

Otitis, antibióticos, homeopatía y Farmacia. Alfonso Domínguez-Gil Hurlé / Evaluación de nuevas formulaciones de fármacos antihelmínticos para el tratamiento de la esquistosomiasis. Sergio A. Castrillejo; Julio López Abán; Antonio Muro; Claudio J. Salomón; Marta Pastor Navarro; José Luis Pedra / Efectividad, seguridad y aceptabilidad del tratamiento con dimetilfumarato en pacientes con esclerosis múltiple recurrente-remite en el Hospital Universitario Central de Asturias (Oviedo) que iniciaron tratamiento en 2015. Ana María Blanco Sánchez; Lucía Velasco Rocés / Microencapsulación de ciprofloxacino en microesferas de albúmina y liposomas (albusomas). Juan José Duque Aguilar; M.ª José de Jesús Valle; Amparo Sánchez Navarro / Eficacia y seguridad de Eitrombopag como agente trombopoyético para el tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmune en pacientes que iniciaron tratamiento en el complejo asistencial universitario de León en el periodo 2012-2015. Pedro Gómez; María Asunción González; Aníbal Martín; Juan José Ortiz de Urbina / Modelos *in silicio* para la predicción de la absorción de fármacos administrados por vía oral (simcyp®); estatinas. Adrián López; María Dolores Santos; María José García / Dispensación de antimicóticos vaginal en la oficina de farmacia. Laura Martínez Iglesias; Pilar Aldasoro Martín / Estudio de fármacos inhibidores de autofagia y epigenéticos en una línea celular de cáncer de próstata. Carmen Sánchez Arroyo; Rogelio González Sarmiento / Efectividad, seguridad y aceptabilidad del tratamiento con teriflunomida en pacientes con esclerosis múltiple recurrente-remite en el Hospital Universitario Central de Asturias (Oviedo) que iniciaron tratamiento en 2015. Antonio Sanz Díaz; Leticia Gómez de Segura Uriarte / Microencapsulación de antifúngicos en liposomas recubiertos de albúmina. Sara Viruega-Encinas; María José de Jesús-Valle / Cuidados de la piel tras el tratamiento oncológico. Ana Hernández Guío; Aránzazu Zarzuelo Castañeda; Almudena Sánchez Martín / Trichoderma: un agente de control biológico que ayuda a las plantas a tomar decisiones correctas. María Rosa Hermosa Prieto / La infección por el virus del papiloma humano: epidemiología, diagnóstico y prevención. Marta Domínguez-Gil González / I + D, producción y comercialización del medicamento biosimilares. Luisa Almoedo Otero / Otitis, antibióticos, homeopatía y Farmacia. Alfonso Domínguez-Gil Hurlé / Evaluación de nuevas formulaciones de fármacos antihelmínticos para el tratamiento de la esquistosomiasis. Sergio A. Castrillejo; Julio López Abán; Antonio Muro; Claudio J. Salomón; Marta Pastor Navarro; José Luis Pedra / Efectividad, seguridad y aceptabilidad del tratamiento con dimetilfumarato en pacientes con esclerosis múltiple recurrente-remite en el Hospital Universitario Central de Asturias (Oviedo) que iniciaron tratamiento en 2015. Ana María Blanco Sánchez; Lucía Velasco Rocés / Microencapsulación de ciprofloxacino en microesferas de albúmina y liposomas (albusomas). Juan José Duque Aguilar; M.ª José de Jesús Valle; Amparo Sánchez Navarro / Eficacia y seguridad de Eitrombopag como agente trombopoyético para el tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmune en pacientes que iniciaron tratamiento en el complejo asistencial universitario de León en el periodo 2012-2015. Pedro Gómez; María Asunción González; Aníbal Martín; Juan José Ortiz de Urbina / Modelos *in silicio* para la predicción de la absorción de fármacos administrados por vía oral (simcyp®); estatinas. Adrián López; María Dolores Santos; María José García / Dispensación de antimicóticos vaginal en la oficina de farmacia. Laura Martínez Iglesias; Pilar Aldasoro Martín / Estudio de fármacos inhibidores de autofagia y epigenéticos en una línea celular de cáncer de próstata. Carmen Sánchez Arroyo; Rogelio González Sarmiento / Efectividad, seguridad y aceptabilidad del tratamiento con teriflunomida en pacientes con esclerosis múltiple recurrente-remite en el Hospital Universitario Central de Asturias (Oviedo) que iniciaron tratamiento en 2015. Antonio Sanz Díaz; Leticia Gómez de Segura Uriarte / Microencapsulación de antifúngicos en liposomas recubiertos de albúmina. Sara Viruega-Encinas; María José de Jesús-Valle / Cuidados de la piel tras el tratamiento oncológico. Ana Hernández Guío; Aránzazu Zarzuelo Castañeda; Almudena Sánchez Martín / Trichoderma: un agente de control biológico que ayuda a las plantas a tomar decisiones correctas. María Rosa Hermosa Prieto / La infección por el virus del papiloma humano: epidemiología, diagnóstico y prevención. Marta Domínguez-Gil González / I + D, producción y comercialización del medicamento biosimilares. Luisa Almoedo Otero / Otitis, antibióticos, homeopatía y Farmacia. Alfonso Domínguez-Gil Hurlé / Evaluación de nuevas formulaciones de fármacos antihelmínticos para el tratamiento de la esquistosomiasis. Sergio A. Castrillejo; Julio López Abán; Antonio Muro; Claudio J. Salomón; Marta Pastor Navarro; José Luis Pedra / Efectividad, seguridad y aceptabilidad del tratamiento con dimetilfumarato en pacientes con esclerosis múltiple recurrente-remite en el Hospital Universitario Central de Asturias (Oviedo) que iniciaron tratamiento en 2015. Ana María Blanco Sánchez; Lucía Velasco Rocés / Microencapsulación de ciprofloxacino en microesferas de albúmina y liposomas (albusomas). Juan José Duque Aguilar; M.ª José de Jesús Valle; Amparo Sánchez Navarro / Eficacia y seguridad de Eitrombopag como agente trombopoyético para el tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmune en pacientes que iniciaron tratamiento en el complejo asistencial universitario de León en el periodo 2012-2015. Pedro Gómez; María Asunción González; Aníbal Martín; Juan José Ortiz de Urbina / Modelos *in silicio* para la predicción de la absorción de fármacos administrados por vía oral (simcyp®); estatinas. Adrián López; María Dolores Santos; María José García / Dispensación de antimicóticos vaginal en la oficina de farmacia. Laura Martínez Iglesias; Pilar Aldasoro Martín / Estudio de fármacos



EDICIONES UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

DIRECCIÓN: Raquel ÁLVAREZ, Universidad de Salamanca, Spain

COMITÉ EDITORIAL: Antonio MURO ÁLVAREZ, Universidad de Salamanca, Spain
Raquel ÁLVAREZ, Universidad de Salamanca, Spain
Ana Isabel MORALES MARTÍN, Universidad de Salamanca
Alfonso Jesús DOMÍNGUEZ-GIL HURLĚ

AYUDANTE DE DIRECCIÓN: Myriam GONZÁLEZ DÍAZ, Universidad de Salamanca, Spain

COMITÉ CIENTÍFICO: Raquel ÁLVAREZ, Universidad de Salamanca, Spain
Antonio MURO ÁLVAREZ, Universidad de Salamanca, Spain
Ana Isabel MORALES MARTÍN, Universidad de Salamanca, Spain
Alfonso Jesús DOMÍNGUEZ-GIL HURLĚ, Universidad de Salamanca, Spain

CORRECTOR DE ORIGINALES: Iván PÉREZ MIRANDA, Spain

SECRETARÍA DE REDACCIÓN: Facultad de Farmacia. Universidad de Salamanca
Campus Miguel de Unamuno, s/n - 37008 Salamanca, España

El comité científico de *FarmaJournal* quiere agradecer la colaboración durante el proceso de revisión de los artículos de investigación publicados en este número, a los siguientes profesores de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Salamanca:

María Jesús Almendral Parra, Francisco Javier Burguillo Muñoz, María Victoria Calvo Hernández, Javier Domínguez Álvarez, Montserrat Dueñas Patón, Alejandro Esteller Pérez, María del Mar Fernández de Gatta, Emilio Fernández Sánchez, Mónica García Domingo, María José García Sánchez, Luis García Sevillano, María Jesús de la Concepción Holgado Manzanera, Cristina Maderuelo Martín, Bernarda Marcos Laso, María Luisa Martín Calvo, María Rita Martín Muñoz, Gloria María Miranda García, Ana Isabel Morales Martín, Javier Muñoz González, Ana Vega Ortiz de Urbina Angoso, Rafael Peláez Lamamiec de Clairac Arroyo, María de la Concepción Pérez Melero, María del Pilar Puebla Ibáñez, Rosana Ramos Aparicio, Juan Antonio Sánchez Rodríguez, María Luisa Sayalero Marinero, Fernando Simón Martín, Cipriano Jesús Valle Gutiérrez y Santiago Vicente Tavera

FARMAJOURNAL es una revista científica en español sobre farmacología, de periodicidad semestral y en la que los artículos recibidos son evaluados por revisores y posteriormente aprobados por un tribunal docente.

Los trabajos publicados pueden consultarse en: «eUSAL Revistas» <<http://revistas.usal.es/index.php/farmajournal/>>, Gredos <<http://gredos.usal.es/jspui/handle/10366/4666>>, Dialnet.

