



Sinecatequina (Extracto de hoja de té verde)

Sinecatechin (Green tea catechin)

Centro Andaluz de Documentación
e Información de Medicamentos
(CADIME)

**Informes de Evaluación de
Medicamentos**

Sinecatequina (Extracto de hoja de té verde)

INFORME (6)

2013

SINECATEQUINA (Extracto de hoja de té verde)

Informes de Evaluación de Medicamentos.

Los informes de evaluación de medicamentos, editados por el CADIME, evalúan nuevos principios activos introducidos en España y/o nuevas indicaciones de medicamentos ya comercializados, con especial interés en el ámbito de la Atención Primaria de Salud, con el objetivo de fomentar el uso racional de los medicamentos entre los profesionales de la salud de Andalucía.

La clasificación de cada medicamento ha sido asignada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Navarra y País Vasco.

Se recuerda la gran importancia de notificar al Centro Andaluz de Farmacovigilancia las sospechas de reacciones adversas de los nuevos medicamentos.

Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos.

www.cadime.es

Cuesta del Observatorio, 4. Campus Universitario de Cartuja s/n

18080 Granada

España – Spain

CADIME:

Victoria Jiménez Espínola. *Farmacéutica. CADIME.* M^a del Mar Láinez Sánchez. *Médico. CADIME.* Estrella Martínez Sáez. *Farmacéutica. CADIME.* Begoña Martínez Vázquez. *Traductora. CADIME.* Antonio Matas Hoces. *Farmacéutico. CADIME.* María Mingorance Ballesteros. *Documentalista. CADIME.* M^a Teresa Nieto Rodríguez. *Farmacéutica. CADIME.* Carmen Suárez Alemán. *Farmacéutica. Coordinadora científica de CADIME. AETSA*

Revisores externos:

Manuela Márquez Ferrando. *Farmacéutica de AP. Distrito AP Bahía de Cádiz La Janda.* José Luis Martincano Gómez. *Médico de Familia. U.G.C. Cortegana. A.G.S. Norte de Huelva.*

Fecha de finalización del informe: marzo de 2013

ISSN: 2255-4491

DOI: <http://dx.doi.org/10.11119/IEM2013-06>

Este documento puede citarse como: Sincatequina (Extracto de té verde). Inf Eval Medicam. [Internet] 2013 [consultado: ^(*)]; (6): [21 p.]. DOI:

<http://dx.doi.org/10.11119/IEM2013-06>. Disponible en:

<http://www.cadime.es/es/informe.cfm?iid=68>

^(*): fecha de consulta del informe

Conflicto de Intereses

Todos los miembros del grupo de trabajo han realizado una declaración de conflicto de intereses.

El equipo de CADIME y los revisores externos han declarado no tener intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este documento e influir en su juicio profesional al respecto.

Índice

LISTADO DE ABREVIATURAS	4
RESUMEN.....	5
SUMMARY	6
INTRODUCCIÓN.....	7
OBJETIVOS	12
METODOLOGÍA.....	13
RESULTADOS	14
DISCUSIÓN.....	17
ANÁLISIS COMPARATIVO	18
LUGAR EN TERAPÉUTICA	19
BIBLIOGRAFÍA.....	20

Listado de abreviaturas

ECA: ensayo clínico aleatorio.

EMA: *European Medicines Agency*.

EPAR: *European Public Assessment Report*.

PBO: placebo.

SCQ: sincatequina.

VPH: virus del papiloma humano.

Resumen

Sinecatequina (extracto de hoja de té verde) es un nuevo medicamento disponible en forma tópica al 10% para el tratamiento de verrugas genitales externas y perianales. Su mecanismo de acción es desconocido.

No se han realizado estudios que evalúen su eficacia comparada frente a imiquimod y podofilotoxina, que son los fármacos para autoadministración tópica previamente disponibles para esta indicación. Su eficacia ha sido evaluada frente a placebo, en tres ECA de 12 semanas y 16 semanas de duración. La variable principal de eficacia fue el porcentaje de pacientes en los que se observó desaparición completa de las verrugas basales y nuevas así como la determinación del índice de recurrencias en los pacientes con desaparición completa de las verrugas tras un período de seguimiento libre de tratamiento de 12 semanas.

Sinecatequina al 10% ha demostrado unos resultados discretos en el porcentaje de pacientes en los que se observó la desaparición completa de las verrugas basales y nuevas (56,3%) frente a placebo (33,7%) $p < 0.001$ en un ECA y con diferencias no significativas en otro de los estudios.

La incidencia de recurrencias resultó superior con sinecatequina (9,2%, 11,8% y 19%) que con placebo (5,2%, 10,3% y 8,8%) en los tres ECA, respectivamente.

La información disponible sobre su perfil de seguridad es escasa y no mejor que imiquimod o podofilotoxina. En los ECA, el 83,5% de los pacientes experimentaron reacciones adversas cutáneas en la zona de aplicación.

Su frecuencia de aplicación (tres veces al día), mayor que con imiquimod y podofilotoxina, puede comprometer el cumplimiento.

Su coste es superior a imiquimod y sobre todo a podofilotoxina, alternativas terapéuticas disponibles con anterioridad.

La **información** disponible actualmente es **insuficiente** para recomendar el uso de sinecatequina en sustitución de las terapias establecidas para el tratamiento de las verrugas genitales externas y perianales.

Summary

Sinecatechin (green tea catechin) is a new drug product, available as a 10% ointment for topical application, for the treatment of external genital and perianal warts. Its mechanism of action is unknown.

No studies have been conducted to evaluate the efficacy of sinecatechin against imiquimod and podophyllotoxin, patient-applied topical drugs previously available for this clinical indication. The efficacy of sinecatechin has been evaluated in three randomised, placebo-controlled studies of 12 and 16 weeks of length. Efficacy primary endpoint was the proportion of patients that showed complete clearance of all warts (baseline and new), and recurrence rates of those patients with complete clearance of warts after a 12-week treatment-free follow up.

Sinecatechin 10% ointment has shown modest results, in one of the clinical trials, in the proportion of patients with complete clearance of baseline and new warts (56.3%) as compared to placebo (33.7%) $p < 0.001$, showing no significant differences in one of the other trials.

A higher incidence of recurrence was observed with sinecatechin (9.2%, 11.8% and 19.0%) than with placebo (5.2%, 10.3% y 8.8%) in the three clinical trials, respectively.

The information available on the safety profile of sinecatechins is scarce and no better than that of imiquimod and podophyllotoxin. 83.5% of patients, from the clinical trials, experienced skin reactions at the application site.

Application frequency (three times daily) is greater than with imiquimod and podophyllotoxin, and may compromise compliance.

Cost of sinecatechin is higher than that of imiquimod, and especially than podophyllotoxin, both therapeutic alternatives previously available.

Current available **information is insufficient** to be able to recommend the use of sinecatechin to replace the established therapy for the treatment of external genital and perianal warts.

Introducción

Calificación *



No valorable. Información insuficiente

Descripción del medicamento

Nombre genérico: SINECATEQUINA (extracto de hoja de té verde)

Tipo de Novedad: Nuevo principio activo

Grupo terapéutico. Denominación: Quimioterápicos tópicos: Antivirales

Código ATC: D06BB

Nombre comercial: Veregen®

Laboratorio: Juste, S.A.Q.F.

Vía de administración: tópica

Fecha de autorización en España y procedimiento de registro: 8/02/2011
Reconocimiento mutuo

Condiciones de dispensación: Receta médica.

Fecha de comercialización: mayo 2012

Presentaciones y precios:

Forma farmacéutica y dosis	Unidades / envase	PVP
Pomada 100 mg/g	Pomada 15 g	60,18 €



No valorable. Información insuficiente: La bibliografía disponible sobre la novedad es insuficiente, poco concluyente o no se dispone de ensayos clínicos de calidad frente a comparadores adecuados, lo que no permite identificar su grado de aportación terapéutica.



No supone avance terapéutico: La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizado.



Aporta en situaciones concretas: La novedad puede ser de utilidad en un grupo determinado de pacientes.



Modesta mejora terapéutica: La novedad aporta ventajas en cuanto a eficacia y/o comodidad posológica y/o el coste del tratamiento.



Importante mejora terapéutica: La novedad representa una clara ventaja en términos de eficacia y/o seguridad frente a las alternativas terapéuticas disponibles para la misma indicación o condición clínica.

Características del medicamento

Indicaciones clínicas aprobadas

El extracto seco refinado de la hoja de té verde que contiene un 55-72% de galato de (-)-epigallocatequina (sinecatequina) está indicado en el tratamiento cutáneo de verrugas genitales externas y perianales (*Condylomata acuminata*) en pacientes inmunocompetentes a partir de 18 años (1).

