Larach, MD (F. Medicina, Universidad Andres Bello, Santiago, Chile)	vlarach@gmail.com
Prof. Anibal Llanos, MD (ICBM, F. Medicina)	allanos@med.uchile.cl
Prof. Asoc. Juan Diego Maya, MD PhD (ICBM, F. Medicina)	jmaya@med.uchile.cl
Prof. Adj. Harold Mix, MD (CQF, F. Medicina)	Haroldmix@123.cl ;
Prof. Asoc. Paola Morales, PhD, MSci (ICBM, F. Medicina)	haroldmix@vtr.net
	pmorales@med.uchile.cl
Prof. Fernando Novoa, MD (U. de Valparaíso)	til@vtr.net
Prof. Asoc. Adrián Ocampo, MD, PhD (ICBM, F. Medicina)	aocampo@med.uchile.cl
Prof. Ass. Grisel Orellana, MD, PhD (Dept. Psiquiatría-Oriente)	grisel.orellana@gmail.com
Prof. Marcela Pena, MD, PhD (PUC)	pena@sissa.it
Prof. Asoc. María Elena Quintanilla, MSci (ICBM, F. Medicina)	equintanilla@med.uchile.cl
Prof. Juan Segura-Aguilar, PhD (ICBM, Facultad de Medicina)	jsegura@med.uchile.cl
Prof. Asoc. Jimena Sierralta, PhD (ICBM, F. Medicina)	Jimena@neuro.med.uchile.cl
Prof. Hernán Silva, MD (Dept. Psiquiatría-N., F.	hsilva@med.uchile.cl

Medicina)

Prof. Asoc. Andrea Slachevsky, MD, PhD (ICBM, Facultad de Medicina; Dept. Neurología-O)

Prof. Jorge Tapia, MD (PUC)

Prof. Ass. Jose Luis Valdes (ICBM, F. Medicina)

Prof. Asoc. Renato Verdugo, MD MSc (Servicio Neurología; Clínica Alemana-Universidad del

Desarrollo)

Prof. Ennio Vivaldi, MD (ICBM, F. Medicina)

Dr. Pablo Reyes Sánchez, MD, PhD (Facultad de Medicina, Universidad of Chile; Clínica Sta. María, Santiago, Chile)

Prof. Pedro Maldonado, PhD (ICBM, Facultad de Medicina)

Dr. Eduardo Duran, MD (F. Medicina)

Prof. Pedro Chana-Cuevas, MD (CETRAM, Universidad de Santiago).

Dr. Pablo Gaspar, MD, PhD (BNI-Chile)

Prof. Pablo Caviedes, MD, PhD (ICBM, Facultad de Medicina)

aslachevsky@adsl.tie.cl;

aslachevsky@me.com

jftapia@med.puc.cl

jlvaldes@med.uchile.cl

rverdugo@med.uchile.cl

evivaldi@med.uchile.cl

preyessan@gmail.com

Pedro@neuro.uchile.cl

Eduran2009@gmail.com

chanapedro@gmail.com

pgaspar@neuro.med.uchile.cl

pabgaspar@gmail.com

pcaviede@med.uchile.cl

**Curso Avanzado en Farmacología Molecular & Clínica;
PROGRAMA DIPLOMADO NEUROPSICOFARMACOLOGIA,**

POSTGRADO-MEDICHI 2015

Fecha: 2016 (Viernes y Sábados)	Horario	Actividad	Tema
Modulo			Introducción
Viernes, Septiembre 9, 2016	14:30-15:00h	Plataforma MEDICHI, Registro, claves	MEDICHI
	15:00-16:00	Conferencia	Introducción, Mario Herrera-Marschitz (MHM)
	16:00-18:00h	Café Conferencia	Genética de los desordenes psiquiátricos & neurológicos. Luisa Herrera (LH)
Sábado, Septiembre 10, 2016	9:30-12:30	Practico I	Genética de metabolismo de drogas, desordenes psiquiátricos, neurológicos: Bases de datos, acceso, internet, gene banks, notaciones. (Coordina: LH)
Modulo			Farmacocinética; farmacodinamia; estructura y función
Viernes, Septiembre 16, 2016	14:30-15:30h	Conferencia	Principios de farmacocinética: Absorción; biodisponibilidad; bioequivalencia. M Elena Quintanilla (MEQ)
	15:30-16:30h	Conferencia	Distribución. Fijación. Volumen Aparente de Distribución. Juan Diego Maya
	17:00-18:00h	Café Conferencia	Biotransformación. Excreción. Vida media plasmática. Clearance. MEQ.
Sábado, Septiembre 17, 2016	9:30-12:00	Seminarios	(Coordinan: JDM, MHM, GB)
Viernes, Septiembre 23, 2016	14:30-15:30	Conferencia	Metabolismo de drogas: Citocromo 450. Juan Segura-Aguilar
	15:30-16:30h	Conferencia	Teoría de Receptores I. Bruce Cassels.
	17-18h	Café Conferencia	Neurotransmisión en el SNA I & II: MEQ
Modulo			Neurotransmisión química y sistemas
Sábado, Septiembre 24, 2016	9:30-10:30h	Conferencia	Diseño de Fármacos II: Estructura/Función. Aplicación clínica. BC
	10:30-12:00h	Conferencia	Neurotransmisión en el CNS II, III. MH-M
	12:30-13:30h	Café Conferencia	Neurotransmisión en el CNS IV. Gonzalo Bustos

Viernes, Septiembre 30, 2016	14:30-15:30h	Conferencia	Estructura y función de sinapsis inhibitoria. Andres Couve
	15:30-16:30h	Conferencia	Neurotransmisión en el CNS III: Histamina. José Luis Valdés
	17:00-18:00h	Café Conferencia	Neurofarmacología de la neuroinflamación en enfermedades neurodegenerativas. Luis Barbeito
Sábado, Octubre 1, 2016	9:30-12:00h	Practico II	Farmacocinética (absorción; biodisponibilidad; distribución; eliminación; concentración de equilibrio, steady-state). (Coordinan: MEQ, MH-M, GB)
Viernes, Octubre 7, 2016	14:30-15:30h	Conferencia	Neuroinmunología: citokinas como tercer sistema de señales. Marcela Hermoso
	15:30-16:30h	Conferencia	Neuroendocrinología: esteroides, neurotrofinas. Hernan Lara
	17-18h	Café Conferencia	Factores neurotróficos y apoptóticos. Paola Morales
Sábado, Octubre 8, 2016	9:30-12:00h	Practico III	Neurotransmisión química. (MEQ, MRM, GB, MHM)
Modulo			Función, estructura, modelos de enfermedad
Viernes, Octubre 14, 2016	14:30-15:30h	Conferencia	Uso de Imagenología y técnicas afines en el diagnostico funcional de enfermedades que afectan al CNS. Pablo Reyes Sánchez
	15:30-16:30h		Lóbulo frontal y neuropsicofarmacología de los trastornos cognitivos. Andrea Slachevsky
	17:00-18:00h	Café Conferencia	Correlatos neurofisiológicos de las enfermedades psiquiátricas. Pedro Maldonado
Sábado, Octubre 15, 2016	9:30-12:00h	Seminario	(Coordinan: MHM, GB)
Octubre 14- 19, 2016	0:01-23:59h	Certamen I: electrónico	Incluye Clases, Seminarios, Prácticos I & II
Viernes, Octubre 21, 2016	14:30-15:30h	Conferencia	Neurobiología de los trastornos del desarrollo. Francisco Aboitiz
	15:30-16:30	Conferencia	Potenciales evocados como un paradigma para evaluar déficit de memoria en pacientes psiquiátricos. Pablo Gaspar
	17:00-18:00h	Café Conferencia	Oportunidades farmacológicas para el tratamiento de trastornos cognitivos. Pablo Caviedes (ICBM)
Sábado, Octubre 22, 2016	9:30-12:00h	Seminario	(Coordinan: MHM, GB)

Modulo			Neurodesarrollo, neuropediatría, trastornos funcionales
Viernes, Octubre 28, 2016	14:30-15:30h	Conferencia	Enfermedad de Parkinson: vulnerabilidad genética, neuroinflamación, envejecimiento. M-Trinidad Herrero (Spain)
	15:30-16:30h	Conferencia Café	Distrofias musculares. María de los Angeles Avaria
	17:00-18:00h	Conferencia	Enfermedades mitocondriales. Karin Kleinsteinuber
Sábado, Octubre 29, 2016	9:30-12:00h	Seminarios	(Coordinan: MHM, GB)
Viernes, Noviembre 4, 2016	14:30-15:30h	Conferencia	Hipoxia & Foetal Ischemia. Anibal Llanos
	15:30-16:30h	Conferencia Café	Asfixia perinatal: oportunidades terapéuticas. MHM
	17:00-18:00h	Conferencia	Neurobiología del ciclo sueño-vigilia: oportunidades farmacológicas. Adrian Ocampo
Viernes, 11 Noviembre, 2016	14:30-15:30h	Conferencia	Patogénesis de la epilepsia. Alejandro de Marini
	15:30-16:30h	Conferencia Café	Neurofarmacología de las crisis epilépticas. José Luis Castillo
	17:00-18:30h	Conferencia	Desordenes cerebro-vasculares. Jorge Tapia
Viernes, Noviembre 18, 2016	14:30-15:30h	Conferencia	<i>Amyotrophic Lateral Sclerosis</i> : nuevas avenidas (ALS). Claudio Hetz
	15:30-16:30h	Conferencia	Enfermedad de Parkinson: nuevas avenidas en su tratamiento. Pedro Chana-Cuevas (Chile)
	17:00-18:00h	Café Conferencia	Neuroprotección en modelos de lesión neurovascular, hipoxia y neurodegeneración. Federico Dajas (Montevideo)
	18:00-19:00	Conferencia	Hipótesis integrativa de trastornos neurodegenerativos: Huntington, Parkinson & Alzheimer. GB
Sábado, Noviembre 19, 2016	9:30-12:00h	Seminarios	(Coordinan: MHM, GB)
Modulo			Trastornos Neurodegenerativos
Viernes, Noviembre 25, 2016	14:30-15:30h	Conferencia	Demencias vasculares y tipo Alzheimer. Maria Isabel Behrens
	15:30-16:30h	Conferencia	Bases Celulares y Moleculares del Alzheimer. Nibaldo Inestrosa
	17:00-18:00h	Café Seminarios	Farmacología de la enfermedad de Alzheimer. Patricio Fuentes

