Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí d'informació terapèutica

Vol. 24, núm. 7. 2013.

NOVEDADES TERAPÉUTICAS 2013

Laia Robert,[a] Marta Massanés[b] i Laura Diego[a]
[a]Centro de Información de Medicamentos de Cataluña(CedimCat)
[b]Programa de prevención de errores de medicación de Cataluña

Introducción

Esta primera entrega del número de novedades terapéuticas del Boletín de Información Terapéutica revisa sintéticamente, como es habitual, una selección de nuevos medicamentos comercializados recientemente: el **bromuro de glicopirronio**, la **melatonina**, la **rilpivirina** y la **sinecatequina**. El bromuro de glicopirronio (Seebri Breezhaler®▲) es un nuevo antagonista muscarínico de larga duración que, junto con el bromuro de tiotropio y el bromuro de aclidinio, se convierte en el tercer medicamento de esta familia que se añade al arsenal terapéutico para el tratamiento farmacológico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). El segundo medicamento seleccionado es la melatonina (Circadin®▲), que a pesar de estar disponible en el mercado desde hace varios años como complemento alimenticio, se convierte ahora en el primer medicamento hipnótico con melatonina que se comercializa, pero fuera de la financiación pública por el Sistema Nacional de Salud. También se revisa el papel de la rilpivirina (Edurant®▲), un nuevo inhibidor reversible de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos, para el tratamiento de la infección por el VIH. Finalmente, se ha seleccionado la sinecatequina (Vergen®▲), que es un derivado de extracto de té verde indicado para el tratamiento de las verrugas genitales externas y perianales provocadas por infecciones por el virus del papiloma humano.

El objetivo de estos boletines de novedades terapéuticas es presentar, en el momento de la comercialización, una breve revisión que sintetice los datos de eficacia y seguridad de los medicamentos seleccionados, además de la información sobre las posibles ventajas e inconvenientes del nuevo medicamento con respecto a las alternativas consideradas de elección. Finalmente, cabe añadir que, como en todos los nuevos medicamentos, la seguridad de éstos no es siempre del todo conocida, ya que puede ocurrir que determinadas reacciones adversas, debido a su baja incidencia, no se detecten durante los ensayos clínicos. En este sentido, aunque la relación beneficio-riesgo de estos medicamentos se considera favorable, hay que recordar que la notificación de las sospechas de reacciones adversas, especialmente en los nuevos medicamentos, es esencial para definir el perfil de seguridad real de los medicamentos fuera del contexto los ensayos clínicos.

Bromuro de glicopirronio

Nombre comercial: Seebri Breezhaler®▲
Laboratorio: Novartis Farmaceutica
Acción farmacológica: anticolinérgico de larga duración
Presentaciones:
- Seebri Breezhaler® 44 µg, 30 capsulas para inhalación + inhalador **PVP:** 47,61 €

Condiciones de dispensación: receta médica
Grupo terapéutico: R03BB. Antiasmáticos: anticolinérgicos
Indicación aprobada: Tratamiento broncodilatador de mantenimiento para el alivio de los síntomas en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

El bromuro de glicopirronio (BGCP) es un antagonista del receptor muscarínico de larga duración (LAMA, por sus siglas en inglés), de administración única diaria e indicado para el tratamiento de mantenimiento para aliviar los síntomas en pacientes adultos con EPOC. Se trata, concretamente, del tercer LAMA comercializado en nuestro entorno después del bromuro de tiotropio y del más reciente bromuro de aclidinio .[1, 2]

La dosis recomendada para el tratamiento con BGCP es la inhalación de una cápsula de 55 µg de BGCP al día (equivalente a 44 µg de glicopirronio) que se administra por medio de un inhalador de polvo seco de baja resistencia (Breezhaler®).[1]

Eficacia clínica

La eficacia clínica del BGCP se basa en los resultados de dos ensayos clínicos de fase III, doble ciego y controlados con placebo. En estos estudios participaron pacientes de más de 40 años, fumadores y

diagnosticados de EPOC según los criterios GOLD, a los cuales se les asignó aleatoriamente el tratamiento con BGCP, 50 µg / día, o con placebo.[3, 4] La variable principal de eficacia en ambos estudios fue el cambio en el volumen espirado máximo en el primer segundo de espiración forzada (FEV1, por sus siglas en inglés) a las 12 semanas de tratamiento. En el primer estudio, el estudio GLOW 1 (n = 822; 26 semanas de duración), el cambio en la FEV1 fue significativamente superior en los pacientes tratados con BGCP respecto los pacientes tratados con placebo (diferencia de 108 ml, p < 0,001).[3] En el segundo estudio comparativo con placebo, el estudio GLOW 2 (n = 1.060; 52 semanas de duración) se incluyó un brazo abierto con tiotropio (18µg/día) como comparador activo. Sin embargo, el estudio no se diseñó para comparar el BGCP con el tiotropio. El cambio respecto al valor basal en la FEV1 a las 12 semanas de tratamiento también fue significativamente superior en los grupos de pacientes tratados con BGCP (diferencia de 97 ml; IC 95%: 0,065 a 0,130, p<0,001) y bromuro de tiotropio (diferencia de 83 ml; IC 95% : 0,046 a 0,121, p <0,001) respecto a placebo.[4] Estas diferencias se aproximan a los valores considerados clínicamente relevantes (100 ml).[5]

Se dispone también de un tercer estudio de fase III, el GLOW 3, más pequeño y de diseño cruzado (n = 108; 3 semanas de duración), en el que se comparó el BGCP con un placebo en cuanto a la tolerancia al ejercicio en pacientes con EPOC. La variable principal de eficacia fue la tolerancia al ejercicio, medida con una prueba de esfuerzo. El BGCP consiguió, el 21er día de tratamiento, una mejoría aproximada del 21% (88,9 segundos, p <0,001) en esta prueba, un resultado que se considera clínicamente relevante.[6]

A pesar de los cambios observados en el FEV1, las variables clínicamente relevantes, como las exacerbaciones moderadas-graves o el índice transicional de disnea, sólo han sido evaluadas en los estudios del BGCP como variables secundarias, lo que limita la toma de conclusiones definitivas.

Perfil de seguridad

En los estudios clínicos que se han realizado hasta ahora, el BGCP ha sido en general un medicamento bien tolerado. En el estudio GLOW 1, la incidencia de efectos adversos en el grupo del BGCP fue inferior que en el grupo placebo (57,5% frente al 65,2%), mientras que en el GLOW 2 y el GLOW 3 la incidencia fue similar en todos los grupos de tratamiento.[3, 4, 6]

El efecto adverso notificado más frecuentemente ha sido un empeoramiento de la EPOC, con una incidencia del 27% y el 43% de los pacientes tratados con placebo, del 20% y el 36 % de los pacientes que recibieron BGCP y del 34% de los pacientes tratados con bromuro de tiotropio.[3,4]

Otros efectos adversos que se han notificado frecuentemente han sido infecciones del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, insomnio, tos, sequedad de boca, dolor de cabeza, gastroenteritis e infecciones de las vías urinarias.[8, 9]

Teniendo en cuenta los efectos anticolinérgicos del BGCP, se recomienda precaución a la hora de administrar este medicamento a pacientes con glaucoma de ángulo cerrado o con retención urinària.[1] Dado el potencial de efectos cardiovasculares de los antimuscarínicos la EMA ha incluido la monitorización de estos efectos adversos en su plan de gestión de riesgos. En este sentido, es necesario tener precaución en pacientes con enfermedades cardíacas isquémicas, insuficiencia ventricular izquierda, antecedentes de infarto de miocardio, arritmia e historia previa de alargamiento del intervalo QT.

Lugar en terapéutica

Los fármacos agonistas β2-adrenérgicos (en inglés, LABA, como el salmeterol, el formoterol y el indacaterol) y los fármacos antagonistas muscarínicos (LAMA; como el bromuro de tiotropio) son la base del tratamiento sintomático de la EPOC. En función de los síntomas, la gravedad y las exacerbaciones, se pueden añadir otros medicamentos como los corticosteroides inhalados, la teofilina, los inhibidores de la fosfodiesterasa IV o los mucolíticos.[10, 11]

Hasta hace poco tiempo, el único LAMA autorizado para el tratamiento de la EPOC era el bromuro de tiotropio, que se administra una vez al día, con una larga trayectoria de uso y cuya patente expira el año 2015.[9] Recientemente se han comercializado dos nuevos LAMA: el BGCP y, al final del año pasado, el bromuro de aclidinio. El BGCP ha mostrado que es capaz de mejorar la actividad pulmonar (medida con el FEV1), reducir las exacerbaciones y aumentar la tolerancia al ejercicio. Con todo, hay que tener en cuenta que la mayoría de los pacientes incluidos en los estudios presentaban EPOC moderada y que, por tanto, no se dispone de datos en pacientes con enfermedad avanzada o grave o en pacientes con afectaciones cardiovasculars.[7] En cuanto a la seguridad, el BGCP ha sido, en general, bien tolerado.

El BGCP no se ha comparado directamente con el bromuro de tiotropio ni con otros LAMA o LABA, y no se dispone de datos sólidos que demuestren que aporten ventajas en cuanto a la eficacia y la seguridad. Este hecho, junto con la falta de datos a largo plazo, dificulta su posicionamiento en la terapéutica de la EPOC.[7, 9]

En nuestro entorno, de momento, no se dispone de ninguna evaluación de este medicamento realizada por algún organismo de referencia. Sin embargo, a escala internacional, el NICE indica que se necesitan

Principio Activo	Presentación	PVP IVA (€)	Posología
Bromuro de glicopirronio			
Seebri Breezhaler®	44 µg; 30 cápsulas	47,61	44 µg / 24h
Bromuro de aclidinio			
Eklira Genuair®	322 µg polvo para inhalación; 60 dosis	47,61	322 µg / 12h
Bretaris Genuar®			
Bromuro de tiotropio			
Spiriva Handihaler®	18 µg/dosis; 30 cápsulas	52,76	18 µg / 24h
Spiriva Respimat®	2,5 µg/dosis; 30 cápsulas	52,76	5 µg/ 24h
Salmeterol			
Serevent®	25 µg/pulsación; 120 dosis	35,42	
Serevent Accuhaler®	50 µg/pulsación; 60 alveolos	37,09	50 µg/12h
Formoterol			
Formoterol Stada®	12 µg/inhalación; 60 cápsulas	22,54	
Oxis Turbuhaler®	9 µg/inhalación; 60 inhalaciones	30,69	9-12 µg/12h

Fuente: Catálogo de la Prestación Farmacéutica Electrónica de CatSalut

más datos del BGCP en comparación con otros tratamientos de referencia para establecer el lugar en la terapéutica y se recomienda la prescripción en función de las alternativas terapéuticas disponibles, los factores individuales del paciente, el perfil de seguridad y el cost.[5] Además, el Scottish Medicines Consortium ha aceptado el uso dentro del Sistema Nacional de Salud escocés, como tratamiento broncodilatador de mantenimiento para mejorar los síntomas de la EPOC.[7] Finalmente, en una revisión del Midlands Therapeutics Review and Advisory Commitee (MTRAC) indica que el BGCP presenta una eficacia similar a la del bromuro de tiotropio, pero también se dice que se necesitan más estudios a largo plazo y se considera este medicamento una opción cuando se inicia el tratamiento a un nuevo paciente, pero que hay poca evidencia para recomendar un cambio de tiotropio a BGCP en pacientes que ya reciben tratamiento para la EPOC.[9]

Bibliografía

1. Ficha técnica. Seebri Breezhaler, INN-glycopyrronium. [Acceso el 17 de mayo de 2013.

Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_ Information/human/002430/WC500133769.pdf]

2. Glycopyrrolate: AHFS Drug Information. [Accedit el 17 de maig de 2013. Disponible a: http://www.medicinescomplete.com]

3. D'Urzo A, Ferguson GT, van Noord JA, Hirata K, Martin C, Horton R, et al. Efficacy and safety of once-daily NVA237 in patients with moderate-to-severe COPD: the GLOW1 trial. Respir Res. 2011;12:156.

4. Kerwin E, Hebert J, Gallagher N, Martin C, Overend T, Alagappan VKT, et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study. Eur Respir J. 2012;40(5):1106-14.

5. ESNM9: Chronic obstructive pulmonary disease: glycopyrronium bromide. ESNM9 Overview. [Acceso el 17 de mayo de 2013. Disponible en: http://publications.nice.org.uk/

esnm9-chronic-obstructive-pulmonary-disease-glycopyrronium-bromide-esnm9/]

6. Beeh KM, Singh D, Di Scala L, Drollmann A. Once-daily NVA237 improves exercise tolerance from the first dose in patients with COPD: the GLOW3 trial. Int J Chron Obstruct

Pulmon Dis. 2012;7:503-13.

7. Glycopyrronium. Scottish Medicines Consortium. 2012. [Accedit el 17 de maig de 2013. Disponible a: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/glycopyrronium_ Seebri_ Breezhaler_FINAL_December_2012_amended_070113_for_website.pdf]

8. Glycopyrronium bromide (Seebri breezhaler). Coventry Warwickshire. 2013. [Acceso el 17 de mayo de 2013. Disponible en: http://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&ved=0CC4QFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.coventrywarksapc.nhs.uk%2Fmf.ashx%3FID%3D69c1ed84-545e-45b9-8990-06e115effbb7&ei=tBmWUdv5NJSw7AaG-oCIAg&usg=AFQjCNFF63gETjNC6AgdiU6nTuTSPlP8Mg&sig2=nZYt21uUTwscJNkX1j0PFA&bvm=bv.46471029,d.ZGU]

9. Glycopyrronium. Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee. [Acceso el 17 de mayo de 2013. Disponible en: http://www.keele.ac.uk/media/keeleuniversity/fachealth/fachealthsop/mtrac/documents/summary/Glycopyrronium%20SUM%20final%20 (1).pdf]

10. Guía de práctica clínica. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. ICS [Acceso el 17 de mayo de 2013. Disponible en: http://www.gencat.cat/ics/professionals/guies/mpoc/docs/Guia%20breu%20MPOC%20A-4%20FILMAR.pdf]

11. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2011. [Acceso el 17 de

mayo de 2013. Disponible en: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011_Feb21.pdf]

Melatonina

Nombre comercial: Circadin®△
Laboratorio: Juste
Acción farmacológica: agonista del receptor de la melatonina
Presentaciones:
- Circadin® 2 mg, 30 comprimidos de liberación sostenida. **PVP:** 23,42 €

Condiciones de dispensación: receta médica, no financiado por el SNS
Grupo terapéutico: NO5CH, agonistas del receptor de la melatonina
Indicación aprobada: indicado en monoterapia para el tratamiento a corto plazo del insomnio primario caracterizado por la presencia de sueño de mala calidad en pacientes de más de 55 años.

La melatonina es una hormona endógena producida por la glándula pineal a partir del aminoácido triptófano y que se segrega cuando empieza a oscurecer. Esta hormona se ha asociado a los ritmos circadianos y a la regulación del sueño, y actúa principalmente a través de los receptores MT1, MT2 y MT3 del núcleo supraquiasmático y del hipotálamo anterior.[1, 2]

En 2007 la EMA autorizó la melatonina (Circadin®) para el tratamiento del insomnio primario en adultos, pero ésta no se comercializó en nuestro entorno hasta el pasado mes de marzo.[3] Sin embargo, la melatonina estaba disponible como complemento alimenticio. Esto provocó, por un lado, la popularización de la melatonina como una "ayuda natural" para el sueño en los lactantes y niños y, por otra, algunas situaciones paradójicas en las que no era posible recetar Circadin®, pero sí comprar melatonina como complemento alimenticio con dosis superiores a la autorizada como medicamento. Finalmente, la AEMPS consideró medicamentos ilegales todos los preparados con una dosis superior a los 2 mg y los retiró del mercado.[4]

A pesar de la reciente comercialización de la melatonina en nuestro entorno, su uso terapéutico se remonta a la década de los noventa, momento en que se patentó por primera vez como hipnótico en los EE.UU. y se popularizó su uso para el tratamiento del jet-lag. Desde entonces, la melatonina se ha estudiado en diversas situaciones clínicas y para indicaciones diferentes a la de los trastornos del sueño. Sin embargo, estos otros usos terapéuticos quedan fuera del alcance de esta revisión.

Dos ensayos clínicos pivotales evaluaron la eficacia y la seguridad de la melatonina de 2 mg de libera-

ción sostenida en el tratamiento del insomnio primario. Estos eran estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, de tres semanas de duración y un diseño similar.[5, 6] Las variables principales de eficacia fueron el cambio respecto al basal en la calidad del sueño y la vigilia matutina, las cuales son dos dimensiones de las subescalas del Leeds Sleep Evaluation Questionnarie (LSEQ). El primer estudio (n = 354) mostró una tasa de pacientes que respondieron (definida como un cambio superior a 10 mm en la escala del cuestionario LSEQ) más alta en el grupo de pacientes tratados con melatonina que en el grupo de pacientes tratados con un placebo (p = 0,014).[5] Un segundo estudio (n = 170) también mostró una mejora de la calidad del sueño en el grupo de pacientes tratados con melatonina (-22,5 mm respecto a 16,5 mm , p = 0,047) y de la vigilia matutina (-15,7 mm respecto a 6,8 mm, p=0,002) respecto a un placebo.[6] Aunque los resultados de ambos estudios fueron estadísticamente significativos, hay que tener en cuenta que la magnitud del efecto fue pequeña, que en general las tasas de respuesta fueron bajas y que la diferencia observada respecto a placebo fue marginal. Además, los criterios estrictos de exclusión y la presencia de un período de tratamiento previo a la aleatorización, durante el cual se excluyeron los pacientes que respondieron a un placebo, los que no cumplieron el tratamiento y los pacientes con tratamiento previo con hipnóticos, limitan considerablemente la validez externa de los resultados.[7] Adicionalmente, los resultados obtenidos con una comparación indirecta muestran que la melatonina es menos eficaz que el zolpidem en la mejora de la calidad del sueño y en la reducción del tiempo de latencia, aunque demostró un cierto beneficio en la vigilia matutina.[2,7]

Aparte de estos estudios, algunos ensayos clínicos posteriores a su autorización han mostrado que Circadin® podría reducir el tiempo de latencia del sueño y ser eficaz más allá de las 3 semanas (hasta los 6 meses). Por otra parte, se ha observado que una baja concentración sérica de melatonina no es un buen predictor de la respuesta a este fármaco.[8, 9]

Perfil de seguridad

Los efectos adversos que se notificaron más frecuentemente en los ensayos clínicos fueron dolor de cabeza, faringitis, dolor de espalda y astenia. Ocasionalmente, también se han notificado casos de mareos y pérdida de conciencia,[2, 7] pero en general la melatonina ha sido bien tolerada y presenta un perfil de efectos adversos similar al de un placebo.[3, 7]

Se desaconseja el uso de este fármaco en pacientes con epilepsia o afectación de la función renal o hepática; además, hay que tener precaución a la hora de tratar pacientes con enfermedades autoinmunes, debido a la posible acción estimuladora del sistema inmunitario.[7]

La melatonina presenta un bajo perfil de interacciones. Aun así, se metaboliza principalmente mediante los enzimas CYP1A1 y CYP1A2 y, por tanto, no se recomienda la administración concomitante con fluvoxamina, metoxaleno, cimetidina o estrógenos, ya que inhiben el metabolismo e incrementan la concentración. [10] Además, se ha observado que el consumo de tabaco puede disminuir la concentración de melatonina y que el alcohol puede reducir los efectos beneficiosos de la melatonina para el sueño.[3]

En comparación con los hipnóticos tradicionales, la melatonina no se ha asociado a insomnio de rebote ni a un síndrome de abstinencia al interrumpir la administración del fármaco.[11] Además, tampoco se ha asociado a un incremento del riesgo de alteración cognitiva o de efectos adversos psicomotores, como las caídas o fracturas, relacionado con las benzodiazepinas, especialmente al administrarla a personas mayores.[12]

