

Medicina Farmacéutica

ISSN 1667-9172

Vol 3, Nº 2, diciembre 2009

Dirección Editorial, Comité de Expertos, Fuentes científicas.....3

Expertos Invitados

Artículo original

A - El Largo Camino hacia el Antifúngico Ideal
Alfonso Javier Carrillo Muñoz.....4

Artículos seleccionados

1 - Los Canales de Cloro como Objetivo Farmacológico
Nature Reviews Drug Discovery.....6

2 - Comentarios Eticos acerca de la Elección de los Disolventes Parenterales
Drug Development and Industrial Pharmacy.....6

3 - Evaluación de la Inversión en Investigación y Desarrollo de la Industria Farmacéutica Estadounidense
Pharmacoeconomics.....7

4 - Mecanismos de la Combinación de Drogas: Perspectivas de Interacciones y Redes
Nature Reviews Drug Discovery.....7

Novedades seleccionadas

5 - Se Observa un Descenso de la Media de la Presión Arterial Sistólica en la Población Japonesa
Bulletin of the World Health Organization.....8

6 - El Nivel de Información sobre la Salud Influye en las Respuestas Clínicas
Journal of the Royal Society of Medicine.....8

7 - Consecuencias de la Difusión Anticipada de Datos sobre Ensayos Clínicos
New England Journal of Medicine.....9

Contacto Directo.....10

Eventos recomendados.....10

Conexiones Temáticas Los artículos de Trabajos Distinguidos pueden ser aprovechados por otras especialidades. A continuación se citan las comprendidas en esta edición:

Especialidades	Artículos, números
Atención Primaria	3-7
Bioética	2, 3, 7
Bioquímica	1, 2, 4
Cardiología	5, 7
Diagnóstico por Laboratorio	1, 4
Educación Médica	3, 6
Epidemiología	5, 7
Farmacología	A, 1-4, 7

Especialidades	Artículos, números
Geriatría	5
Infectología	A
Informática Biomédica	4, 6, 7
Medicina Familiar	1, 3-7
Medicina Interna	A, 3-5, 7
Pediatría	1
Salud Pública	3, 4, 6





Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Directora PEMC-SIIC
Rosa María Hermitte

Consultor Honorario
Carlos Bertolasi

Consejo Superior

Programa SIIC de Educación
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

Elias N. Abdala, Miguel Aievato,
Arturo Arrighi, Laura Astarloa, Michel
Batlouni, Pablo Bazerque, Carlos
Bertolasi †, Alfredo Buzzi, Rafael
Castro del Olmo, Marcelo Corti,
Carlos Crespo, Reinaldo Chacón,
Juan C. Chachques, Blanca Diez,
Bernardo Dosoretz, Ricardo Drut,
Juan Enrique Duhart, Miguel
Falasco, Germán Falke, Pedro
Figueroa Casas †, Juan Gagliardi,
Jorge García Badaracco, J.G. de la
Garza, Estela Giménez, Vicente
Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon
Prado, Rafael Hurtado, León
Jaimovich, Silvia Jovtis †, Miguel A.
Larguía, Antonio Lorusso, Néstor P.
Marchant, Olindo Martino, Carlos
Mautalén, Pablo Mazure, José
María Méndez Ribas, Alberto
Monchablón Espinoza, Oscar
Morelli, Amelia Musacchio de Zan,
Roberto Nicholson, Domingo
Palmero, Omar J. Palmieri, Rodolfo
Sergio Pasqualini, Santiago
Pavlovsky, Jorge A. Pilheu, Eduardo
Pro, María Esther Río de Gómez del
Río, Guillermo Roccatagliata,
Gonzalo Rubio, Ariel Sánchez,
Amado Saúl, Elsa Segura,
Fernando Silberman, Artun
Tchoulajman, Norberto Terragno,
Roberto Tozzini, Marcelo Trivi,
Máximo Valentinuzzi, Eduardo Vega,
Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes,
Ezio Zufardi.

SIIC, Consejo de Dirección:

Edificio Calmer
Avda. Belgrano 430, (C1092AAR),
Buenos Aires, Argentina.
Tel.: +54 11 4342 4901
www.siicsalud.com

ISSN 1667-9172

Registro Nacional de la Propiedad
Intelectual en trámite. Hecho el
depósito que establece la ley Nº
11723. Los textos que en esta
publicación se editan expresan la
opinión de sus firmantes o de los
autores que han redactado los
artículos originales. Trabajos
Distinguidos/Trabalhos Destacados
y Temas Maestros son marcas y
procedimientos internacionalmente
registrados por la Sociedad
Iberoamericana de Información
Científica (SIIC). Prohibida la
reproducción total o parcial por
cualquier medio sin previa
autorización por escrito de SIIC.



Información adicional en
www.siicsalud.com



Artículo completo en
www.siic.info



Comité de Expertos

(en actualización)

Dra. Alicia Arabehty
Dr. Luis Collia
Dr. Eduardo de la Puente
Dra. Elida González

Dr. Sidney Marques
Dr. Luis Menezes Quintas
Dr. Felipe Rodríguez Davison
Dra. Victoria Vázquez

Fuentes científicas, SIIC Data Bases

El símbolo indica que la publicación, en papel y actualizada, pertenece al acervo de la Biblioteca Biomédica SIIC (BB SIIC). Los socios de SAMEFA pueden consultarla de manera libre y gratuita.

- Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana
- Acta Farmacéutica
- Agencia Sistema de Noticias Científicas (aSNC-SIIC)
- Alimentary Pharmacology & Therapeutics
- American Journal of Health-System Pharmacy (AJHP)
- American Journal of Hypertension
- American Journal of Geriatric Pharmacotherapy
- American Journal of Medicine
- American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine
- American Journal of Science
- American Journal of Therapeutics
- Annals of Emergency Medicine
- Analyst
- Anesthesia & Analgesia
- Annals of Internal Medicine
- Annals of Pharmacotherapy
- Annual Review of Pharmacology and Toxicology
- Antimicrobial Agents and Chemotherapy
- Archiv der Pharmazie
- Archives of Internal Medicine
- Archives of Medical Research
- Arzneimittel Forschung (Drug Research)
- BBA
- BMJ
- Bifase
- Biocatalysis and Biotransformation
- Biomedicine & Pharmacotherapy
- British Journal of Clinical Pharmacology
- British Journal of Pharmacology
- Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals
- Cancer Investigation
- Cardiovascular Drug Reviews
- Chemotherapy
- Chinese Medical Journal (CMJ)
- Chirality
- Clinical and Drug Investigation
- Clinical Chemistry
- Clinical Drug Investigation
- Clinical Neuropharmacology
- Clinical Pharmacokinetics
- Clinical Pharmacology & Therapeutics
- Clinical Therapeutics
- CMAJ
- CNS Drugs
- Controlled Clinical Trials
- Critical Care Medicine
- Current Therapeutic Research
- Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases
- Digestive and Liver Disease
- Drug Research
- Drug Safety
- Drugs
- Drugs of Today
- Drugs Safety
- Drugs Under Experimental and Clinical Research
- Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica
- European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases
- European Journal of Clinical Pharmacology
- Expert Opinion in Pharmacotherapy
- Factores de Riesgo - SIIC
- FDA News
- GMHC Treatment Issues
- Good Clinical Practice Journal (GCP)
- International Immunopharmacology
- International Journal of Clinical Pharmacology Research
- International Journal of Antimicrobial Agents
- International Journal of Clinical Practice
- International Journal of Pharmaceutical Medicine
- JAMA
- Journal of Affective Disorders
- Journal of Antimicrobial Chemotherapy
- Journal of Biomolecular Structure and Dynamics
- Journal of Bone and Mineral Research
- Journal of Cardiovascular Pharmacology
- Journal of Chemotherapy
- Journal of Clinical Investigation
- Journal of Clinical Microbiology
- Journal of Clinical Pharmacology
- Journal of Clinical Psychopharmacology
- Journal of Enteral and Parenteral Nutrition
- Journal of Human Hypertension
- Journal of Infectious Diseases
- Journal of Internal Medicine
- Journal of International Medical Research
- Journal of Pharmaceutical Sciences
- Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics
- Journal of the Royal Society of Medicine
- Journal of Trauma: Injury, Infection and Critical Care
- Journal of Veterinary Pharmacology & Therapeutics
- Journal of Women's Health
- La Presse Médicale
- Lancet
- Life Sciences
- Mayo Clinical Proceedings
- Medicina Clínica
- Medicinal Research Reviews
- Molecular Pharmacology
- NEJM
- Oligonucleotides
- Pediatric Drugs
- Pharmacoeconomics
- Pharmacological Reviews
- Pharmacotherapy
- Physics in Medicine & Biology
- Postgraduate Medical Journal
- Prensa Médica Argentina
- Psychoneuroendocrinology
- Psychopharmacology
- QJM
- Respiratory Medicine
- Reviews in Analgesia
- Revista de Psiquiatría Clínica
- Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo
- Rheumatology
- Salud(i)Ciencia - SIIC
- São Paulo Medical Journal
- Science & Medicine
- Southern Medical Journal
- Thérapie
- Trabajos Distinguidos de Clínica Médica
- Trends in Pharmacological Sciences
- Vaccine

Expertos invitados

Artículo original (abreviado)

Por limitaciones de espacio, incluimos en esta página sólo los resúmenes y primeros párrafos de artículos originales escritos por especialistas expresamente convocados por SIIC. Para continuar con la lectura de sus versiones completas diríjase a las páginas de siicsalud que se mencionan debajo de cada uno. Los socios de SAMEFA pueden consultarlos en forma gratuita.

A - El Largo Camino hacia el Antifúngico Ideal

Alfonso Javier Carrillo Muñoz


Columnista Experto

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Director e Investigador Principal (Microbiología),

Departamento de Microbiología, ACIA, Barcelona, España

Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat053/09428001a.htm

 Bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de la autora.

Abstract

Different kinds of mycoses, especially invasive, have become an important public health problem as their incidence has increased dramatically in the last decades related with AIDS, transplant recipients, haematological malignancies and other immunosuppressed individuals. Management of fungal infections is markedly limited by problems of drug safety, resistance and effectiveness profile. Current therapy for invasive mycoses uses a relative reduced number of antifungal drugs, such as amphotericin B, fluconazole and itraconazole. Other new antifungal agents, from old and new chemical families, like voriconazole, posaconazole, ravuconazole, caspofungin or micafungin are been introduced in the armamentarium for fungal infections management. This review is focused in mode of action of those antifungal drugs used against pathogenic yeasts. Novel targets were explored trying to overcome the problems derived from the exploitation of azole drugs, macrolides and echinocandins. Proposed antifungal drugs have been developed against potential targets.

Resumen

Los diferentes tipos de micosis, especialmente las invasivas, constituyen un importante problema de salud pública puesto que su incidencia se ha incrementado dramáticamente en las últimas décadas con relación al sida, trasplantes, enfermedades hematológicas e inmunosupresiones. El tratamiento de las infecciones fúngicas está limitado por problemas de seguridad de los fármacos empleados, así como por su perfil de resistencia y efectividad. Las terapias actuales para el tratamiento de las micosis invasivas sólo abarcan un reducido número de antifúngicos como la anfotericina B, el fluconazol y el itraconazol. Otros nuevos agentes de nueva generación y también de familias químicas ya empleadas, como voriconazol, posaconazol, ravuconazol, caspofungina, anidulafungina o micafungina han sido introducidas para el tratamiento de las infecciones fúngicas. Esta revisión se centra en el mecanismo de acción de estos antifúngicos frente a levaduras patógenas. Se han explorado nuevas dianas de acción para tratar de evitar los problemas derivados del uso de azoles, macrólidos y equinocandinas. Con ello, se han propuesto y desarrollado algunas nuevas sustancias.

Introducción

Los diferentes tipos de infecciones producidas por hongos, en especial las consideradas invasoras, se han convertido en un problema sanitario de gran incidencia en relación con pacientes VIH+, receptores de trasplantes, con enfermedades hematológicas u otros enfermos inmunosuprimidos.¹⁻⁸ Las infecciones fúngicas son una de las causas directas más importantes de fallecimiento de aquellos pacientes con enfermedades malignas. Por otro lado, el problema causado por los fenómenos de resistencia emergente ha incidido de forma preocupante.¹⁻⁹ *Candida*, *Aspergillus* y *Cryptococcus* son los géneros más frecuentemente informados como agentes de estas infecciones, pero en las últimas décadas se han observado variaciones en la epidemiología con la emergencia de otros hongos oportunistas, tanto levaduriformes como filamentosos. Si bien *Candida albicans* es la levadura con mayor índice de informes, otras especies diferentes de *C. albicans* emergen como preocupantes patógenos como *Trichosporon*, *Rhodotorula*, *Blastoschizomyces* y *Malassezia*.¹⁻⁹