Modulo				Abuso de sustancias y droga adicción
Viernes, Diciembre 2, 2016	14:30-15:30h	Conferencia	Neuronal history of drug addiction: from pleasure to habit learning. <i>Gaetano Di Chiara (Cagliari)</i> .	
	15:30-16:30h	Conferencia	Role of adulterans in drug abuse. <i>Cecilia Scorza (Montevideo)</i>	
	17:00-18:00h	<i>Café</i> Conferencia	The “First hit” toward alcohol reinforcement and beyond. <i>Yedy Israel</i>	
Modulo				Trastornos Funcionales y psiquiátricos
Viernes, Diciembre 16, 2016	14:30-15:30h	Conferencia	Neurobiología del lenguaje. <i>Marcela Pena</i>	
	15:30-16:30h	Conferencia	Neuropsicofarmacología de los trastornos del desarrollo: autismo y déficit de atención. <i>Ximena Carrasco</i>	
	17:00-18:00	<i>Café</i> Conferencia	Trastornos cognitivos en primer episodio de pacientes Esquizofrénicos. <i>Gricel Orellana</i>	
Viernes, Diciembre 23, 2016	14:30-15:30h	Conferencia	Antipsicóticos. <i>Eduardo Duran</i>	
	15:30-16:30h	Conferencia	Trastornos de personalidad, Impulsividad, Antidepresivos. <i>Hernán Silva (HS)</i>	
	17:00-18:00h	<i>Café</i> Conferencia	La psicoterapia como tratamiento biológico. <i>Juan Pablo Jiménez</i>	
Modulo				Fronteras
Viernes, Diciembre 30, 2016	14:30-15:30h	Conferencia	Desarrollo de fármacos desde la perspectiva de la industria farmacéutica. <i>Harold Mix (HM)</i>	
	15:30-16:30h	Conferencia	<i>Systems psychopharmacology: molecular networks and progression of mental illness. P Gebicke-Haerter</i>	
	17:00-18:00h	<i>Café</i> Conferencia	Neuroética. <i>Fernando Novoa (FN)</i> (Coordinan: <i>MHM, GB</i>)	
Enero 2-8, 2017				
		Segundo Certamen (electrónico)	Incluye Clases, Seminarios	
Estadística				
Nº Conferencias	52			
Nº Pasos prácticos	3			
Numero de Evaluaciones (Certámenes)+Seminarios +Asistencia (80%)		2+Seminarios (por lo menos uno por estudiante)		
Nº de sesiones		25		
Nº horas directas		120		
MH-M160315				

Prácticos

Diplomado en Neuropsicofarmacología-2016
MEDICHI, Escuela de Postgrado, Facultad de Medicina, Universidad de Chile

Paso Practico I:

Uso de algunas herramientas bioinformáticas en el estudio de desordenes psiquiátricos:
Análisis de secuencias de DNA, polimorfismos, mutaciones asociadas a patologías.

Sábado, Septiembre 10, 2016, 9:00-12h

(Lugar: Lab de Informática)

Creación y dirección

Prof. Asoc. Luisa Herrera, PhD

Programme of Human Genetics, ICBM, Medical Faculty, University of Chile

La Bioinformática es una disciplina emergente que se comenzó a desarrollar con el surgimiento de los proyectos “genómicos”, entre ellos el Proyecto del genoma humano (PGH). Inicialmente, respondió a la necesidad para almacenar grandes volúmenes de información de secuencias de DNA y de facilitar el intercambio de esta información entre investigadores de distintos centros en el mundo. Posteriormente se ha ido enriqueciendo con herramientas que permiten organizar, analizar, interpretar, integrar y difundir información, facilitando el surgimiento de nuevas ideas biológicas. Estas herramientas permiten, entre otras cosas, comparar de secuencias, predecir secuencias codificantes, predecir estructura y función de proteínas, modelar posibles efectos de mutaciones, modelar rutas metabólicas, etc.

En esta actividad estudiaremos algunas bases de datos de secuencias de DNA, analizaremos estructuras cromosómicas, secuencias codificantes, polimorfismos descritos a la fecha, mutaciones relacionadas con enfermedades, búsqueda de secuencias, búsqueda de información en OMIM y en HGMD.

ACTIVIDAD 1: ENSEMBL.

A. Navegación en cromosomas

Entre al sitio de “ensembl” <http://www.ensembl.org/index.html>

En el recuadro Browse a Genome seleccione **Human** y luego **Karyotype**.

Para navegar los cromosomas seleccione el cromosoma que desee desplegar y en el recuadro que aparece seleccione **Chromosome summary**. *Anote el número del cromosoma que analice.*

Observe el esquema del cromosoma (ideograma) con bandeo G de alta resolución. Analice la densidad génica a lo largo del cromosoma en el histograma “known genes”. ¿Existe algún patrón?

Retroceda y revise otros cromosomas, incluyendo el 21 y el cromosoma Y compare la densidad génica a lo largo del cromosoma. ¿Qué similitudes y diferencias puede describir?

Revise el **summary of maps** (abajo). Registre el tamaño del cromosoma en Mbp y el número de genes. Calcule la densidad génica promedio.

Seleccione la **parte final de la banda cromosómica 14q24.2** para explorar con mayor resolución una región específica del cromosoma. Si se quiere acercar o alejar modifique la región seleccionada en el ideograma superior (modifique con zoom). Evalúe si existe alguna relación entre densidad génica y bandas G.

B. Navegación en genes.

Muévase sobre el cromosoma en busca de una región rica en genes. Los genes pueden verse como barras rectangulares bajo del esquema del cromosoma.

Seleccione el gen PSEN1 que se localiza en la coordenada 73,6Mb aproximadamente y luego haga click sobre el link que aparece junto a “Gene”.

Para analizar la secuencia del gen seleccione **sequence** y luego modifique la configuración de la página.

¿Que tamaño tiene este gen?

¿Existen polimorfismos en este gen?

¿Existen mutaciones causantes de alguna patología en este gen?

Seleccione uno de los transcritos de este gen (001) y luego modifique la configuración de la página.

Navegue libremente en esta página. Comente.

Repita el ejercicio anterior, pero ingresando nuevamente al sitio de “ensembl”

<http://www.ensembl.org/index.html>, seleccione **human** e ingrese el nombre de un gen específico (por ejemplo **PRNP**).

Navegue libremente en este sitio y en base a sus descubrimientos responda

¿Existen mutaciones causantes de alguna patología en este gen? ¿Qué patología?

ACTIVIDAD 2: NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION, ncbi

Para analizar una secuencia específica ingrese a <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/> y elija **Genome** en el recuadro Popular Resources. En la columna “Genome Tools” seleccione “**BLAST the Human Genome**”.

Copie y pegue en el recuadro de BLAST Human Sequences la secuencia que se encuentra en el archivo adjunto.

Seleccione: Show results in a new window

Seleccione begin Search.

Revise los resultados. ¿De que gen se trata?, ¿en qué cromosoma se encuentra? ¿Cuáles son sus coordenadas en el cromosoma?, ¿son idénticas las secuencias?

Seleccione el número de referencia de la secuencia que alineó en primer lugar.

En la línea roja correspondiente a gene_seq seleccione **PRNP**

En el recuadro que aparece seleccione OMIM

En la lista que aparece en OMIM seleccione la primera opción y navegue libremente en esta página. Comente.

ACTIVIDAD 3: THE HUMAN GENE MUTATION DATABASE, HGMD

Ingresa al sitio de HGMD <http://www.hgmd.org/>

Si tiene algún correo institucional académico puede continuar de forma autónoma. Si no, trabaje junto a algún compañero que sí tenga uno o use el de su profesor.

Seleccione **register** y registre sus datos

Seleccione log in e ingrese su dirección de correo electrónico y password

En el recuadro superior izquierdo escriba el nombre de una enfermedad (ej. alzheimer) y en el recuadro vecino especifique que está ingresando “disease/phenotype” y seleccione GO

¿Cuántos genes encontró?

(Alternativamente: en el recuadro superior izquierdo escriba el nombre de un gen (ej. PTEN) y en el recuadro vecino especifique que está ingresando “genesymbol” y seleccione GO)

Navegue dentro de un gen específico

¿Cuántos tipos de mutaciones se han descrito en este gen?

Seleccione **get mutations** de alguno de los tipos de mutación encontrados (ej. Missense/nonsense).

¿Cuántas mutaciones producen cambios del aminoácido?

ANEXO.

Sitios usados en esta actividad y otros sitios

<http://www.ensembl.org/index.html>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

<http://www.omim.org/>

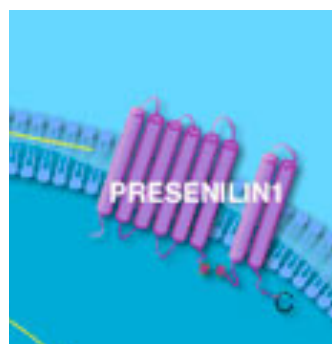
<http://www.hgmd.org/>

<http://www.genecards.org/>

<http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/>

<http://www.1000genomes.org/>

recomendados.