Posología, forma de administración

Administración tópica (tres veces al día), en todas las verrugas de la parte genital externa y perianal hasta la completa desaparición de todas las verrugas, no excediendo, sin embargo, más de 16 semanas en total, pese a que se desarrollen nuevas verrugas durante el periodo de tratamiento (1).

Debe aplicarse una pequeña cantidad de pomada en cada verruga con los dedos, untando la verruga para asegurar que esté completamente cubierta y dejando una capa fina de pomada sobre las verrugas (máximo 250 mg en total, correspondientes a 0,5 cm de pomada). Aplicar solamente en las áreas afectadas; debe evitarse la aplicación dentro de la vagina, uretra o ano. Si se olvida una dosis, el paciente debe continuar con el régimen normal de tratamiento (1).

Se recomienda lavarse las manos antes y después de la aplicación de la pomada. No es necesario eliminar la pomada del área tratada antes de la siguiente aplicación. La pomada debe eliminarse del área tratada antes de la actividad sexual. Las pacientes que estén utilizando tampones deben colocarse el tampón antes de aplicar la pomada (1).

Una vez abierto el envase, solamente debe utilizarse en las seis semanas siguientes. Se debe evitar el uso simultáneo de otros tratamientos locales en el área de las verrugas (1).

Condiciones especiales de uso

Como precauciones de la utilización de sinecatequina se citan (1):

- Evitar contacto con ojos, fosas nasales, labios y boca.
- No aplicar sobre heridas abiertas, piel lacerada o inflamada.
- Las mujeres con verrugas genitales en la región vulvar deben utilizar la pomada con precaución porque se asocia con mayor frecuencia a reacciones locales adversas graves. Debe evitarse la aplicación accidental dentro de la vagina, y en caso de producirse, eliminar inmediatamente la pomada lavando con agua templada y jabón suave.
- Los hombres no circuncidados que estén recibiendo tratamiento para verrugas situadas debajo del prepucio deben retraer éste y lavar el área diariamente para prevenir la fimosis. Si aparecieran signos tempranos de constricción (p.e. ulceración, induración, o aumento en la dificultad de retraer el prepucio), debe detenerse el tratamiento.
- Durante el tratamiento pueden aparecer nuevas verrugas.
- Debe evitarse el embarazo por lo que deben utilizarse métodos de protección sexual seguros (preservativos) hasta la completa eliminación de las verrugas, eliminando la pomada del área en tratamiento antes del uso de preservativos y del contacto sexual.
- Se recomienda el tratamiento de la pareja sexual (en caso de infección), para prevenir la reinfección.
- La sinecatequina no elimina el VPH ni previene la transmisión de la enfermedad.
- No exponer el área tratada a la luz solar o rayos UV.
- Evitar el uso de apósitos oclusivos en la zona tratada.

No se ha establecido su eficacia y seguridad en pacientes **inmunocomprometidos**. Se desconoce si los **pacientes geriátricos** responden de forma distinta a los sujetos más jóvenes (1).

No se recomienda utilizar sincatequina durante el **embarazo** ni en mujeres en edad fértil que no usen métodos anticonceptivos. Se desconoce si el medicamento o sus metabolitos son excretados en la leche humana, por lo que no se puede excluir un riesgo para los **lactantes**. Se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o de abstenerse del tratamiento con sincatequina, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer (1).

Mecanismo de acción

Se desconoce el mecanismo de acción. Tal y como se muestra en los estudios preclínicos, el extracto de hoja de té verde actúa inhibiendo el crecimiento de los queratinocitos activados mediante efectos antioxidantes en la zona de aplicación, aunque se desconoce la significación clínica de estos hallazgos (1).

Farmacocinética

Actúa localmente. La farmacocinética del extracto de hoja de té verde aplicado tópicamente no ha sido suficientemente caracterizada hasta este momento. Los datos de un estudio de farmacocinética humana sugieren que la exposición sistémica a las catequinas después de la repetida aplicación tópica de la pomada parece ser menor que la observada después de tomar una dosis única de 400 ml de té verde (1).

Verrugas anogenitales

Las verrugas anogenitales (condiloma acuminata) constituyen la enfermedad de transmisión sexual viral más prevalente y están causadas por el virus de papiloma humano (VPH). Se estima que hasta el 75% de las personas sexualmente activas adquirirán la infección por VPH, aunque sólo el 1% de los infectados desarrollará alguna patología. El 90% de los casos de verrugas anogenitales están causadas por los VPH 6 y VPH 11 (de bajo riesgo oncológico), mientras que los serotipos 16 y 18 son los que más se asocian a carcinoma de células escamosas; si bien, se considera que los individuos con condilomas poseen un riesgo incrementado de sufrir cánceres anogenitales, ya que ocasionalmente pueden existir coinfecciones de diversos serotipos (2,3).

Aunque afecta a ambos sexos, el 67% de los pacientes suelen ser mujeres. La localización más frecuente en mujeres suele ser en vulva y vagina y en hombres en el pene y zona perianal, aunque también pueden aparecer en otras zonas (cérvix, uretra, ano, boca) (2).

Habitualmente este tipo de verrugas son asintomáticas, aunque los síntomas pueden variar dependiendo del número de lesiones, tamaño y localización (3).

El diagnóstico suele realizarse mediante inspección visual y, en función de su extensión, completarse con otras pruebas (anoscopia, exámen vaginal con espéculo, o incluso biopsia si el diagnóstico es incierto, en pacientes que no responden al tratamiento, en inmunocomprometidos, en lesiones extensas o en presencia de características atípicas) (3,4).

Las lesiones pueden desaparecer espontáneamente, de hecho pueden resolverse en 3 meses en el 20-30% de los casos. La instauración de un tratamiento depende del número y extensión de las lesiones. El objetivo del tratamiento es que las lesiones visibles desaparezcan. No está indicado tratar las infecciones subclínicas (2,4).

Tratamiento

En líneas generales, la mayoría de las terapias de verrugas anogenitales no son totalmente satisfactorias detectándose un 30-70% de recurrencias a los 6 meses de tratamiento. Además, no existe evidencia que sugiera que un tratamiento sea significativamente superior a otro o que exista una terapia de elección para todos los pacientes y todos los tipos de verrugas (4,5).

Las opciones de tratamiento del condiloma acuminata incluyen la destrucción química o física (podofilina y podofilotoxina, ácido tricloroacético), terapia inmunológica (imiquimod), o excisión quirúrgica (crioterapia, laserterapia, etc.). Entre todas estas terapias el paciente sólo puede autoadministrarse: podofilotoxina e imiquimod (3,6) (ver tabla 1).

La **podofilotoxina** permite la autoaplicación sobre verrugas palpables externas y visibles 2 veces al día durante 3 días, seguido de 4 días sin tratamiento; y, repitiendo este ciclo hasta 4 veces. La penetración de la podofilotoxina en la verruga puede ser variable y puede inducir dolor o irritación local después del tratamiento. No se ha establecido la seguridad de su empleo durante el embarazo (3,6,7).

El **imiquimod** debe aplicarse por la noche 3 veces por semana en días alternos hasta un máximo de 16 semanas. La autoaplicación de crema al 5% consigue tasas de remisión completa del 40-70%, con escaso índice de recurrencias (5-19%), que supone su mayor ventaja. Puede inducir reacciones inflamatorias locales (eritema, irritación, induración, ulceraciones y vesículas) e hipopigmentación. No se ha establecido su seguridad durante el embarazo (3,7). Se considera como alternativa cuando la podofilotoxina ha resultado ineficaz o en áreas de difícil visibilidad (6).

La **cirugía** debe considerarse como alternativa cuando los tratamientos farmacológicos han sido ineficaces o en lesiones queratinizadas (4). En ocasiones también suele emplearse la crioterapia asociada a las terapias antes mencionadas (podofilotoxina, imiquimod) (6).

Tabla 1. Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación.

Medicamento	Presentación	Posología
Sinecatequina	Pomada 10%; 15 g	1 aplicación / 8 horas (máximo 16 semanas)
Podofilotoxina	Crema; 5 g Solución; 3 ml	1 aplicación / 12 horas 3 días; seguido de 4 días de descanso. Si necesario, repetir el ciclo hasta 4 veces.
Imiquimod	Crema 5%; 12 sobres Crema 5%; 24 sobres	1 aplicación nocturna / 3 veces semana (máximo 16 semanas)

Objetivos

Objetivos principales

- Evaluar la eficacia y seguridad de sinecatequina frente a imiquimod y podofilotoxina, en el tratamiento tópico de verrugas anogenitales.

Objetivos secundarios

- Asignar una calificación del grado de aportación terapéutica de sinecatequina en la terapéutica de verrugas anogenitales, en función de los parámetros de eficacia, seguridad, pauta y coste, combinados según el algoritmo correspondiente (8).

- Identificar qué lugar ocupa la sinecatequina en la terapia de las verrugas anogenitales externas.

Metodología

La evaluación se realiza de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo (PNT) del Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos (CmENM).

Se realiza una búsqueda bibliográfica sistemática sobre en las bases de datos: PubMed, Embase, Cochrane e IDIS, a partir de la estrategia de búsqueda sobre la utilización del medicamento en la indicación autorizada definida para cada una de ellas. Asimismo, se realiza una búsqueda bibliográfica en otras fuentes bibliográficas secundarias de medicina basada en la evidencia, boletines farmacoterapéuticos y agencias nacionales o internacionales de medicamentos.

En la selección de la bibliografía se priorizan los ensayos clínicos aleatorios (ECA) realizados con el medicamento frente al comparador de referencia en la indicación autorizada, que constituyen la fuente principal de los datos de eficacia y seguridad comparativa. También se incluyen otros estudios (ensayos clínicos no aleatorios, comparaciones indirectas, revisiones sistemáticas, meta-análisis, estudios observacionales, informe de evaluación de la EMA, evaluaciones o revisiones, etc.) que pueden resultar de interés especial para evaluar la seguridad del medicamento y para considerar los aspectos metodológicos de los ECA seleccionado. Se consideran de forma prioritaria aquellos estudios que se encuentran disponibles a texto completo.

La selección de la bibliografía incluye la evaluación de la calidad de los estudios. La validez interna de los ensayos clínicos seleccionados se establece aplicando la escala de Jadad. Para la valoración global y la validez externa de dichos ensayos, así como para valorar su utilidad clínica práctica, se utiliza un cuestionario de aplicabilidad.

Tras la lectura crítica y análisis de los artículos seleccionados, se realiza una síntesis de la evidencia científica disponible (eficacia y seguridad), utilizando los formatos adaptados del Scottish Intercollegiate Network (SIGN).

La aportación terapéutica se basa en los criterios de: eficacia, seguridad, pauta y coste, los cuales se combinan de acuerdo con un algoritmo, que permite asignar la calificación final al nuevo medicamento (8).

Resultados

Evidencia disponible

La eficacia de sinecatequina en el tratamiento de verrugas genitales externas y perianales se ha evaluado en tres ECA a doble ciego, multicéntricos, frente a placebo (9-11). No se ha comparado con las alternativas terapéuticas (podofilotoxina e imiquimod). También se dispone de una revisión sistemática que incluye los tres estudios anteriores (12).

Descripción de los estudios

En todos los estudios se incluyeron hombres y mujeres mayores de 18 años, con 2-30 verrugas externas anogenitales y un área de afectación entre 12-600 mm², a los que se asignó a recibir placebo o sinecatequina al 15% o sinecatequina al 10% (única presentación disponible en España). En dos estudios se excluyeron los pacientes VIH(+) (10,11); y sólo uno de los tres ECA incluyó pacientes con episodios previos de verrugas anogenitales (10). Las localizaciones más frecuentes en hombres fue el pene y en mujeres la vulva y la zona perianal (12).

La variable principal medida fue el porcentaje de pacientes en los que se observó desaparición completa de: verrugas basales (9) o de verrugas basales y nuevas (10,11).

La duración de los ensayos fue de 12 semanas (9) y 16 semanas (10,11). Para la determinación del índice de recurrencias, los pacientes en los que se observó desaparición completa de las verrugas tuvieron un período de seguimiento libre de tratamiento de 12 semanas de duración (9-11).

Calidad de los estudios

En el metanálisis realizado con estos tres ECA se evaluó su calidad según la Escala Jadad, considerando que los tres ECA tenían un elevado grado de calidad (12).

Resultados de eficacia

La tabla 2 presenta los resultados obtenidos con la presentación de sinecatequina al 10% y al 15%, no obstante en la evaluación sólo se han considerado los resultados del 10% por ser la única comercializada en España.

En el ensayo de *Gross et al*, se incluyeron 242 pacientes: 125 hombres (H) y 117 mujeres (M). Sinecatequina 10% no fue significativamente más eficaz que placebo, en la desaparición visual completa de las verrugas genitales externas y perianales basales. En cuanto a la incidencia de recurrencia visual, fue del 11,8% con sinecatequina 10% vs 10,3% con placebo. En mujeres no se observaron recurrencias (9).

En el ensayo de *Stockfleth*, se incluyeron 503 pacientes (277 H y 226 M). sinecatequina 10% resultó significativamente más eficaz que placebo, en la desaparición visual completa de todas las verrugas genitales externas y perianales, siendo mejor la respuesta en mujeres. Sin embargo, según un segundo análisis de casos observados (OC) sobre los pacientes que completaron las 16 semanas de

tratamiento, sincatequina 10% no mostró ser significativamente superior a placebo. La incidencia de recurrencia visual (contabilizando verrugas basales y nuevas) fue del 9,2% con sincatequina 10% vs 5,2% con placebo (10).

En el tercer estudio (258 H y 244 M) sincatequina 10% fue significativamente más eficaz que placebo, siendo mejor la respuesta en mujeres. La incidencia de recurrencia visual (verrugas basales y nuevas), fue del 19% con sincatequina frente a 8,8% con placebo (11).

Tabla 2. Resultados de eficacia: desaparición completa de verrugas anogenitales.

Ensayo	Porcentaje de pacientes					
	PBO		SCQ 10%		SCQ 15%	
(9)	37,3 %		46,8 % p=0,2290		59,0 % p=0,006	
	Hombres 40,5 %	Mujeres 34,1 %	Hombres 53,8 %	Mujeres 39,5 %	Hombres 61,0 %	Mujeres 56,8 %
(10)	37,3 %		50,8 % p=0,0280		52,6% p=0,0143	
	Hombres 34,4 %	Mujeres 41,5 %	Hombres 43,1 %	Mujeres 60,5%	Hombres 47,5 %	Mujeres 58,1 %
(11)	33,7 %		56,3 % p<0,001		57,2% p<0,001	
	Hombres 23,2 %	Mujeres 45,8 %	Hombres 48,0 %	Mujeres 64,9 %	Hombres 50,0 %	Mujeres 64,6 %

SCQ: sincatequina; PBO: placebo

En cuanto a la incidencia de recurrencia visual de las verrugas (tabla 3) fue baja en los pacientes que alcanzaron una respuesta completa, observándose que en uno de los ECA no hubo ningún caso de recurrencia en mujeres (9). En general, los resultados fueron peores con sincatequina que con placebo (9-11).

Tabla 3. Resultados de eficacia: recurrencia al final del periodo de seguimiento.

Ensayo	Porcentaje de recurrencias		
	PBO	SCQ 10%	SCQ 15%
(9)	10,3 %	11,8 %	10,6 %
	-----	-----	-----
(10)	2,6 %	4,1 %	5,9%
	Aparición de nuevas verrugas: 2,6%	Aparición de nuevas verrugas: 5,1%	Aparición de nuevas verrugas: 1,0%
(11)	8,8 %	10,7 %	6,5%
	Aparición de nuevas verrugas: 0%	Aparición de nuevas verrugas: 8,3%	Aparición de nuevas verrugas: 3,7%

SCQ: sincatequina; PBO: placebo

Resultados de seguridad

Reacciones adversas

En los estudios clínicos pivotaes, 400 pacientes fueron expuestos a pomada de sinecatequina 10% (y 397 a sinecatequina 15%). Las reacciones adversas más frecuentes fueron de tipo local en la zona de aplicación. En total, el 83,5% de los pacientes experimentaron tales reacciones adversas. Se observó con mayor frecuencia eritema, prurito, irritación (en general quemazón), dolor, edema, úlcera, induraciones y vesículas. Las reacciones locales fueron de intensidad leve en un 24,8% de los casos; de intensidad moderada en un 32,0% (36,3% hombres / 27,1% mujeres); y graves en un 26,8% de los pacientes, como mínimo una vez durante el tratamiento (20,8% hombres / 33,5% mujeres). El porcentaje de sujetos con al menos una reacción local grave relacionada fue del 26,3% (87/331) en sujetos con verrugas sólo en los genitales; 23,1% (6/26) en sujetos con verrugas anales; y 32,6% (14/43) en sujetos con verrugas anales y genitales (1).

Las reacciones adversas notificadas en todos los estudios fueron (1):

Muy frecuentes ($\geq 10\%$)

Reacciones locales en la zona de aplicación, tales como eritema, prurito, irritación/quemazón, dolor, úlcera, edema, induración y vesículas. La intensidad máxima de las reacciones locales se observó durante las primeras semanas de tratamiento con un pico máximo entre la segunda y la cuarta semana y, si son leves, no precisan retirarlo.

Frecuentes ($\geq 1\%$ a $<10\%$)

Reacciones locales en la zona de aplicación (exfoliación, supuración, sangrado e hinchazón), linfadenitis/linfadenopatía y fimosis.

Poco frecuentes ($\geq 0,01\%$ a $<1\%$)

Reacciones locales en la zona de aplicación (decoloración, malestar, sequedad, erosión, fisura, hiperestesia, anestesia, cicatriz, nódulo, dermatitis, pústulas en la zona de aplicación, herpes simplex, infección por estafilococos, uretritis, candidiasis vaginal y vulvovaginitis). Disuria, incontinencia y polaquiuria. Balanitis y dispareunia. Rash papular. Adicionalmente, con sinecatequina 15% se observaron: reacciones locales (hipersensibilidad, necrosis local, pápulas y eccema, infección de la zona de aplicación, pioderma y vulvitis). Estenosis de meato uretral. Secreción vaginal.

El porcentaje de abandonos fue del 8,67% (9), 18,29% (10) y 19,52% (11), aunque no en todos los casos se especificó claramente en que proporción se debieron a las reacciones adversas (12).

Interacciones

No se han realizado estudios de interacciones. Se recomienda evitar el uso simultáneo de otros tratamientos locales en el área de las verrugas (1).

Discusión

Sinecatequina al 10% ha demostrado resultados discretos en los tres ECA publicados (9-11), en los que se midió la desaparición de las verrugas (basales y nuevas). Las diferencias fueron significativas respecto a placebo en dos de ellos (10,11); sin embargo, en el ECA en el que se midió la desaparición de las verrugas basales, no se obtuvieron diferencias significativas (9). En todos los casos cabe destacar el elevado índice de resolución de las lesiones en los grupos placebo (12) que alcanzó hasta 45,8% en mujeres en uno de los ECA (11).

La exclusión de pacientes VIH(+) (10,11) podría afectar a la validez externa de los ECA, puesto que se trata de pacientes con una alta prevalencia de verrugas genitales (12).

Aunque no se han realizado estudios comparativos con otros tratamientos, los resultados de la revisión sistemática indican que sinecatequina posee un índice de recurrencias menor que imiquimod al 5% (13%), podofilotoxina (19%) y crioterapia (20-40%), lo cual podría indicar que sinecatequina tiene efecto sobre las lesiones subclínicas; aunque serían deseables estudios adicionales que ratifiquen los índices de recurrencia durante periodos de seguimiento más prolongados (12).

Los datos disponibles no sugieren un mejor perfil de seguridad que imiquimod o podofilotoxina (12,13). En todos los estudios realizados falta un análisis completo de efectos adversos por grupo de tratamiento. Adicionalmente, el empleo de paracetamol oral para mitigar el dolor de los efectos adversos locales podría haber sobrestimado la tolerabilidad de sinecatequina, ya que los autores de los ECA no especificaron la frecuencia de uso del analgésico (12).

En líneas generales, se considera que sinecatequina es segura y bien tolerada. Las reacciones adversas cutáneas más frecuentes, parecen estar relacionadas con el modo de acción y no deben inducir a la interrupción del tratamiento. En los ECA realizados el cumplimiento fue muy alto y los abandonos debidos a las reacciones adversas mínimo (12).

Al igual que imiquimod y podofilotoxina, sinecatequina puede autoadministrarse aunque precisa múltiples aplicaciones (3 veces al día), mientras que imiquimod sólo necesita administrarse 3 veces por semana, lo cual puede afectar el cumplimiento (3,7,12).

Es necesario realizar ensayos comparativos directos (frente a imiquimod principalmente) para establecer definitivamente el perfil de eficacia y seguridad de sinecatequina en el tratamiento de las verrugas anogenitales (12).

Análisis comparativo

Comparador de referencia: Imiquimod y podofilotoxina.

No existe fármaco de elección basado en la evidencia. Imiquimod y podofilotoxina son las alternativas comercializadas -como autoadministración- para el tratamiento cutáneo de verrugas anogenitales externas, pero no hay estudios comparativos entre ellas.

Eficacia:

Los estudios frente a placebo no permiten establecer la eficacia comparativa de sinecatequina frente a imiquimod y podofilotoxina.

Seguridad:

Los estudios frente a placebo no permiten establecer la seguridad comparativa de sinecatequina frente a imiquimod y podofilotoxina.

Pauta:

Requiere una mayor frecuencia de aplicación que podofilotoxina e imiquimod.

Coste:

El coste del tratamiento completo es superior a podofilotoxina o imiquimod.



(*): dependerá del área a tratar (máx. 250 mg) cada envase dura 60 aplicaciones.

Lugar en terapéutica

Los medicamentos para autoaplicación disponibles para el tratamiento de las verrugas genitales externas y perianales son podofilotoxina, imiquimod y ahora sinecatequina (3). No se han realizado estudios comparativos entre ellos (13).

Sinacatequina al 10% ha demostrado resultados discretos en la desaparición de las verrugas (basales y nuevas) (9-11). Las diferencias resultaron significativas frente a placebo en dos ECA (10,11); sin embargo, en la desaparición sólo de las verrugas basales no se han obtenido diferencias significativas (9).

La incidencia de recaída visual de las verrugas fue superior con sinacatequina que con placebo (9-11).

Los datos disponibles no sugieren un mejor perfil de seguridad (12,13) y en todos los estudios realizados falta un análisis completo de efectos adversos (12).

Su experiencia de uso es menor, requiere una mayor frecuencia de aplicación del producto, y su coste es superior a imiquimod y a podofilotoxina.

Con la evidencia disponible actualmente, no se puede recomendar el uso de sinacatequina en sustitución de las terapias ya establecidas para el tratamiento de las verrugas genitales externas y perianales. La **información disponible actualmente es insuficiente** y no permite identificar su grado de aportación terapéutica, por lo que se considera como **no valorable**.

Bibliografía

- 1- Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS –CIMA. Ficha Técnica de Veregen® (té verde). Laboratorios Juste; feb 2011. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Madrid: La Agencia [consultado 10 de octubre de 2012]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=71435&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
- 2- Infecciones de transmisión sexual. INFAC. 2009;17(10):55-60.
- 3- Sexually Transmitted Diseases. Treatment Guidelines, 2010. Genital Warts. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [Internet]. Atlanta (GA): CDC [consultado el 10 de octubre de 2012]. Disponible en URL: <http://www.cdc.gov/std/treatment/2010/genital-warts.htm>
- 4- Clinical Effectiveness Group of the BASHH. United Kingdom National Guideline on the Management of Anogenital Warts, 2007. British Association for Sexual Health and HIV (BASHH) [Internet]. Cambridge: BASHH [consultado 10 de octubre de 2012]. Disponible en: <http://www.bashh.org/documents/86/86.pdf>
- 5- Breen E, Bleday R. Condylomata acuminata (anogenital warts); Jul 2012. Basow DS, editor. UpToDate [Internet]. Waltham (MA): UpToDate [consultado 10 de octubre de 2012]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
- 6- Sexual Health for all. Best Practice Guidelines. Genital Warts Guidelines. New Zealand Sexual Health Society Incorporated (NZSHS) [Internet]. Auckland: NZSHS [consultado 10 de octubre de 2012]. Disponible en: <http://www.nzshs.org/guidelines/Genital-Warts-guideline.pdf>
- 7- Rowe T, editor. Canadian Consensus Guidelines on Human Papillomavirus. J Obstet Gynaecol Can. 2007; 29(8 Suppl 3): S1-S56.
- 8- Procedimiento Normalizado de Trabajo del Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, País Vasco, Instituto Catalán de la Salud, Aragón y Navarra. CmENM; 2011 [Internet]. Granada: CADIME. Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos [consultado 14 de diciembre de 2012]. Disponible en: http://www.cadime.es/docs/fnt/PNT_2011.pdf
- 9- Gross G, Meyer KG, Pres H, Thielert C, Tawfik H, Mescheder A. A randomized, double-blind, four-arm parallel-group, placebo-controlled Phase II/III study to investigate the clinical efficacy of two galenic formulations of Polyphenon E in the treatment of external genital warts. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2007;21(10):1404-12. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-3083.2007.02441.x>
- 10- Stockfleth E, Beti H, Orasan R, Grigorian F, Mescheder A, Tawfik H, et al. Topical Polyphenon E in the treatment of external genital and perianal warts: a randomized controlled trial. Br J Dermatol. 2008;158(6):1329-38. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08520.x>

11- Tatti S, Swinehart JM, Thielert C, Tawfik H, Mescheder A, Beutner KR. Sin catechins, a defined green tea extract, in the treatment of external anogenital warts: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2008; 111(6):1371-9. <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181719b60>

12- Tzellos TG, Sardeli C, Lallas A, Papazisis G, Chourdakis M, Kouvelas D. Efficacy, safety and tolerability of green tea catechins in the treatment of external anogenital warts: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011; 25(3):345-53. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-3083.2010.03796.x>

13- Masters KP. Sin catechins (Veregen) for external genital and perianal warts. *Am Fam Physician.* 2009; 80(12):1447-1454.