El tratamiento de las infecciones fúngicas está limitado por problemas de seguridad y toxicidad, pero también de resistencia y de efectividad. Hasta hace pocos años los agentes

quimioterapéuticos para el tratamiento de las infecciones invasoras se reducían a la anfotericina B (AMB), fluconazol (FCZ) e itraconazol (ITZ). La AMB sigue siendo el antifúngico de referencia, pero la toxicidad renal crónica aguda que provoca limita su empleo y ha facilitado la aparición de nuevas sustancias.^{4,10-17} La ausencia de selectividad de los antifúngicos por las dianas de acción del hongo discriminándolas de las presentes en la célula de mamífero provoca efectos indeseados que caracterizan su uso clínico.¹⁸ Por otro lado, la baja susceptibilidad al FCZ o ITZ de algunas levaduras, e incluso de un gran número de especies de hongos filamentosos, ha propiciado nuevas líneas de investigación en el área farmacológica. Actualmente otras moléculas, entre las que cabe incluir nuevas formulaciones de antifúngicos tradicionales y nuevas familias, completan las disponibles. En este sentido, el voriconazol (VRZ), el posaconazol (PSZ), la caspofungina y la micafungina se han introducido en la práctica clínica, mientras que otras como el albaconazol, el isavuconazol y la anidulafungina, entre otras, pondrían hacerlo en los próximos años.¹⁰⁻¹⁴

Las dianas de acción de los diferentes antifúngicos son la 14-alfa-desmetilasa, para los antifúngicos azólicos; la ruta biosintética del ergosterol, para los poliénicos, y la beta-1,3-glucano sintetasa para las equinocandinas.¹⁴ Otras dianas como el ADN o los inhibidores de la mitosis (sordarinas, péptidos antimicrobianos, etc.) constituyen alternativas atractivas, a pesar de que algunos tienen actividad

Participaron en la investigación: Cristina Tur-Tur, SDPI CAP MANSO, Barcelona; Juan Manuel Hernández-Molina, Hospital Carlos Haya, Málaga; Guillermo Quindós Andrés, Universidad del País Vasco, Bilbao, España; Gustavo Giusiano, Universidad Nacional del Nordeste, Resistencia, Argentina.

fungistática, en vez de fungicida o de resistencia y de que se han descrito efectos adversos a estas drogas.^{3,11,14} Por otro lado, alguna de estas opciones supone restringir el espectro de acción, como es el caso de las equinocandinas.^{19,20} En cualquier caso, la búsqueda continúa, con el fin de encontrar un antifúngico ideal que tenga un amplio espectro de acción, con actividad fungicida y sin efectos tóxicos para las células de mamífero.

Mecanismos de acción

Dianas clásicas

Esteroles. Este mecanismo de acción sobre la membrana fúngica es compartido por los fúngicos azólicos y otras familias químicas como las alilaminas y los tiocarbamatos.

Interacción con esteroides de membrana

Antifúngicos poliénicos. Tienen una estructura molecular formada por un anillo macrólido de 26 a 38 átomos de carbono con poliinsaturaciones, cerrado por una lactona con grupos hidroxílicos que la confieren un carácter anfipático. Entre ellos, la AMB y la nistatina (NYS) son los más utilizados. La AMB basa su mecanismo de acción en la formación de complejos con las moléculas de ergosterol de la membrana. De este modo se crean poros a través de la membrana que inestabilizan su permeabilidad. Esto facilita la pérdida de componentes citoplasmáticos vitales y la muerte celular, consiguiéndose un efecto fungicida.^{21,22} A este daño principal hay que añadir otros de tipo oxidativo, descritos en *C. albicans*.^{21,22} La toxicidad de la AMB está relacionada con la baja habilidad de la molécula para discriminar entre el ergosterol del hongo y el colesterol de las membranas de mamífero. A pesar de ello, el interés clínico por esta molécula radica en la baja tasa de resistencia observada,²² ya que en general las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) son inferiores a 2 µg/ml en levaduras.²³ La NYS se une al ergosterol de la membrana fúngica provocando la permeabilidad de la célula y la liberación de K⁺, glúcidos y metabolitos.^{13,14,18} Esta alteración es responsable de la muerte celular, aunque se han descrito diferencias entre el mecanismo de acción de la AMB y la NYS.^{13,14,18,30-33}

Los problemas de toxicidad de la AMB y la NYS han sido paliados con la introducción de formulaciones lipídicas/liposómicas de AMB y NYS.^{13,14,16,18,24-33} Esta estrategia consiste en la encapsulación en liposomas, vesículas de lípidos catiónicos, complejos o emulsiones, surfactantes o cocleatos de los antifúngicos. Las diferencias entre todas ellas radican en la composición química de los lípidos involucrados, el tamaño de las vesículas y los perfiles farmacológicos y de toxicidad, reduciendo la afinidad por el colesterol.^{13,14,18} No hay variaciones sustanciales entre el mecanismo de acción de la AMB y la NYS y en ambos casos, se requiere el efecto colaborativo de fosfolipasas para liberar el antifúngico.³⁴ Algunas de estas formulaciones están disponibles terapéuticamente, como es el caso de la dispersión coloidal de AMB (cápsulas de un complejo estable de sulfato sódico de colesterilo con una suspensión coloidal en soluciones acuosas en forma de discos); AMB-complejo lipídico (matriz biodegradable de fosfolípido);³⁴ AMB liposomal (liposomas unilamelares) o NYS liposomal (liposomas multilamelares).^{13,14,18,30-33} Otras formulaciones se obtienen a partir de precipitados estables de fosfolípido-calcio de fosfatidilserina (AMB-cocleato);²⁴ bromuro de dioctadecildimetilamonio como lípido catiónico que en soluciones acuosas forma vesículas con una doble capa;²⁵ AMB encapsulada en nanosferas de ovo-lectina y aceite de soja

o lectina y agua (NS-718);^{26,36,37} asociaciones de N-metil-N-D-fructosa con AMB metil éster;³⁸ nanopartículas de AMB con polietilenimina, dextrano sulfato y sulfato de cinc;²⁹ polinanosferas (caprolactona) forradas con poloxamer188[®] y mezcladas con micelas de AMB con arabinogalactano.²⁶ Otros antifúngicos polienos obtenidos de hongos como calbistrina o deformicalbistrina tienen actividad antifúngica *in vitro* frente a *C. albicans*.³⁸

Biosíntesis del ergosterol

Los imidazoles fueron la primera generación de antifúngicos, con un mecanismo alternativo al de la AMB. Su mecanismo de acción se fundamenta en la interferencia de la ruta biosintética del ergosterol, componente característico de los hongos.^{21,22,39} El ergosterol desempeña un papel esencial en la arquitectura de la membrana celular como biorregulador de su fluidez, asimetría e integridad.^{21,22,39} También es la diana de acción de las alilaminas.^{14,21,22,39} Debido a que también intervienen enzimas similares a P-450 en la síntesis de colesterol en las células de mamífero, los azoles bloquean la producción de esta sustancia causando distintos efectos adversos (14-alfa-desmetilación).^{14,21,22,39-41}

La citocromo-P450 lanosterol 14-alfa-desmetilasa (codificada por el gen *ERG11*) es lugar donde actúan FLZ, VRZ, ITZ y PSZ.^{14,21,22,42-45} En esta acción se generan intermediarios tóxicos (14-metilergosta-8,24(28)-dien-3,6-diol) responsable de la inhibición fúngica, más aun que la misma falta de ergosterol.²² En otros puntos se provoca la aparición de ignasterol (ergosta-8,14-dien-3-beta-ol) u otras sustancias, que resulta también tóxica al desestabilizar la membrana e inhibir la captura de glucosa y piridinas.^{20,22}

Algunas de las reacciones enzimáticas son atractivas desde el punto de vista del diseño de antifúngicos (C-24 esteroil metiltransferasa), siempre que no estén presentes en las células de mamífero, ya que se consigue un efecto selectivo. Los efectos producidos en *S. cerevisiae* y *C. albicans* como resultado de la interacción con esta enzima consisten en un crecimiento lento; escaso *mating*. En el caso de la interferencia en la acción de la C-24 esteroil metiltransferasa se logra reducir la captación de triptófano, incremento de la permeabilidad celular con pérdida de cationes y una mayor resistencia a la AMB.²² La actuación en este punto puede provocar un efecto sinérgico entre algunos antifúngicos (terbinafina, cicloheximida, fenpropimorfo y tridemorfo) de uso clínico, incrementando la sensibilidad celular por medio del aumento de la permeabilidad celular.²² Sin embargo, no sucede lo mismo con los azoles.²²

Otras reacciones, previas en la biosíntesis del ergosterol, también son utilizadas por otras familias químicas como es el caso de la beta-hidroximetilglutarato reductasa, que es la diana de algunas estatinas (lovastatina).²² Además, pueden actuar sinérgicamente o potenciar el efecto de FLZ, a pesar de que para reducir convenientemente sus concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) son necesarias concentraciones elevadas de lovastatina.²² Las alilaminas (terbinafina y naftifina) son también inhibidores de la síntesis del ergosterol, pero en este caso en la reacción catalizada por la escualeno epoxidasa (codificada por el gen *ERG1*),^{22,47} una de las primeras etapas de esta síntesis.^{22,47} La inhibición de la enzima provoca una acumulación de precursores de escualeno y paraliza la síntesis, llevando a la muerte...

Artículos seleccionados (abreviados)

Microrresúmenes y primeros párrafos de artículos resumidos por SIIC en aproximadamente dos páginas. Los trabajos fueron provistos a SIIC por las mismas fuentes científicas mencionadas en las citas. Para continuar con la lectura de los resúmenes completos diríjase a las páginas de siicsalud que se indican al pie de cada uno.

Los full texts se encuentran a disposición de los socios de SAMEFA en la Biblioteca Biomédica (BB) SIIC.

1 - Los Canales de Cloro como Objetivo Farmacológico

Verkman A, Galiotta L

University of California, San Francisco, EE.UU.; Giannina Gaslini Institute, Génova, Italia

[Chloride Channels as Drug Targets]

Nature Reviews Drug Discovery 8(2):153-171, Feb 2009

Las mutaciones de los canales de cloro se relacionan con diversas alteraciones funcionales en enfermedades como la fibrosis quística. Estas proteínas constituyen el objetivo de nuevas investigaciones para la creación de fármacos con fines terapéuticos.

Los canales de cloro (CC) se relacionan con diversas funciones relevantes tanto para la fisiología normal como en procesos mórbidos. Se describen enfermedades producidas por mutaciones de los CC, entre las que se destaca la fibrosis quística (FQ).

Los autores recuerdan que el transporte de cloro a través de las membranas biológicas forma parte de numerosos eventos como la regulación del volumen celular, el equilibrio hídrico transepitelial, la contracción muscular y la excitación nerviosa. Como contrapartida de la elevada especificidad de los canales para cationes, los CC son permeables a otros aniones, incluidos otros haluros y el bicarbonato.

Los CC se clasifican en cinco grupos: los reguladores de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (RTFQ), los cuales se activan por fosforilación dependiente del monofosfato cíclico de adenosina (AMPC); los CC activados por el calcio (CCAC); los CC activados por voltaje (CCAV); los CC activados por agonistas (CCAA), como el ácido gamma aminobutírico (GABA) y la glicina, y los CC regulados por volumen (CCRV).

Se dispone de algunos fármacos, como los barbitúricos y las benzodiazepinas (BZD), que pueden interactuar con los CCAA. En este ensayo, los autores se proponen evaluar la función de los CC, con énfasis en las posibilidades de creación de nuevos fármacos con acciones sobre los distintos subtipos conocidos.

Identificación de los CC

En los métodos utilizados para la evaluación funcional de los CC se destacan las técnicas de fluorescencia. Mediante la manipulación de proteínas con actividad fluorescente intrínseca, resulta posible la expresión de estas moléculas cuya fluorescencia varía en función de la concentración de haluros y del pH. Para la investigación de la presencia de pequeños RTFQ se necesitan líneas celulares de crecimiento rápido y de estirpe epitelial. Después de la incubación con los nutrientes apropiados, puede medirse la fluorescencia en el contexto del agregado de haluros al medio de cultivo. Suele preferirse el uso de yodo en lugar del empleo de cloro, debido a que se logra una mayor saturación de las proteínas fluorescentes. De acuerdo con los autores, esta técnica permitió la identificación de numerosos RTFQ.

Los RTFQ se activan mediante fosforilación, en presencia de AMPC. Estos CC se expresan en la membrana apical de las células epiteliales de la vía aérea, el intestino, el páncreas y las glándulas sudoríparas. Se considera que los RTFQ forman parte de la familia de proteínas transportadoras ABC (*ATP-binding*

cassette). Por otra parte, las alteraciones del gen que codifica a estos CC se consideran el fundamento genético de la FQ. Entre las manifestaciones clínicas de la enfermedad se mencionan la insuficiencia pancreática exocrina, la infertilidad masculina, el íleo por meconio y el deterioro progresivo de la función pulmonar que se asocia con infecciones respiratorias...