Amino acid codes

1-letter	3-letter	description
A	Ala	Alanine
R	Arg	Arginine
N	Asn	Asparagine
D	Asp	Aspartic acid
C	Cys	Cysteine
Q	Gln	Glutamine
E	Glu	Glutamic acid
G	Gly	Glycine
H	His	Histidine
I	Ile	Isoleucine
L	Leu	Leucine
K	Lys	Lysine
M	Met	Methionine
F	Phe	Phenylalanine
P	Pro	Proline
S	Ser	Serine
T	Thr	Threonine
W	Trp	Tryptophan
Y	Tyr	Tyrosine
V	Val	Valine
B	Asx	Aspartic acid or Asparagine
Z	Glx	Glutamine or Glutamic acid
X	Xaa	Any amino acid

	U	C	A	G	
U	Phe	Ser	Tyr	Cys	U
	Phe	Ser	Tyr	Cys	C
	Leu	Ser	STOP	STOP	A
	Leu	Ser	STOP	Trp	G
C	Leu	Pro	His	Arg	U
	Leu	Pro	His	Arg	C
	Leu	Pro	Gln	Arg	A
	Leu	Pro	Gln	Arg	G
A	Ile	Thr	Asn	Ser	U
	Ile	Thr	Asn	Ser	C
	Ile	Thr	Lys	Arg	A
	Met	Thr	Lys	Arg	G
G	Val	Ala	Asp	Gly	U
	Val	Ala	Asp	Gly	C
	Val	Ala	Glu	Gly	A
	Val	Ala	Glu	Gly	G

Nucleic acid codes

code	description
A	Adenine
C	Cytosine
G	Guanine
T	Thymine
U	Uracil
R	Purine (A or G)
Y	Pyrimidine (C, T, or U)
M	C or A
K	T, U, or G
W	T, U, or A
S	C or G
B	C, T, U, or G (not A)
D	A, T, U, or G (not C)
H	A, T, U, or C (not G)
V	A, C, or G (not T, not U)
N	Any base (A, C, G, T, or U)

Práctico II:

Farmacocinética (absorción; biodisponibilidad; distribución; eliminación; concentración de equilibrio, *steady-state*).

(MEQ; LT; GO; MH-M)

Sábado, Octubre 1, 2016; 9-12h

Objetivo:

Entender los principios de administración, distribución y eliminación de fármacos.

Requisitos:

Implica haber estudiado los conceptos generales de farmacología general, y estar familiarizado con el libro texto (Rang & Dale's 2016; Pharmacology, Eighth Edition, Churchill Livingstone, Edingburgh, London, New York).

Desarrollo:

Todos los ejercicios deben ser preparados con anticipación, presentados escritos durante el práctico I. Pueden consultar con monitores. Desarrollo en grupo de ejercicios seleccionados durante el tiempo programado para el práctico (Octubre 17, 2014), disponiendo de acceso a libros e instructores.

Examen:

El examen se evaluará la versión escrita de los ejercicios y la discusión en grupo. Los ejercicios deberán ser completados en un 100% para su aprobación (escala: aprobado/no aprobado).

Grupo A: Ejercicios 1 (Pindolol); 5 (Fenobarbital); 10 (Digitoxine)

Grupo B: Ejercicios 2 (Alprenolol); 6 (EthOH); 4 (Tiopental); 8 (Lidocaina)

Grupo C: Ejercicios 3 (Atenolol); 9 (Digoxine); 7 (Fenitoina); 11 (Css)

Ejercicios

Absorción del fármaco; biodisponibilidad.

Biodisponibilidad de un fármaco administrado por vía oral se refiere a la fracción o porcentaje de la dosis del fármaco que pasa a la circulación sistémica. La biodisponibilidad se calcula a partir del área bajo la curva (AUC) de la concentración plasmática alcanzada luego de su administración p.o., versus la alcanzada por vía intravenosa (i.v.), de acuerdo con:

$$\text{Biodisponibilidad (F\%)} = [\text{AUC}_{\text{po}}/\text{AUC}_{\text{iv}}] \times 100$$

Compare las variaciones de la biodisponibilidad de tres β -bloqueadores:

Ejercicio 1:

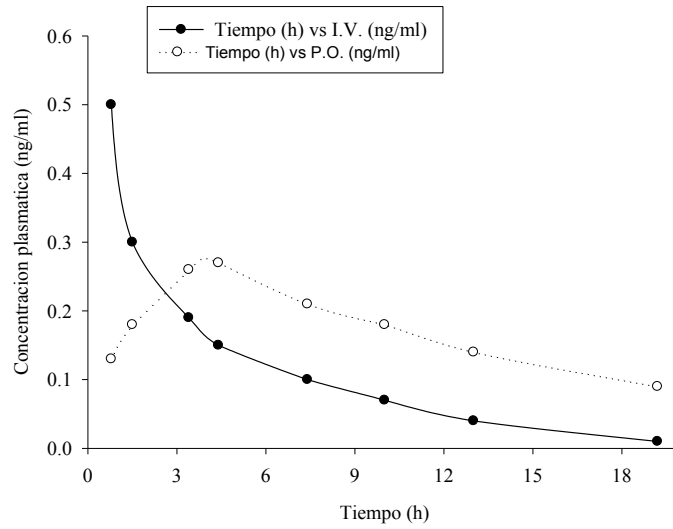
La figura y Tabla 1 muestran la concentración plasmática del pindolol obtenida a distintos tiempos luego de la administración de una misma dosis, p.o., o i.v. Se midió la concentración de pindolol (no metabolizado) en la orina, encontrándose en ambos casos un 40% de la dosis.

Preguntas:

- (1) Compare numéricamente las AUC obtenidas.
- (2) ¿Cuál es la biodisponibilidad aproximada (F)?
- (3) ¿Qué es lo que indica la medición en la orina?
- (4) Que significa el hecho de que en ambos casos se encuentra un 40% en la orina?

Tabla 1		
Tiempo (h)	Concentración luego de administración i.v.	Concentración luego de administración p.o.
0.79	0.5	0.11
1.5	0.3	0.16
3.4	0.19	0.26
4.4	0.15	0.27
7.4	0.1	0.21
10	0.07	0.16
13.1	0.04	0.12
19.2	0.01	0.07
Total		

Pindolol



Respuestas:

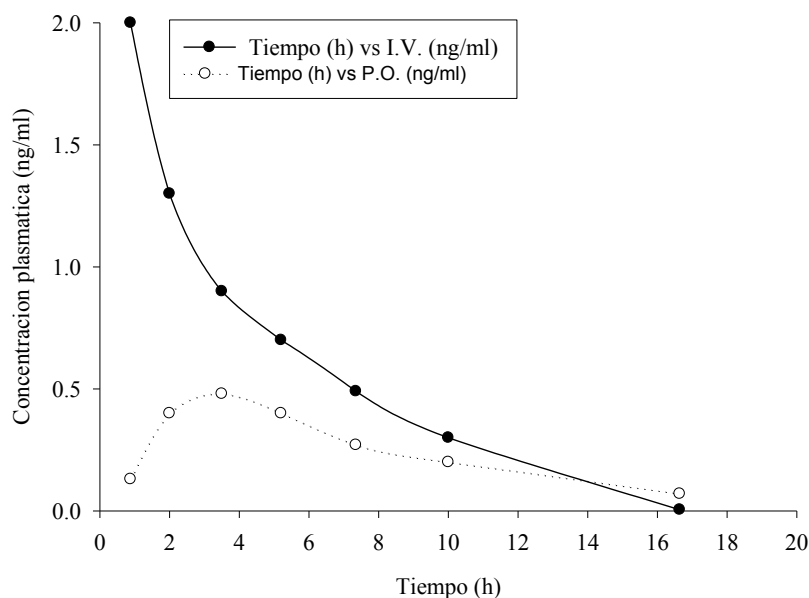
Ejercicio 2:

Alprenolol es otro β -bloqueador. A pesar que el fármaco se absorbe aproximadamente un 100% a través de la pared intestinal, la AUC es distinta si la misma dosis se administra p.o, o i.v., de acuerdo con la figura que se acompaña.

Pregunta:

(5) La AUC es menor luego de administración p.o. ¿Cuál es la razón de esta diferencia?

Alprenolol



i.v: círculos cerrados; p.o.: círculos abiertos.

Respuesta:

(1).

(2)

Tabla 2		
Tiempo (horas)	Concentración (iv) (ng/ml)	Concentración (po) (ng/ml)
0.88	2	0.13
2	1.3	0.4
3.5	0.9	0.48
5.2	0.7	0.4
7.35	0.49	0.27
10	0.3	0.2
16.64	0.005	0.07
Total		

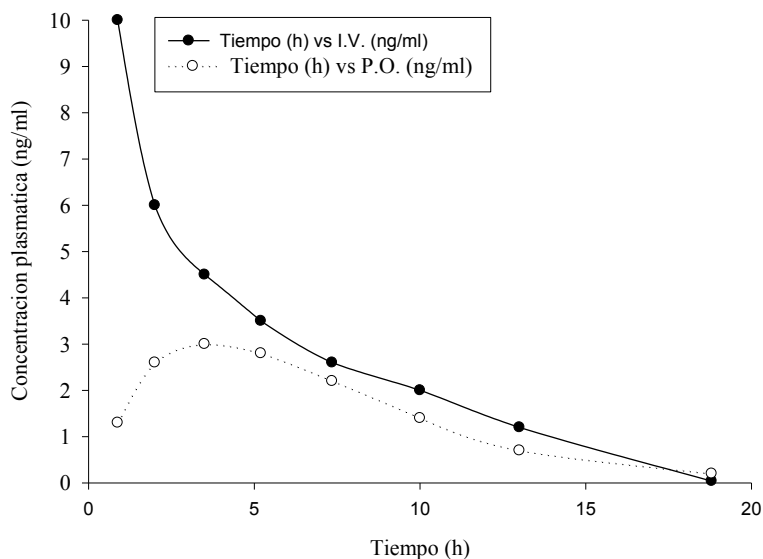
$$F = \frac{cc \text{ po}}{cc \text{ iv}} = (34\%)$$

Ejercicio 3:**Atenolol es un tercer β -bloqueador.**

La figura muestra la concentración plasmática luego de administrar la misma dosis de atenolol p.o., o i.v. Dos días después se observó un 43% o un 85% de la dosis (fármaco intacto + metabolizado) en la orina, luego de la administración p.o., o i.v., respectivamente. En las heces, se encontró un 52%, y un 10% de atenolol no metabolizado, p.o., o i.v., respectivamente.

Pregunta:

(6) La AUC es menor luego de administración p.o. ¿Cuál es la razón de la baja biodisponibilidad? ¿Cuál es el mecanismo probable?

Atenolol

i.v. círculos cerrados; p.o. círculos abiertos.

