

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

*Effectiveness Safety and Acceptability of Dimethyl Fumarate for Relapsing Multiple Sclerosis in Patients Whose Treatment Started During 2015 in the Hospital Universitario de Asturias*

Ana María BLANCO SÁNCHEZ

Avda. Juan Carlos I, número 9, 2 izquierda, 10600 Plasencia (Cáceres)

Correo-e: anablancsan@gmail.com

Lucía VELASCO ROCES

Avda. Roma s/n. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Central de Asturias, 33011 Oviedo

Correo-e: lucia.velasco@sespa.es

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.

**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 acceptibility 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.

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. *Clínica de la enfermedad*

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad neurológica crónica e inflamatoria en la que se produce una desmielinización focal del sistema nervioso

central. Su etiología no es bien conocida, aunque se piensa que existe una base autoinmune, con participación de la inmunidad celular y humoral, desencadenada por un estímulo desconocido en un sujeto genéticamente predispuesto (Informe de Posiconamiento terapéutico Tecfidera).

Suele afectar a adultos jóvenes, es dos a tres veces más común en mujeres, y produce frecuentemente episodios de disfunción neurológica, conocidos como brotes, que duran días o semanas y que suelen remitir parcial o totalmente sobre todo en las etapas iniciales de la enfermedad (García *et al.*, 2016).

Las manifestaciones clínicas son heterogéneas dependiendo de la localización anatómica de las lesiones inflamatorias, que son generalmente irreversibles y son la expresión de la desmielinización y de la lesión neuroaxonal (Gajofatto, Benedetti, 2015).

Clásicamente, se han descrito cuatro tipos diferentes de EM:

- 1- Esclerosis múltiple recurrente recidivante.
- 2- Esclerosis múltiple secundariamente progresiva.
- 3- Esclerosis múltiple progresiva primaria.
- 4- Esclerosis múltiple progresiva recurrente.

## 1.2. *Tratamiento*

En la actualidad no existe ningún tratamiento curativo de la EM, el objetivo terapéutico consiste en contrarrestar los principales efectos clínicos de las recaídas agudas, así como reducir la gravedad y frecuencia de estas, limitar la progresión de la discapacidad, aliviar los síntomas y promover la reparación tisular. Los avances en el conocimiento de la patogenia de la EM han permitido el desarrollo de terapias con base inmunológica y de fármacos efectivos capaces de reducir la actividad de la enfermedad (Fernández *et al.*, 2015). La aparición de nuevas opciones terapéuticas modificadoras del curso de la enfermedad (MCE), con el denominador común de la vía oral de administración, mejora considerablemente las expectativas de los pacientes en términos de efectividad, tolerancia y adherencia al tratamiento frente a los fármacos existentes. En el momento actual hay tratamientos MCE orales, unos como fingolimod, teriflunomida y dimetilfumarato (DMF) ya comercializados y otros como laquinimod en avanzado estado de desarrollo (Meca *et al.*, 2014).

### 1.3. Características del fármaco- Dimetilfumarato (Tecfidera®)

#### Mecanismo de acción:

DMF es un derivado de segunda generación del ácido fumarínico, con un mecanismo de acción no completamente conocido, parece ejercer una acción dual como citoprotector y antiinflamatorio. Los efectos directos neuroprotectores de DMF y su principal metabolito monometilfumarato (MMF), en la resistencia celular al daño oxidativo se encuentran mediados a través de la vía del factor nuclear (eritroide-derivado 2), incrementando los niveles nucleares de Nrf2 activa, con la consiguiente regulación de genes antioxidantes. Además, inhibe la actividad de los linfocitos T, desviando la respuesta Th1 a Th2.

#### Indicaciones terapéuticas

DMF está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con EMRR.

#### Posología

La dosis inicial es de 120 mg dos veces al día. Después de 7 días, se incrementa a la dosis a 240 mg dos veces al día. Una reducción temporal de la dosis a 120 mg dos veces al día puede reducir la aparición de reacciones adversas gastrointestinales y de rubefacción. En el plazo de 1 mes, se debe reanudar la dosis recomendada de 240 mg dos veces al día. Se debe tomar con alimentos para mejorar la tolerabilidad.

#### Propiedades farmacocinéticas

DMF se absorbe casi por completo en el intestino delgado, a este nivel, y también en la circulación, es rápidamente hidrolizado por esterasas a MMF. El MMF en el ciclo de Krebs se degrada a CO<sub>2</sub> y agua. La exhalación de CO<sub>2</sub> es la vía principal de eliminación de DMF (60% de la dosis). La eliminación renal y fecal son vías secundarias de eliminación, 15,5% y 0,9% de la dosis, respectivamente. DMF posee una vida de eliminación de 12 minutos, y MMF de 36 horas, persistiendo los efectos biológicos durante mucho más tiempo. La concentración plasmática máxima de MMF se alcanza a las 5-6 horas (t<sub>max</sub>), y su unión a proteínas plasmáticas es del 50%.

#### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

#### Interacciones:

Durante el tratamiento con DMF se debe evitar el uso simultáneo de otros derivados del ácido fumárico (tópicos o sistémicos) y fármacos nefrotóxicos, ya que se puede aumentar el potencial de reacciones adversas renales.

El consumo de grandes cantidades de bebidas alcohólicas puede dar lugar al aumento de la velocidad de disolución de DMF y al aumento de la frecuencia de reacciones adversas gastrointestinales.

### Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más frecuentes en los pacientes tratados con DMF fueron rubefacción y acontecimientos gastrointestinales (diarrea, náuseas, dolor abdominal, dolor en la parte superior del abdomen), también proteinuria, linfopenia, albuminuria, aumento de las aminotransferasas y disminución del número de leucocitos. Otras como trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (prurito, exantema, y eritema) se detectaron menos frecuentemente (Ficha técnica de Dimetilfumarato).

## 2. OBJETIVOS

Evaluar la 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 con el fármaco en 2015.

## 3. MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, longitudinal, retrospectivo de los pacientes que iniciaron tratamiento con DMF tras la inclusión del fármaco en la Guía Farmacoterapéutica Hospitalaria del Principado de Asturias.

Previo a la realización de este estudio se obtuvo la autorización por parte del Comité ético de Investigación Clínica Regional del Principado de Asturias.

Se extrajeron los siguientes datos de los pacientes de la HCE Cerner Millennium®, de donde y se recogieron en hojas de cálculo Excel® para su posterior análisis:

a) Características basales de los pacientes que iniciaron tratamiento con DMF:

- Sexo.
- Edad.
- Fecha de diagnóstico de EMRR.
- Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS) al inicio del tratamiento con DMF.

La EDSS basa la cuantificación en la afectación de ocho sistemas funcionales (visual, afectación de tronco cerebral, motor, sensitivo,

cerebelovestibular, vesicoesfinteriano y sexual, mental y otros), muy condicionado por la capacidad de deambulación, que a su vez condiciona también las puntuaciones (Izquierdo, Ruiz-Peña, 2003).

- Recaídas o brotes en el año previo al inicio del tratamiento con DMF.

b) Datos de efectividad y seguridad del fármaco:

- Recaídas después de iniciar el tratamiento con DMF.
- Reducción de dosis de DMF.
- Efectos adversos registrados por el médico.

Para evaluar la aceptabilidad del tratamiento, considerada como la valoración general del paciente tras evaluar las características del fármaco y su preferencia con respecto a otros tratamientos disponibles, se elaboró un cuestionario. Se realizó una única vez a los pacientes que iniciaron tratamiento en 2015 utilizando el método de la entrevista. Esta se realizaba el día que el paciente iba a recoger el tratamiento al Área de Dispensación a Pacientes Externos del hospital, ya que este medicamento, al ser catalogado como de uso hospitalario (H), solo puede ser prescrito por un médico especialista y solamente puede ser dispensado en un Servicio de Farmacia Hospitalaria. Todas eran preguntas abiertas, excepto la «*aceptación por parte del paciente al cambio de tratamiento*» y la «*evolución de la calidad de vida del paciente*» que podían responder en una escala gradual de malo a excelente. Estos datos se recogieron en hojas de cálculo Excel® para su posterior análisis.

## 4. RESULTADOS

### 4.1. *Características basales de los pacientes*

Las características basales de los 18 pacientes con EMRR que iniciaron tratamiento en 2015 en el Hospital se encuentran recogidas en la Tabla 1.

TABLA 1. Características basales de los pacientes

<b>Nº Pacientes</b>	<b>18</b>	
<b>Edad (mediana)</b>	<b>36 Rango (25-57)</b>	
<b>Sexo</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Hombres	4	22%
Mujeres	14	78%
<b>Fecha de diagnóstico EM (mediana)</b>	<b>4 años Rango(1-20)</b>	
<b>EDSS (mediana)</b>	<b>2 Rango (0-6)</b>	
<b>Recaídas en el año previo al inicio del tratamiento</b>	Sí	No
	56%	44%

#### 4.2. Efectividad, seguridad y aceptabilidad

En los 7 meses de seguimiento de los 18 pacientes, solo uno tuvo recaídas (5,5%) después de iniciar tratamiento con DMF.

En relación a la seguridad, se recogieron los efectos adversos más destacados referidos por el médico en la HCE, siendo los más frecuentes molestias gastrointestinales (náuseas, vómitos, dolor abdominal) y rubefacción. Por otra parte, los efectos adversos referidos por el paciente obtenidos a través del cuestionario, siendo los más frecuentes los mismos (Tabla 2).

En cuanto a la severidad, los pacientes afirmaban que estos aparecían al principio del tratamiento e iban disminuyendo con el tiempo. No hubo necesidad de reducción de dosis, solo un paciente decidió cambiar a otra opción terapéutica por intolerancia a DMF.

TABLA 2. Efectos adversos

Efecto adverso	Referidos por el médico	Referidos por el paciente
Molestias gastrointestinales (náuseas, diarreas, dolor abdominal...)	50,0% (9)	33,3% (6)
Rubefacción	50,0% (9)	55,5% (10)
Reacciones hematológicas: Linfopenia, elevación de transaminasas	16,6% (3)	–
Otros: Prurito, cefaleas	–	11,1% (1)
Ningún efecto adverso	27,8% (5)	38,8% (7)

Con respecto a los tratamientos previos a DMF, de los 18 pacientes, 8 (44,4%) recibieron DMF como primera línea de tratamiento y 10 (55,56%) fueron tratados anteriormente con otras opciones terapéuticas.

Se cumplimentaron un total de 18 cuestionarios (la totalidad de la muestra). De ellos se obtuvo que de los 10 pacientes (55,6%) tratados previamente, en un 70% tomó la iniciativa de cambio a DMF el médico, mientras que en un 30% el cambio fue propuesto por el paciente. Los principales motivos de cambio se recogen en la Figura 1.

## Motivo de cambio a DMF

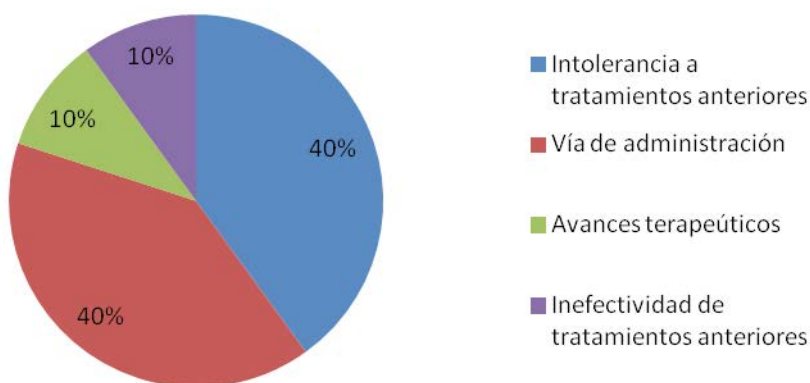


FIGURA 1. Causas de inicio de tratamiento con DMF. Datos obtenidos de cuestionario realizado a los pacientes.



La calidad de vida fue evaluada en el cuestionario a través de la pregunta «¿cómo considera que es su calidad de vida actualmente?», cuyas opciones de respuesta eran: mala, regular, buena, muy buena, excelente.

En cuanto a la medicación concomitante, es de destacar que un 27,8% estaba en tratamiento con antidepresivos y tranquilizantes (benzodiacepinas) y un 16,7% con AINEs.

## 5. DISCUSIÓN

La eficacia clínica de DMF en el tratamiento de la EMRR se demostró en dos ensayos clínicos pivotaes fase III, aleatorizados y controlados con placebo (DEFINE (Gold *et al.*, 2012) y CONFIRM (Fox *et al.*, 2012)), este último además incluía un brazo de tratamiento con glatiramero como control activo.

Las características de los pacientes que iniciaron tratamiento con DMF en el Hospital fueron similares a las de los estudios pivotaes, en ambos casos eran pacientes diagnosticados con EMRR, con un rango de edad parecido, con unos porcentajes muy próximos en la distribución por sexo, siendo mayoritario el femenino (>75%), dada la mayor prevalencia de la enfermedad en las mujeres.

No hemos podido conocer el valor de la EDSS en todos los pacientes, ya que en muchas ocasiones era un dato no disponible en la HCE. Teniendo en cuenta el valor obtenido del análisis de nuestros datos, EDSS de 2(0-6), podemos decir que los pacientes que han iniciado tratamiento con DMF tienen incapacidad mínima en un algún sistema funcional (piramidal, cerebelosa, tronco cerebral sensorial, del intestino y la vejiga y visual) (Kurtke, 1983).

El periodo en el que hemos realizado el seguimiento (7 meses) es muy corto como para poder extraer datos consistentes de efectividad, ya que habitualmente los resultados se miden al año o a los dos años. Por ello no podemos hablar de tasa anual de recaídas, variable principal utilizada en los ensayos pivotaes, solo afirmar que durante el periodo de estudio un único paciente presentó una recaída, siendo preciso recibir tratamiento agudo del brote con corticoides (De Andrés *et al.*, 2003).

Los datos de seguridad que hemos obtenido son muy similares a los de los estudios pivotaes, siendo fundamentalmente rubefacción y molestias gastrointestinales, con porcentajes muy próximos.

Llama la atención que exista una cierta discrepancia entre los efectos adversos recogidos en la HCE y los referidos por el paciente. Según datos de la HCE, un 28,8% no presentaron efectos adversos, mientras que a través de la entrevista el valor fue de un 38,8%, debido fundamentalmente a que en el primer caso están incluidas las alteraciones hematológicas. Por otra parte, a través de la entrevista realizada por los farmacéuticos se detectaron otras reacciones adversas que pueden

afectar a la calidad de vida de los pacientes, como son cefalea y prurito, efectos descritos con menor frecuencia. Esto pone de manifiesto el papel del farmacéutico y la importancia de realizar una dispensación activa y de desarrollar aspectos de la atención farmacéutica como son la información y la educación al paciente (García *et al.*, 2007).

Por otra parte, aclarar que en el momento en el que se incluyó DMF en la GFT también lo hizo otro MCE oral, teriflunomida, considerados en base a los estudios realizados como equivalentes terapéuticos con la única diferencia de su perfil de seguridad. A la hora de iniciar el tratamiento el neurólogo explicaba los efectos adversos de ambos y el paciente elegía en base a estos uno de ellos.

La aceptabilidad de DMF por parte de los pacientes fue buena, valorando positivamente la administración oral en detrimento de la parenteral.

Otro aspecto a favor de a DMF es que, a diferencia de otros tratamientos MCE, DMF no requiere pruebas previas extensivas antes de comenzar el tratamiento (excepto hemogramas) y no se ha asociado a infecciones oportunistas, toxicidad ocular y cardíaca o teratogenicidad (Nicholas *et al.*, 2014). Esto último es importante en el perfil de paciente tratado (mujer joven en edad reproductiva).

En cuanto a los resultados obtenidos en relación a la calidad de vida de los pacientes, en torno a un 45% respondieron que tenían «buena calidad de vida», ya que en el momento de hacer la entrevista la mayoría se encontraba con un grado de discapacidad medio-bajo y no tenían muy avanzada la enfermedad, a excepción de un pequeño porcentaje de pacientes que no pudo venir a recoger la medicación y se tuvo que hacer la entrevista a sus familiares. En este caso pudimos deducir que los pacientes se encontrarían con un grado de discapacidad más alto.

Con respecto a la medicación adicional, un 22,2% recibía tranquilizantes y un 5,6% antidepressivos. La depresión es el trastorno psiquiátrico más frecuente en pacientes con EM y se han descrito porcentajes de prevalencia incluso superiores al 50% (Sánchez *et al.*, 2004).

Otro grupo importante de fármacos utilizados fueron los AINES. El tratamiento simultáneo con DMF podría aumentar el riesgo de nefrotoxicidad, no obstante eran dosis puntuales y no se consideraron relevantes. El tratamiento profiláctico con ácido acetilsalicílico estaba indicado para tratar la rubefacción al inicio de tratamiento, tomándose 30 min antes que DMF. No recomendándose el uso a largo plazo, ya que puede alterar el potencial de reacciones adversas renales (Ficha técnica dimetilfumarato).

## 6. CONCLUSIONES

DMF es un tratamiento de fondo para modificar el curso de la EMRR. De nuestro estudio no podemos concluir datos de efectividad en cuanto a tasa anual de recaídas, pero haciendo referencia a los pacientes incluidos, solo uno tuvo recaídas después de iniciar tratamiento con DMF, por lo que parece ser efectivo para el tratamiento de la enfermedad.

Los resultados de seguridad están en línea con los ensayos pivotaes, siendo rubefacción y efectos gastrointestinales los efectos adversos más frecuentes, apareciendo principalmente al inicio del tratamiento y disminuyendo su intensidad con el tiempo.

Con respecto a la aceptabilidad, se puede considerar que ha habido buena aceptación por parte de los pacientes, con la ventaja añadida de su administración por vía oral.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

- De Andrés C. Interés de los brotes en la esclerosis múltiple. Fisiopatología y tratamiento. *Rev Neurol* 2003;36(11):1058-1064.
- Fernández O, Fernández VE, Guerrero M. Tratamiento de la esclerosis múltiple. *Medicine*. 2015;11(77):4622-33.
- Ficha técnica Dimetilfumarato (Tecfidera ®)[Acceso Mayo 2016]. Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150413131664/anx\\_131664\\_es.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150413131664/anx_131664_es.pdf)
- Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, *et al*. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012; 367(12):1087-1097.
- Gajofatto A, Benedetti MD. Treatment strategies for multiple sclerosis: When to start, when to change, when to stop? *World J Clin Cases*. 2015 Jul 16; 3(7):545-55.
- García A, Ara JR, Fernández O, Landete L, Moral E, Rodríguez-Antigüedad A. Sociedad Española de Neurología. *Neurología*. 2016. [Acceso Mayo 2016] Disponible en: [http://apps.elsevier.es/watermark/ctl\\_servlet?f=10&pidet\\_articulo=0&pidet\\_usuario=0&pcontactid=&pidet\\_revista=295&ty=0&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=S0213-4853\(16\)30029-9.pdf&eop=1&early=si](http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?f=10&pidet_articulo=0&pidet_usuario=0&pcontactid=&pidet_revista=295&ty=0&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=S0213-4853(16)30029-9.pdf&eop=1&early=si)
- García A, Antón R, Monte E. Entrevista con el paciente: Principio de Atención Farmacéutica y Práctica Clínica en Pacientes Externos. Valencia: Gráficas Enar; 2007. 21-32.
- Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, *et al*. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367(12):1098-1107.

- Informe de Posicionamiento Terapéutico de dimetilfumarato (Tecfidera®). Abril 2015. [Acceso Mayo 2016] Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-dimetilfumarato-tecfidera.pdf>
- Izquierdo G, Ruiz-Peña J. Evaluación clínica de la esclerosis múltiple: cuantificación mediante la utilización de escalas. *Rev Neurol.* 2003; 36(2):145-152.
- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983 Nov; 33(11):1444-1452.
- Meca JE, Hernández R, Carreón E. Tratamientos orales en esclerosis múltiple. *Med clin.* 2014; 143(3):23-29, 2014.
- Nicholas JA, Boster AL, Imitola J, O'Connell C, Racke MK. Design of oral agents for the management of multiple sclerosis: benefit and risk assessment for dimethyl fumarate. *Drug Des Devel Ther.* 2014 Jul 7; 8:897-908.
- Sánchez M, Olivares T, Nieto A, Hernández M, Barroso J. Esclerosis múltiple y depresión. *Rev Neurol.* 2004; 38(6):524-529.
- Velandia F, Jimenez JD. Patología de la esclerosis múltiple. Guía neurológica 9. Esclerosis múltiple. Asociación Colombiana de Neurología; 2011. 125-131 [Acceso Mayo 2016]. Disponible en: [http://www.acnweb.org/guia/g9capitulo\\_10.PDF](http://www.acnweb.org/guia/g9capitulo_10.PDF)
- Velasco L. Dimetilfumarato en esclerosis múltiple. Informe para el Comité de Evaluación de Medicamentos de Alto Impacto Servicio de Salud del Principado de Asturias. Junio de 2015. [Acceso Mayo 2016]. Disponible en: <ftp://ftp.asturias.es/astursalud/CURMP/Informestecnicos/2015/Dimetilfumarato.pdf>

## NORMAS DE PRESENTACIÓN DE ORIGINALES

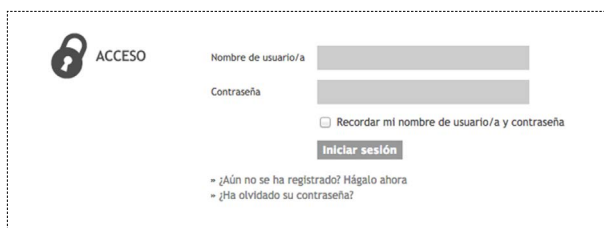
### ENVÍOS EN LÍNEA A TRAVÉS DE «USAL REVISTAS»

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.



The image shows a login form titled 'ACCESO' with a padlock icon. It contains two input fields for 'Nombre de usuario/a' and 'Contraseña'. Below the password field is a checkbox labeled 'Recordar mi nombre de usuario/a y contraseña'. A button labeled 'Iniciar sesión' is positioned below the checkbox. At the bottom of the form, there are two links: '- ¿Aún no se ha registrado? Hágalo ahora' and '- ¿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

### EDITORIAL

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 dimetilfumurato en pacientes con esclerosis múltiple recurrente-remite en el Hospital Universitario Central de Asturias (Oviedo) que iniciaron tratamiento en 2015</i> .....	39-50
Juan José DUQUE AGUILAR; M. <sup>a</sup> 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 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</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 esclerosis múltiple recurrente-remite 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 anti-fúngicos en liposomas recubiertos de albúmina</i> .....	117-126
Ana HERNÁNDEZ GUÑO; 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



800 AÑOS  
UNIVERSIDAD  
DE SALAMANCA  
1218 ~ 2018



Ediciones Universidad  
**Salamanca**

Fecha de publicación  
de este volumen: septiembre de 2017



UNIVERSIDAD  
DE SALAMANCA  
CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL