



# Hoja de Evaluación de Medicamentos de Castilla la Mancha

Nº 3

Año 2.000

## IMIQUIMOD

Martínez Escudero J A (Farmacéutico de Atención Primaria), Baeza Berruti JE (Dir. Médico Atención Primaria).

Las verrugas anogenitales son transmitidas sexualmente, con un elevado promedio de transmisión y significativa morbilidad psicosocial. El agente causal es el papiloma virus humano (HPV) que infecta las células epiteliales. La forma más común de presentarse es el condiloma acuminado que en pacientes inmunocomprometidos puede presentarse particularmente extendido y persistente. Se estima que la incidencia de verrugas anogenitales es de unos 20 millones de casos a nivel mundial por año. No existe tratamiento antiviral y ninguno de los métodos de tratamiento local son satisfactorios. El tratamiento con podofilotoxina, que posee actividad antimicótica, presenta una alta recurrencia. La eliminación química o quirúrgica es preferible en condilomas extendidos. El empleo de interferón  $\alpha$ ,  $\beta$  ó  $\gamma$  puede ser útil en el tratamiento de verrugas anogenitales persistentes. Imiquimod es un fármaco, aprobado desde el mes de septiembre de 1998 por la Agencia Europea del Medicamento y comercializado recientemente en España, que presenta una acción modificadora de la respuesta inmune estimulando los anticuerpos que ayudan a combatir la infección viral, se presenta en forma de crema y su indicación es el tratamiento de las verrugas provocadas por alguno de los 30 tipos de papilomavirus humanos con capacidad de infectar el aparato genital humano.

### MECANISMO DE ACCION

Imiquimod es un inmunomodulador, modificador de la respuesta inmune, careciendo de efectos antivirales o antineoplásicos directos. La principal acción farmacológica es la promoción de las respuestas inmunes innatas y adaptativas, mediante la estimulación de monocitos y macrófagos, para producir la liberación de un conjunto de citocinas, tales como el interferón alfa (IFN-alfa), factor de necrosis tumoral (TNF) e interleucinas 1, 6 y 8 (IL-1, IL-6, IL-8), también parece inducir la liberación de interferón gamma e interleucina 12, todo lo anterior conduce al aumento de la respuesta inmune mediada por células tipo Th-1, similar a la hipersensibilidad de tipo retardado; desde el punto de vista celular induce la proliferación y diferenciación de linfocitos B<sup>1-6</sup>.

### FARMACOCINETICA

Por vía tópica menos del 0,9% de una dosis única llega a circulación sistémica. Después de una o varias dosis no se detectaron concentraciones plasmáticas cuantificables (>5ng/ml). La cantidad absorbida se excreta rápidamente por la orina y heces en proporción 3:1<sup>4,6</sup>.

### INDICACIONES

Imiquimod está indicado en el tratamiento, por vía tópica, de verrugas genitales y perianales externas (condiloma acuminado) en pacientes adultos. La utilización será de 1 aplicación, tres veces por semana, antes de dormir, debiendo permanecer en la piel durante 6 a 10 horas. El tratamiento debe prolongarse hasta la

eliminación de las verrugas genitales o perianales visibles o durante un máximo de 16 semanas<sup>4,6</sup>. La crema está contenida en un sobre de un solo uso y es capaz de cubrir una superficie de 20 cm<sup>2</sup>.

### EFICACIA CLINICA

La eficacia terapéutica demostrada en el proceso de registro de la especialidad farmacéutica que contiene imiquimod, se deriva de la presentación de 5 ensayos clínicos controlados randomizados, doble ciego, paralelos con el control, uno de fase II y cuatro de fase III, que incluían 1.031 pacientes, 421 tratados con imiquimod crema al 5%, 192 con crema al 1% y 418 con la crema sin principio activo<sup>4,7,8</sup>.

En los citados ensayos clínicos con una duración de 16 semanas, con aplicaciones tópicas diarias, 3 días por semana, es capaz de eliminar por completo las verrugas en el 50% de los pacientes (11% con placebo), siendo más eficaz en mujeres (60-70%) que en varones (40-45%). La eliminación parcial de las verrugas (descenso superior a un 50% del área afectada) se consigue en el 90% de las mujeres (frente a 45% el placebo)<sup>4,5,7</sup>. El porcentaje de recidivas a largo plazo (12 meses) está entre el 13-19%, mientras que en pacientes tratados con podofilotoxina es superior al 35%<sup>4,8</sup>.

### EFFECTOS ADVERSOS

Generalmente son moderados y transitorios, afectando a la zona de aplicación del fármaco. Suelen remitir a las 2-3 semanas de suspender el tratamiento. Consisten esencialmente en reacciones locales de tipo irritativo: En los ensayos realizados hasta el 79% de los

pacientes presentaron algún tipo de reacción, en mujeres: prurito (32%), quemazón (26%), dolor (8%), y en varones: prurito (22%), quemazón (12%), dolor (2%), además en menor proporción en ambos, eritema, excoriación, descamación, edema., induración. Las reacciones sistémicas fueron similares a placebo (cefalea, síntomas gripales, mialgia) <sup>4,6,9,10</sup>.

### CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al medicamento.
- No aplicar en zonas irritadas o en heridas abiertas.
- Verrugas en el prepucio. Hay experiencia clínica muy limitada en el tratamiento de verrugas en la zona prepucial en pacientes no circuncidados. La experiencia corresponde a menos de 100 pacientes en los que no se siguió la higiene diaria del prepucio, hubo 2 casos de fimosis grave y otro de estenosis grave que provocó la circuncisión. Los signos precoces de estenosis son erosión, ulceración, edema, endurecimiento o mayor dificultad para retraer el prepucio. Uso no recomendado.
- Verrugas genitales internas (uretrales, intravaginales, rectales o intraanales): falta experiencia clínica por lo que no se recomienda su uso.
- No utilizar vendajes oclusivos. <sup>4,6,10</sup>.

### PRECAUCIONES

- No aplicar sobre zonas irritadas o heridas abiertas.
- Lavar las manos antes y después de la aplicación.
- En caso de reacción cutánea intolerable, eliminar la crema con agua y jabón, pudiendo reanudarse el tratamiento cuando haya remitido la reacción.
- No se recomienda utilizar la crema hasta que la piel genital o perianal se haya recuperado de cualquier tratamiento quirúrgico o con fármacos.
- Este medicamento puede alterar los preservativos y el diafragma, por lo que no se aconseja la utilización

### ESPECIALIDADES CON IMIQUIMOD

Nombre	Presentación	Precio (pts)
ALDARA®	5% CREMA, 12 SOBRES 12,5 MG	15.209,- (91,41 euros)
PRINCIPIO ACTIVO	DOSIS Recomendada	COSTE/TTO
IMIQUIMOD*	12,5 mg/3 veces semana	60.836; - (365 euros)

### CONCLUSIONES

- 1.- Imiquimod parece ser un fármaco relativamente eficaz y seguro en el tratamiento del condiloma acuminado, con un nuevo enfoque terapéutico basado en la modificación de la respuesta inmune.
- 2.- Es importante el menor porcentaje de recidivas observados con el tratamiento con imiquimod y los porcentajes de eliminación completa de las áreas afectadas que son razonablemente altos frente a otras alternativas no muy eficaces y más agresivas. No ha sido evaluado en el tratamiento de recurrencias.
- 3.- La facilidad de aplicación es un hecho importante frente al uso de podofilotoxina o tricloroacético que requiere aplicación especializada cuando el área genital afectada es relativamente amplia (más de 4 cm<sup>2</sup>).
- 4.- La formulación en sobre monodosis, que impide la posible contaminación del resto del producto no utilizado y la consecuente autoinoculación, es un hecho de importancia frente a un agente tan marcadamente infeccioso como es el papilomavirus humano.
- 5.- La ausencia de estudios comparativos con otras alternativas hace que sea difícil evaluar el nivel de aportación terapéutica de imiquimod. Probablemente podofilotoxina podría quedar como tratamiento de elección en pacientes capaces de aplicárselo ellos mismos correctamente, en el resto y en mujeres, imiquimod puede ser el tratamiento de elección.

### BIBLIOGRAFIA

- 1.- Slade HB. Cytokine induction and modifying the immune response to human papilloma virus with imiquimod. *Eur J Dermatol* 1998; **8(7 suppl)**:13-6.
- 2.- Miller RL, Gerster JF, Owens ML, Slade HB, Tomai MA. Imiquimod applied topically: a novel immune response modifier and new class of drug. *Int J Immunopharmacol* 1999; **21(1)**:1-14.
- 3.- Arany I, Tyring SK, Stanley MA, Tomai MA, Miller RL, Smith MH, McDermott DJ, Slade HB. Enhancement of the innate cellular immune response in patients with genital warts treated with topical imiquimod cream 5%. *Antiviral Res* 1999; **43(1)**:55-63.
- 4.- EMEA. Committee for proprietary medicinal products European Public Assessment report (EPAR). Aldara® (imiquimod) 18 septiembre 1998.
- 5.- Anónimo. Nuevos medicamentos comercializados en España: Imiquimod. *Panorama Actual Med* 1999; **23 (224)**:391-393.
- 6.- BOT, base de datos de Medicamentos 1999. Consejo General de Colegios Oficiales de Medicamentos.
- 7.- Perry CM, Lamb HM. Topical imiquimod: a review of its use in genital warts. *Drugs* 1999; **58 (2)**: 375-90.
- 8.- Edwards L. Imiquimod in clinical practice. *Australas J Dermatol* 1998; **39 (suppl 1)**: S14-6.
- 9.- Gilson RJ, Shupack JL, Friedman-Kein AE, Conant MA, Weber JN, Nayagam AT, Swann RV, Pietig DC, Smith MH, Owens ML. A randomized, controlled, safety study using imiquimod for the topical treatment of anogenital warts in HIV-infected patients. Imiquimod Study Group. *AIDS* 1999; **13 (17)**: 2397-04.
- 10.- Product Monograph. Aldara® (imiquimod) cream, 5%. 5/1997. 3M Pharmaceuticals.

**Comité de Redacción:** Arroyo Pineda, Virginia; González Gero, Yolanda; Heredia Checa, Consuelo; Izquierdo María, Roberto; Lloret Callejo, M<sup>a</sup> Angeles; Martínez Escudero, Juan Antonio; Montero Fernández, M<sup>a</sup> José; Muñiz Gavilán, Angela; Morales Ventura López, Purificación.

**Edita, INSALUD, Dirección Territorial de Castilla la Mancha:** Gerencias de Atención Primaria de Albacete, Alcazar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Puertollano, Talavera y Toledo

**Buzón de Correo:** Montero Fernández, M<sup>a</sup> José: c/Barcelona, 2- 45005 Toledo. Teléfono: 925-25.99.11, Fax: 925-21.54.50. e-mail: mmontero@gapto08.insalud.es