REALIZA: Jásen Proyectos Editoriales - www.jasernet.com

ÍNDICE

EDICIÓN

Alfonso DOMÍNGUEZ-GIL HURLÉ, <i>Otitis, antibióticos, homeopatía y Farmacia</i>	21-23
---	-------

ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN

Sergio A. CASTRILLEJO; Julio López ABÁN; Antonio MURO; Claudio J. SALOMÓN; Marta PASTOR NAVARRO; José Luis PEDRAZ, <i>Evaluación de nuevas formulaciones de fármacos antihelmínticos para el tratamiento de la esquistosomiasis</i>	27-37
---	-------

Ana María BLANCO SÁNCHEZ; Lucía VELASCO ROCES, <i>Efectividad, seguridad y aceptabilidad del tratamiento con dimetilfumarato en pacientes con esclerosis múltiple recurrente-remitente en el Hospital Universitario Central de Asturias (Oviedo) que iniciaron tratamiento en 2015</i>	39-50
--	-------

Juan José DUQUE AGUILAR; M. ^a José de JESÚS VALLE; Amparo SÁNCHEZ NAVARRO; <i>Microencapsulación de ciprofloxacino en microesferas de albúmina y liposomas (albusomas)</i>	51-58
---	-------

Pedro GÓMEZ; María Asunción GONZÁLEZ; Aníbal MARTÍN; Juan José ORTIZ DE URBINA, <i>Eficacia y seguridad de Eltrombopag como agente trombo-poyético para el tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmune en pacientes que iniciaron tratamiento en el complejo asistencial universitario de León en el periodo 2012-2015</i>	59-67
--	-------

Adrián LÓPEZ; María Dolores SANTOS; María José GARCÍA, <i>Modelos «in silico» para la predicción de la absorción de fármacos administrados por vía oral (simcyp®): estatinas</i>	69-79
--	-------

Laura MARTÍNEZ IGLESIAS; Pilar ALDASORO MARTÍN, <i>Dispensación de antimicóticos vaginal en la oficina de farmacia</i>	81-93
--	-------

Carmen SÁNCHEZ ARROYO; Rogelio GONZÁLEZ SARMIENTO, <i>Estudio de fármacos inhibidores de autofagia y epigenéticos en una línea celular de cáncer de próstata</i>	95-105
--	--------

Antonio SANZ DÍAZ; Leticia GÓMEZ DE SEGURA URIARTE, <i>Efectividad, seguridad y aceptabilidad del tratamiento con teriflunomida en pacientes con</i>	
--	--

ÍNDICE

<i>esclerosis múltiple recurrente-remitente en el Hospital Universitario Central de Asturias (Oviedo) que iniciaron tratamiento en 2015</i>	107-115
Sara VIRUEGA-ENCINAS; María José DE JESÚS-VALLE, <i>Microencapsulación de antifúngicos en liposomas recubiertos de albúmina</i>	117-126
Ana HERNÁNDEZ GUÍO; Aránzazu ZARZUELO CASTAÑEDA; Almudena SÁNCHEZ MARTÍN, <i>Cuidados de la piel tras el tratamiento oncológico</i>	127-137
CONFERENCIAS DE LA ACADEMIA DE FARMACIA DE CASTILLA Y LEÓN	
María Rosa HERMOSA PRIETO, <i>Trichoderma: un agente de control biológico que ayuda a las plantas a tomar decisiones correctas</i>	141-142
Marta DOMÍNGUEZ-GIL GONZÁLEZ, <i>La infección por el virus del papiloma humano: epidemiología, diagnóstico y prevención</i>	143-144
Luisa AMOEDO OTERO, <i>I + D, producción y comercialización de medicamentos biosimilares</i>	145-146

INDEX

EDICIÓN (Traducir)

- Alfonso DOMÍNGUEZ-GIL HURLÉ, *Otitis, Antibiotics, Homeopathy and Pharmacy*..... 21-23

RESEARCH REPORTS

- Sergio A. CASTRILLEJO; Julio López ABÁN; Antonio MURO; Claudio J. SALOMÓN; Marta PASTOR NAVARRO; José Luis PEDRAZ, *Evaluation of New Formulations of Antihelminthic Drugs for the Treatment of Schistosomiasis* 27-37
- Ana María BLANCO SÁNCHEZ; Lucía VELASCO ROCES, *Effectiveness Safety and Acceptability of Dimethyl Fumarate for Relapsing Multiple Sclerosis in Patients Whose Treatment Started During 2015 in the Hospital Universitario de Asturias* 39-50
- Juan José DUQUE AGUILAR; M.^a José de JESÚS VALLE; Amparo SÁNCHEZ NAVARRO; *Microencapsulation of Ciprofloxacin in Microspheres of Albumin and Liposomes (Albusomes)*..... 51-58
- Pedro GÓMEZ; María Asunción GONZÁLEZ; Aníbal MARTÍN; Juan José ORTIZ DE URBINA, *Efficacy and Safety of Eltrombopag as Thrombocytopenic Agent in the Treatment of Immune Thrombocytopenic Purpura in Patients that Started Treatment at Complejo Asistencial Universitario de León During the Period 2012-2015* 59-67
- Adrián LÓPEZ; María Dolores SANTOS; María José GARCÍA, *Oral Drug Absorption Predictions Using «in silico» Models (SIMCYP®): Statins* 69-79
- Laura MARTÍNEZ IGLESIAS; Pilar ALDASORO MARTÍN, *Dispensing of Vaginal Antimycotics at the Chemist's Shop* 81-93
- Carmen SÁNCHEZ ARROYO; Rogelio GONZÁLEZ SARMIENTO, *Study of Autophagy Inhibitors and Epigenetic Drugs within a Cellular Line of Prostate Cancer* 95-105
- Antonio SANZ DÍAZ; Leticia GÓMEZ DE SEGURA URIARTE, *Effectiveness, Safety and Acceptability of Teriflunoides in Patients with Relapsing-Remitting*

INDEX

<i>Multiple Sclerosis who Started Treatment at Hospital Universitario Central de Asturias (Oviedo) in 2015</i>	107-115
Sara VIRUEGA-ENCINAS; María José DE JESÚS-VALLE, <i>Microencapsulation of Antifungal Agents in Albumin Coated Liposomes</i>	117-126
Ana HERNÁNDEZ GUÍO; Aránzazu ZARZUELO CASTAÑEDA; Almudena SÁNCHEZ MARTÍN, <i>Skin Care in Patients with Cancer</i>	127-137

CONFERENCES OF THE CASTILLA AND LEON PHARMACY ACADEMY

María Rosa HERMOSA PRIETO, <i>Trichoderma: a Biological Control Agent that Helps Plants Make the Right Decisions</i>	141-142
Marta DOMÍNGUEZ-GIL GONZÁLEZ, <i>Human Papillomavirus Infection: Epidemiology, Diagnosis and Prevention</i>	143-144
Luisa AMOEDO OTERO, <i>R & D, Production and Marketing of Biosimilar Drugs</i>	145-146

ÍNDICE ANALÍTICO

CASTRILLEJO, SERGIO A.; ABÁN, JULIO LÓPEZ; MURO, ANTONIO; SALOMÓN, CLAUDIO J.; PASTOR NAVARRO, MARTA; PEDRAZ, JOSÉ LUIS

EVALUACIÓN DE NUEVAS FORMULACIONES DE FÁRMACOS ANTIHELMÍNTICOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA ESQUISTOSOMIASIS

FarmaJournal, 2017, vol. 2, núm. 2, pp. 27-37

RESUMEN: La esquistosomosis es una enfermedad causada por parásitos trematodos del género *Schistosoma*. Afecta principalmente a áreas tropicales y subtropicales, siendo un principal problema de salud mundial por su alta incidencia en estas regiones. Una de las especies de mayor importancia, por su prevalencia y gravedad, es la causada por *Schistosoma mansoni*, responsable de la esquistosomosis intestinal. El tratamiento de elección es el praziquantel, con altas tasas de eficacia clínica. Sin embargo, el fármaco no impide la reinfección y se ha observado fallos terapéuticos en zonas endémicas. Por ello, se hace necesaria la búsqueda de alternativas terapéuticas. El objetivo de este estudio es evaluar dos tipos de formulaciones de nanopartículas de praziquantel (tipo A y tipo S) y un tratamiento alternativo como la ivermectina mediante ensayos *in vitro* sobre adultos de *S. mansoni*. Los resultados demostraron que el tratamiento con nanopartículas presenta una eficacia similar o mayor que el empleo de praziquantel comercial. Sin embargo, el tratamiento con ivermectina no aportó evidencias de mayor eficacia. Trabajos futuros irán encaminados a evaluar estas formulaciones en otras fases del ciclo biológico, así como a realizar estudios *in vivo* en animales de experimentación.

Palabras clave: Schistosoma; esquistosomosis; praziquantel; nanopartículas; ivermectina.

BLANCO SÁNCHEZ, ANA MARÍA; VELASCO ROCES, LUCÍA

EFFECTIVIDAD, SEGURIDAD Y ACEPTABILIDAD DEL TRATAMIENTO CON DIMETILFUMARATO EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE RECURRENTE-REMITENTE EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS (OVIEDO) QUE INICIARON TRATAMIENTO EN 2015

FarmaJournal, 2017, vol. 2, núm. 2, pp. 39-50

RESUMEN: Se ha realizado un estudio observacional, longitudinal y retrospectivo para evaluar la efectividad, seguridad y aceptabilidad de todos los pacientes que iniciaron

tratamiento con dimetilfumarato en 2015 en el Hospital Universitario Central de Asturias (Oviedo). Las características de los pacientes incluidos en el estudio fueron similares a las de los estudios pivotaes (DEFINE y CONFIRM), siendo en ambos casos pacientes diagnosticados con Esclerosis múltiple recurrente recidivante, con un rango de edad parecido y con unos porcentajes muy próximos en la distribución por sexo, siendo mayoritario el femenino (>75%). El estudio se ha llevado a cabo durante siete meses, por lo que no se ha podido extraer datos consistentes de efectividad. Solo afirmar que durante el periodo de estudio un único paciente presentó una recaída.

En cuanto a los datos de seguridad se obtuvo que los efectos adversos más destacados fueron molestias gastrointestinales y rubefacción.

Para evaluar la aceptabilidad del tratamiento se elaboró un cuestionario que se realizó una única vez a los pacientes cuando iban a recoger el tratamiento al Área de Dispensación a Pacientes Externos, pudiéndose considerar que ha habido buena aceptación por parte de los pacientes con la ventaja añadida de su administración por vía oral.

Palabras clave: Dimetilfumarato; Esclerosis; múltiple; efectividad; seguridad; aceptabilidad.

DUQUE AGUILAR, JUAN JOSÉ; DE JESÚS VALLE, M.^a JOSÉ; SÁNCHEZ NAVARRO, AMPARO
MICROENCAPSULACIÓN DE CIPROFLOXACINO EN MICROESFERAS DE ALBÚMINA Y
LIPOSOMAS (ALBUSOMAS)
FarmaJournal, 2017, vol. 2, núm. 2, pp. 51-58

RESUMEN: Las fluoroquinolonas son agentes bactericidas de amplio espectro indicadas para el tratamiento de múltiples patologías infecciosas. Los liposomas constituyen excelentes vehículos farmacológicos capaces de modular el perfil de liberación del principio activo encapsulado. La albúmina presenta elevada capacidad de unión y transporte de solutos. El objetivo del presente estudio ha sido incorporar ciprofloxacino a formulaciones basadas en la combinación de liposomas y albúmina para aunar las ventajas de ambos en un vehículo farmacéutico.

La preparación de los liposomas se llevó a cabo mediante sonicación en ausencia de disolventes orgánicos, empleando distintas disoluciones de ciprofloxacino. Para la formación de los albusomas se empleó albúmina sérica bovina. Se evaluó la influencia de tres variables en la eficacia de encapsulación: presencia o ausencia de componentes catiónicos en los liposomas, concentración de ciprofloxacino y concentración de albúmina; se cuantificó el antibiótico mediante una técnica de HPLC.

Los resultados obtenidos indican que la composición de los liposomas influye significativamente sobre la eficacia de encapsulación obtenida y que la concentración de ciprofloxacino no afecta a este parámetro.

Palabras clave: liposomas; ciprofloxacino; albúmina; microencapsulación.

GÓMEZ, PEDRO; GONZÁLEZ, MARÍA ASUNCIÓN; MARTÍN, ANÍBAL; ORTIZ DE URBINA, JUAN JOSÉ

EFICACIA Y SEGURIDAD DE ELTROMBOPAG COMO AGENTE TROMBOPOYÉTICO PARA EL TRATAMIENTO DE LA PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA INMUNE EN PACIENTES QUE INICIARON TRATAMIENTO EN EL COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE LEÓN EN EL PERIODO 2012-2015

FarmaJournal, 2017, vol. 2, núm. 2, pp. 59-67

RESUMEN: La púrpura trombocitopénica inmune (PTI) es una enfermedad autoinmune crónica que cursa con un recuento de plaquetas inferior a 100.000/ μ L. Los pacientes pueden presentar lesiones purpúricas con posibilidad de cuadros hemorrágicos. Su diagnóstico se realiza por exclusión y su tratamiento está dirigido a conseguir recuentos plaquetarios superiores a 100.000/ μ L.

Eltrombopag es un fármaco de administración oral, agonista del receptor de la trombopoyetina indicado en el tratamiento de segunda línea en pacientes esplenectomizados con PTI crónica o refractaria a otros tratamientos. El objetivo del presente estudio es determinar la eficacia y seguridad de dicho tratamiento, para lo cual se accedió a los registros de dispensación del Complejo Asistencial Universitario de León y a las historias clínicas de los pacientes en tratamiento durante el periodo 2012-2015.

Una vez recogidos todos los datos y analizados meticulosamente se pudo concluir que la mayoría de los pacientes estudiados consiguieron alcanzar el objetivo terapéutico a pesar de que la evolución plaquetaria no siguió una función lineal y que el motivo mayoritario de suspensión fue por efectos adversos, siendo por lo general de carácter débil.

Palabras clave: Eltrombopag; Púrpura trombocitopénica inmune; Plaquetas.

LÓPEZ, ADRIÁN; SANTOS, MARÍA DOLORES; GARCÍA, MARÍA JOSÉ

MODELOS «IN SILICO» PARA LA PREDICCIÓN DE LA ABSORCIÓN DE FÁRMACOS ADMINISTRADOS POR VÍA ORAL (SIMCYP®): ESTATINAS

FarmaJournal, 2017, vol. 2, núm. 2, pp. 69-79

RESUMEN: Utilizando el programa Simcyp®, se realizaron estudios de simulación con objeto de evaluar la capacidad de este *software* para predecir *a priori* las evidencias clínicas en relación al perfil de absorción de dos estatinas: simvastatina y rosuvastatina. En concreto evaluamos la influencia del tiempo de tránsito y la abundancia de sistemas transportadores y enzimas responsables del metabolismo en el tracto gastrointestinal. En primer lugar, se procedió a una búsqueda de información bibliográfica sobre el perfil de absorción de los fármacos. Posteriormente se llevaron a cabo diversas simulaciones en diferentes grupos de población, principalmente, en poblaciones normales, con tránsito intestinal acelerado y metabolizadores pobres. En el caso de rosuvastatina también se bloqueó el flujo de su transportador (ABCG2) y se modificó su permeabilidad. Los resultados obtenidos son acordes con las observaciones extraídas de la experiencia clínica. Muestran que la velocidad de tránsito condiciona notablemente la fracción absorbida de simvastatina, pero no la de rosuvastatina; sin embargo, la abundancia de sistemas transportadores y la permeabilidad son

de especial relevancia en la absorción de rosuvastatina. La isoenzima CYP3A4 se muestra como responsable mayoritaria de la biotransformación de simvastatina, ratificándose el hecho de que dicha isoenzima no participa en el metabolismo intestinal de rosuvastatina.

Palabras clave: *in silico*; absorción oral; rosuvastatina; Simcyp; simvastatina.

MARTÍNEZ IGLESIAS, LAURA; ALDASORO MARTÍN, PILAR

DISPENSACIÓN DE ANTIMICÓTICOS VAGINAL EN LA OFICINA DE FARMACIA

FarmaJournal, 2017, vol. 2, núm. 2, pp. 81-93

RESUMEN: *Introducción:* Se considera que los cambios en la estabilidad de la microbiota vaginal incrementan la susceptibilidad a infecciones como la Candidiasis vaginal causada por el hongo *Candida*, sensible a antimicóticos orales y tópicos.

Objetivos: Conocer la prevalencia de la Candidiasis vaginal, estudiar los fármacos antifúngicos más dispensados en Oficina de Farmacia, así como promover el uso de métodos de prevención.

Materiales y métodos: Estudio demoscópico de la prevalencia de la Candidiasis vaginal en una Oficina de farmacia durante el periodo comprendido entre septiembre de 2015 y febrero de 2016.

Se recogieron datos con la ayuda de una encuesta y se analizaron mediante los programas informáticos Office-Excel y SigmaStat 3.5.

Resultados y discusión: Según los datos recogidos la mayor parte de las encuestadas han sufrido más de 3 infecciones previas.

La ingesta de antibióticos afecta a la flora vaginal favoreciendo la aparición de infecciones.

Las mujeres de mayor edad adquieren con mayor frecuencia antifúngicos vaginales sin receta médica.

Conclusión: El farmacéutico debe asegurar el conocimiento del adecuado cumplimiento del tratamiento antifúngico; en casos específicos derivar al médico para evitar la aparición de resistencias al tratamiento. Así mismo, debe aconsejar el uso de productos adecuados y probióticos para evitar futuras recaídas.

Palabras clave: *Candida*; Candidiasis vaginal; Antibióticos; probióticos.

SÁNCHEZ ARROYO, CARMEN; GONZÁLEZ SARMIENTO, ROGELIO

ESTUDIO DE FÁRMACOS INHIBIDORES DE AUTOFAGIA Y EPIGENÉTICOS EN UNA LÍNEA CELULAR DE CÁNCER DE PRÓSTATA

FarmaJournal, 2017, vol. 2, núm. 2, pp. 95-105

RESUMEN: El control de la epigenética y la autofagia tiene un papel importante en el cáncer de próstata. Por un lado, el impacto de las modificaciones epigenéticas está implicado en la proliferación, diferenciación y supervivencia tumoral. Panobinostat es un potente inhibidor de pan-deacetilasas capaz de revertir cambios epigenéticos implicados en la

progresión tumoral; por otro lado, el control de la autofagia en las etapas iniciales inhibe la tumorigénesis confiriendo funciones antioncogénicas, sin embargo, en las etapas finales promueve las metástasis y la resistencia a la quimioterapia. Cloroquina es un antimalárico cuyo efecto como antineoplásico está siendo estudiado, ya que inhibe la autofagia. El objetivo de este trabajo es evaluar el efecto citotóxico de Cloroquina y Panobinostat en la línea celular prostática VCAP mediante el ensayo MTT y analizar el efecto de los fármacos, tanto individual como sinérgico, sobre el ciclo celular. Los resultados obtenidos muestran que el uso de ambos fármacos causa un efecto antitumoral en VCAP, siendo destacable Panobinostat; y que, el efecto sinérgico es un esquema muy potente causando muerte en la mayoría de las células tumorales. En conclusión, podrían ser una nueva estrategia de tratamiento en pacientes diagnosticados con cáncer de próstata.

Palabras clave: autofagia; Cloroquina; epigenética; Panobinostat; cáncer de próstata.

SÁNZ DÍAZ, ANTONIO; GOMEZ DE SEGURA URIARTE, LETICIA

EFFECTIVIDAD, SEGURIDAD Y ACEPTABILIDAD DEL TRATAMIENTO CON TERIFLUNOMIDA EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE RECURRENTE-REMITENTE EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS (OVIEDO) QUE INICIARON TRATAMIENTO EN 2015

FarmaJournal, 2017, vol. 2, núm. 2, pp. 107-115

RESUMEN: Introducción: Teriflunomida es un fármaco modificador de la enfermedad de administración oral, indicado en el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple recurrente-remitente (EMRR). Se incluyó en la Guía Farmacoterapéutica (GFT) del Principado de Asturias en 2015, sin recomendaciones específicas.

Objetivo: Evaluar la efectividad, seguridad y aceptabilidad de teriflunomida en pacientes con EMRR que iniciaron tratamiento en 2015 en el Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA).

Material y métodos: Estudio observacional retrospectivo de los pacientes con EMRR que iniciaron tratamiento con teriflunomida en el HUCA en 2015.

Resultados: Se incluyeron 33 pacientes, 60,6% hombres con una mediana de edad de 39 años. La mediana de la EDDS pre-tratamiento fue de 2,5 y post-tratamiento de 2,0. Un paciente sufrió nuevas recaídas. Alopecia, trastornos gastrointestinales, cansancio y elevación de enzimas hepáticas fueron los efectos adversos más frecuentes. La aceptabilidad y la calidad de vida fueron calificadas de buena-muy buena-excelente por los pacientes.

Discusión: A pesar de las discrepancias entre los criterios de inclusión de los ensayos de referencia y los del estudio, se observan resultados semejantes.

Conclusiones: Teriflunomida ha sido efectiva para los pacientes del estudio, con un perfil de seguridad similar al de los ensayos clínicos y con una buena aceptabilidad.

Palabras clave: Teriflunomida; esclerosis múltiple recurrente-remitente; efectividad; seguridad; aceptabilidad.

VIRUEGA-ENCINAS, SARA; DE JESÚS-VALLE, MARÍA JOSÉ
 MICROENCAPSULACIÓN DE ANTIFÚNGICOS EN LIPOSOMAS DE ALBÚMINA
 FarmaJournal, 2017, vol. 2, núm. 2, pp. 117-126

RESUMEN: Antifúngicos triazólicos como el Fluconazol o el Itraconazol están siendo muy utilizados en el tratamiento y profilaxis de enfermedades fúngicas. Los liposomas son un vehículo ideal de transporte de fármacos, tanto hidrófilos como lipófilos, y sobre ellos se están estudiando estrategias, como la formación de micropartículas por recubrimiento con albúmina, que mejoren el transporte y la liberación de los fármacos. El objetivo del estudio fue evaluar y comparar la importancia del grado de unión a albúmina de Itraconazol y Fluconazol en la formulación, así como valorar la incorporación del lípido catiónico dimetildioctadecilamonio y determinar su influencia en el grado de unión de los antifúngicos. Los liposomas se prepararon mediante el método de sonicación, en ausencia de disolventes orgánicos, y fueron recubiertos con albúmina para formar las micropartículas. Mediante una técnica de cromatografía líquida de alta resolución se determinó la carga de fármaco en las mismas. La fracción de fármaco determinada en las micropartículas fue superior para el Itraconazol que para el Fluconazol. La albúmina fue capaz de solubilizar parte del Itraconazol, siendo necesaria en este caso la presencia del dimetildioctadecilamonio para la formación de las micropartículas.

Palabras clave: Liposomas; Microencapsulación; Fluconazol; Itraconazol; Albúmina.

HERNÁNDEZ GUÍO, ANA; ZARZUELO CASTAÑEDA, ARÁNZAZU; SÁNCHEZ MARTÍN, ALMUDENA
 CUIDADO DE LA PIEL TRAS EL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO
 FarmaJournal, 2017, vol. 2, núm. 2, pp. 127-137

RESUMEN: Las lesiones cutáneas empeoran la calidad de vida del paciente oncológico, el estado de ánimo, la adherencia y la tolerancia al tratamiento, siendo necesario, en ocasiones, reducir la dosis e incluso interrumpir la terapia oncológica. El objetivo de este trabajo es describir y estimar la incidencia de efectos adversos cutáneos en pacientes tratados con antineoplásicos orales y diseñar e implementar un programa de atención farmacéutica para prevenir y manejar esta toxicidad. Para ello se realizó un estudio retrospectivo descriptivo de pacientes con antineoplásicos orales durante 5 meses en el Hospital Clínico Universitario de Salamanca, se evaluaron los resultados y se diseñó un programa de atención farmacéutica (intervención y algoritmo) y material educativo. Los resultados obtenidos ponen de manifiesto que de una población estudiada de 549 pacientes, el 23,86% presentaron efectos adversos cutáneos, principalmente síndrome mano pie (35,96%), así como que de los 25 fármacos estudiados, 21 estaban relacionados con la presencia de efectos adversos cutáneos, destacando la incidencia de 100% para Axitinib. La elevada incidencia de efectos adversos cutáneos en pacientes tratados con antineoplásicos orales reveló la necesidad de desarrollar un programa de atención farmacéutica con el fin de informar, educar y ayudar al paciente oncológico a manejar estos efectos.

Palabra clave: Efectos adversos dermatológicos; Cuidados de la piel; Cáncer; Tratamiento oncológico.

ANALYTIC SUMMARY

CASTRILLEJO, SERGIO A.; ABÁN, JULIO LÓPEZ; MURO, ANTONIO; SALOMÓN, CLAUDIO J.; PASTOR NAVARRO, MARTA; PEDRAZ, JOSÉ LUIS

EVALUATION OF NEW FORMULATIONS OF ANTIHERMINTIC DRUGS FOR THE TREATMENT OF SCHISTOSOMIASIS

FarmaJournal, 2017, vol. 2, núm. 2, pp. 27-37

ABSTRACT: Squistosomiasis is a disease caused by trematode parasites of *Schistosoma* genus. It mainly affects tropical and subtropical areas, remains a major global health problem because of its high incidence in these regions. One of the most important species, because of its prevalence and severity, is *Schistosoma mansoni*, responsible for intestinal schistosomiasis. The treatment of choice is praziquantel, which exhibit high rates of clinical efficacy. However, this drug doesn't prevent reinfection and therapeutic failure is frequently observed in endemic areas. Therefore, the search for therapeutic alternatives is urgently required. The objective of this assay was to evaluate in-vitro two types of praziquantel nanoparticles formulations (type A and type S) and, also, an alternative treatment with ivermectin against the adult stage of *S. mansoni*. The results showed that treatment with such nanoparticles has a similar or better efficiency than the available praziquantel powder. However, treatment with ivermectin didn't provide evidence of greater effectiveness. Futures studies will be carried out to evaluate these formulations in different biological phases, as well as to perform *in vivo* studies using an experimental model.

Key words: Schistosoma; schistosomosis; praziquantel; nanoparticles; ivermectin.

BLANCO SÁNCHEZ, ANA MARÍA; VELASCO ROCES, LUCÍA

EFFECTIVENESS SAFETY AND ACCEPTABILITY OF DIMETHYL FUMARATE FOR RELAPSING MULTIPLE SCLEROSIS IN PATIENTS WHOSE TREATMENT STARTED DURING 2015 IN THE HOSPITAL UNIVERSITARIO DE ASTURIAS

FarmaJournal, 2017, vol. 2, núm. 2, pp. 39-50

ABSTRACT: An observational, longitudinal and retrospective study has been carried out with the purpose of evaluate the effectiveness, safety and acceptability of all patients who started the treatment with dimetilfumarato in 2015 at the Hospital Universitario Central de Asturias in Oviedo.

The features of the patients included in the study were similar to those of the pivotal studies (DEFINE and CONFIRM), and in both cases patients were diagnosed with relapsing recurrent multiple sclerosis (RRMS), with a similar range of age and percentages highly close regarding the allocation by sex, being women majority.

The study has been carried out during seven months, thus it has not been possible to get solid data of effectivity. It is important to point out that during the period of the study only one patient had a relapse.

Regarding safety data it was concluded that most prominent adverse effects were gastrointestinal pain and redness.

In order to evaluate the acceptability of the treatment patients filled a questionnaire at the moment when they went to collect the treatment to the Dispensing Area Outpatients. In this regard, we consider that the treatment has been well accepted by patients as it was for oral administration.

Key words: dimethyl fumarate; sclerosis; multiple; effectiveness; safety.

DUQUE AGUILAR, JUAN JOSÉ; DE JESÚS VALLE, M.^a JOSÉ; SÁNCHEZ NAVARRO, AMPARO
MICROENCAPSULATION OF CIPROFLOXACIN IN MICROSPHERES OF ALBUMIN AND
LIPOSOMES (ALBUSOMES)

FarmaJournal, 2017, vol. 2, núm. 2, pp. 51-58

ABSTRACT: Fluoroquinolones are bactericidal agents showing a broad antimicrobial spectrum used for several infectious diseases. Liposomes are excellent carriers for controlled drug delivery and albumin shows a great capacity for binding and transport of solutes. The aim of this study was to incorporate ciprofloxacin into a formulation based on the combination of liposomes and albumin in order to gather the advantages of both components into a single pharmaceutical vehicle.

Liposomes were prepared by sonication, in absence of organic solvents, by using ciprofloxacin solutions of different concentration. The albusomes were prepared by mixing these with bovine serum albumin. The influence of three variables on the drug encapsulation efficiency was evaluated: liposomes composition, ciprofloxacin concentration and albumin amount; an HPLC technique was used for drug quantification.

The results of the study reveal that liposomes composition significantly affects the entrapment efficiency registered while ciprofloxacin concentration does not affect this parameter.

Key words: liposomes; ciprofloxacin; albumin; microencapsulation.

GÓMEZ, PEDRO; GONZÁLEZ, MARÍA ASUNCIÓN; MARTÍN, ANÍBAL; ORTIZ DE URBINA, JUAN JOSÉ

EFFICACY AND SAFETY OF ELTROMBOPAG AS THROMBOCYTIC AGENT IN THE TREATMENT OF IMMUNE THROMBOCYTOPENIC PURPURA IN PATIENTS THAT STARTED TREATMENT AT COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE LEÓN DURING THE PERIOD 2012-2015
FarmaJournal, 2017, vol. 2, núm. 2, pp. 59-67

ABSTRACT: Immune thrombocytopenic purpura (ITP) is an autoimmune chronic disease that can lead to platelet count under 100.000/ μ L. Patients may develop purpuric lesions with possible hemorrhagic events. The diagnosis is made by exclusion and the treatment target is to obtain a platelet count superior to 100.000/ μ L.

Eltrombopag is an oral thrombopoietin receptor agonist, indicated for the second-line pharmacological treatment in splenectomized patients with chronic ITP and refractoriness to other treatments.

The objective of this study is to determine the efficacy and safety of the treatment. For this purpose, the dispensation registry and clinical histories of the treated patients during the period of 2012-2015 from Complejo Asistencial Universitario de León were revised.

Once the data was compiled and meticulously analysed, it can be concluded that most of the studied patients were able to reach the therapeutic target even though the platelet evolution didn't follow a linear progression, and the principal cause of suspension of the treatment was due to weak side effects.

Key words: Eltrombopag; Immune thrombocytopenic purpura; Platelets.

LÓPEZ, ADRIÁN; SANTOS, MARÍA DOLORES; GARCÍA, MARÍA JOSÉ

ORAL DRUG ABSORPTION PREDICTIONS USING «IN SILICO» MODELS (SIMCYP®): STATINS

FarmaJournal, 2017, vol. 2, núm. 2, pp. 69-79

ABSTRACT: Using Simcyp® software, simulation studies were done in order to evaluate the capacity of this software to predict clinical evidence related to absorption profile of two statins: simvastatin and rosuvastatin. Specifically, we evaluate the influence of intestinal transit time, transporter abundance and enzymes responsible of metabolism in gastrointestinal tract. First of all we looked for bibliographic information about the absorption profile of these drugs. Then we carried out simulations in different population groups, mainly in normal populations, populations with accelerated intestinal transit and poor metabolizers. For rosuvastatin its efflux transporter (ABCG2) was also blocked and its permeability altered. The results are consistent with observations drawn from clinical experience. They show that the transit rate significantly affects the absorbed fraction of simvastatin, but not the rate of rosuvastatin; however the transporter abundance and permeability value are relevant in the absorption of rosuvastatin. CYP3A4 is shown as the most important

isoenzyme responsible of the biotransformation of simvastatin, confirming that CYP3A4 does not participate in rosuvastatin intestinal metabolism.

Palabras clave: *In silico*; Oral Absorption; Rosuvastatin; Simcyp; Simvastatin.

MARTÍNEZ IGLESIAS, LAURA; ALDASORO MARTÍN, PILAR
DISPENSING OF VAGINAL ANTIMYCOTICS AT THE CHEMIST'S SHOP
FarmaJournal, 2017, vol. 2, núm. 2, pp. 81-93

ABSTRACT: *Introduction:* It is considered that changes in the stability of the vaginal microbiota are considered to increase susceptibility to infections such as vaginal Candidiasis caused by *Candida* fungus, sensitive to oral and topical antifungals.

Objectives: Being able to know the prevalence of vaginal Candidiasis, to study the most dispensed antifungal drugs in Pharmacy, as well as the promotion of the use of prevention methods.

Materials and methods: Demoscopic study of the prevalence of vaginal Candidiasis in a pharmacy during the period from September 2015 to February 2016. Data was collected with the help of a survey and analyzed using the Office-Excel system and SigmaStat 3.5 software.

Results and Discussion: According to the data collected, most respondents have suffered more than 3 previous infections.

The ingestion of antibiotics affects the vaginal flora favoring the appearance of infections. Older women are more likely to get vaginal antifungals without a prescription.

Conclusion: The pharmacist must ensure the knowledge of adequate compliance with antifungal treatment; in specific cases it is mandatory to refer to the doctor to avoid the appearance of resistance to the treatment. It should also advise the use of suitable products and probiotics to avoid future relapses.

Key words: *Candida*; Vaginal candidiasis; Antibiotics; probiotics.

SÁNCHEZ ARROYO, CARMEN; GONZÁLEZ SARMIENTO, ROGELIO
STUDY OF AUTOPHAGY INHIBITORS AND EPIGENETIC DRUGS WITHIN A CELLULAR
LINE OF PROSTATE CANCER
FarmaJournal, 2017, vol. 2, núm. 2, pp. 95-105

ABSTRACT: Regulation of epigenetic and autophagy has an important role in prostate cancer. On the one hand, the impact of epigenetic modifications is engaged in proliferation, distinction and tumors survival. Panobinostat is an intense pan-deacetylases inhibitor which can reverse epigenetic changes involved in tumour development. On the other hand, autophagy in starting phases inhibits tumorigenesis endowing anti-oncogenic functions. Nonetheless, in ending phases, spreads metastasis and chemotherapy tolerance.

Chloroquine is an antimalarial, it has an antineoplastic effect which is being studying due to its autophagy inhibition. The aim of this project is to assess the cytotoxic effect of Chloroquine and Panobinostat over prostate cellular line VCAP through MTT assay, and analyse the effect of drugs, covering both; concrete and synergistic, over the cellular cycle. Because of the results obtained, it is shown that both drugs cause an antitumor effect in VCAP, being important to point out Panobinostat; it has also been shown that powerful synergetic effect is responsible of death of most cells tumour. To conclude, it would be a good treatment in patients who have been diagnosed with prostate cancer

Key words: autophagy; Chloroquine; epigenetic; Panobinostat; prostate cancer.

SÁNZ DÍAZ, ANTONIO; GOMEZ DE SEGURA URIARTE, LETICIA
EFECTIVENESS, SAFETY AND ACEPTABILITY OF TERIFLUNOIDE IN PATIENTS WITH
RELAPSING-REMITTING MULTIPLE SCLEROSIS WHO STARTED TREATMENT AT HOSPITAL
UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS (OVIED) IN 2015
FarmaJournal, 2017, vol. 2, núm. 2, pp. 107-115

ABSTRACT: Introduction: Teriflunomide is an oral disease-modifying drug approved for the treatment of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). It was included in the formulary of Principado de Asturias in 2015 without specific recommendations.

Objective: To evaluate the effectiveness, safety and acceptability of teriflunomide in patients with RRMS who started treatment at Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA) in 2015.

Material and methods: Observational retrospective study of patients diagnosed with RRMS who started treatment with teriflunomide at HUCA in 2015.

Results: 33 patients were included, 60,6% male with a median age of 39. Median pretreatment EDSS score was 2,5 and post treatment was 2,0. One patient experienced relapses. Hair loss, gastrointestinal disorders, fatigue and elevated liver enzymes were most common adverse events observed. Acceptability and quality of life were assessed by patients included as good-very good-excellent.

Discussion: Despitethe differences between the patients included in the clinical trials and in this study, the results were similar in effectiveness and safety.

Conclusions: Teriflunomide was effective and the adverse events experienced were similar to those observed in the clinical trials. The treatment was well tolerated and accepted by the patients.

Key words: Teriflunomide; relapsing-remitting multiple sclerosis; effectiveness; safety; acceptability.

VIRUEGA-ENCINAS, SARA; DE JESÚS-VALLE, MARÍA JOSÉ
MICROENCAPSULATION OF ANTIFUNGAL AGENTS IN ALBUMIN COATED LIPOSOMES
FarmaJournal, 2017, vol. 2, núm. 2, pp. 107-115

ABSTRACT: Triazole antifungal agents as Fluconazole or Itraconazole are usual drugs for treatment and prophylaxis of fungal diseases. Liposomes are ideal vehicles for hydrophilic and lipophilic drug transport and new strategies are being studied about them in order to improve drug transport and release. The objective of the study was evaluating and comparing the importance of the grade of albumin binding of Itraconazole and Fluconazole in the formulation, as well as assessing the incorporation of a cationic lipid: dimethyldioctadecylammonium and determining its influence in the binding grade of the antifungal drugs. Liposomes were prepared using the sonication method, in absence of organic solvents, and they were albumin coated to form the microparticles. The drug concentration of them was determined by a high-performance liquid chromatography technique. The drug fraction in the microparticles was higher for Itraconazole ones. Albumin solubilized part of the Itraconazole, but in that case the presence of dimethyldioctadecylammonium is needed to microparticles forming.

Key words: Liposomes; Microencapsulation; Fluconazole; Itraconazole; Albumin.

HERNÁNDEZ GUÍO, ANA; ZARZUELO CASTAÑEDA, ARÁNZAZU; SÁNCHEZ MARTÍN, ALMUDENA
SKIN CARE IN PATIENTS WITH CANCER
FarmaJournal, 2017, vol. 2, núm. 2, pp. 117-126

ABSTRACT: Skin lesions decrease the quality of life of cancer patients, mood, adherence and tolerance to treatment, being necessary sometimes reduce the dose or even disrupt drug therapy. The objective is to describe and estimate the incidence of cutaneous adverse effects in patients treated with oral antineoplastic and design and implement an oncology pharmaceutical care program to prevent and manage this cutaneous toxicity. 5 months retrospective descriptive study of patients treated with oral antineoplastic in a university hospital in Spain, evaluation of results of previous descriptive study and design pharmaceutical care program (interviews and algorithm) and preparing of educational materials (brochures).

Of 549 patients, 131 (23.86%) had cutaneous adverse effects, mainly hand-foot syndrome (35.96%). Of 25 drugs analyzed, 21 were related with effects, highlighting the incidence with axitinib (100%). There is a high incidence of cutaneous adverse effects in patients treated with oral antineoplastic, which could decrease their quality of life and even disrupt drug therapy. It is therefore necessary to develop pharmaceutical care programs to inform, educate and support to cancer patients about these adverse effects.

Key words: Cutaneous side effects; Skin care; Cancer; Cancer treatment.

Artículos de investigación

EVALUACIÓN DE NUEVAS FORMULACIONES DE FÁRMACOS ANTIHELMÍNTICOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA ESQUISTOSOMIASIS

Evaluation of New Formulations of Antihelmintic Drugs for the Treatment of Schistosomiasis

Sergio A. CASTRILLEJO; Julio LÓPEZ ABÁN; Antonio MURO

Laboratorio de Inmunología Parasitaria y Molecular, Grupo e-INTRO, IBSALCIETUS (Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca - Centro de Investigación de Enfermedades Tropicales de la Universidad de Salamanca), Facultad de Farmacia, Universidad de Salamanca, Salamanca, España

Correo-e: sealca@usal.es; aban@usal.es; ama@usal.es)

Claudio J. SALOMÓN

Área Técnica Farmacéutica, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Rosario, Argentina.

IQUIR, CONICET, Argentina

Marta PASTOR NAVARRO; José Luis PEDRAZ

NanoBioCel Group, Universidad del País Vasco, Escuela de Farmacia, Paseo de la Universidad 7. 01006 Vitoria-Gasteiz, España.

Centro de Investigación Biomédica en Red de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN). Vitoria-Gasteiz, España.

RESUMEN: La esquistosomosis es una enfermedad causada por parásitos trematodos del género *Schistosoma*. Afecta principalmente a áreas tropicales y subtropicales, siendo un principal problema de salud mundial por su alta incidencia en estas regiones. Una de las especies de mayor importancia,

por su prevalencia y gravedad, es la causada por *Schistosoma mansoni*, responsable de la esquistosomosis intestinal. El tratamiento de elección es el praziquantel, con altas tasas de eficacia clínica. Sin embargo, el fármaco no impide la reinfección y se ha observado fallos terapéuticos en zonas endémicas. Por ello, se hace necesaria la búsqueda de alternativas terapéuticas. El objetivo de este estudio es evaluar dos tipos de formulaciones de nanopartículas de praziquantel (tipo A y tipo S) y un tratamiento alternativo como la ivermectina mediante ensayos *in vitro* sobre adultos de *S. mansoni*. Los resultados demostraron que el tratamiento con nanopartículas presenta una eficacia similar o mayor que el empleo de praziquantel comercial. Sin embargo, el tratamiento con ivermectina no aportó evidencias de mayor eficacia. Trabajos futuros irán encaminados a evaluar estas formulaciones en otras fases del ciclo biológico, así como a realizar estudios *in vivo* en animales de experimentación.

Palabras clave: Schistosoma; esquistosomosis; praziquantel; nanopartículas; ivermectina.

ABSTRACT: Squistosomiasis is a disease caused by trematode parasites of *Schistosoma* genus. It mainly affects tropical and subtropical areas, remains a major global health problem because of its high incidence in these regions. One of the most important species, because of its prevalence and severity, is *Schistosoma mansoni*, responsible for intestinal schistosomiasis. The treatment of choice is praziquantel, which exhibit high rates of clinical efficacy. However, this drug doesn't prevent reinfection and therapeutic failure is frequently observed in endemic areas. Therefore, the search for therapeutic alternatives is urgently required. The objective of this assay was to evaluate in-vitro two types of praziquantel nanoparticles formulations (type A and type S) and, also, an alternative treatment with ivermectin against the adult stage of *S. mansoni*. The results showed that treatment with such nanoparticles has a similar or better efficiency than the available praziquantel powder. However, treatment with ivermectin didn't provide evidence of greater effectiveness. Futures studies will be carried out to evaluate these formulations in different biological phases, as well as to perform *in vivo* studies using an experimental model.

Key words: Schistosoma; schistosomosis; praziquantel; nanoparticles; ivermectin.

1. INTRODUCCIÓN

La esquistosomosis es la enfermedad causada por trematodos del género *Schistosoma*. Está distribuida en áreas tropicales y subtropicales, encontrándose en 78 países, de los cuales en 52 es endémica. En 2014, 258 millones de personas necesitaron tratamiento preventivo, siendo el 90% originarias de África (OMS, 2016).

El género *Schistosoma* tiene cinco especies que parasitan al ser humano. De todas ellas, *Schistosoma mansoni* es responsable de esquistosomosis intestinal en África y América, la segunda con mayor prevalencia y número de muertes anuales después de *S. haematobium* (AMSE, 2013). La transmisión requiere colecciones de agua dulce, donde habitan los hospedadores intermediarios (*Biomphalaria* spp. para *S. mansoni*). El ciclo comienza con la entrada de las cercarias a través de la piel desde el agua. Posteriormente, migran por el torrente sanguíneo hasta el pulmón, y después a las venas del plexo portal-mesentérico, donde alcanzan la fase adulta que libera los huevos (Muro *et al.*, 2010). Desde el punto de vista clínico puede aparecer durante la fase aguda de la enfermedad un cuadro febril, acompañado de manifestaciones cutáneas, tos eosinofilia, etc., denominada fiebre de Katayama y una reacción granulomatosa reactiva a la presencia de huevos atrapados en diferentes tejidos en fase crónica.

El praziquantel (PZQ) es el fármaco de elección, con tasas de curación de hasta un 85-90%. Es eficaz contra la fase adulta pero no lo es tanto contra las fases juveniles –*esquistosómula*– (Doenhoff *et al.*, 2008). El praziquantel pertenece a la clase II de la clasificación biofarmacéutica, que se caracteriza por una baja solubilidad y por tanto, baja absorción por vía oral. Estos dos inconvenientes plantean fallos terapéuticos en pacientes infectados, con altas tasas de reinfección, donde también se ha encontrado tolerancia al fármaco (Ismail *et al.*, 1999). Una aproximación para resolver estos inconvenientes es la formulación de nanopartículas lipídicas de praziquantel (*Solid Lipid Nanoparticles*, SLN), de alta eficacia de encapsulación y estabilidad, que aumentan el tiempo de permanencia en el tracto gastrointestinal y facilitan la absorción del fármaco (Ribeiro de Souza *et al.*, 2014).

En esta búsqueda de alternativas también se está valorando la inclusión de otros fármacos antihelmínticos como la ivermectina (IV), evaluado en diferentes trabajos previos y con resultados no concluyentes (Withworth *et al.*, 1991; Shoop *et al.*, 1995; Hemen *et al.*, 2014; Taman *et al.*, 2014).

2. OBJETIVO

El objetivo del trabajo es determinar mediante ensayos *in vitro* la eficacia del praziquantel formulado en nanopartículas y de la ivermectina frente a la fase adulta de *Schistosoma mansoni*.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Animales

Se utilizaron ratones CD1 (Charles River) con pesos de 25-35 g para la obtención de los adultos de *S. mansoni*. Todos los procedimientos cumplieron con la legislación de experimentación animal (L32/2007, L6/2007 y RD53/2013) y fueron aprobados por el Comité de Bioética de la USal (48531).

3.2. Fármacos

El PZQ utilizado como control positivo (PZQc) se obtuvo de tabletas de *Biltricide*® (Bayer Vital, Leverkusen, Germany) que fueron pulverizadas. Se utilizó el polvo disuelto en agua purificada con 1% de etanol en baño a 40°C para obtener una concentración de 1mM. Las nanopartículas fueron elaboradas por el Área Técnica Farmacéutica, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, de la Universidad Nacional de Rosario (Rosario, Argentina) y por el Laboratorio de Farmacia, Escuela de Farmacia de la Universidad del País Vasco (Vitoria, España). Se sintetizaron mediante un proceso de emulsión O/W y posterior homogenización a alta velocidad. Posteriormente, para conseguir un tamaño reducido de las partículas se realizó una dispersión en frío a 3400 rpm y se cristalizaron obteniendo así un tamaño de partícula de $396,8 \pm 2,8$ nm. Se evaluaron dos tipos de SLN-PZQ: sin solvente (PZQ-S) y con acetona (PZQ-A), que contenían 0,6611 mg en 10 mg polvo y 0,6696 mg en 10 mg polvo, respectivamente. Posteriormente se disolvieron 7,08 mg de polvo PZQ-S y 6,998 mg de polvo de PZQ-A en 1,5 ml de agua destilada en un baño a 40°C (Sonics and Materials Inc, Danbury, CT) (Scalise *et al.*, 2015). La ivermectina (*Paramectin*®, Syva, León, Spain), también se preparó a una concentración de 1mM en agua destilada.

3.3. Mantenimiento, recolección y cultivo de los parásitos

Schistosoma mansoni se mantuvo en caracoles *Biomphalaria glabrata* en cubetas con agua mineral a 25°C y ratones CD1, ambos con ciclo luz/oscuridad de 12/12-h. Se recogieron las cercarias de los caracoles infectados con 7-9 miracidios

y se infectaron ratones con 150 cercarias/ratón. Se procedió a la extracción de los adultos a la 6ª semana postinfección desde la vena porta de ratones eutanasiados con una dosis letal de 100 mg/kg de pentobarbital administrado intraperitonealmente. También se empleó heparina (2 UI/ml) para facilitar la recogida de los parásitos. Los vermes adultos se lavaron en PBS estéril a 37°C para eliminar los restos de fluidos biológicos y se mantuvieron en medio de cultivo RPMI-1640 suplementado con 10% de suero fetal bovino, 2% L-Glutamina (*Sigma, San Louis, EEUU*), 100 UI/ml de Penicilina (*Sigma*) y 100 µg/ml de Estreptomicina (*Sigma*) a 37°C y 5% CO₂ (Tucker *et al.*, 2013).

3.4. *Ensayo in vitro de la actividad esquistosomicida*

Tras 24 h en 2 ml de medio RPMI suplementado en una placa de 24 pocillos (*Costar*), los esquistosomas adultos fueron tratados con concentraciones de 1, 5 y 10 µM de nanopartículas PZQ S o A para valorar su eficacia respecto a PZQ comercial (PZQc). También se utilizó ivermectina comercial (IV) a una concentración de 10 µM. Cada concentración utilizada, así como los correspondientes controles, se realizaron por triplicado. La viabilidad de los parásitos a las 24, 48 y 72 h se evaluó empleando un microscopio estereoscópico (*CK2, Olympus*), una video cámara (*AM423, Dino-Lite digital microscope*) y un *software* (*DinoCapture 2.0 software, Dino-Lite digital microscope*) para el procesado de las grabaciones.

Para valorar la viabilidad de los parásitos además se utilizó el ensayo colorimétrico MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium bromide). Esta técnica está basada en la capacidad de las mitocondrias de las células vivas de reducir MTT en formazán, un compuesto de color morado medible por espectrofotometría. Después de aplicar los tratamientos, los parásitos se introdujeron individualmente en una placa de 96 pocillos con 100 µl de PBS/pocillo con una concentración 0,5 mg MTT/ml, y se incubaron a 37°C durante 30 minutos. Posteriormente se retiró el PBS y se añadieron 200 µl/pocillo de DMSO para disolver los cristales de formazán, a temperatura ambiente durante 1 h. Después se midió la absorbancia de cada pocillo mediante un lector ELISA a 550 nm (Yepes *et al.*, 2014).

3.5. *Análisis de los datos*

Los resultados se expresaron como media ± desviación típica. Las diferencias entre grupos fueron identificadas utilizando la prueba estadística no paramétrica Kruskal-Wallis, utilizando el programa SPSS 21 (IBM).

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Comparación PZQ-S y PZQ comercial.

En cuanto al tratamiento con PZQ-S ensayado a los 3 tiempos de estudio, observamos que existen diferencias estadísticamente significativas entre el grupo No tratado y al resto de tratamientos ensayados a los tres tiempos, con un valor de $p < 0,0001$. Por otra parte, el grupo tratado con PZQc a las 24 h también muestra diferencias estadísticamente significativas con las concentraciones de 1 μM ($p=0,002$) y 5 μM ($p=0,004$), pero no con la concentración de 10 μM . Sin embargo, a partir de las 48 h ya no existen diferencias debido a que el comportamiento del PZQ-S a una concentración de 10 μM es similar al grupo tratado con PZQc, y a partir de las 48 h, las tres concentraciones de PZQ-S muestran esa similitud con el grupo de PZQc. Por lo tanto, la eficacia del PZQ-S se hace notable a las 24 h a una concentración igual que el control, mientras que a las 48 h, la reducción en la supervivencia de los parásitos se hace notable a cualquiera de las tres concentraciones de PZQ-S (Figura 1. A). La reducción en los porcentajes de supervivencia a las 24 h con una concentración de PZQ-S de 10 μM es muy próxima a la que muestra el PZQc (14,9% y 9,6%, respectivamente), y es aún más próxima a las 72 h (3,7% y 2,8%, respectivamente).

La observación microscópica demostró la presencia de cambios morfológicos, como alteración del tegumento, y parálisis de los parásitos, similares entre los grupos PZQc y PZQ-S 10 μM (Figura 2. A).

4.2. Comparación PZQ-A y PZQ comercial

Podemos observar que el PZQ-A presenta mayor eficacia que el PZQc comparando los tres tiempos ensayados. Observamos que a las 24 h existen diferencias estadísticamente significativas en la concentración de 1 μM al comparar con PZQc ($p=0,016$), pero no existe para las concentraciones 5 μM y 10 μM . Incluso, a partir de las 48 h no hay diferencias significativas usando PZQ-A a 1 μM . Estos datos nos indican que a las 24 h, la eficacia del PZQ-A es muy similar a la que encontramos con PZQc para unas concentraciones de 10 μM y 5 μM , mientras que a las 48 h, la eficacia del PZQ-A 1 μM es más alta que el PZQc. Observamos que el PZQ-A a la misma concentración que el PZQc muestra una mayor eficacia en la reducción de la supervivencia del parásito a las 24 h y 72 h (5,9% y 9,9%, respectivamente). La reducción de la supervivencia se hace notable a cualquiera de las tres concentraciones de PZQ-A, mostrando una mayor eficacia que el PZQc (Figura 1. B).

La observación por microscopía mostró atresia e inhibición de la motilidad de los adultos desde una concentración de 5 μ M utilizando PZQ-A, de forma muy similar a los cambios que sufren con el PZQc (Figura 2. B).

4.3. Comparación IV y PZQ comercial

El empleo de IV en el ensayo, no muestra eficacia significativa entre el grupo no tratado y el tratado con IV 10 μ M a las 24 h. En el grupo tratado con el PZQc muestra una eficacia del 90% en ese mismo tiempo ($p=0,036$). Si comparamos ambos grupos a las 48 y 72 h, siguen existiendo esas diferencias significativas entre el grupo IV y el PZQc, aportando unas tasas de supervivencia de 28,2% en el caso de IV respecto al 3,2% que produce el PZQc a las 72 h (Figura 1. C). Por lo tanto, el tratamiento con IV no resulta eficaz para producir un daño en el parásito.

Se puede observar que no existe una alteración significativa del parásito si lo observamos por microscopía, mostrando parálisis del parásito, pero sin producir alteraciones visibles de su morfología (Figura 2. C).

5. CONCLUSIONES

El PZQ contenido en las nanopartículas produce una reducción significativa de la supervivencia del parásito, similar o mayor a la observada con el PZQc. Esto podría explicarse debido al aumento de solubilidad del producto y por el tamaño de partícula, que contribuiría a un mejor acceso a las estructuras del parásito.

La ivermectina produce una parálisis del adulto de *S. mansoni* sin alterar su estructura, mostrando poca actividad anti-*Schistosoma*. Sin embargo, la parálisis que produce como consecuencia de su interacción con el flujo del Cl⁻ sería interesante en una terapia combinada con PZQ, para producir una sinergia que facilite la destrucción de los parásitos.

El tratamiento más efectivo ha sido el del PZQ-A, que permite reducciones significativas en la supervivencia, incluso a una dosis menor de la utilizada con PZQ comercial. Este hecho puede ser debido a la inclusión de acetona a la formulación, que permite un mayor contacto con el tegumento del parásito, produciendo un acceso más directo del fármaco. Estos resultados aconsejan estudios *in vivo* para considerar este tratamiento como una alternativa óptima al tratamiento actual con PZQ.

6. AGRADECIMIENTOS

Deseamos agradecer a Edward Yepes Victoria y Juan Hernández Goenaga por la ayuda con los cultivos y el mantenimiento del ciclo biológico de *Schistosoma*

mansoni. Proyectos IBSAL (IBY15/00003), ISCIII (DTS16/00207) y RICET-ISCIII (RD16/0027/0018, RD12/0018/0002 y RD06/0022/1004). Los autores agradecen el apoyo financiero de la Universidad de Rosario y CONICET (Argentina) y de la Universidad del País Vasco, UPV/EHU (UFI11/32). También se agradece a la Unidad de Formulaciones de Drogas (U10) del CIBER (CIBER-BBN) de la Universidad del País Vasco.

7. BIBLIOGRAFÍA

- AMSE.es [Internet]. España: Asociación de Médicos de Sanidad Exterior; 2011 [actualizado Abril 2013; acceso Junio 2016]. Disponible en: <http://www.amse.es>.
- Doenhoff MJ, Cioli D, Utzinger J. Praziquantel: mechanism of action, resistance, and new derivatives of Schistosomiasis. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2008; 21: 659-667.
- Gryseels B, Karja P, Clerinx J, Kestens L. Human schistosomiasis. *Lancet*. 2006; 368: 1106-18.
- Hemen A, Kela SL, Istifanus WA. Chemotherapeutic Trials of Praziquantel and Ivermectin on victims of Urinary Schistosomiasis in Taraba North Senatorial District. *Sci-Afric Journal of Scientific Issues*. 2014; 2(4):156-159.
- Ismail M, Botros S, Metwally S, Farghally A, Tao LF, Day TA *et al*. Resistance to praziquantel: direct evidence from *Schistosoma mansoni* isolated from Egyptian villagers. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 1999; 60:932-935.
- Muro A, Pérez del Villar L, Velasco V, Pérez Arellano JL. Infecciones por trematodos. *Medicine*. 2010; 10(53):3171-28.
- Ribeiro de Souza AL, Andreani T, Nunes de Oliveira R, Princila Kiill C, Kolenyak dos Santos F, Marques Allegretti S *et al*. In vitro evaluation of permeation, toxicity and effect of praziquantel-loaded solid lipid nanoparticles against *Schistosoma mansoni* as a strategy to improve efficacy of the schistosomiasis treatment. *International Journal of Pharmaceutics*. 2014; 463:31-37.
- Scalise ML, Arrúa EC, Rial MS, Esteva MI, Salomon CJ, Fichera LE. Promising Efficacy of Benzimidazole Nanoparticles in Acute *Trypanosoma cruzi* Murine Model: In-Vitro and In-Vivo Studies. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2016. PMID: 27246447.
- Shoop WL, Ostlind DA, Rohrer SP, Mickle G, Haines HW, Michael BF *et al*. Avermectins and Milbemycins Against *Fasciola hepatica*: In Vivo Drug Efficacy and In Vitro Receptor Binding. *International Journal for Parasitology*. 1995; 25(8):923-927.
- Taman A, Samar EB, Nora ET, Amira EH, Manar A. Evaluation of the in vivo effect of ivermectin on *Schistosoma mansoni* in experimentally-infected mice. *Journal of Coastal Life Medicine*. 2014; 2(10):817-823.
- Tucker MS, Karunaratne LB, Lewis FA, Freitas TC, Liang YS. Schistosomiasis. *Current Protocols in Immunology*. 2013; 19(1):1-58. doi:10.1002/0471142735.im1901s103.

- Whitworth JA, Morgan D, Maude GH, McNicholas AM, Taylor DW. A field study of the effect of ivermectin on intestinal helminths in man. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 1991; 85(2):232-4.
- WHO.int [Internet]. *Organización Mundial de la Salud* [actualizado Enero 2016; citado Junio 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs115/es/>
- Yepes E, Varela-M RE, López-Abán J, Rojas-Caraballo J, Muro A, Mollinedo F. 2015. Inhibition of Granulomatous Inflammation and Prophylactic Treatment of Schistosomiasis with a Combination of Edelfosine and Praziquantel. *PLoS Neglected Tropical Disease*. 2015; 9(7): e0003893. doi:10.1371/journal.pntd.0003893
- Yepes E, Varela-M RE, López-Abán J, Habib Dakir EL, Mollinedo F, Muro A. In Vitro and In Vivo Anti-Schistosomal Activity of the Alkylphospholipid Analog Edelfosine. *PLoS ONE*. 2014; 9(10): e109431. doi:10.1371/journal.pone.0109431

FIGURAS

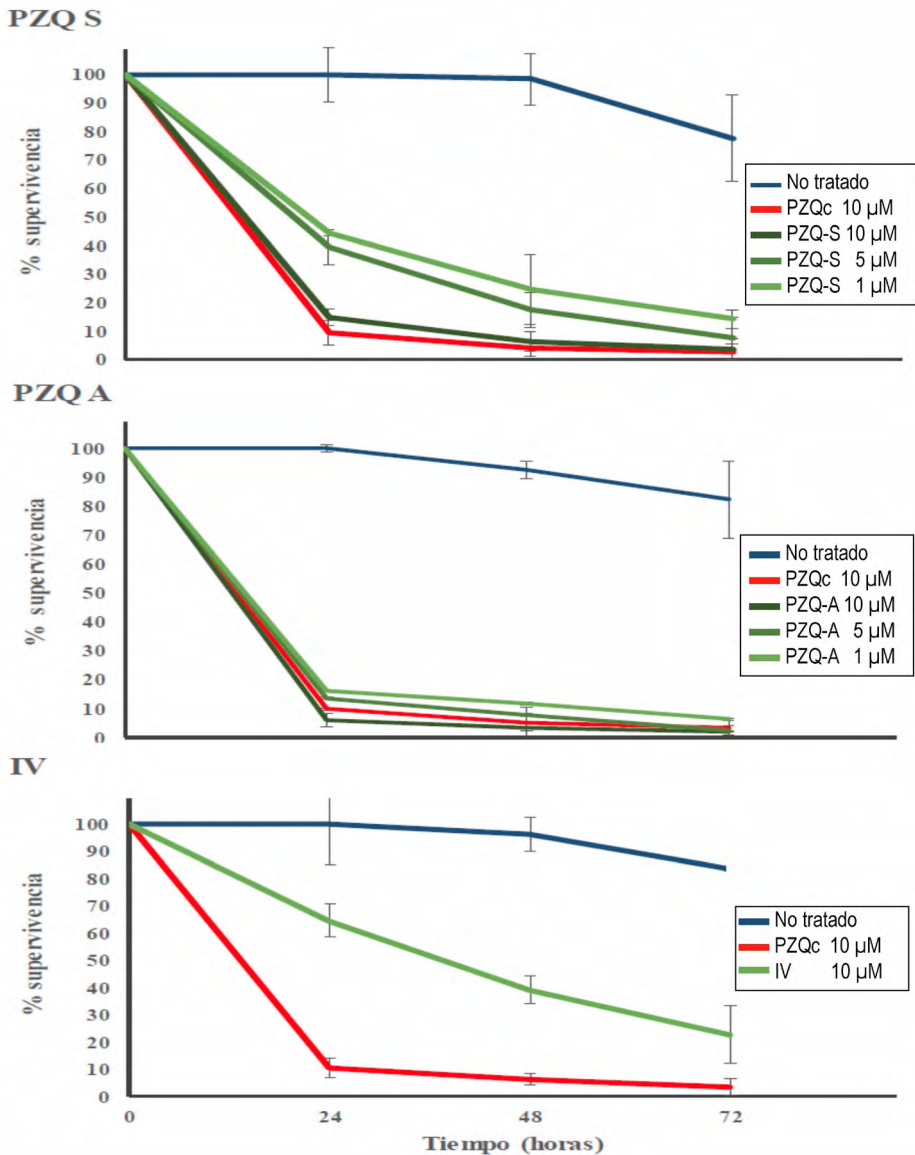


Figura 1. Porcentajes de adultos de *Schistosmas mansoni* supervivientes tras el tratamiento con PZQ-S, PZQ-A o IV *in vitro*. Se utilizaron adultos sin tratar y tratados con praziquantel comercial (PZQc) a 10 μ M como testigos.

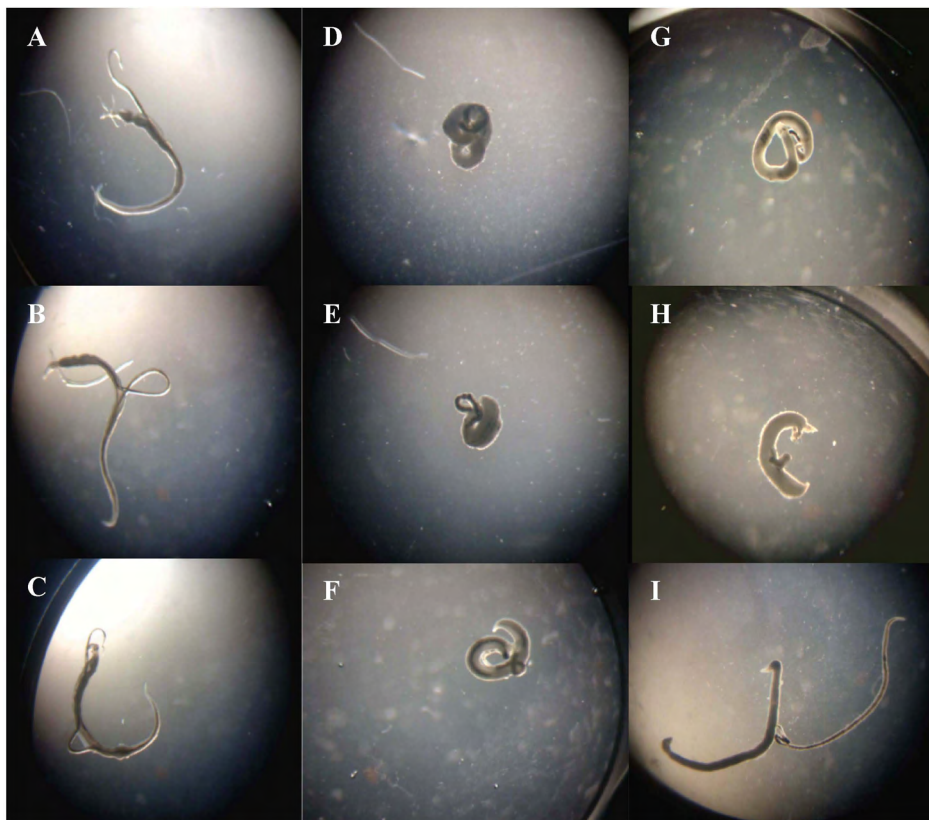


FIGURA 2. Adultos de *Schistosomas mansoni* representativos de cada grupo tras el tratamiento *in vitro* con PZQ-S, PZQ-A o IV comparados con los controles no tratados y tratados con praziquantel comercial (PZQc) 10 μ M: A, B, C No Tratados. D, E, F: Tratados con PZQc. G, Tratamiento con PZQ-S 10 μ M, H, tratamiento con PZQ-A 10 μ M e I: tratamiento con IV 10 μ M.

NORMAS DE PRESENTACIÓN DE ORIGINALES

ENVÍOS EN LÍNEA A TRAVÉS DE «USAL REVISTAS»

Previamente habrá que estar registrado en FarmaJournal; si es así le pedirá el nombre de usuario/a y contraseña.

IR A INICIAR SESIÓN.

En caso contrario tendrá que registrarse:

IR A REGISTRO.

ACCESO

Nombre de usuario/a

Contraseña

Recordar mi nombre de usuario/a y contraseña

Iniciar sesión

- ¿Aún no se ha registrado? Hágalo ahora
- ¿Ha olvidado su contraseña?

LISTA PRELIMINAR PARA LA PREPARACIÓN DE ENVÍOS

Como parte del proceso de envíos, los autores/as están obligados a comprobar que su envío cumpla todos los elementos que se muestran a continuación. Se devolverán a los autores/as aquellos envíos que no cumplan estas directrices.

1. El envío no ha sido publicado previamente ni se ha sometido a consideración por ninguna otra revista (o se ha proporcionado una explicación al respecto en los Comentarios al editor/a).
2. El archivo de envío está en formato OpenOffice, Microsoft Word, RTF o WordPerfect.
3. Siempre que sea posible, se proporcionan direcciones URL para las referencias.
4. El texto tiene un interlineado sencillo, un tamaño fuente de 12 puntos, se utiliza cursiva en lugar de subrayado (excepto en las direcciones URL), y todas las ilustraciones, figuras y tablas se encuentran colocadas en los lugares del texto apropiados, en vez de al final.
5. El texto reúne las condiciones estilísticas y bibliográficas incluidas en Pautas para el autor/a, en Acerca de la revista.
6. En el caso de enviar el texto a la sección de evaluación por pares, se siguen las instrucciones incluidas en asegurar una evaluación anónima.

DECLARACIÓN DE PRIVACIDAD

Los nombres y las direcciones de correo electrónico introducidos en esta revista se usarán exclusivamente para los fines establecidos en ella y no se proporcionarán a terceros o para su uso con otros fines.

ÍNDICE

EDICIÓN

Alfonso DOMÍNGUEZ-GIL HURLÉ, *Otitis, antibióticos, homeopatía y Farmacia* 21-23

ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN

Sergio A. CASTRILLEJO; Julio López ABÁN; Antonio MURO; Claudio J. SALOMÓN; Marta PASTOR NAVARRO; José Luis PEDRAZ, *Evaluación de nuevas formulaciones de fármacos antihelmínticos para el tratamiento de la esquistosomiasis* 27-37

Ana María BLANCO SÁNCHEZ; Lucía VELASCO ROCES, *Efectividad, seguridad y aceptabilidad del tratamiento con dimetilfumarato en pacientes con esclerosis múltiple recurrente-remite en el Hospital Universitario Central de Asturias (Oviedo) que iniciaron tratamiento en 2015* 39-50

Juan José DUQUE AGUILAR; M.^a José de JESÚS VALLE; Amparo SÁNCHEZ NAVARRO; *Microencapsulación de ciprofloxacino en microesferas de albúmina y liposomas (albusomas)* 51-58

Pedro GÓMEZ; María Asunción GONZÁLEZ; Aníbal MARTÍN; Juan José ORTIZ DE URBINA, *Eficacia y seguridad de Eltrombopag como agente trombopoyético para el tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmune en pacientes que iniciaron tratamiento en el complejo asistencial universitario de León en el periodo 2012-2015* 59-67

Adrián LÓPEZ; María Dolores SANTOS; María José GARCÍA, *Modelos «in silico» para la predicción de la absorción de fármacos administrados por vía oral (simcyp®): estatinas* 69-79

Laura MARTÍNEZ IGLESIAS; Pilar ALDASORO MARTÍN, *Dispensación de antimicóticos vaginal en la oficina de farmacia* 81-93

Carmen SÁNCHEZ ARROYO; Rogelio GONZÁLEZ SARMIENTO, *Estudio de fármacos inhibidores de autofagia y epigenéticos en una línea celular de cáncer de próstata*.. 95-105

Antonio SANZ DÍAZ; Leticia GÓMEZ DE SEGURA URIARTE, *Efectividad, seguridad y aceptabilidad del tratamiento con teriflunomida en pacientes con esclerosis múltiple recurrente-remite en el Hospital Universitario Central de Asturias (Oviedo) que iniciaron tratamiento en 2015* 107-115

Sara VIRUEGA-ENCINAS; María José de JESÚS-VALLE, *Microencapsulación de antifúngicos en liposomas recubiertos de albúmina* 117-126

Ana HERNÁNDEZ GUÑO; Aránzazu ZARZUELO CASTAÑEDA; Almudena SÁNCHEZ MARTÍN, *Cuidados de la piel tras el tratamiento oncológico*..... 127-137

CONFERENCIAS DE LA ACADEMIA DE FARMACIA DE CASTILLA Y LEÓN

María Rosa HERMOSA PRIETO, *Trichoderma: un agente de control biológico que ayuda a las plantas a tomar decisiones correctas* 141-142

Marta DOMÍNGUEZ-GIL GONZÁLEZ, *La infección por el virus del papiloma humano: epidemiología, diagnóstico y prevención*..... 143-144

Luisa AMOEDO OTERO, *I + D, producción y comercialización de medicamentos biosimilares*..... 145-146