Respuesta:

(1) considerando las tablas:

Tabla 3			
	Orina	heces	total
i.v.	85%	10%	95%
p.o.	43%	52%	95%

Tabla 4		
Tiempo (horas)	Concentración (iv) (ng/ml)	Concentración (po) (ng/ml)
0.88	1	0.13
2	0.6	0.26
3.5	0.45	0.3
5.2	0.42	0.28
7.35	0.35	0.22
10	0.26	0.14
13	0.12	0.07
18.8	0.04	0.02
Σ		

Distribución del fármaco: volumen de distribución (V_d)

La distribución es el paso del fármaco desde la circulación sistémica a los distintos tejidos (compartimentos). La distribución no es simétrica, y la velocidad de distribución de un fármaco a uno u otro órgano es relevante para entender sus efectos y/o efectos colaterales.

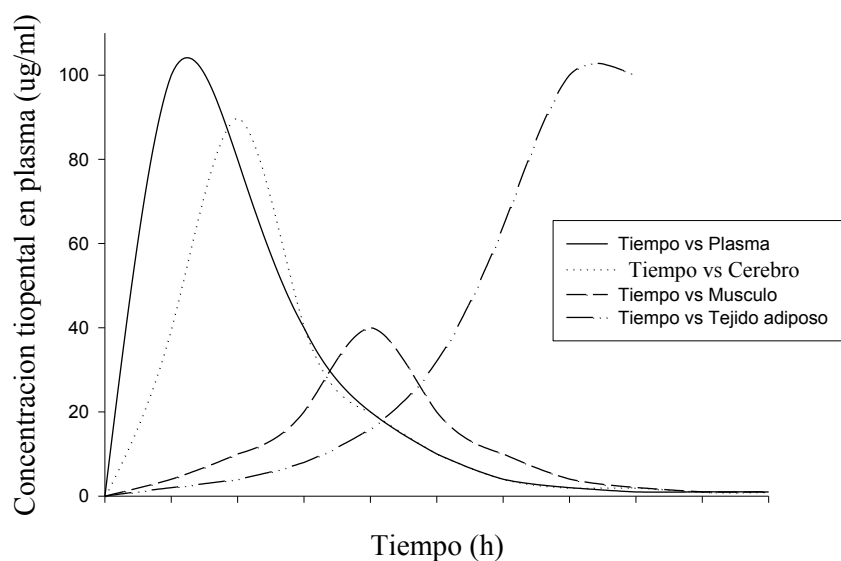
La magnitud de la distribución se mide por el volumen de distribución de acuerdo con $V_d = D/C_0$, luego de administración i.v., ya que su cálculo requiere que la distribución del fármaco sea instantánea y homogénea (ver ejemplos anteriores).

Ejercicio 4

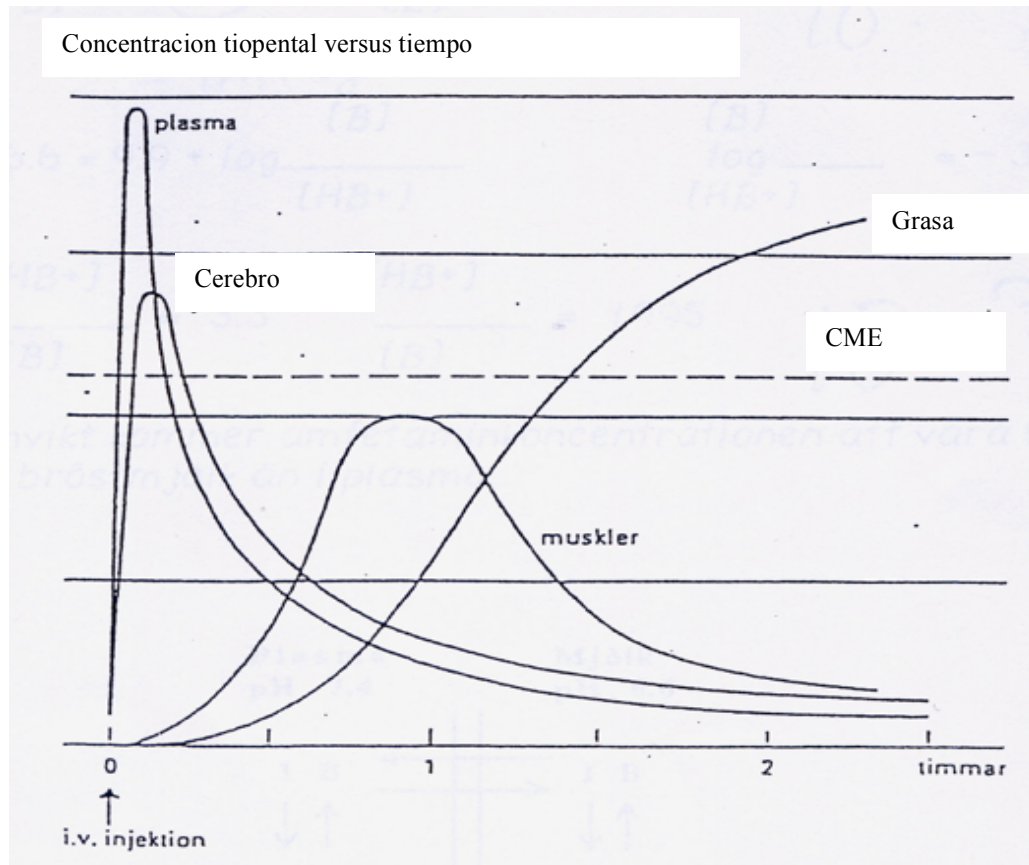
Thiopental (tiomebumal)

El thiopental es un anestésico con efecto de gran velocidad y corta duración. Luego de administración i.v. el paciente se duerme casi inmediatamente (30-40s).

Tissue distribution following a bolus of thiopental (6.7 mg/kg, i.v.)



Tissue distribution following a bolus of thiopental (6.7 mg/kg, i.v.)



Pregunta:

Explique por qu3 el tiopental alcanza tan r3pidamente el sistema nervioso central (CNS)

Respuesta:

Pregunta:

La concentraci3n plasm3tica del tiopental disminuye r3pidamente, y el paciente despierta en una media hora. Cuando se introdujo este narc3tico, se pens3 que su corta duraci3n se deb3a a un r3pido metabolismo, lo que es errado, ya que el tiopental se metaboliza y elimina lentamente (10-15%/h). Explique por qu3 el efecto es tan corto, y qu3 pasa con el medicamento?

Respuesta:

Eliminación de fármacos.

Velocidad de eliminación en casos de cinética de orden 1.

Cinética 1. El fármaco se elimina a una misma proporción por unidad de tiempo. La constante K_e expresa la velocidad con la cual disminuye la concentración plasmática, y su unidad es tiempo^{-1} . Por otra parte, la eliminación del fármaco (clearance, Cl) es proporcional a K_e , e inversamente proporcional a V_d ; $K_e = Cl/V_d$. $Cl = K_e/V_d$.

De esta forma,

$t_{1/2}$, se refiere al tiempo que demora la concentración plasmática de un fármaco en reducirse a la mitad. Se determina gráficamente en la fase descendente de una curva de concentraciones plasmáticas, o a partir de $t_{1/2} = \ln 2/K_e$.

Clearance (Cl), volumen plasmático de un medicamento particular que se purifica por unidad de tiempo, $Cl = (\ln 2 \times V_d)/t_{1/2}$.

Ejercicio 5:

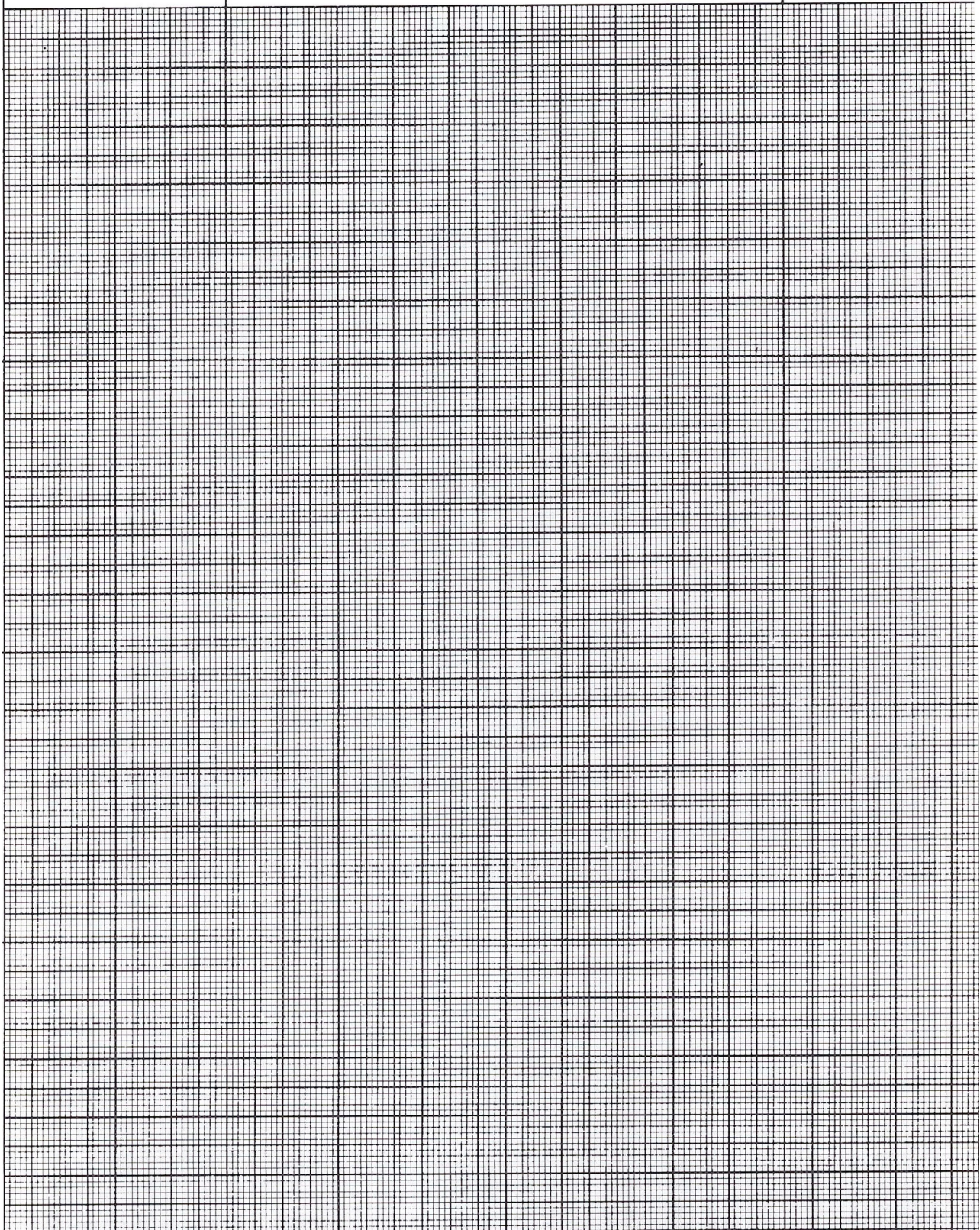
Fenobarbital (Fenemal®) (MW 232 g/mol) es un barbiturato (pK_a 7.3) que eleva el umbral de convulsiones, por lo que se utiliza como antiepiléptico. Es una alternativa del diazepam para casos de status epiléptico. Su rango terapéutico es: 45-130 $\mu\text{mol/L}$. Se elimina de acuerdo con cinética 1. Se administró 100 mg fenobarbital, i.v. a un niño de 10 kg para controlar una crisis epiléptica, midiéndose la concentración sanguínea del medicamento cada 10h. Se encontraron los siguientes valores:

Tabla 5			
Tiempo (h) luego de la administración	Concentración ($\mu\text{mol/L}$)	$\ln C$ ($\mu\text{mol/L}$) ($\ln 10=2.3$)	$\log_{10} C$ ($\mu\text{mol/L}$)
10	56	4.02	1.74
20	49	3.89	1.69
30	43	3.76	1.63
40	37	3.61	1.56
50	33	3.49	1.51
60	29	3.36	1.46
70	24	3.17	1.38
80	22	3.09	1.34
90	19	2.94	1.27
100	17	2.83	1.23
110	14	2.63	1.14
120	12.5	2.52	1.09
130	11	2.39	1.04
140	9.5	2.25	0.977

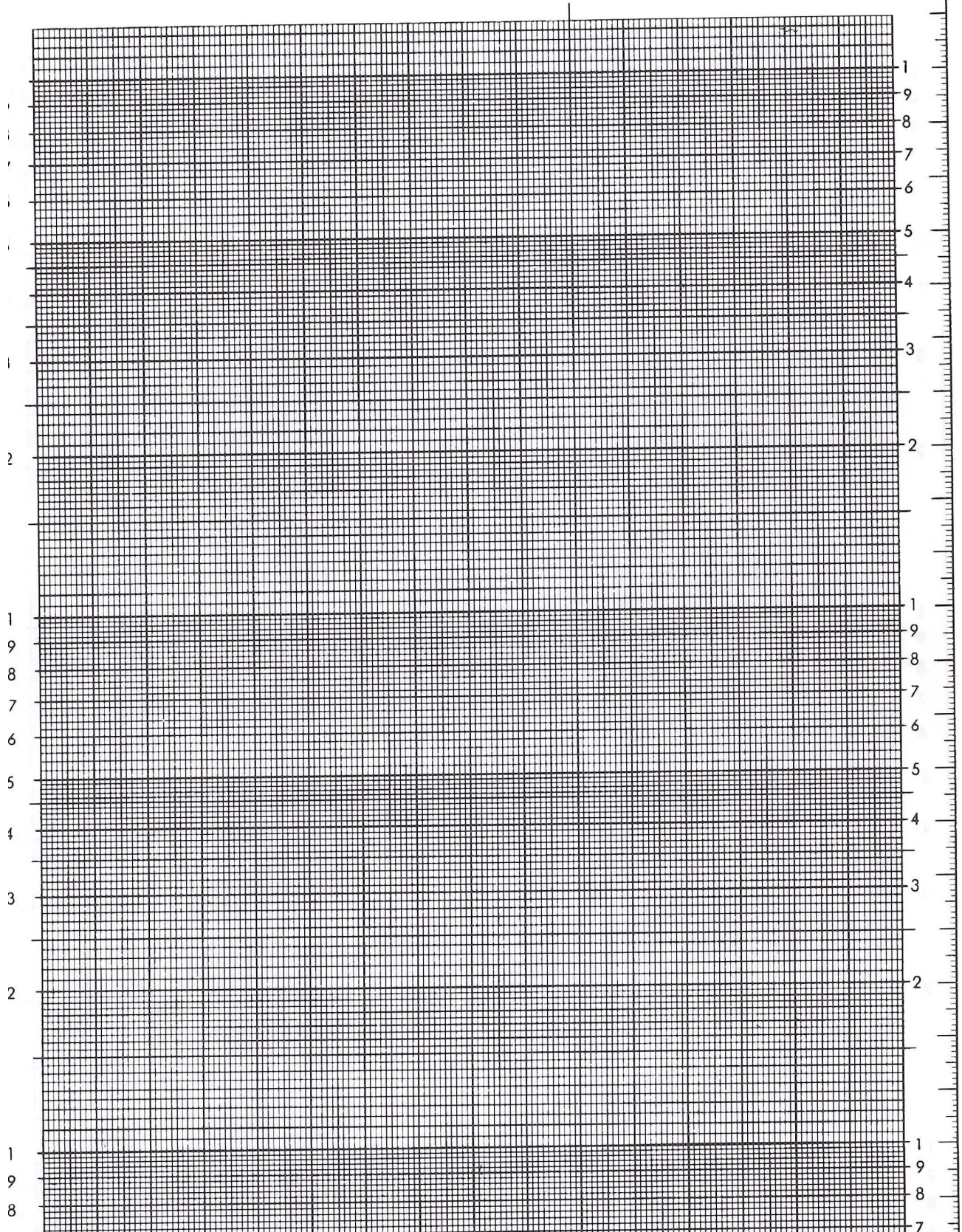
Pregunta:

Transcriba los valores a un diagrama lin-lin (escala: x-axis, tiempo; 1 cm=10h; y-axis, concentración; 1 cm= 2.5 $\mu\text{mol/L}$). Transcriba los mismos datos a un diagrama lin-log (x-axis (lin), tiempo; 1 cm=10h; y-axis (log), concentración).

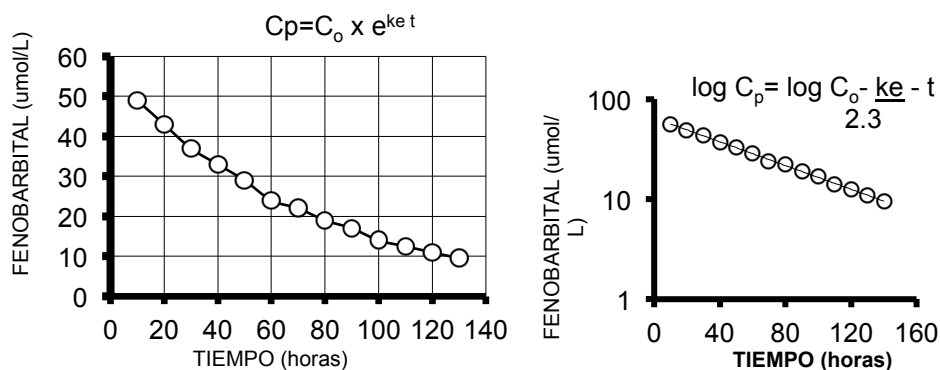
Millimeterpapper (lin-lin)



Logaritmpapper (lin-log)



Respuesta



Preguntas:

Determine los siguientes parámetros (calculando, graficando y/o extrapolando):

1. C_0
2. V_d
3. $t_{1/2}$ ($\ln 2 / K_e$) (se determina gráficamente)
4. K_e
5. Comparar determinación de $t_{1/2}$ en papel lin-lin y lin-log. ¿Cuál es el resultado?
6. ¿Cuánto dura la concentración terapéutica de la dosis administrada del fenobarbital?
7. Se puede influir la eliminación del fenobarbital a través de cambiar el pH de la orina, ¿qué puede utilizarse?
8. ¿Por qué no se recomienda este método para tratar intoxicaciones con otros barbituratos?
9. Calcule el CI (L/h).

Respuestas: Comparar determinación de $t_{1/2}$ en papel lin-lin y lin-log. ¿Cuál es el resultado?

1. $C_0 =$
2. $V_d = \text{Dosis} / C_0$

$D = 100 \text{ mg}$ (fenobarbital, $MW = 232 \text{ g/mol}$) = mmol

3 $K_e = \ln 2 / T_{1/2} =$

4 $t_{1/2} = \text{h}$

5.

6. Concentración terapéutica (ver tabla)

7. Se puede influir la eliminación del fenobarbital a través de cambiar el pH de la orina, ¿qué puede utilizarse?

$\log \text{HA} / \text{A}^-$ (no ionizado/ionizado) = $\text{pK}_a - \text{pH}$

8. ¿Por qué no se recomienda este método para tratar otras intoxicaciones con otros barbituratos?

9. $\text{CI} = k_e / V_d$;

Velocidad de eliminación en casos de cinética de orden 0.

Cinética 0 (saturación enzimática). En este caso, el fármaco se elimina a una misma cantidad por unidad de tiempo. La concentración plasmática disminuye a una tasa constante (e.g. Para el etanol, aproximadamente 0.12 mg por h). Si se multiplica este valor por el volumen de **distribución aparente** (V_d) para el fármaco respectivo, se puede estimar la cantidad absoluta que se elimina por unidad de tiempo

Ejercicio 6:

El etanol se elimina del plasma de acuerdo con cinética 0, lo que tiene relevancia práctica y en medicina legal. Un individuo de 90 Kg tomó en ayuna 10 cl (=100 ml) de un licor que contiene 50% de etanol (=50g) (w/v). Se midieron las siguientes concentraciones plasmáticas (mg/ml; i.e. 0/00):

Preguntas:

1. Transcriba los valores de la Tabla a una figura en papel milimetrado. X-axis, tiempo (1 cm= 20min); Y-axis, concentración plasmática (1 cm= 0.1 mg/ml).
2. Determine los siguientes parámetros, poniendo cuidado en la unidad:
 - 2.1. Disminución de la concentración plasmática por unidad de tiempo (0/00 por h) ($k_e = Cl/V_d$).
 - 2.2. Concentración a tiempo 0 (C_0).
 - 2.3. Volumen de distribución aparente (V_d) (en L y L/Kg) ($V_d = D/C_0$).
 - 2.4. Total cantidad de etanol que se elimina por unidad de tiempo (g/h).
 - 2.5. ¿Tiene significado calcular el $t_{1/2}$ ($t_{1/2} = \ln 2/K_e$)?

Tabla 6	
Tiempo (min)	Concentración (etanol; mg/ml)
0	0.00
20	0.35
40	0.55
60	0.62
80	0.65
100	0.59
140	0.50
200	0.38
260	0.24
320	0.10

Respuesta:

- 2.1. La disminución de la concentración por unidad de tiempo; k_e (β)=
- 2.2. C_0 = mg/ml
- 2.3. $V_d = D/C_0$; =
- 2.4. Etanol que se elimina por unidad de tiempo en este individuo:
 $K_e \times V_d$ =
- 2.5.

Anexos:

Alcoholemias se expresan en g/L

Los datos de la literatura dicen:

Vd semejante a 42 L

Velocidad de eliminación 7-10 g/h.

Efecto de etanol: (i) alcoholemias de 0.5 g/L, bajo el efecto de etanol.

(ii) Alcoholemias superiores a 1 g/L, ebriedad.

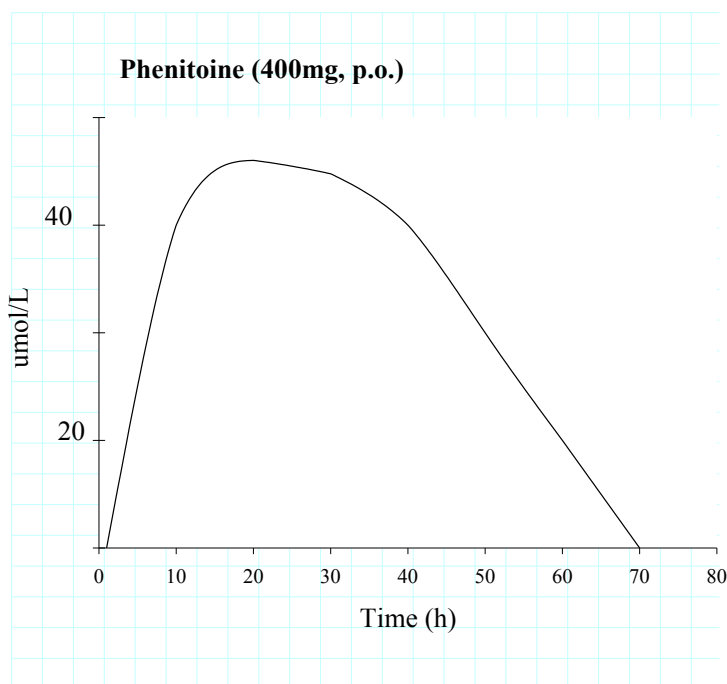
Cinética dependiente de la dosis

Se refiere al paso de cinética orden 1 a orden 0, cuando se eleva la dosis. En teoría, todos los medicamentos son susceptibles de este fenómeno, toda vez que se eleve su dosis.

Ejercicio 7

Fenitoina. Se usa como antiepiléptico por crisis generalizadas. Se caracteriza por una cinética dependiente de la dosis. Su intervalo terapéutico es: 40-100 $\mu\text{mol/L}$.

La figura muestra las concentraciones plasmáticas de fenitoina luego de una administración de una dosis de 400 mg p.o. Fenitoina se metaboliza en el hígado (95%), saturándose rápidamente, lo que explica su cinética 0. La fase de absorción de la fenitoina se considera que termina entre 15-20h luego de su administración: Concentración plasmática $\mu\text{mol/L}$ (en escala logarítmica)



Preguntas:

1. ¿Qué entiende por cinética dependiente de la dosis? Donde, en la curva, la cinética de eliminación es de 1^{er} o 0^o orden?
2. ¿Cuál es la significación de esta cinética para el tratamiento de la epilepsia?
3. ¿Por qué es importante medir las concentraciones de fenitoina en el tratamiento de la epilepsia?
4. Graficar en sistema de coordenadas el efecto farmacológico que se obtiene al ir aumentando la dosis del fármaco que se elimina siguiendo una cinética de orden cero.

Respuestas:

- 1.
2. ¿Cuál es la significación de esta cinética para el tratamiento de la epilepsia?
- 3.

Clearance

Resumen de conceptos: Cinética de orden 1, orden 0; cinética dependiente de la dosis; clearance; inducción enzimática.

Cinética orden 1: Se elimina una tasa de la concentración del medicamento por unidad de tiempo. La constante k_e expresa la velocidad con que disminuye la concentración plasmática, y su magnitud es tiempo^{-1} . Si se multiplica k_e con el V_d del medicamento, se determina su clearance (CI).

Cinética orden 0 (saturación enzimática): Se elimina una cantidad constante de medicamento por unidad de tiempo. En consecuencia, la concentración plasmática disminuye en forma constante (e.g. etanol se elimina aproximadamente 0.15 g/100 por hora). Si se multiplica este valor por el volumen de distribución aparente (V_d) de la sustancia respectiva, se determina el valor absoluto que se elimina por unidad de tiempo.

Cinética dependiente de la dosis: Se refiere al paso de cinética orden 1 a orden 0, cuando se eleva la dosis. En teoría, todos los medicamentos son susceptibles de este fenómeno, toda vez que se eleve su dosis.

Clearance (CI): Volumen plasmático que se purifica de un medicamento particular por unidad de tiempo. En términos prácticos, la mayor parte del volumen no se purifica completamente. Para medicamentos con el mismo clearance, $t_{1/2}$ es directamente proporcional al V_d . A mayor V_d , mayor el tiempo para eliminar el medicamento. El clearance plasmático es sinónimo de clearance total, reservándose el término grado de extracción al clearance de un órgano particular.

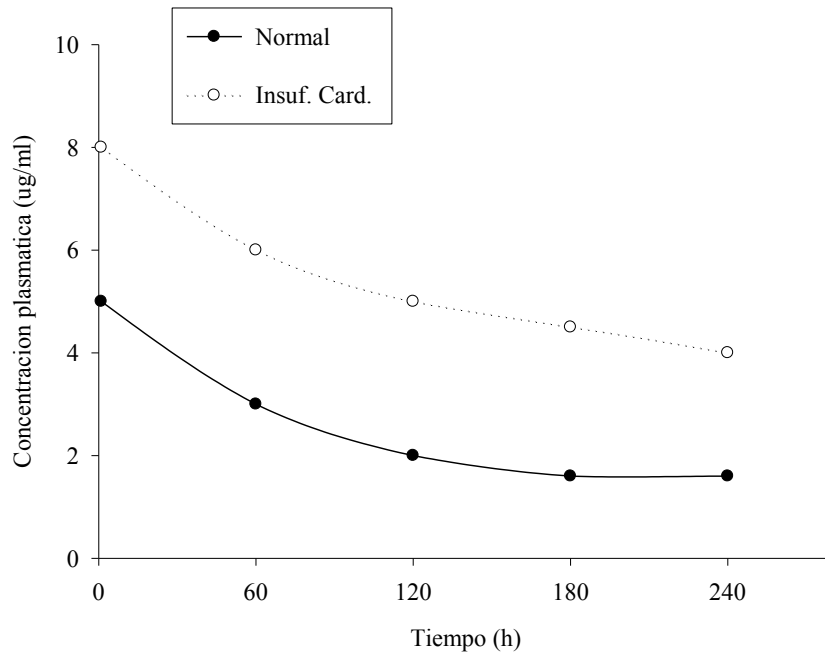
Grado de extracción: Fracción del nivel plasmático del medicamento que se elimina cada vez que pasa por un órgano particular. El máximo grado de extracción es 1.

Medicamentos con clearance alto: Como regla se aplica a medicamentos que se eliminan por metabolismo hepático de alta velocidad y efectividad, tanto su fracción libre como la unida a proteínas plasmáticas. El factor limitante es la cantidad de medicamento por unidad de tiempo disponible para metabolismo hepático.

Medicamentos con clearance bajo: La eliminación esta limitada por la capacidad enzimática del hígado, y sólo se elimina la fracción libre, no unida a proteínas plasmáticas.

Ejercicio 8**Efecto de la inducción enzimática en el Clearance**

1. ¿Cómo afecta la inducción enzimática velocidad de metabolismo de medicamentos de alta o baja tasa de extracción (Clearance) hepático?
2. ¿Qué puede concluirse respecto al clearance de la lidocaina, ilustrado en la figura?

**Lidocaine (3-4 mg/kg, i.v.)
(20-30 min)****Respuestas:**

- 1.
- 2.

Dosificación:**Ejercicio 9:**

Digoxina. Un paciente (60 Kg.) con insuficiencia cardiaca se trató con **digoxina** (0.375 mg/día). La vida media ($t_{1/2}$) de la digoxina para este paciente fue 40h; la biodisponibilidad (F) fue 50%, y el volumen de distribución aparente (V_d) fue 6L/kg.

Tarea: Calcule la concentración sanguínea en estado de equilibrio (C_{ss}) que se obtiene bajo ese régimen de administración.

Considere que la digoxina se elimina a través del riñón (90%), por lo que una insuficiencia renal afecta la vida media del fármaco. En casos de insuficiencia grave (clearance de creatinina, >10 ml/min), la vida media puede extenderse a 84h.

Preguntas, una vez que haya calculado el C_{ss} :

1. Esta la concentración sanguínea de digoxina dentro del rango terapéutico?
2. ¿Cómo es que V_d puede ser varias veces mayor que el volumen del cuerpo humano?
3. ¿Cual sería la concentración sanguínea de la digoxina de paciente anterior con insuficiencia renal en que se duplicase el $t_{1/2}$.
4. ¿Se encuentra la concentración sanguínea dentro del rango terapéutico?
5. ¿Que puede hacer?

Respuestas:

Considerar que: (i) Pr, 60 kg; (ii) Dosis, 0.375 ng/día; (iii) $t_{1/2}$, 40h; (iv) F, 0.5; (v) V_d , 0.693

1. Buscar dato en libros de farmacología, **rango terapéutico es 0.8 – 2 ng/ml.**
2. Calculo de C_{ss} , $C_{ss} = F \times D / V_d \times K_e \times T$
 Dosis mantención= $C_{ss} \times Cl$
 $Cl = K_e \times V_d$; =
 $C_{ss} =$
3. $V_d = 360L$ (total de contenido del agua del organismo, 42L; agua en compartimiento sanguíneo, 5L)
4. Una insuficiencia renal?
5. Que puede hacer?

Ejercicio 10

Digitoxina. Otro glucósido es la **digitoxina**, que aunque su mecanismo de acción (farmacodinámica) es idéntico a la digoxina, posee otra farmacocinética. Sus características farmacocinéticas de la digitoxina son:

- (i) Biodisponibilidad (F): 100%
- (ii) $V_d = 36 \text{ L}$
- (iii) $t_{1/2}$: 100-200h
- (iv) Grado de unión a proteínas plasmáticas: 97% (para digoxina: 20%)
- (v) Rango terapéutico de niveles plasmáticos: 20-30 ng/ml
- (vi) Eliminación: metabolismo hepático (solo un pequeño porcentaje se elimina vía orina sin transformación).

Tarea: Calcule la dosis a administrar para obtener una concentración terapéutica apropiada..

Preguntas, una vez que ha calculado la dosis:

1. En consideración a estos antecedentes, ¿cómo es posible que la dosis normal es más baja para digitoxina (0.1 mg/día) que para digoxina, al tiempo que el rango terapéutico de la concentración plasmática de la digitoxina es mayor que para digoxina?
2. ¿Qué efecto puede ejercer una insuficiencia renal en el C_{ss} de la digitoxina?
3. ¿Cuánto tiempo tomará para que la digoxina, o digitoxina alcancen la concentración de equilibrio?
4. ¿Se puede apurar la concentración de equilibrio? (C_{ss})

Respuestas:

Dosis: necesaria para obtener concentración terapéutica adecuada:

Calculo: Dosis a administrar = $D \times K_e \times V_d =$

$K_e = \ln 2 / t_{1/2}$

Dosis a administrar = $D \times \text{Clearance} (K_e \times V_d) =$

Dosis a administrar =

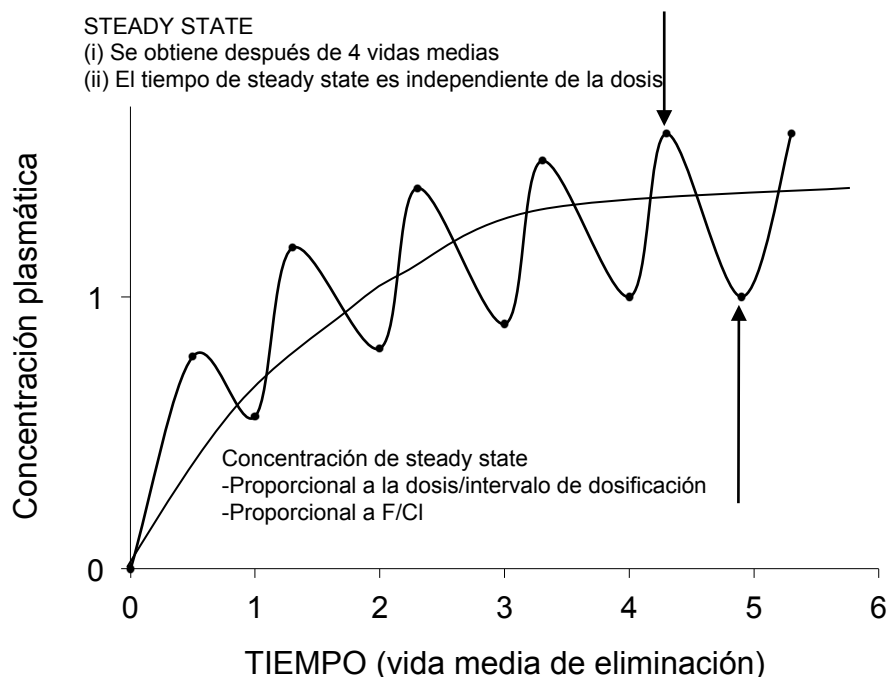
- 1.
- 2.
- 3.

Ejercicio 11

Régimen de dosificación múltiple: steady state (C_{ss})

El régimen de administración puede ser continuo (i.v.), o por dosis repetidas, intermitentes (por cualquier vía de administración).

La administración repetida (continua y/o intermitente) resulta en una acumulación del fármaco hasta alcanzar una concentración plasmática de estado de equilibrio (*steady state*, C_{ss}). La concentración de equilibrio se establece cuando la velocidad de eliminación del fármaco es igual a la velocidad de administración.



La concentración de equilibrio (C_{ss}) puede calcularse de acuerdo a:

- (1) $C_{ss} = D/(Cl \times T)$; o
- (2) $C_{ss} = F \times D/(V_d \times K_e \times T)$; o
- (3) $C_{ss} = F \times D/(Cl \times T)$; o
- (4) $C_{ss} = (F \times D \times t_{1/2})/(V_d \times T \times \ln 2)$,

En donde: F = Biodisponibilidad; D = Dosis; T = Intervalo de dosificación; $\ln 2 = 0.693$.

Régimen de dosificación múltiple. Concentración de medicamento en tratamiento crónico

Para un tratamiento crónico se hace deseable alcanzar rápidamente una concentración de equilibrio (C_{ss}) con pocas fluctuaciones, de acuerdo con la figura anterior.

Preguntas:

- 1 ¿En qué momento se alcanza la concentración plasmática de equilibrio acumulada (C_{ss})?
2. ¿Qué pasa si se reduce el intervalo de dosis (Δt)?
3. Si se quiere mantener el mismo C_{ss} , ¿cómo lo hace?
4. Si quiere minimizar las fluctuaciones en torno al promedio de C_{ss} , ¿qué hace?
5. ¿Qué pasa si se aumenta la dosis para disminuir las fluctuaciones?

6. La capacidad individual para metabolizar/eliminar un medicamento implica una variación en el $t_{1/2}$. ¿Cómo puede cambiar el régimen de administración para alcanzar un C_{ss} parecido en distintos pacientes?
7. ¿Por qué es más lenta la disminución del efecto que el de la concentración plasmática?

Respuestas:

1.
2.
3. Calcular una dosis de mantención que sea igual a lo que se pierde lo que equivale al clearance del fármaco.

$$Cl = \ln 2 \times V_d / t_{1/2}; \text{ o}$$

$$Cl = K_e \times V_d$$

4.
5.
6.
7.

Diplomado en Neuropsicofarmacología-2016
MEDICHI, Escuela de Postgrado, Facultad de Medicina, Universidad de Chile
Práctico III:
Neurotransmisión
(MEQ; LT; GO; MH-M)
Sábado, Octubre 8, 2016; 9:00-12h

Objetivo:

Entender los principios de Neurotransmisión e identificar blancos farmacológicos para modificar la función del CNS.

Requisitos:

Implica haber estudiado los conceptos generales de neurofarmacología, y estar familiarizado con el libro texto Pharmacology (Rang et al. 2016; Eighth Edition, Churchill Livingstone, Edingburgh, London, New York) y The Biochemical Basis of Neuropharmacology (Cooper et al. 2003; Eighth Edition; Oxford University Press, New York Oxford). Iversen LL, Iversen SD, Bloom FE, Roth RH (2009) Introduction to Neuropsychopharmacology, Oxford University Press, Oxford, New York

Desarrollo y examen

Desarrollo individual y/o en grupo previo al práctico programado (Octubre 8, 2016), completando los ejercicios del compendio. Este compendio con los problemas resueltos de debe ser entregado durante la sesión programada, para su discusión y evaluación individual.

Neurotransmisión.

En las sinapsis que se adjuntan (DA; 5-HT; ACh; GABA; Enk), indique:

- (1) **Síntesis:** (i) en que compartimiento ocurre? (ii) síntesis (precursores; intermediarios; enzimas); (iii) cual es el paso regulador? (enzima marcapaso; biodisponibilidad del precursor?)
- (2) **Liberación:** (i) tónica versus fásica? (ii) dependiente de impulso versus sustrato? (iii) dependiente de iones? (cuales?)
- (3) **Receptores:** (i) tipos; (ii) mecanismo de transducción; (iii) localización; (iv) que implica el concepto de autoreceptor? (v) Cual es la relevancia de los autoreceptores en términos de síntesis y liberación del neurotransmisor? (vi) que entiende por sensibilización/desensibilización/supersensibilidad de receptores? (ejemplifique); (vii) señale ejemplos de agonistas/antagonistas para cada receptor; (viii) ejemplifique agonistas directos e indirectos para cada ejemplo; (ix) que entiende por acción aleostérica?
- (4) **Eliminación:** (i) vías enzimáticas. Localización y función de enzimas; (ii) re-captación (a que compartimiento?).
- (5) **Fármacos:** (i) señale ejemplos de fármacos y mecanismos que aumentan el efecto de neurotransmisor; (ii) señale ejemplos de fármacos que disminuyen el efecto fisiológico del neurotransmisor.
- (6) **Localización y función:** (i) señale principales vías anatómicas; (ii) señale ejemplos de localización neuroanatómica que define función y relevancia clínica. (iii) Indique posible involucración en condiciones patológicas. (iv) efectos terapéuticos/adversos de fármacos que elevan o disminuyen la acción sináptica del neurotransmisor

Dopamina

Substrates:

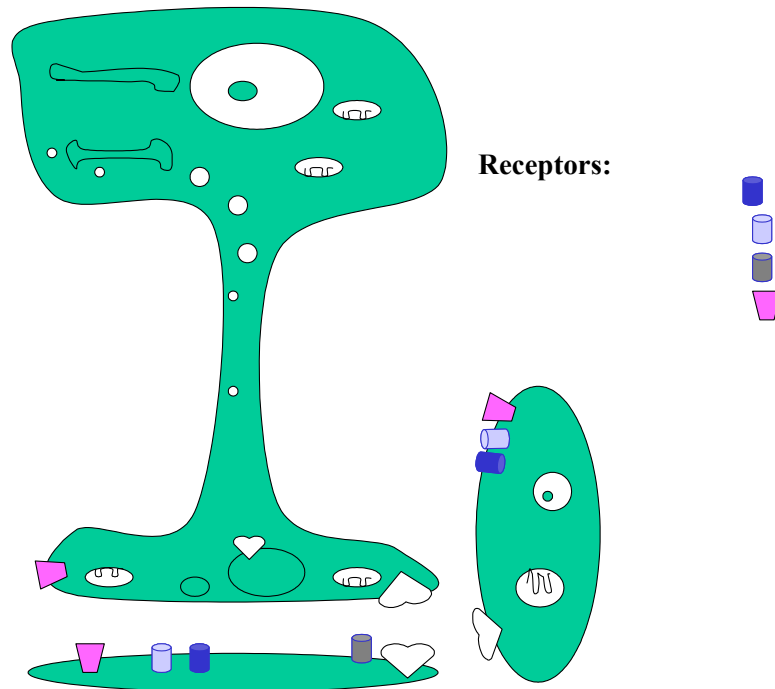
Enzymes

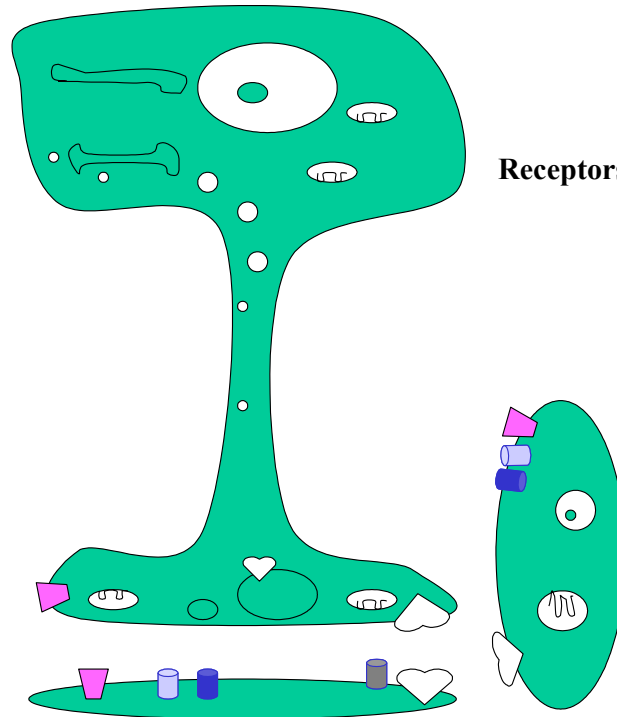
Transporters: 

Vesicular Transport

Metabolites:

Receptors:



*5-hydroxytryptamine (5-HT)***Substrates:****Enzymes****Transporters:** **Vesicular Transport****Metabolites:****Receptors:**

Acetilcolina

Substrates:

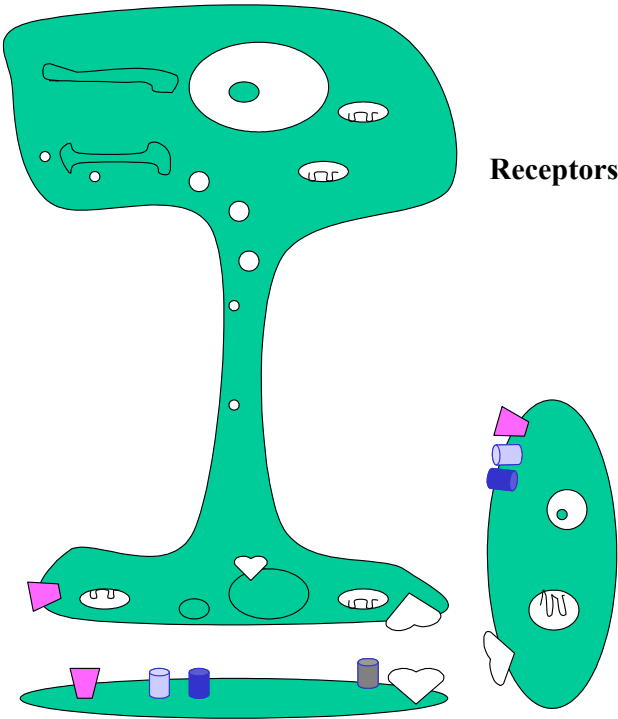
Metabolites:

Enzymes

Receptors:

Transporters: 

Vesicular Transport



γ -aminobutarato (GABA)

Substrates:

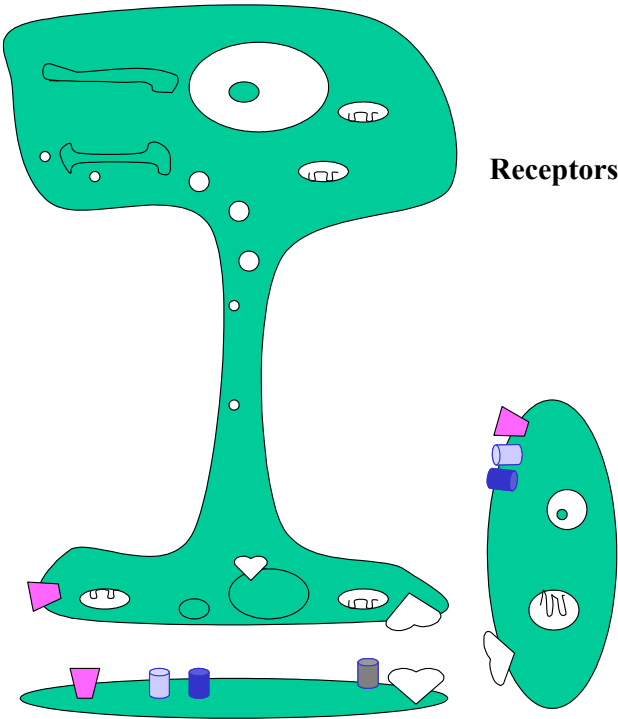
Metabolites:

Enzymes

Receptors:

Transporters: 

Vesicular Transport



Enkefalina

Substrates:

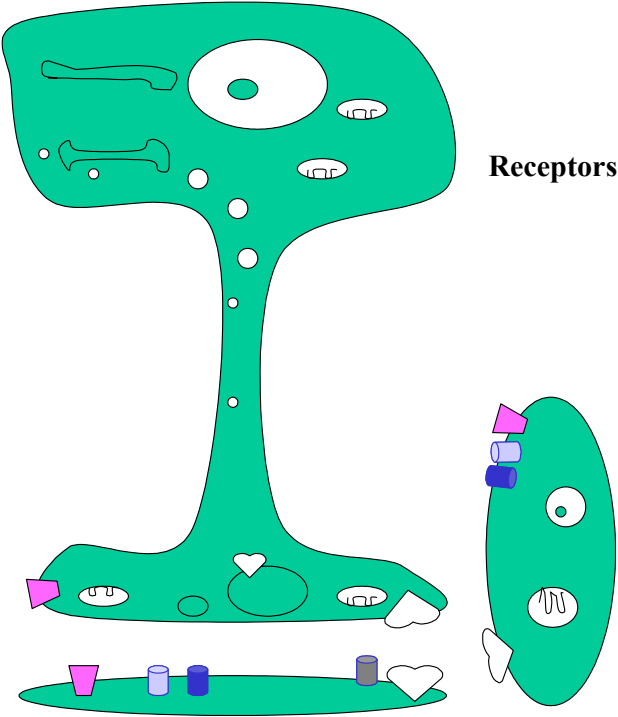
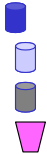
Enzymes

Transporters: 

Vesicular Transport

Metabolites:

Receptors:





UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA - ESCUELA DE POSTGRADO

ACTA N° 1702

Santiago, 12 Mayo 2010

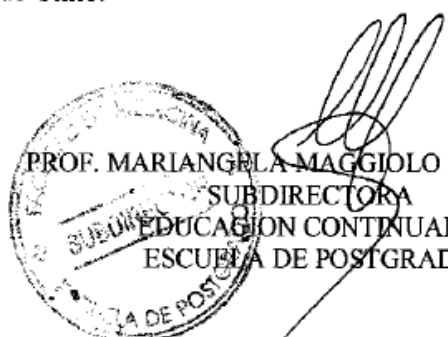
La Dirección de la Escuela de Postgrado ha aprobado el Diploma de Postítulo "**NEUROPSICOFARMACOLOGIA**", **Versión 1**, que se realizará el **6 de agosto 2010 y el 14 de enero de 2011**, por el Programa de Farmacología Molecular y Clínica Psiquiátrica, Depto. de Neurología – Neurocirugía el Hospital Clínico Universitario, Depto. Psiquiatría Campus Oriente de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, con un total de 256 horas.

Este curso se desarrollará bajo la dirección del Prof. Dr. Mario Herrera-Marschitz, responsable de comprobar la identidad e idoneidad de los postulantes para inscribirse, así como del cumplimiento de los requisitos de asistencia y de evaluación para aprobar la actividad.

La Certificación individual se otorgará por aprobación, una vez recibida, de la Dirección del Curso, la comunicación oficial pertinente, incluyendo la nómina de alumnos aprobados, el porcentaje de asistencia o la calificación obtenida y el comprobante de pago de los derechos y aranceles correspondientes.

El valor del arancel será de \$ 1.350.000 más \$ 6.000 impuestos universitarios.

Los derechos recaudados por este concepto se ingresarán al **Centro Ejecutante de Ingresos Propios 100304**, en beneficio de MEDICHI de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile.


PROF. MARIANGELA MAGGIOLO LANDAETA
SUBDIRECTORA
EDUCACIÓN CONTINUADA
ESCUELA DE POSTGRADO

Distribución:

1. Director Programa de Farmacología Molecular y Clínica Psiquiátrica, Depto. de Neurología – Neurocirugía el Hospital Clínico Universitario, Depto. Psiquiatría Campus Oriente de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile
 2. Sr. Claudio Oyanedel, Director MEDICHI
 3. Director del Diploma
 4. Oficina de Matricula y Aranceles Facultad de Medicina
 5. Archivos Escuela de Postgrado
- MML/jl.