Lugar en terapéutica

El insomnio se define como la dificultad en el inicio, el mantenimiento, la duración o la calidad del sueño, experiencia que afecta el funcionamiento diurno y la calidad de vida . Es uno de los problemas del sueño más comunes y se calcula que podría afectar hasta el 48 % de la población general.[13]

Las medidas no farmacológicas (higiene del sueño, disminución de la ingesta de psicoestimulantes, técnicas de relajación, terapia cognitiva, etc.) se consideran el tratamiento de elección. El tratamiento farmacológico hipnótico, con las benzodiazepinas o los fármacos z (zaleplón, zolpidem o zopiclona) como fármacos de elección, se reserva sólo para los casos graves, incapacitantes o de larga duración, que afectan la vida diaria y que no se han resuelto con las medidas no farmacológicas.[13, 14]

La melatonina ha demostrado una mejora moderada de la calidad del sueño, la vigilia matutina y la latencia del sueño en pacientes con insomnio primario, sin un incremento importante de los efectos indeseables. Las comparaciones indirectas muestran que la melatonina es menos eficaz que el zolpidem en la mejora de la calidad del sueño.

Teniendo en cuenta todo esto , los datos disponibles no son lo suficientemente convincentes para recomendar sistemáticamente el uso de la melatonina como hipnótico y, en esta línea, las guías para el tratamiento del insomnio tampoco lo recomiendan.[2 , 7, 11 14] Al mismo tiempo, por el hecho de no estar asociada a situaciones de dependencia, efectos de rebote o síndrome de abstinencia, además de carecer de efectos en la memoria o la motricidad, se podría considerar una alternativa a tener en cuenta. En este sentido, el documento de consenso de la British Association for Psychopharmacology sobre el insomnio, las parasom-

nias y los trastornos del ritmo circadiano, considera la melatonina una alternativa a las benzodiacepinas y los fármacos z, y también un adyuvante en intervenciones no farmacológicas.[15]

Bibliografía

1. Richard Wurtman, MD. Physiology and clinical use of melatonin. A: UpToDate. Waltham, MA: Denise S. Basow; 2013.

2. Melatonin for primary insomnia? Drug Ther Bull. 2009;47(7):74-7.

3. Ficha técnica. Circadin. Melatonina. [Acceso el 27 de mayo de 2013. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000695/WC500026811.pdf]

4. Agencia Espanola de Medicamentos y Productos Sanitarios. Alerta de medicamentos ilegales No 04/10- Productos a base de melatonina. [Disponible: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/medIlegales/2010/NI_MUH_Ilegales_04-2010_melatonina.htm]

5. Wade AG, Ford I, Crawford G, McMahon AD, Nir T, Laudon M, et al. Efficacy of prolonged release melatonin in insomnia patients aged 55-80 years: quality of sleep and next-day alertness outcomes. Curr Med Res Opin. 2007;23(10):2597-605.

6. Lemoine P, Nir T, Laudon M, Zisapel N. Prolonged-release melatonin improves sleep quality and morning alertness in insomnia patients aged 55 years and older and has no withdrawal effects. J Sleep Res. 2007;16(4):372-80.

7. Melatonina. Insomnio primario en mayores de 55 anos. Comision de Evaluacion de Medicamentos. Govern de les Illes Balears. 2008. [Acceso el 27 de mayo de 2013. Disponible en: http://www.elcomprimido.com/EVALUACION/pdf/Melatonina_largo.pdf]

8. Wade AG, Ford I, Crawford G, McConnachie A, Nir T, Laudon M, et al. Nightly treatment of primary insomnia with prolonged release melatonin for 6 months: a randomized placebo controlled trial on age and endogenous melatonin as predictors of efficacy and safety. BMC Med. 2010;8:51.

9. Wade AG, Crawford G, Ford I, McConnachie A, Nir T, Laudon M, et al. Prolonged release melatonin in the treatment of primary insomnia: evaluation of the age cut-off for short- and long-term response. Curr Med Res Opin. 2011;27(1):87-98.

10. Melatonin: Martindale: The Complete Drug Reference. [Acceso el 27 de mayo de 2013. Disponible en: http://www.medicinescomplete.com]

11. APC/DTC Briefing Prolonged-release melatonin (CircadinR) for short-term treatment of primary insomnia in adults aged 55 years and above. London NewDrugs Group. UKMi. 2008 [Acceso el 27 de mayo de 2013. Disponible en: http://www.medicinesresources.nhs.uk/upload/documents/Evidence/Drug%20Specific%20Reviews/Melatonin_for_primary_insomnia_final_draft_Sep2008.pdf]

12. Melatonin prolonged release tablets Circadin. Avon and Wiltshire. NHS. 2012 [Acceso el 27 de mayo de 2013. Disponible en: http://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=4&ved=0CEcQFjAD&url=http%3A%2F%2Fwww.awp.nhs.uk%2Fhandlers%2Fdownloads.ashx%3Fid%3D6002&ei=FBKjUb6qJ86Q7AaCtoDIBQ&usg=AFQjCNFd8UM8uY6XNJQRU0xh0xDm21cXKQ&sig2=dWANXM0BumpAjbUtG46cNQ]

13. Llop Rius R, Clusa Gironella D. Tratamiento farmacológico del insomnio. BIT 2009;21(2)7-11.

14. Anónimo. Manejo del insomnio. Inf Farm Comarca. 2013;21(3).

15. Wilson SJ, Nutt DJ, Alford C, Argyropoulos SV, Baldwin DS, Bateson AN, et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders. J Psychopharmacol Oxf Engl. 2010;24(11):1577-601.

Rilpivirina

Nombre comercial: Edurant®/Eviplera®
Laboratorio: Cilag International N.V. / Gilead Sciences International Ltd.
Presentaciones:
- Rilpivirina
  Edurant® 25 mg, 30 comprimidos recubiertos con película **PVP:** 301,02 €
  Condiciones de dispensación: uso hospitalario (H)
- Rilpivirina/tenofovir-disoproxil-fumarato/emtricitabina
  Eviplera® 25/200/245 mg, 30 comprimidos recubiertos con película
  PVP: 783,68 €

Condiciones de dispensación: uso hospitalario (H) DIHSC, PN
Grupo terapéutico: J05AG: Antivirales inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos/ J05AR: Antivirales para el tratamiento de infecciones por el VIH y combinaciones.
Indicación aprobada: tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana 1 (VIH-1) en pacientes adultos naive con una carga viral de ARN ≤ 100.000 copias / ml.

La rilpivirina es un nuevo inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH-1 no análogo de nucleósidos (ITINAN) con estructura diarilpirimidínica. Su actividad se basa en una inhibición no competitiva de esta enzima, sin inhibir las polimerasas α, β y γ del ADN celular humano. Está indicada, en combinación con otros antirretrovirales, en el tratamiento de la infección por el VIH-1 en adultos que no hayan recibido tratamiento antirretroviral previo (pacientes naive) y que presenten una carga viral (CV) ≤ 100.000 copias/ml de ARN de VIH-1. La dosis recomendada es de un comprimido de 25 mg una vez al día, en combinación con otros antirretrovirales, durante una de las comidas, a fin de lograr la máxima absorción.[1, 3] También existe la combinación de rilpivirina más tenofovir/emtricitabina (Eviplera®) con la misma indicación aprobada.[2, 4]

Eficacia clínica

La evaluación de la eficacia de la rilpivirina se basa en dos estudios de no inferioridad (ECHO5 y THRIVE6) de fase III, doble ciego, doble simulación con un placebo, multicéntricos y aleatorizados (1:1). Los pacientes participantes no habían recibido ningún tratamiento previo. Un grupo de pacientes recibió tratamiento con rilpivirina y el otro con efavirenz. El tratamiento de base (TB) fue diferente en los dos estudios: en ECHO, el inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido (ITIAN) fue el tenofovir/emtricitabina y en el THRIVE fueron el tenofovir/emtricitabina (60% de los pacientes), la zidovudina/lamivudina (30% de los pacientes) y el abacavir/lamivudina (10% de los pacientes).[5, 6]

La variable principal de los estudios era la respuesta virológica (CV <50 copias/ml) en la semana 48 y como variables secundarias más destacadas estaba la superioridad y las características genotípicas y fenotípicas del VIH en los fracasos virológicos (FV) y el cumplimiento del tratamiento.

Los resultados de ambos estudios demostraron la no inferioridad en términos de respuesta virológica a la semana 48: 83% en ambos grupos del estudio ECHO (RAR = 0,1%; IC 95%: -5,5 a 5,7) y 86% en la rilpivirina respecto a un 82% con el efavirenz en el THRIVE (RAR = 3,9%; IC 95%: -1,6 a 9,5), pero la rilpivirina no demostró superioridad respecto a efavirenz.[5, 6]

Los FV fueron más numerosos con la rilpivirina en ambos estudios. En el estudio ECHO fueron de un 11% con la rilpivirina y de un 4% con el efavirenz (RAR = 6,6%; IC 95%: 2,7 a 10,6) y en el THRIVE, de un 7% con la rilpivirina y de un 5% con el efavirenz (RAR = 1,7%; IC 95%: -1,9 a 5,4). En el análisis combinado los resultados de ambos estudios, los FV y las mutaciones asociadas a resistencias al tratamiento fueron similares cuando la CV era baja en ambos grupos de tratamiento, pero más frecuentes cuando la CV era alta (> 100.000 copias/ml) en los pacientes tratados con rilpivirina respecto a los tratados con efavirenz. En general, el 10% de los pacientes tratados con rilpivirina frente al 6% de los tratados con efavirenz presentaron FV.[7]

Hay que tener en cuenta que las tasas de respuesta fueron superiores en los pacientes con un cumplimiento del tratamiento> 95% o con CV basal <100.000 copias/ml. Así, un cumplimiento del tratamiento inferior al 95% y una CV basal> 100.000 copias/ml se asociaron a respuestas inferiores en ambos grupos de tratamiento. En el análisis conjunto de los resultados de los dos estudios había una tendencia a presentar una tasa de respuesta virológica a la rilpivirina más baja que la tasa con el efavirenz, en pacientes con CV alta (> 500.000 copias/ml; 70% con respecto al 76%) y un recuento de células CD4 más bajo (<50 células/ml; 59% respecto al 81%).[7]

Asimismo, los resultados obtenidos en la semana 96 son consistentes con los obtenidos en la semana 48.[8]

Las mutaciones de ITINAN aparecidas en pacientes que fracasaban con el tratamiento con la rilpivirina se asociaron a resistencias cruzadas con otros ITINAN (efavirenz, nevirapina y etravirina). Por el contrario, los que fracasaban con el tratamiento con efavirenz y presentaban resistencias por mutaciones en ITINAN, generalmente podían utilizar la etravirina.[7]

Perfil de seguridad

Los efectos adversos más frecuentes relacionados con la rilpivirina son los trastornos metabólicos y de la nutrición (aumento del colesterol total y del LDL en ayunas, disminución del apetito y hipertriglicèmia en ayunas), trastornos del sistema nervioso (cefalea, mareo y somnolencia), trastornos gastrointestinales (náuseas, aumento de la amilasa pancreática, dolor abdominal, vómitos, aumento de la lipasa, molestias abdominales y sequedad de boca), trastornos hepatobiliares (aumento de las transaminasas y aumento de la bilirrubina), trastornos de la sangre y del sistema linfático (disminución del recuento de leucocitos, disminución de la hemoglobina y disminución del recuento de plaquetas), trastornos psiquiátricos (sueños anormales, insomnio, depresión, trastornos del sueño y estado anímico deprimido), trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (exantema) y alteraciones generales (cansancio). También se ha detectado un alargamiento del intervalo QT, y por ello se recomienda usar la rilpivirina con precaución cuando se administre junto con fármacos que tengan un riesgo conocido de alargamiento del intervalo QT.[9 11]

En el análisis combinado de los resultados se observó que, en el grupo de pacientes tratados con rilpivirina, la tasa de abandonos por efectos adversos fue más baja (2% respecto al 7%), pero con un número de FV más alto (10,5% frente al 5,7%). En cuanto a los efectos adversos graves, estos aparecieron fundamentalmente durante las primeras 48 semanas de tratamiento y su incidencia fue similar en los pacientes tratados con rilpivirina y en los tratados con efavirenz (6,6% respecto al 8,1%).[9, 11]

La rilpivirina se metaboliza principalmente mediante las enzimas CYP3A del citocromo P450, de manera que que los fármacos que inducen o inhiben el CYP3A pueden afectar su eliminación. Sin embargo, la administración conjunta de la rilpivirina con fármacos que aumentan el pH gástrico puede disminuir las concentraciones plasmáticas de esta, lo que podría reducir el efecto terapéutico. Por ello se aconseja utilizar estos fármacos con precaución y al menos dos horas antes o cuatro horas después de la administración de rilpivirina.[9-11]

Lugar en terapéutica

Durante los últimos años, el tratamiento de la infección por el VIH ha evolucionado rápidamente y el llamado tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha conllevado una disminución de la morbimortalidad y ha convertido la infección en una enfermedad crónica. Así, mientras que antes de la aparición del TARGA, el objetivo del tratamiento se centraba en evitar la muerte de los pacientes infectados, actualmente pretende lograr una buena tolerancia, facilitar los regímenes de dosificación, reducir la toxicidad y evitar la aparición de resistencias.