 El ReSIC continúa en www.siicsalud.com/dato/resic.php/110337

2 - Comentarios Éticos acerca de la Elección de los Disolventes Parenterales

Bracq E, Lahiani-Skiba M, Guerbet M

Toxicology Center, Gidy; Rouen University Faculty of Medicine and Pharmacy, Rouen, Francia

[Ethical Observations on the Choice of Parenteral Solvents]

Drug Development and Industrial Pharmacy 34(12):1306-1310, Dic 2008

Se propone un algoritmo de decisión basado en parámetros científicos y éticos para la elección apropiada de disolventes para fármacos poco solubles en los estudios en fase preclínica.

La solubilidad de los principios activos farmacéuticos representa un problema para la administración parenteral. Si bien en las primeras fases de la investigación de nuevas moléculas las pruebas para la elección del disolvente se realizan *in vitro*, deben tomarse ciertas precauciones durante la fase preclínica, ya que estos vehículos pueden ser biológicamente activos y provocar variaciones experimentales. Del mismo modo, el solvente debe formularse para no inducir dolor o estrés en los animales de laboratorio, dado que estos factores pueden desencadenar reacciones secundarias e interferir con la interpretación de los resultados.

En distintos comités de ética se ha enfatizado la importancia del respeto a la regla de las "3 R": reducir el número de animales incluidos, refinar la metodología de las pruebas y reemplazar estos ensayos por experiencias *in vitro* cuando sea posible. En este artículo, los expertos presentan un algoritmo de decisión para validar la elección de un disolvente en los estudios preclínicos sobre la base de criterios éticos.

Diseño de la formulación

Se describen cuatro métodos para incrementar la solubilidad de los principios farmacéuticos hidrofóbicos: las modificaciones en el pH de la solución, el uso de codisolventes, la utilización de aditivos como los surfactantes o las ciclodextrinas (CD) y la creación de emulsiones lipídicas.

De este modo, el ajuste del pH entre 3.5 y 9 se emplea para ionizar las moléculas y, de ese modo, actuar sobre su pK_a para mejorar su solubilidad. La modificación fisicoquímica del ingrediente activo (IA) sólo se utiliza en situaciones específicas y de acuerdo con las características moleculares, ya que este método puede alterar la eficacia...

 El ReSIC continúa en www.siicsalud.com/dato/resic.php/103410

3 - Evaluación de la Inversión en Investigación y Desarrollo de la Industria Farmacéutica Estadounidense

Golec J, Vernon J

University of Connecticut, Storrs; University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, EE.UU.

[Measuring US Pharmaceutical Industry R&D Spending

Pharmacoeconomics 26(12):1005-1017, 2008

En este artículo se comparan los distintos registros que se utilizan en los EE.UU. para evaluar las ganancias de las empresas relacionadas con la industria farmacéutica y la inversión en investigación y desarrollo.

Los costos en salud se han incrementado sustancialmente en los últimos años, en parte debido al aumento de los precios de los fármacos. En EE.UU. se debate si el aumento de las ganancias de la industria farmacéutica se acompaña del incremento en la inversión en investigación y desarrollo (I+D) de nuevos medicamentos o insumos farmacológicos.

Estas controversias se deben, en parte, a que para la medición de los gastos destinados a la investigación se utilizan distintas fuentes de datos que contienen información muy heterogénea.

Las distintas organizaciones gubernamentales, de consumidores y el Congreso estadounidense suelen evaluar los gastos en I+D de la industria farmacéutica a partir de la información proveniente de la *National Science Foundation* (NSF), mientras que la propia industria farmacéutica utiliza datos de la *Pharmaceutical Research and Manufacturers of America* (PhRMA). Existen diferencias importantes entre los datos contenidos en ambos registros, ya que los de la NSF mostrarían un gasto mucho menor que los registrados por la PhRMA. Algunos descreen de la información provista por PhRMA ya que consideran que los gastos se sobrestiman para beneficiar a la industria.

Para los estudios académicos en los que se evalúa la inversión en I+D se suelen utilizar tanto los datos de la NSF y de la PhRMA como los de *Compustat*, de *Standard and Poor's*.

En este artículo se explican las diferencias entre las distintas mediciones y se presentan los datos de *Compustat*, más fidedignos y reproducibles, con el objetivo de que los investigadores tengan herramientas para evaluar la información y determinar cuál es la fuente de datos más útil.

Comparación de la información de la NSF y de PhRMA

Anualmente, PhRMA publica la información acerca de la inversión en I+D de la industria farmacéutica de las distintas empresas, realizada tanto dentro como fuera de los EE.UU. Esta información consta de los gastos realizados por todas las empresas miembros de la organización e incluye los de las organizaciones de investigación por contrato (*contract research organizations* [CRO]). En los registros de PhRMA se encuentran los datos de las empresas que son miembros de esta organización, en su mayoría laboratorios farmacéuticos grandes de EE.UU., y muchas empresas extranjeras que venden sus productos en ese país, pero están excluidos muchos laboratorios que venden genéricos y empresas pequeñas dedicadas a la biotecnología.

Los datos de la NSF, en cambio, provienen de la *Survey of Industrial Research and Development*, realizada por el *Bureau of Census* de EE.UU., que se lleva a cabo anualmente y que incluiría todos los gastos realizados por las empresas tanto norteamericanas como extranjeras dedicadas a la industria farmacéutica y médica, independientemente de su tamaño o de si se trata de empresas públicas o privadas...

4 - Mecanismos de la Combinación de Drogas: Perspectivas de Interacciones y Redes

Jia J, Zhu F, Chen Y y colaboradores

National University of Singapore, Singapur, Singapur

[Mechanisms of Drug Combinations: Interaction and Network Perspectives]

Nature Reviews Drug Discovery 8(2):111-128, Feb 2009

Revisión de las relaciones farmacodinámicas y farmacocinéticas que explican la actividad de las asociaciones de fármacos, con énfasis en los mecanismos moleculares involucrados.

Si bien se descubren nuevos medicamentos de manera continua, existe una brecha en la productividad como consecuencia, al menos en parte, de que los fármacos dirigidos a un objetivo individual presentan eficacia limitada y un perfil inadecuado de resistencia y seguridad. Los mayores conocimientos en los mecanismos moleculares permiten orientar la elaboración de nuevas estrategias terapéuticas dirigidas a objetivos múltiples tanto en una vía metabólica única como en diferentes procesos. Las investigaciones relacionadas con el mecanismo de acción de los fármacos han permitido obtener información sobre las interacciones moleculares (IM) y de la actividad de regulación de estos medicamentos.

Los autores se propusieron evaluar los datos relacionados con las combinaciones sinérgicas y otras formas de asociación de fármacos mediante diversos modelos de valoración, como el análisis de las vías metabólicas de estos esquemas terapéuticos. Admiten que la descripción de estos procesos puede modificarse en función de variaciones genéticas y relacionadas con el ambiente, el hospedero y la posología de los fármacos.

Métodos

Los expertos recuerdan que, desde una evaluación farmacodinámica, una combinación de medicamentos presenta efectos sinérgicos, aditivos o antagonistas en función de que sus efectos sumados sean, en orden respectivo, mayores, similares o menores que los de las moléculas en forma individual. Asimismo, puede observarse potenciación o reducción de los efectos de una asociación de fármacos desde el punto de vista farmacocinético, dado que un medicamento puede modificar la actividad de otra droga mediante la regulación de su absorción, distribución, metabolismo o excreción (ADME). En otro orden, mencionan que se denomina combinación coalítica a la asociación de 2 moléculas que son inactivas de forma individual, pero que resultan activas cuando se administran en forma combinada.

Los objetivos de las asociaciones sinérgicas y de potenciación consisten en el aumento de la eficacia, la disminución de la dosis para obtener un nivel similar de eficacia, la reducción o el entretardamiento en la aparición de resistencia y el incremento mutuo de la acción terapéutica con reducción de los efectos adversos.

Los investigadores efectuaron una revisión de la bibliografía disponible desde 1999 en la base de datos Medline, mediante la utilización de palabras clave seleccionadas en inglés. No se consideraron las combinaciones coalíticas como consecuencia de la escasez de datos disponibles.

Con esta técnica se identificaron resúmenes vinculados con las combinaciones farmacodinámicas y farmacocinéticas. Se excluyeron las citas redundantes, ambiguas o con escaso rigor en las técnicas de análisis, así como aquellas con información insuficiente relacionada con las IM...

Novedades seleccionadas (abreviadas)

Microrresúmenes y primeros párrafos de artículos resumidos con estilo periodístico. Para continuar con la lectura de sus versiones completas diríjase a las páginas de *siicsalud* que se mencionan debajo de cada uno.

Los trabajos fueron provistos a SIIC por las mismas fuentes científicas mencionadas en las citas; los full texts se encuentran a disposición de los socios de SAMEFA en la Biblioteca Biomédica (BB) SIIC.

5 - Se Observa un Descenso de la Media de la Presión Arterial Sistólica en la Población Japonesa

Ikedo N, Gakidou E, Hasegawa T, Murray C

Bulletin of the World Health Organization 86(12):978-988, Dic 2008

Se describe un descenso de la media de la presión arterial sistólica (PAS) de la población japonesa entre 1986 y 2002 que se atribuye, entre otras variables, al mayor uso de medicamentos antihipertensivos y a la disminución del índice de masa corporal (IMC) de las mujeres jóvenes.

Los autores analizan los resultados de los protocolos del *National Nutrition Survey*, que incluyen encuestas transversales efectuadas en forma anual y a nivel nacional en el mes de noviembre. Se eligió el período comprendido entre 1986 y 2002 debido a la adecuada disponibilidad de datos reunidos por métodos electrónicos en las distintas prefecturas de Japón. Se reunió información vinculada con la presión arterial, el uso de antihipertensivos, el IMC, la edad, el tabaquismo, la ingesta de alcohol, la práctica de ejercicio y el consumo de sodio. Estos datos se procesaron con dos modelos estadísticos diferentes para determinar la repercusión de cada variable sobre los cambios en el promedio de la presión arterial, en función de la edad y el sexo de los participantes.

Después de excluir a los sujetos menores de 20 años y a las mujeres embarazadas o en período de lactancia, se analizaron los resultados de 192 457 individuos. En el subgrupo de varones ($n = 90\ 554$) se confirmó un descenso del promedio de la PAS ajustada según la edad, con una media de 135.6 mm Hg en 1986 y de 133.0 mm Hg en 2002. En las mujeres ($n = 101\ 903$), estas cifras resultaron 132.3 mm Hg y 127.8 mm Hg, en orden respectivo. Se destaca que, a pesar de esta tendencia a la disminución de la PAS, la prevalencia de hipertensión no se modificó de modo relevante tanto en los varones como en las mujeres. Los investigadores atribuyen este hallazgo a un aumento en la proporción de sujetos hipertensos que se encuentran en tratamiento, con control adecuado de la PAS por debajo de los 140 mm Hg.

De este modo, la mayor probabilidad de recibir medicación antihipertensiva se consideró la variable más vinculada con el descenso del promedio de la PAS entre 1986 y 2002, con la excepción de las mujeres jóvenes. Se señala que esta repercusión del tratamiento fue más importante entre los individuos de edad avanzada. Por otra parte, entre las pacientes jóvenes se observó que el descenso del IMC fue el parámetro más vinculado con la disminución de la PAS. Sin embargo, en las mujeres ancianas se verificó un incremento del IMC con un aumento acompañante del promedio de la PAS.

En relación con las otras variables, se recuerda que los parámetros asociados con el estilo de vida (actividad física, consumo de alcohol, ingesta de sodio) sólo contribuyeron en forma leve al descenso del promedio de la PAS. De todos modos, estos factores se vinculan de modo indudable con beneficios a nivel poblacional. De acuerdo con estos resultados, deben fomentarse las medidas destinadas a mantener un peso corporal adecuado, reducir el consumo de alcohol y sodio y optimizar el tratamiento de la hipertensión.

En otro orden, aun después de la consideración de todos los parámetros analizados se confirmó una reducción adicional de la PAS de 2.44 mm Hg en los varones y de 3.14 mm Hg en las

mujeres, que no era atribuible a las variables estudiadas. Al menos en parte, los expertos presumen que estos resultados se deben a la limitada disponibilidad de variables explicativas. Además, acotan que algunos parámetros de interés no formaron parte del modelo de evaluación, como el nivel educacional, el estado civil, la ocupación y los ingresos, los factores psicosociales, la cuantificación de la actividad física y el peso al nacer...

 El InSIIC continúa en www.siicsalud.com/dato/insic.php/103409

6 - El Nivel de Información sobre la Salud Influye en las Respuestas Clínicas

Colledge A, Car J, Donnelly A, Majeed A

Journal of the Royal Society of Medicine 101(9):447-453, Sep 2008

La escasa educación sobre temas de salud de los pacientes está asociada a mayores costos médicos, a la utilización de costosos servicios de emergencia médica y a respuestas clínicas insuficientes en las enfermedades prolongadas. Los profesionales, los servicios y las organizaciones de la salud tienen oportunidades significativas para mejorar la comunicación sobre temas de salud.

A pesar de las inversiones sustantivas realizadas por el Servicio Nacional de Salud británico (NHS) en la mejora de la calidad de sus programas, el cuidado de muchas enfermedades crónicas suele ser subóptimo. Las enfermedades prolongadas requieren habilidades para el autocuidado y para negociar con tratamientos complejos y con los servicios de salud. Una persona con altos conocimientos tiene además la habilidad para manejar la información sobre las demandas de los servicios de salud, comunicarse con profesionales, hacer uso adecuado de los servicios y contribuir a la optimización del manejo de sus propias enfermedades.

En esta revisión los autores encuentran una serie de factores que deben ser considerados en la educación para la salud de los pacientes. El acceso a la información apropiada es central para que los pacientes puedan participar de manera efectiva en el cuidado de su salud. Es un prerrequisito para la toma de decisiones compartidas y poder elegir entre las diferentes alternativas. Las fuentes externas resultan cada vez más necesarias dado el acortamiento en los tiempos de consulta. En los últimos años se ha incrementado el acceso público a información de alta calidad sobre la salud, en especial los sitios web públicos realizados por gobiernos, publicaciones médicas, entidades de caridad o grupos de autoayuda.

La existencia de estos sitios, sin embargo, no es suficiente por sí misma. Muchas personas requieren ayuda para encontrar, entender y actuar de acuerdo con esa información sobre la salud, en especial cuando ésta es escrita. Incluso en países desarrollados, una proporción sustancial de la población tiene habilidades de lectoescritura limitadas. En Suecia, ese fenómeno se observa en el 7% de la población, en los Países Bajos en el 20%. El Reino Unido e Irlanda están clasificados como los países con menor nivel de habilidades para la lectoescritura. En lo que se refiere específicamente al conocimiento sobre temas de salud los resultados son aun más

desalentadores: en los Estados Unidos cerca del 40% de la población tiene conocimientos inadecuados o marginales sobre la salud. Si se tienen en cuenta esos bajos conocimientos, los profesionales de la salud pueden tener un papel importante para constatar la capacidad de comprensión de los pacientes e iniciar una discusión abierta sobre la información que poseen. Por otra parte, debido al escaso tiempo de duración de las consultas, los profesionales pueden derivar a los pacientes a sitios confiables con información médica, algunos de los cuales utilizan mecanismos alternativos de educación, como comunicaciones orales o videos. Existe información de que estos formatos pueden ser más eficaces que la forma tradicional que utiliza la información escrita.

La existencia de sitios de salud en la web no garantiza su nivel de calidad. De hecho, algunos estudios demostraron que la información que brindan algunos de esos sitios es inadecuada o insuficiente y que en ocasiones puede resultar dañina para la salud...

 El InSIC continúa en
www.siicsalud.com/dato/insic.php/103411

7 - Consecuencias de la Difusión Anticipada de Datos sobre Ensayos Clínicos

Califf R, Harrington R, Blazing M

New England Journal of Medicine 361(7):712-717, Ago 2009

Las controversias recientes vinculadas con el potencial efecto carcinogénico del fármaco hipolipemiente ezetimibe permiten plantear la necesidad de evaluar los sistemas de elaboración de nuevos fármacos en relación con su eficacia y seguridad. Existe consenso acerca de la realización de estudios clínicos multinacionales con gran número de pacientes para contemplar los riesgos y los beneficios de los nuevos tratamientos. Estos ensayos conllevan tiempo y costos financieros. En este contexto, los autores se propusieron la interpretación de los datos relacionados con la aparente asociación entre el ezetimibe y el riesgo de cáncer en los ensayos en curso, así como de las recomendaciones acerca de la publicación anticipada de información de estas características.

El ezetimibe fue descubierto de forma fortuita en el proceso de creación de fármacos inhibidores de la acil-coenzima A colesterol aciltransferasa. En los primeros ensayos a corto plazo, se consideró como criterio de valoración sucedáneo la capacidad de reducir el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDLc), en lugar de la selección de parámetros clínicos como la mortalidad, el infarto de miocardio o los accidentes cerebrovasculares. En función de esos resultados, se reunieron datos suficientes para demostrar que el ezetimibe se asociaba con un descenso efectivo del LDLc. De todos modos, los autores destacan que en esos trabajos no participaron pacientes de alto riesgo.

En coincidencia, manifiestan que la evaluación de las principales complicaciones resultó inapropiada, debido al tamaño reducido de la muestra y al escaso tiempo de seguimiento. Por otra parte, los efectos adversos de la combinación de ezetimibe y simvastatina parecían idénticos a los observados con la monoterapia con simvastatina. Además, no sólo los efectos de estos fármacos sobre el LDLc eran aditivos, sino que se confirmó que la combinación con ezetimibe se asociaba con una reducción de la proteína C-reactiva, considerada un marcador vinculado con el riesgo vascular independiente de la concentración de LDLc. En este contexto, se aprobó la comercialización del ezetimibe en 2002, mientras que la combinación con simvastatina comenzó a

venderse en 2004.

Después de estos estudios relevantes en los cuales se definió la seguridad y la eficacia del ezetimibe en función de criterios sucedáneos de valoración, se diseñaron protocolos más complejos a largo plazo, entre los que se destacan los ensayos *Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis* (SEAS), *Study of Heart and Renal Protection* (SHARP) y *Examining Outcomes In Subjects with Acute Coronary Syndrome: Vytorin (Ezetimibe/Simvastatin) vs. Simvastatin* (IMPROVE-IT).

En el estudio SEAS se comparó la combinación de simvastatina y ezetimibe con placebo en sujetos añosos con estenosis aórtica y se consideró como criterio secundario de valoración los eventos cardiovasculares. En otro orden, en el estudio SHARP, aún en fase de seguimiento, se propone definir la utilidad de esta asociación de fármacos en individuos con insuficiencia renal. En cuanto al IMPROVE-IT, se trata de un protocolo actualmente en curso en el cual se compara la asociación de simvastatina y ezetimibe con la monoterapia con simvastatina en pacientes con bajos niveles de LDLc y un síndrome coronario agudo reciente. Los autores recuerdan que estos tres protocolos cuentan con un comité de control internacional, así como con grupos de evaluación de los datos y de la seguridad que actúan de manera independiente.

De este modo, afirman que el estudio SEAS es el primer ensayo de importancia que es completado para la evaluación del ezetimibe. Si bien no se confirmaron efectos sobre el criterio principal de valoración, en el examen de la base de datos se advirtió una desproporción en la incidencia y en la mortalidad por cáncer en los integrantes del grupo de tratamiento. Aunque las diferencias entre ambas cohortes no alcanzaron significación estadística, los autores admiten que estas inquietudes sobre la seguridad merecen tanto difusión pública como una mayor investigación. Asimismo, los patrocinadores del estudio SEAS consideraron la necesidad de anunciar estas novedades antes de la presentación científica y de su publicación en revistas con arbitraje. Esta decisión se fundamentó en los reclamos de transparencia para los estudios clínicos financiados por la industria farmacéutica, y en brindar información para pacientes y médicos, dado que el ezetimibe ya se empleaba en la práctica clínica en forma habitual.

En este contexto, los comités de control de datos y de seguridad de los estudios SHARP e IMPROVE-IT se vieron obligados a la revisión de la información disponible y concluyeron que ambos trabajos podían continuar sin modificaciones, con un incremento de la vigilancia relacionada con la aparición de neoplasias. Sin embargo, los directivos de estos ensayos a doble ciego debían decidir acerca de la posibilidad de revelar parte de la información a los investigadores y a los participantes. Esta hipótesis provocó diferentes niveles de debate entre los comités de organización, de datos y de seguridad. Se propuso la evaluación de ambas bases de datos por parte de un grupo independiente de especialistas en estadística con experiencia en el estudio de las enfermedades cardiovasculares y oncológicas. De este modo, se llevó a cabo un análisis cuyos resultados se expusieron en la misma conferencia de prensa en la cual se brindaron las conclusiones del estudio SEAS. En la combinación de estos informes, se destacó la ausencia de una mayor incidencia de neoplasias vinculadas con el ezetimibe, si bien se señaló un aumento de la mortalidad por cáncer. Estos resultados se publicaron de modo simultáneo en diversas revistas y los patrocinadores no tuvieron acceso al manuscrito definitivo hasta su aceptación final...

 El ReSIC continúa en
www.siicsalud.com/dato/insic.php/108927

Contacto Directo

con expertos

Los socios de SAMEFA pueden contactarse con los integrantes de los comités científicos, corresponsales y consultores médicos de SIIC citados en la página www.siicsalud.com/main/geo.htm.

Las consultas a especialistas de "lengua no hispana o portuguesa" deben redactarse en inglés; previo a sus envíos, SIIC las supervisará para facilitar la respuesta de los expertos.

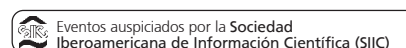
Las solicitudes de fotocopias, consultas a bases de datos, etc., no corresponde sean canalizadas por el sistema de Contacto Directo. Para esos casos, comunicarse con admiedit@siicsalud.com.

con autores distinguidos

Para relacionarse con los autores cuyos artículos fueron seleccionados en esta edición, cite a la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) y a la colección *Trabajos Distinguidos*.

TD N°	Título	Dirección
A	El Largo Camino hacia el Antifúngico...	• Dr. Alfonso J. Carrillo Muñoz. Depto. Microbiología, ACIA, E-08080, Barcelona, España
1	Los Canales de Cloro como Objetivo...	• Dr. A. Verkman. University of California, Departments of Medicine and Physiology, San Francisco, EE.UU.
2	Comentarios Eticos acerca de la Elección...	• Dr. E. Bracq. Biologie SERVIER, Toxicology Center, 45520, Gidy, Francia
3	Evaluación de la Inversión en...	• Dr. J. Golec. Finance Department, School of Business, University of Connecticut, CT 06269-1041, Storrs, Connecticut, EE.UU.
4	Mecanismos de la Combinación...	• Dr. Y. Chen. National University of Singapore, Center for Computational Science and Engineering, Department of Biological Science, Department of Pharmacy, Singapur, Singapur
5	Se Observa un Descenso de la Media...	• Dr. N. Ikeda. Institute of Health Metrics and Evaluation, University of Washington, WA 98121, Seattle, EE.UU.
6	El Nivel de Información sobre la Salud...	• Dr. A. Colledge. Department of Primary Care and Social Medicine, Imperial College London, SW7 2AZ, Londres, Reino Unido
7	Consecuencias de la Difusión Anticipada...	• Dirigir la correspondencia a Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Eventos recomendados



Los acontecimientos científicos recomendados por SIIC y SAMEFA se destacan por su utilidad para la actualización de los profesionales iberoamericanos.

- **American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics - ASCPT 2010 Annual Meeting**
 American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics
 Atlanta, Estados Unidos
 17 al 20 de marzo de 2010
 Correo electrónico: meetings@ascpt.org
 Dirección de Internet: www.ascpt.org
- **XII Symposium of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners**
 International Society of Oncology Pharmacy Practitioners
 Praga, República Checa
 5 al 8 de mayo de 2010
 Correo electrónico: isopp2010@guarant.cz
 Dirección de Internet: www.guarant.cz www.guarant.cz
- **15th Congress of the European Association of Hospital Pharmacists**
 European Association of Hospital Pharmacists
 Niza, Francia
 24 al 26 de marzo de 2010
 Dirección de Internet: www.eahp.eu
- **CINP Biennial International Congress**
 Congrex Holland BV
 Hong Kong, China
 6 al 10 de junio de 2010
 Correo electrónico: cinp2010@congrex.com
 Dirección de Internet: www.cinp2010.com
- **6th Conference on Medicinal and Aromatic Plants of Southeast European Countries – CMAPSEEC**
 Triga Group Kongre ve Organizasyon
 Anatolia, Turquía
 18 al 22 de abril de 2010
 Correo electrónico: sandra@trigaturizm.com
 Dirección de Internet: www.6thcmapseec.org
- **29th World Congress of Biomedical Laboratory Science**
 Paragon Conventions
 Nairobi, Kenia
 6 al 10 de junio de 2010
 Correo electrónico: secretariat@akmlso-ifbls2010.org
 Dirección de Internet: www.paragon-conventions.com
- **Tenth Eilat Conference on new Antiepileptic Drugs**
 Eilat, Israel
 25 al 29 de abril de 2010
 Correo electrónico: eilatx@targetconf.com
 Dirección de Internet: www.eilat-aeds.com/X/index.asp?p=64
- **33rd Annual Meeting of Canadian College of Neuropsychopharmacology**
 Canadian College of Neuropsychopharmacology
 Quebec, Canadá
 8 al 11 de junio de 2010
 Correo electrónico: Rachelle@ccnp.ca
 Dirección de Internet: www.ccnp.ca
- **Clinical Dialogue: Update On Psychopharmacology**
 Imedex
 Nueva York, Estados Unidos
 30 de abril al 1 de mayo de 2010
 Correo electrónico: meetings@imedex.com
 Dirección de Internet: www.imedex.com
- **16th World Congress of Basic & Clinical Pharmacology**
 Professional Congress Organizer
 Copenhagen, Dinamarca
 17 al 23 de julio de 2010
 Correo electrónico: WorldPharma2010@ics.dk
 Dirección de Internet: www.worldpharma2010.org