La rilpivirina es el cuarto ITINAN disponible en nuestro entorno, junto con la nevirapina, efavirenz y la etravirina.[12] Los resultados obtenidos a partir de los ensayos realizados muestran que la rilpivirina presenta una eficacia similar a la del efavirenz, en términos de respuesta virológica, pero con una tasa más alta de FV y de desarrollo de resistencias que es probable que confieran resistencias cruzadas a otros ITINAN, incluyendo la etravirina. Sin embargo, parece que la rilpivirina se podría tolerar mejor que el efavirenz, de ahí que, a pesar de que la tasa de FV fue más alta con la rilpivirina, hubo más abandonos como consecuencia de los efectos adversos con el efavirenz. Como limitaciones, cabe destacar que los datos del uso de la rilpivirina con antirretrovirales diferentes como la emtricitabina y el tenofovir es limitada y no se dispone de datos comparativos de rilpivirina con ITINAN de segunda generación.[11, 13]

Teniendo en cuenta todo esto, parece que la rilpivirina se presenta como un ITINAN de segunda generación con un mejor perfil de tolerabilidad que el efavirenz, y que se podría utilizar en pacientes naive o en pacientes que se prevé que no toleren el efavirenz. La asociación de la rilpivirina con el tenofovir/emtricitabina resulta de interés, ya que permite simplificar el tratamiento antirretroviral. Adicionalmente, hay que tener en cuenta que el coste de la rilpivirina es inferior al de las alternativas disponibles y que su uso puede implicar reducciones en el coste del tratamiento respecto a la terapia de referencia.[14]

En nuestro entorno, la Comisión Farmacoterapéutica de Medicación Hospitalaria de Dispensación Ambulatoria ha emitido un dictamen sobre el uso de la rilpivi-

Tabla 1. Comparación de costes del tratamiento evaluado respecto a algunas alternativas

	Rilpivirina	Efavirenz	Nevirapina	Eviplera®
Precio unitario	7,65 €/comprimido	7,69 €/comprimido	3,33 €/comprimido	20,10 €/comprimido
Posología	25 mg/día	600 mg/día	Primeros 14 días: 200 mg/día Mantenimiento: 200 mg/12 h	1 comp./día
Coste/mes (30 días)	229,50 €	230,70 €	Primer mes: 153,18 € Mantenimiento: 199,80 €	603 €
Coste anual (365 días)	2.792,25 €	2.806,85 €	2.384,28 €	7.336,50 €
Coste incremental		vs. rilpivirina = 14,6 € vs. Nevirapina = 422,57 €		

Fuente: Dictamen de la Comisión Farmacoterapéutica de Medicación Hospitalaria de Dispensación Ambulatoria sobre el uso de la rilpivirina en el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana 1 (VIH-1) en pacientes naive.[15]

rina en el tratamiento de la infección por VIH-1 en pacientes naive y ha establecido las condiciones de uso: que se administre preferentemente en combinación con el tenofovir- disoproxil-fumarato más emtricitabina, en pacientes que sean candidatos a un tratamiento con ITINAN y que presenten un buen perfil de cumplimiento del tratamiento. En caso de que se cumplan estos criterios clínicos, y para aprovechar adecuadamente los recursos públicos, se recomienda valorar la idoneidad de administrar la combinación Eviplera® o los componentes de esta por separado.[15] Estas recomendaciones están en línea con las emitidas por otras instituciones como la Scottish Medicines Consortium y el Canadian Expert Drug Advisory Committee.[16, 17]

Bibliografía

1. Ficha técnica. Rilpivirina. [Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002264/WC500118873.pdf]

2. Informe mensual, septiembre 2011 Medicamentos de uso humano. [Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/informeMensual/2011/septiembre/informe-medicamentos.htm]

3. Infosida. Base de datos de medicamentos. [Disponible a: http://infosida.nih.gov/drugs/426/rilpivirina/0/patient/]

4. Ficha técnica. Rilpivirina/Emtricitabina/Tenofovir. [Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002312/WC500118800.pdf]

5. Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B, Lazzarin A, Mills A, Saag M, et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naive adults infected with HIV-1: a phase 3, randomised double-blind, active-controlled trial. Lancet. 2011;378:238-46.

6. Cohen CJ, Andrade-Villanueva J, Clotet B, Fourie J, Johnson MA, Ruxrungtham K, et al. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucloside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naive adults infected with HIV-1: a phase 3, randomised, non-inferiority trial. Lancet. 2011;378(9787):229-37.

7. Cohen CJ, Molina JM, Cahn P, Clotet B, Fourie J, Grinsztejn B, et al. Efficacy and safety of rilpivirine (TMC278) versus efavirenz at 48 weeks in treatment-naif HIV-1 infected patients: pooled results from the phase 3 double-blind randomized ECHO and THRIVE trials. J Acquir Immune Defic Syndr. 2012;60:33-42.

8. Cohen CJ, Molina JM, Cassetti I, Chetchotisakd P, Lazzarin A, Rhame F, et al. Pooled week 96 efficacy, resistance and safety results from the doubleblind, randomised, phase III trials comparing (RPV, TMC278) versus efavirenz (EFV) in treatment-naive, HIV-1-infected adults. 6th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Roma, 17-20 de julio de 2011.

9. Australian Prescriber. New drugs: Rilpivirine. Agost de 2012. [Disponible a: http:// www.australianprescriber.com/magazine/35/4/128/35/new-drugs-979/rilpivirine]

10. Informe de la Food and Drug Administration sobre las recomendaciones de prescripción de la rilpivirina. Referencia ID: 2949710. [Revisado en febrero de 2013]

11. Resumen del EPAR para el publico general: EdurantR (rilpivirina). European Medicines Agency. [Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002264/WC500118873.pdf]

12. Borrador de Documento de consenso de Gesida y PNS sobre el tratamiento antiretroviral del adulto (enero 2013). [Disponible a: http://www.msc.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/docConsensoTARGesida_PNS2013_21Enero.pdf]

13. London New Drugs Group. Rilivirine (Edurant) and Eviplera (Rilpivirine+Truvada). Marc 2012. [Disponible en: http://www.medicinesresources.nhs.uk/upload/Rilpivirine_March2012.pdf]

14. Modelo de informe de evaluacion GENESIS-SEFH. RILPIVIRINA: Infeccion por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1. Pacientes Naive. Informe pare el Grupo GENESIS de la SEFH. 14 de marzo de 2013 (Borrador publico para alegaciones).

15. Servei Català de la Salut. Dictamen de la Comisión Farmacoterapéutica de Medicación Hospitalaria de Dispensación Ambulatoria sobre el uso de rilpivirina en el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1) en pacientes naif. [Disponible en: http://www20.gencat.cat/docs/salut/Minisite/catsalut/Proveidors_professionals/medicaments_farmacia/PHF_MHDA/informes/Rilpivirina/Dictamen%20PHMHDA%20rilpivirina%202013_versio%20web.pdf]

16. Scottish Medicines Consortium (NHS Scotland). Rilpavirine. 13 de febrer de 2012. [Disponible a: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/rilpivirine_Edurant_FINAL_Jan_2012_Amended_070212_for_website.pdf+

17. CADTH. Canadian Agency for Drug and Technologies in Health. [Disponible a http://www.cadth.ca/en/search?q=rilpivirine]

Sinecatequina *(estracto de hojas de té verde)*

Nombre comercial: Veregen®
Laboratorio: Juste
Acción farmacológica: se desconoce el mecanismo de acción exacto, pero parece que este fármaco actuaría inhibiendo el crecimiento de los queratinocitos.
Presentaciones:
- Veregen® 100 mg/g 15 g **PVP:** 60,18 €

Condiciones de dispensación: receta médica
Grupo terapéutico: D06BB. Quimioterápicos tópicos: antivirales.
Indicación aprobada: tratamiento cutáneo de las verrugas genitales externas y perianales (Condylomata acuminata) en pacientes inmunocompetentes de más de 18 años.

La sinecatequina, un compuesto derivado del extracto de té verde (*Camellia sinensis*), es un medicamento de origen botánico y de administración tópica, indicado para el tratamiento de las verrugas genitales externas y perianales provocadas por infecciones por el virus del papiloma humano.[1, 2] Se desconoce su mecanismo de acción, pero se especula que inhibe el crecimiento de los queratinocitos activados mediante efectos antioxidantes en la zona de aplicación.[1, 3, 4] Esta pomada debe aplicarse con los dedos, tres veces al día, en las verrugas de la parte genital externa y perianal hasta que desaparezcan, sin exceder las 16 semanas de tratamiento. Sólo se aplicará en las áreas afectadas, y se debe evitar la aplicación en la vagina, la uretra y el ano. Hay que lavarse las manos antes de la administración y después, y es necesario eliminar la pomada antes de la actividad sexual y colocar, si es necesario, los tampones antes de la administración de la pomada.[1, 3]

Eficacia clínica

Tres ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, multicéntricos con placebo han evaluado la eficacia y la seguridad de la sinecatequina tópica al 10% y al 15% durante 12 y 16 semanas de tratamiento. Sin embargo, y a diferencia de otros países como por ejemplo los Estados Unidos, en nuestro entorno sólo ha aprobado la presentación al 10 %. La variable principal de eficacia en uno de los estudios ha sido el porcentaje

Tabla 2. Resultados de eficacia de la SCQ: desaparición completa de las verrugas genitales externas y perianales y tasa de recurrencias.

Estudio	% de pacientes con desaparición completa de todas las verrugas genitales externas y perianales			% recurrencia visual		
	Placebo	SCQ 10%	SCQ 10%	Placebo	SCQ 10%	SCQ 10%
Gross et al.	37,30 %	46,8 % (p=0,2290)	59 % (p=0,006)	10,30 %	11,80 %	10,60 %
	H: 40,5 % D: 34,1 %	H: 53,8 % D: 39,5 %	H: 61 % D: 56,8 %	------	------	------
Stockfleeth et al.	37,30 %	50,8 % (p=0,0280)	52,6 % (p=0,0143)	2,60 %	4,10 %	5,90 %
	H: 34,4 % D: 41,5 %	H: 43,1 % D: 60,5 %	H: 47,5 % D: 58,1 %	Aparación de nuevas verrugas: 2,6 %	Aparación de nuevas verrugas: 5,1 %	Aparación de nuevas verrugas: 1,0 %
Tatti et al.	37,30 %	56,3 % (p<0,001)	57,2 % (p<0,001)	8,80 %	10,70 %	6,50 %
	H: 23,2 % D: 45,8 %	H: 48,0 % D: 64,9 %	H: 50 % D: 64,6 %	Aparación de nuevas verrugas: 0 %	Aparación de nuevas verrugas: 8,3 %	Aparación de nuevas verrugas: 3,7%

SCQ: sinecatequina.

de pacientes en los que se observó la desaparición completa de las verrugas respecto al basal,[2] y en los otros dos la desaparición completa de las verrugas y la aparición de nuevas.[5, 6] También se estudió la tasa de recurrencia de las verrugas. En el estudio de Gross *et al.*, la sinecatequina al 10% no fue significativamente más eficaz que un placebo en cuanto a la desaparición visual completa de las verrugas genitales externas y perianales, respecto al basal.[2] En cambio, en los estudios de Stockfleth et al. y Tatti *et al*., la sinecatequina sí se mostró significativamente más eficaz que un placebo en cuanto a la desaparición visual completa, en este caso de todas, basales y nuevas, las verrugas genitales externas y perianales.[5, 6] Sin embargo, en un segundo análisis de los pacientes que prolongaron 4 semanas el tratamiento en el estudio de Stockfleth *et al*., este medicamento no fue significativamente superior a un placebo.[4] En general, la respuesta a este fármaco fue mejor en las mujeres que en los hombres y, en cuanto a las recurrencias visuales de las verrugas, parece que los resultados fueron peores con la sinecatequina que con un placebo.[4] En la tabla siguiente se adjuntan los datos de eficacia de los tres estudios y se incluyen también los resultados de la presentación al 15%.

Perfil de seguridad

En los estudios realizados, con un total de 400 pacientes expuestos a la sinecatequina, los efectos adversos más frecuentes fueron de tipo local en la zona de aplicación y aparecieron en el 83,5 % de los pacientes. Entre estos efectos había eritema, prurito, irritación, dolor, edema, úlcera, induraciones y vesículas, con una intensidad máxima durante las primeras semanas de tratamiento. [2, 5, 6] Estas reacciones locales fueron de intensidad leve en un 24,8 % de los casos, moderada en un 32% y grave en un 26,8% de los pacientes, como mínimo una vez durante el tratamiento. El porcentaje de pacientes con al menos una reacción local grave relacionada fue del 26,3% en pacientes con verrugas sólo en los genitales, el 23,1% en pacientes con verrugas anales y el 32,6% en pacientes con verrugas anales y genitales.[1] También se han notificado otros efectos adversos locales como exfoliación, supuración, hemorragia e inflamación, además de linfadenitis, linfadenopatía y fimosis y, con menos frecuencia, casos de decoloración, sequedad, erosión y anestesia local; infecciones en la zona de aplicación, disuria, incontinencia y polaquiuria.[1]

No se recomienda el uso concomitante de sinecatequina con otros tratamientos locales en la zona de las verrugas ni tampoco en mujeres embarazadas, mujeres en edad fértil que no utilicen anticonceptivos y, además, se desconoce si en la administración tópica el fármaco puede pasar a la leche humana.[3, 4] Al administrar esta pomada hay que evitar el contacto con los ojos, fosas nasales, labios, boca, heridas abiertas y piel lacerada o inflamada, y no se deben utilizar apósitos oclusivos en el área que se ha de tratar.[4]

Lugar en terapéutica

Las verrugas anogenitales causadas por el virus del papiloma humano se consideran una de las enfermedades de transmisión sexual más prevalentes de nuestro entorno. Los agentes etiológicos más frecuentes son los virus de tipo 6 y 11, los cuales se asocian a lesiones benignas, tales como condilomas o verrugas anogenitales. Estas verrugas se localizan generalmente el pene, el ano o la zona perianal en el hombre, en la vulva o la vagina en la mujer, y son en general más frecuentes en personas inmunodeprimidas. Los síntomas varían en función del número de lesiones y su localización. Algunos pacientes con pocas verrugas puede ser que no tengan ningún síntoma y, en cambio, otros pacientes pueden presentar prurito, hemorragia, ardor, sensibilidad, dolor y, en las mujeres, secreciones vaginales.[4, 7, 8] El objetivo del tratamiento es que las lesiones visibles desaparezcan, sea mediante la destrucción física o química (p. ej. con la podofilotoxina o el ácido tricloroacético), un tratamiento inmunológico (imiquimod) o la excisión quirúrgica (con láser o con crioterapia).[4 , 8]

En los estudios clínicos, la sinecatequina al 10% ha dado unos resultados discretos. En los ensayos en los que se estudió la eliminación de las verrugas, basales y nuevas, las diferencias fueron significativas respecto

Tabla 3. Coste del tratamiento

Principio activo nombre comercial	**Presentaciones**	**Pauta recomendada**	**PVP IVA (€)**
Sinecatequina Veregen®	100 mg/g pomada, 15 g	Cubrir lesión. 3veces al día. Máximo: 16 semanas.	60,18
Podofilotoxina Wartec®	0,15% crema, 5 g 0,5% solucio topica 3 mL	Cubrir lesión. 2 veces al día x 3 días x 4 semanas. Cubrir lesión. 2 veces al día x 3 días.	24,20 15,55
Imiquimod Aldara®	5% crema, 12 sobres, 250 mg 5% crema, 24 sobres 250 mg	3 veces/semana. Dejar la crema entre 6-10h. Máximo 16 semanas.	83,96 125,93

Fuente: Catálogo de la Prestación Farmacéutica Electrónica del CatSalut

a un placebo. Sin embargo, en el estudio en el que se valoró sólo la desaparición de las verrugas basales no se obtuvieron diferencias significativas. Además, en cuanto a la incidencia de recurrencia, los resultados fueron peores con la sinecatequina que con un placebo.[4] Hay que tener en cuenta que en dos los estudios pivotales[5, 6] se excluyeron los pacientes infectados por el VIH, y esto afectó la validez externa los estudios, ya que se trata de pacientes con una alta prevalencia de verrugas genitales.[4]

Este fármaco no se ha comparado con otros tratamientos tópicos de administración por parte del propio paciente para el manejo de las verrugas anogenitales como la podofilotoxina o el imiquimod, considerados fármacos de referencia. En relación con los efectos adversos, los datos disponibles hasta ahora no sugieren que la sinecatequina tenga un mejor perfil de seguridad y se dispone de una experiencia de uso menor. Además, hay que tener en cuenta que es necesario aplicarla con más frecuencia y que el coste es superior al del imiquimod, y sobre todo al de la podofilotoxina.[4]

Teniendo en cuenta los datos disponibles, el Informe de evaluación comparada y dictamen PHF-APC de nuestro entorno considera que no se puede recomendar la sinecatequina en sustitución de las otras terapias tópicas disponibles para el tratamiento de las verrugas genitales externas y perianales.[4]

Bibliografía

1. Ficha técnica. Veregen. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Acceso el 10 de mayo de 2013. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad. do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=71435&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf]

2. Gross G, Meyer K-G, 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.

3. STEPS: Sinecatechins (Veregen) for External Genital and Perianal Warts - December 15, 2009 - American Family Physician [Acceso el 10 de mayo de 2013. Disponible en: http://www.aafp.org/afp/2009/1215/p1447.html]

4. Sinecatequina. Tratamiento cutáneo de verrugas genitales externas y perianales (Condylomata acuminata) en pacientes inmunocompetentes a partir de 18 años. Barcelona: Agencia d'Informacio, Avaluacio i Qualitat en Salut. Servei Catala de la Salut. Departament deSalut. Generalitat de Catalunya; 2013.

5. 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.

6. Tatti S, Swinehart JM, Thielert C, Tawfik H, Mescheder A, Beutner KR. Sinecatechins, a defined green tea extract, in the treatment of external anogenital warts: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol. 2008;111(6):1371-9.

7. Anónimo. Infecciones de transmisión sexual. Inf Farm Comarca. 2009;17(10).

8. Breen E, Bleday R. Condylomata acuminata (anogenital warts). A: Basow DS, editora. Waltham (MA): UpToDate; 2013.

Fecha de redacción: **Agosto 2013**

En el próximo número: **Tratamiento de la infección por *Clostridium difficile***

Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Dirección: Francesc Brosa Llinares
Subdirección: Antoni Gilabert i Perramon
Coordinación editorial: Xavier Bonafont i Pujol
Coordinación de la Comisión de Información Terapéutica: Pilar López Calahorra

Comité científico: Rafel Albertí, Xavier Bonafont, Jordi Camarasa, Arantxa Catalán, Joan Costa, Laura Diego, Begoña Eguileor, Núria Escoda, Cristina Espinosa, Anna Feliu, Francesc de B. Ferrer, Mª José Gaspar, Pilar López, Roser Llop, Josep Manuel Llop, Rosa Madridejos, Eduardo L. Mariño, Carlos Martín, Alba Prat, Laia Robert, Berta Sunyer, Amelia Troncoso, Noemí Villén

Secretaria técnica: Rosa Rebordosa Masip
Soporte técnico: CedimCat
ISSN 0213-7801

Para la reproducción total o parcial de esta publicación, se necesario realizar la solicitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Se pueden consultar todos los números publicados desde el año 1999 en:
http://www20.gencat.cat/portal/site/canalsalut/menuitem.366fae3f89ecc736ba963bb4b0c0e1a0/?vgnextoid=f4ebacb0b7120310VgnVCM2000009b0c1e0aRCRD&vgnextchannel=f4ebacb0b7120310VgnVCM2000009b0c1e0aRCRD&vgnextfmt=default

El Butlletí d'Informació Terapèutica es miembro de la INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS