



ROL DE LOS POLIFENOLES DEL TÉ VERDE EN LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DEL CÁNCER

Componentes del equipo (Grupo 59):

Natalia Fagundez

Mariana Areosa

Nicolás Navarro

Rogelio Blanc

Lucas Rodríguez

Nombre del orientador: Graciela Castellano

Instituciones participantes: Departamento de Medicina preventiva y social, Facultad de Medicina UdelaR

<i>Índice</i>	<i>Nº de Página</i>
Resumen	3
Introducción	4
Objetivos	14
Metodología	14
Resultados	15
Discusión	23
Conclusión	25
Anexos	26
Bibliografía	38

Resumen:

Camellia sinensis, la planta de té, contiene polifenoles como principios activos. Las catequinas son un subgrupo de polifenoles con propiedades antioxidantes potentes. La evidencia científica en la actualidad indica que los polifenoles del té verde pueden inhibir la proliferación celular. A su vez, estudios observacionales y experimentales, muestran que el té verde puede tener efectos tanto en la prevención, como en la progresión de muchas enfermedades crónicas no transmisibles, entre ellas diversos tipos de cáncer.

En Uruguay anualmente se registran casi 15.000 casos nuevos de cáncer. En lo referente a la mortalidad por cáncer, se han registrado en nuestro país en el período 2006-2010: 39.293 muertes, lo cual representan un promedio de 7.859 muertes por año.

Objetivos: El objetivo de esta revisión sistemática, es evaluar la evidencia existente acerca de los efectos beneficiosos que produce el consumo de té verde, y cómo esto influye en la prevención, tratamiento, progresión y sobrevida de los pacientes con cáncer.

Metodología: Se realizó una revisión sistemática sin meta-análisis. Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica exhaustiva en las principales bases de datos: PubMed, Lilacs, biblioteca de Linus Pauling Institute, Biblioteca Cochrane, grupo Cochrane de cáncer colorrectal, Scielo y Clinicaltrials.gov.

-Palabras claves: “té verde”, “prevención” y “cáncer”.

Resultados: La evidencia aquí revisada muestra que el té verde y su extracto tienen un potencial efecto inhibitorio de las vías de señalización tumoral y la angiogénesis, entre otros mecanismos antitumorales, pudiendo contribuir a la prevención de la enfermedad.

A su vez esta revisión concluye que la ingesta diaria, tanto de té verde como de extracto del mismo, es bien tolerada pues no presenta efectos adversos potencialmente graves.

Conclusión: Luego de haber revisado múltiples estudios, se concluye que el consumo de té verde a altas dosis, y/o el suplemento con cápsulas de Polyfenon E, podría prevenir la aparición de cáncer colorrectal, próstata, cáncer de cérvix, y disminuir la progresión de los mismos. A su vez podría ser un recurso terapéutico a futuro frente a otras neoplasias como LLC o lesiones

pre malignas orales, actuando sobre mecanismos de señalización específicos que regulan la carcinogénesis.

Es necesario disponer de mayor evidencia respecto a que su consumo disminuya la incidencia del cáncer y mejore la sobrevida de los pacientes.

Introducción:

El cáncer es una de las primeras causas de muerte a nivel mundial; en 2012 se le atribuyeron 8,2 millones de muertes [1]. Los cánceres que causan mayor número de muertes al año son: pulmón, hígado, estómago, colon y mama [1]. Aproximadamente un 30% de las muertes por cáncer se deben a cinco factores de riesgo comportamentales y alimentarios (índice de masa corporal elevado, consumo insuficiente de frutas y verduras, falta de actividad física y consumo de tabaco y alcohol), por lo tanto, pueden prevenirse [1]. La quinta parte de todos los cánceres registrados a nivel mundial se deben a una infección crónica; por ejemplo: el virus del papiloma humano (HPV) en el cáncer del cuello uterino, y el virus de la hepatitis B (VHB) que causa cáncer hepático. Estos virus son responsables del 20% de las muertes por cáncer en los países de ingresos bajos y medianos, y del 7% en los

-El cáncer es una de las primeras causas de muerte a nivel mundial; en 2012 se le atribuyeron 8,2 millones de muertes. -Aproximadamente un 30% de las muertes por cáncer se deben a cinco factores de riesgo comportamentales y alimentarios (índice de masa corporal elevado, consumo insuficiente de frutas y verduras, falta de actividad física y consumo de tabaco y alcohol) y, por lo tanto, pueden prevenirse.[1]

En Uruguay anualmente se registran casi 15.000 casos nuevos. En lo referente a la mortalidad, se han registrado en nuestro país en el período 2006-2010: 39.293 muertes por cáncer, lo cual representa un promedio de 7.859 muertes cada año.

países de ingresos altos [1]. El tabaquismo es el factor de riesgo que por sí solo provoca un mayor número de casos y a nivel mundial causa

aproximadamente un 22% de las muertes por cáncer y un 71% de las muertes por cáncer de pulmón [1]. Se prevé que los casos anuales de cáncer aumentarán de 14 millones en 2012 a 22 millones en las próximas dos décadas [1].

El problema del cáncer es de notoria relevancia en el espectro epidemiológico del Uruguay, anualmente se registran casi 15.000 casos nuevos. En lo referente a la mortalidad, se han registrado en nuestro país en el período 2006-2010: 39.293 muertes por cáncer, lo cual representa un promedio de 7.859 muertes cada año. Aproximadamente un tercio de estas muertes se deben a cánceres vinculados al consumo de

tabaco (tráquea y pulmón, laringe, cavidad oral y faringe, esófago, vejiga, riñón, páncreas, cuello de útero, entre otros) [2]. Los neoplasmas con más incidencias en hombres fueron próstata, pulmón, colorrectal y vejiga; en las mujeres el cáncer más frecuente es el de mama, seguido por colorrectal, pulmón y cuello uterino [2].

Existen ciertos factores de riesgo que aumentan la posibilidad de que una persona desarrolle cáncer. En tanto hay también ciertos factores que están relacionados con un riesgo menor de cáncer, llamados factores protectores. Los factores de riesgo más relevantes para el desarrollo del cáncer son los siguientes: tabaco, alcohol, dieta, obesidad, edad, carga genética, infecciones, inflamación crónica, inmunosupresión y radiación. Estos factores se pueden clasificar en modificables y no modificables [3]. En cuanto a los componentes de la dieta se han estudiado muchos alimentos y componentes dietéticos con el fin de encontrar posibles asociaciones con el aumento o disminución del riesgo de cáncer [3].

Los factores de riesgo más comunes del cáncer son los siguientes: alcohol, dieta, edad, factores genéticos, infecciones, hormonas, inflamación crónica, inmunosupresión, obesidad, radiación, tabaco.[3]

Prevención para el desarrollo y para la progresión de los distintos tipos de cáncer:

Como ya se ha mencionado, el cáncer es una de las principales causas de mortalidad a lo largo del mundo y representa un problema importante de salud pública. Las grandes autoridades sanitarias que son referencia en el mundo, como la OMS, o la EAC (Europe Against Cancer) han concluido que la prevención primaria es la estrategia de elección para abordar esta temática. La etapa posterior a esta estrategia es reforzar la prevención secundaria para los individuos que ya poseen dicha patología [4].

La prevención primaria permite intentar minimizar el riesgo de desarrollar una patología neoplásica, abocándose a los factores modificables en la salud. Dentro de los principales factores de riesgo para el desarrollo de cáncer en general, la lista se encabeza por el hábito tabáquico, los malos hábitos alimenticios y la falta de actividad física. También se incluye la exposición a carcinógenos del ambiente laboral. El consumo de tabaco es causante del 87% del cáncer de pulmón en Europa y también representa un fuerte factor de riesgo (entre el 25% al 30%) para el resto de las neoplasias malignas [4]. Su consumo se ve principalmente en hombres trabajadores y a partir del principio del siglo XXI su consumo en la población femenina se ha incrementado considerablemente. Se ha visto que la principal estrategia de prevención primaria

para actuar sobre este factor es desarrollando políticas públicas, en lugar de actuar sobre cada individuo. Ejemplos de esto son: prohibición del consumo de tabaco en ámbitos públicos, imprimiendo carteles con información pertinente al riesgo en los paquetes de cigarrillos y tabaco, y generando educación y toma de conciencia en diferentes ámbitos del colectivo social [4]. El consumo de alcohol se ha visto asociado a la génesis de cáncer oral, faríngeo, laríngeo, de esófago, colorrectal y de hígado. Es el principal factor de carcinogénesis de cirrosis hepática. Todos son dosis dependiente, importando la cantidad de años de exposición a la sustancia. Combinar el consumo crónico de alcohol con el hábito tabáquico multiplica el riesgo de carcinogénesis. La estrategia sugerida se basa en disminuir el consumo diario de alcohol por debajo de 15 gramos de etanol al día, para reducir la incidencia [4].

Abordar los aspectos nutricionales de la población es esencial para evitar el riesgo asociado a la dieta con el desarrollo de cáncer. La ingesta elevada de carnes rojas, con sal, y con conservantes, se asocia al riesgo de carcinogénesis en el tracto digestivo. El consumo de cereales, fibras, frutas y verduras, en cantidades óptimas, es un estímulo positivo y preventivo. Por otro lado, la disalimentación se relaciona con la obesidad, donde la diabetes mellitus tipo II evoca un problema de gravedad [4].

Existe evidencia de que realizar ejercicio físico regularmente reduce el riesgo de cáncer de próstata, colorrectal, endometrio y de mama [4]. Asimismo, las infecciones representan el 10% de las causas de cáncer en Europa. La asociación entre infección por virus, bacterias y parásitos está correlacionado con la aparición de diferentes tipos de cánceres [4]. HIV, VEB, VHB, Helicobacter Pylori, entre otros agentes, están involucrados en la patogenia de determinados tumores sólidos y neoplasias hematopoyéticas. Todo esto deriva en el desarrollo de fármacos que frenan la progresión patogénica de estos agentes, así como el uso de vacunas como principal estrategia preventiva frente a ciertas noxas [4]. Se puede concluir que las estrategias de prevención primaria están apuntadas a evitar el desarrollo de cáncer controlando la exposición a eventos que lo favorezcan. Sin embargo, en humanos con cáncer el concepto de prevención secundaria entra en juego y toma un rol relevante. La estrategia aceptada por la OMS se rige en el uso de técnicas de screening. Dichas técnicas son protocolizadas por las autoridades sanitarias de los diferentes países y son aplicadas metodológicamente en los diversos centros de salud, proporcionando una herramienta sugestiva de determinadas neoplasias que se encuentren en estadios pre-clínicos. Esto permite establecer pronósticos más precisos y tomar decisiones pertinentes, con anticipación, respecto al desarrollo de una determinada patología, en este caso, neoplásica. Una vez que se hace un test de screening para “x” enfermedad, en caso de dar un

resultado positivo se deberá corroborar el diagnóstico con un test confirmatorio altamente específico [4].

Cáncer y Dieta: los flavonoides son compuestos naturales bioactivos que representan un componente de frutas y verduras. Una mayor ingesta de arándanos, manzanas, peras, ciruelas, fresas, y las uvas se asoció inversamente con el aumento de peso. Un aumento en el consumo de pimientos y apio fue también asociado con un menor aumento de peso. Se ha demostrado que varias subclases de flavonoides disminuyen la ingesta de energía, aumentan la captación de glucosa en el músculo in vivo y la disminución de la captación de glucosa por el tejido adiposo in vitro [10]. En otros estudios, centrados en el té verde, una fuente rica de subclase flavan-3-ol se evidenció que puede disminuir la absorción de grasa, aumentar el gasto energético, e inhibir

-El aumento del IMC está fuertemente asociada con la aparición de adenocarcinoma de esófago, colon, tiroides y cánceres renales.[11]
-En las mujeres el incremento IMC se asoció fuertemente con el cáncer de endometrio.[11]
-La disminución de peso en 5kg entre los 40 y 50 años disminuye considerablemente la probabilidad de generar una neoplasia [11].

la adipogénesis [10]. Se encontró que el aumento en el consumo de flavonoides se asoció con un menor aumento de peso entre los hombres y las mujeres entre 27-65 años de edad. La pérdida de incluso pequeñas cantidades de peso puede mejorar la salud: perder 11 a 22 libras (5.0-10 kg) se asocia con una disminución de la presión arterial; y la reducción de índice de masa corporal 1-3 kg / m² se asocia con un 2-13% menor riesgo de eventos cardiovasculares [10]. Por otra parte en un meta-análisis de 221 estudios se encontró que el exceso de peso corporal aumenta el riesgo de varios cánceres en adultos [10]. “Se analizaron 221 conjuntos de datos (141 artículos), incluyendo 282.137 casos incidentes. En los hombres, un aumento 5 kg/m² en el

IMC se asoció fuertemente con adenocarcinoma esofágico (RR 1,52; p <0,0001) y neoplasmas de tiroides (1,33;p = 0,02) y renales (1,24; p <0,0001). En las mujeres, se registró una fuerte asociación entre un aumento de 5 kg / m² en el IMC y cáncer de endometrio (1,59;p <0,0001), vesícula biliar (1,59;p = 0,04), adenocarcinoma esofágico (1,51;p < 0,0001) y renales (1,34; p <0,0001)”[11].

Nutracéuticos: Nutracéuticos (NT) es un concepto creado en 1990 por el endocrinólogo y farmacólogo clínico norteamericano Stephen De Felice, quien fue presidente de la Fundación para la Innovación en Medicina. El término nutracéutico refiere a un conjunto de sustancias que aportan beneficios científicamente comprobados para la salud, ya sean nutrientes y/o ciertos componentes de los alimentos de origen vegetal, aunque también se identificaron a algunos de origen animal. Son compuestos cuyo consumo se ha relacionado con la prevención y/o el tratamiento de ciertas enfermedades, y como complemento de fármacos, ya que la evidencia

Un aumento de tres tazas (125 ml / copa) en el consumo de té verde al día se asoció con una disminución de riesgo del 27% de cardiopatía coronaria, un 16% menor riesgo de accidente cerebrovascular isquémico, un riesgo 21% menor de hemorragia intracerebral, un riesgo 26% menor de muertes cardiacas, y un 24% menor riesgo de muertes totales [6].

-El consumo de té se asoció inversamente con la incidencia de diabetes. Se encontró que el consumo de cuatro tazas al día está asociado con un riesgo 16% menor de diabetes [6].

-El consumo regular extractos de té verde reduce el peso corporal y el índice de masa corporal, en los participantes con sobrepeso / obesos con síndrome metabólico [6].

-Se ha logrado una reducción en las concentraciones de colesterol total y LDL con el consumo de catequinas del té verde

científica sobre los beneficios en la salud humana es sólida y reconocida por la comunidad científica internacional, así como también por agencias reguladoras gubernamentales, FDA, la Agencia Alimentaria de la Unión Europea, Ministerio de Salud y Bienestar Social de Japón, etc. [5]. Dentro de los nutracéuticos encontramos: -micronutrientes: vitaminas y minerales esenciales.

-Fitoquímicos: químicos de origen vegetal, los cuales tienen la capacidad de prolongar la vida media, prevenir o tratar enfermedades relacionadas con el envejecimiento tales como: cáncer, enfermedades metabólicas, cardiovasculares y neurodegenerativas.

Los polifenoles pertenecen a la familia de NT fitoquímicos, los cuales poseen más de un grupo fenol por molécula. Son generalmente subdivididos en: taninos hidrolizables (que son ésteres de ácido gálico de glucosa y otros azúcares) y fenilpropanoides como la lignina, flavonoides y taninos condensados, estilbenos. Entre los fitoquímicos de origen vegetal se encuentra el té verde. Existe evidencia de efectos en la prevención primaria y efectos terapéuticos en la aparición y el crecimiento de tumores [7.0]. A su vez, el té verde elaborado a partir de hojas de *Camelia Sinensis*, puede tener un efecto protector para varias enfermedades crónicas, incluyendo las

enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas y la osteoporosis [7.0]. Las hojas frescas del te son ricas en compuestos polifenólicos conocidos como flavonoides. Los flavonoides se dividen en seis subclases: flavan-3-oles, antocianidinas, flavanonas, flavonoles, flavonas e isoflavonas [6.0]. Las hojas de té contienen una enzima polifenol oxidasa (PPO), cuando las hojas de té se rompen o se enrollan, el compartimento celular se rompe y PPO entra en contacto con las catequinas. Esto hace que las catequinas formen dímeros y polímeros conocidos como teaflavinas y terubiginas, respectivamente [6.0]. El té verde contiene más de 2.000 componentes, incluidos los polifenoles (flavonoides), pigmentos (carotenoides y clorofila), alcaloides (cafeína, teofilina, teobromina), lignanos, carbohidratos, lípidos, proteínas, aminoácidos (incluyendo L-teanina), vitaminas (vitamina C, vitamina E, riboflavina), y varios minerales y oligoelementos [6.0]. Los polifenoles, también conocidos como flavan-3-oles son: epigallocatequina (EGC), epigallocatequina-3-galato (EGCG), epicatequina (EC), y epicatequina-3-galato. EGCG es el más abundante y posiblemente el más bioactivo de los polifenoles del té verde [7.0].

Té verde y la prevención de enfermedades

Enfermedad cardiovascular: Estudios epidemiológicos han examinado la relación entre el consumo de té verde y las manifestaciones de enfermedad cardiovascular, incluyendo la enfermedad coronaria y accidentes cerebrovasculares [6]. Un reciente meta-análisis de estudios prospectivos observacionales (cohortes o estudios de casos y controles) Zhang et al, examinaron la asociación entre el consumo de té y la morbi-mortalidad cardiovascular. Los resultados mostraron que un aumento de tres tazas (125 ml/copa) en el consumo de té al día se asoció con una disminución de riesgo del 27% de enfermedad coronaria (7 estudios), un 16% menor riesgo de accidente cerebrovascular isquémico (4 estudios), un riesgo 21% menor de hemorragia intracerebral, un riesgo 26% menor de muertes cardíacas (12 estudios), y un 24% menor de riesgo de muertes totales (7 estudios)[6]. Los análisis de subgrupos indicaron que el consumo de té verde se relacionó específicamente con un menor riesgo de accidente cerebrovascular, la mortalidad cardíaca, y la mortalidad por todas las causas [6].

LDL y colesterol:

Los análisis conjuntos de intervenciones en su mayoría a corto plazo (<3 meses) han sugerido una reducción en las concentraciones de colesterol total y LDL con el consumo de catequinas del té verde [6].

Disfunción endotelial: la disfunción endotelial genera anomalías de la coagulación y vasoconstricción generalizada, lo que se considera que es un primer paso en el desarrollo de la

aterosclerosis. Ambos té, negro y verde, son capaces de aumentar la actividad de eNOS y la producción de ON en las células endoteliales cultivadas ya que la catequina EGCG y polifenoles del té, promueven la actividad antioxidante y la vasodilatación dependiente del endotelio [6].

Hipertensión: el análisis combinado de 13 estudios clínicos en 1.367 sujetos, encontraron una reducción de 2,0 mmHg en la presión arterial sistólica y una reducción de 1,9 mmHg en la presión arterial diastólica con polifenoles del té verde (208 mg/día a 1.207 mg / día) durante una mediana de 12 semanas. Las concentraciones farmacológicas de varias catequinas han demostrado inhibir in vitro la actividad de la enzima convertidora de angiotensina [6]. Además el tratamiento crónico con epicatequina impidió la hipertensión inducida por sal, a través de la inhibición de la endotelina-1 y la expresión de la NADPH oxidasa (NOX) [6].

Diabetes: el consumo de té se asoció inversamente con la incidencia de diabetes. Se encontró que el consumo de cuatro tazas al día está asociado con un riesgo 16% menor de diabetes. En un meta-análisis de 15 estudios prospectivos de cohortes, incluyendo el estudio EPIC-InterAct, un incremento adicional de dos tazas por día en el consumo de té fue asociado con una reducción del riesgo del 4,6% [6].

Sobrepeso y obesidad: un reciente meta-análisis de cinco ensayos pequeños, controlados aleatorizados (<100 participantes por estudio) encontró que el consumo regular de extractos de té verde reduce el peso y el índice de masa corporal, en los participantes con sobrepeso/obesos con síndrome metabólico [6].

Cáncer: los componentes del té verde han demostrado ser eficaces en la prevención de cáncer en una variedad de modelos animales, como el cáncer de pulmón, boca, esófago, estómago, colon y próstata. Sin embargo, los resultados de los estudios epidemiológicos en humanos son en su mayoría no concluyentes [6].

En Noviembre, 2006 La U.S Food and Drug Administration (FDA) aprobó el extracto especial de Té verde como droga de prescripción para el tratamiento tópico (externo) de verrugas genitales causadas por el papilloma virus (HPV) Veregen ®.

El cáncer de mama: el meta-análisis más reciente de estudios de cohorte prospectivo no encontró ninguna asociación entre el consumo de té verde o negro y el cáncer de mama [6].

Boca, garganta y esófago. En el estudio a gran escala, prospectivo NIH-AARP Dieta y Salud (1995-2006) en

481.563 adultos en Estados Unidos, 1.305 casos de cáncer: oral (392), faringe (178), laringe

(307), y esofágica (428); un bajo consumo de té (≥ 1 taza / día frente a no-consumo) se correlacionó con un riesgo 63% menor de cáncer de faringe. En el caso de cáncer de esófago, el consumo de bebidas de alta temperatura (incluido el té muy caliente) podría incluso dañar el epitelio y aumentar el riesgo de cáncer. La alta temperatura puede actuar como un factor de confusión que complica la interacción entre el consumo de té y el cáncer de esófago [6]. Un estudio prospectivo de cohorte sobre el cáncer gástrico informó que no hubo asociación entre el consumo de té y el riesgo de cáncer gástrico [6]. En los cánceres ginecológicos, las meta-análisis de estudios de casos y controles han encontrado una reducción significativa del 34% de riesgo de cáncer de ovario [6]. Otros estudios han examinado la asociación entre el consumo de té y el riesgo de cáncer de pulmón, próstata, hígado, colorrectal o cáncer en los seres humanos, proporcionando resultados mixtos [6]. Epidemiológicamente, el consumo de té

-La epigallocatequina galato es la catequina más importante e interviene en múltiples vías de señalización celulares, activando la vía de las caspasas, regulando la expresión de Bcl-2 e inhibiendo la Telomerasa-1. Mediante estos mecanismos se consigue inhibir el ciclo celular, activar la apoptosis, inhibir la transcripción del VPH y activar la inmunidad celular [15].

-Al combinar todas estas actividades se eliminan tanto las células clínicamente afectadas así como también aquellas con infección subclínica [15].

-Las sincatequinas en crema al 15% han sido aprobadas en los Estados Unidos para el tratamiento de las verrugas anogenitales externas [15].

verde >10 tazas al día reduce el riesgo de cáncer colorrectal en japoneses. Debido a que los adenomas colorrectales son los cánceres colorrectales más esporádicos, se realizó un ensayo aleatorio para determinar el efecto preventivo de suplementos extractos de té verde (ETV) en adenomas colorrectales metacrónicos al elevar el consumo de té verde en la población objetivo a un promedio de 6 tazas (1,5 g ETV) al día a ≥ 10 tazas equivalente (2,5 g ETV) mediante cápsulas suplementarias [8]. Sin embargo, en ensayos clínicos controlados con placebo, no se ha demostrado hasta el momento la eficacia de nutraceuticos para la prevención (secundaria) de pólipos colorrectales [9].

Polyfenon E en el tratamiento de verrugas genitales: Es un extracto de té verde derivado de una especie de té verde, Camellia Sinensis que contiene más de 85% de los polifenoles del té, incluyendo una familia de los flavonoides, en particular los relacionados catequinas. Otros compuestos de la sustancia farmacológica Polyfenon E asociados al té verde son: la cafeína, teobromina y ácido gálico. La indicación propuesta es para el tratamiento tópico de las verrugas

genitales externas y perianales (condiloma acuminado) en adultos masculinos y femeninos, destinado a ser aplicado tres veces al día. Una evaluación que compara la farmacocinética de la administración tópica repetida de Polyfenon E 15% (3 semanas), con una sola ingesta oral de té verde sugieren que la absorción sistémica de las catequinas suele ser mínima con la aplicación tópica [25].

Propiedades físico-químicas de la sustancia medicamentosa: el fármaco Polyfenon es un extracto de té verde que contiene compuestos de catequina total de 85 a 95% en peso y otros compuestos de té asociada incluyendo la cafeína, teobromina, y ácido gálico. El principal componente de sustancia de fármaco Polyfenon E es (-) galato de epigalocatequina (EGCG), La indicación propuesta para Polyfenon E Ungüento al 15% es para el tratamiento tópico de las verrugas genitales externas y perianales (condilomas acuminados) en adultos masculinos y femeninos [25].

Mecanismo de acción:

En las verrugas genitales externas causadas por la infección del Virus del Papiloma Humano de las cepas 6 y 11, los tratamientos actuales incluyen la crioterapia con nitrógeno líquido, ácido tricloroacético, vaporización con láser, electrocauterio, podofilotoxina e imiquimod crem al 5%. “Aunque el modo preciso de acción de Polyfenon E Ungüento 15% en el aclaramiento de las verrugas genitales no se conoce, se sugiere que Polyfenon E Ungüento 15% ejerce su actividad a través de la activación de mecanismos inmunes, inhibición del crecimiento celular y la acción antiviral”. “Los mecanismos subyacentes propuestos son la promoción de la liberación de citoquinas de diferentes tipos de células, la interferencia con los reguladores del ciclo celular, la inhibición de las vías de señalización celular y la actividad antioxidante”. “La clase farmacológica propuesta es inmuno-moduladora [25].

Dosis y Vía de Administración:

Aplicación tópica tres veces por día para todas las verrugas genitales y perianales externas [25].

Polyfenon E en el tratamiento de pacientes con alto riesgo de cáncer:

Los componentes del té verde incluyendo polifenoles han sido convincentemente demostrado que confieren propiedades preventivas de cáncer en sistemas de modelos animales. Además, los estudios epidemiológicos han demostrado una asociación de consumo de té verde y la reducción del riesgo de cáncer colorrectal. Polyfenon E, una preparación de polifenoles de té verde definido actualmente está siendo evaluado en los estudios de quimio prevención de cánceres humanos.

Estudios en fase II tratan de investigar acerca del Polyfenon E, que serviría para el tratamiento de pacientes con alto riesgo de cáncer colorrectal, ya que el mismo contiene ingredientes que pueden prevenirlo. En un ensayo clínico aleatorizado en fase II, Polyfenon E vs. Placebo realizado en pacientes con alto riesgo de neoplasia de colon recurrente, se trata de demostrar qué implicancias tiene este compuesto para el tratamiento de lesiones tumorales. Los pacientes reciben cada 28 días, 2 cápsulas de Polyfenon E, las cuales se ingerían dos veces al día por vía oral (cada cápsula de Polyfenon E conteniendo aproximadamente 200 mg de galato de epigallocatequina) versus placebo, durante 6 meses. Los objetivos primarios de este estudio son: determinar si el tratamiento con Polyfenon E se asocia con una disminución significativa en el número de focos de criptas aberrantes rectales (ACF), identificados durante las pre-intervención y después de la intervención por exámenes histológicos. Después de la terminación del tratamiento del estudio, los pacientes son seguidos durante 5 años [13]. Otro estudio en Fase II trata de probar la administración diaria de Polyfenon E en pacientes con leucemia linfocítica crónica asintomática (estadio Rai 0-II), basándose en los resultados de estudios de casos y controles que demostraron que el consumo de té verde se asoció con un riesgo reducido de leucemia y linfoma no Hodgkin [14], en una cohorte de 42.000 individuos seguidos de forma prospectiva durante 9 años en Japón, concluyó que el consumo de té verde se asoció inversamente con el riesgo de neoplasias linfocíticas, incluso después de ajustar por otras características personales [14]. Se realizó el seguimiento de los resultados de pruebas de fase I mediante la evaluación de la eficacia clínica de Polyfenon E para los pacientes con leucemia linfocítica crónica en etapa temprana, para ello se seleccionaron pacientes no tratados previamente asintomáticos, Etapa Rai 0-II con un recuento absoluto de linfocitos (ALC) $\geq 10 \times 10^9/L$ para el estudio de fase II. Se utilizó una dosis estandarizada de epigallocatequina-3-galato (2000 mg por dosis) administrada dos veces por día durante un máximo de 6 meses. Un 69% (29 pacientes) tenían enfermedad fase I-II Rai; recibieron una media de 6 ciclos de tratamiento. Se observó que 13 pacientes (31%) experimentaron una reducción sostenida de $\geq 20\%$ en ALC y 20 de 29 (69%) pacientes con adenopatías palpables experimentaron al menos una reducción del 50% en la suma de todas las zonas nodales [15]. Los efectos secundarios más comunes fueron un aumento de transaminasas, dolor abdominal y fatiga [15]. Los niveles de EGCG en plasma después de 1 mes de terapia, se correlaciona con la reducción de la linfadenopatía. En general, 29 (69%) pacientes cumplían los criterios para una respuesta biológica, ya sea con una reducción de $\geq 20\%$ de ALC y / o una reducción $\geq 30\%$ en la suma de los productos de todos los nódulos, en algún momento durante los 6 meses de tratamiento activo [15]. En conclusión la preparación diaria de Polyfenon E fue bien tolerado por los pacientes con LLC en este estudio de fase II. Se observaron descensos duraderos en ALC y/o linfadenopatía en la mayoría de los pacientes [15].

Objetivos:

- ¿Existe evidencia sobre la relación entre el consumo de té verde y la prevención del cáncer?
- ¿Podría servir como estrategia terapéutica y retrasar la progresión de la enfermedad?
- ¿Qué efecto produce en la sobrevida de los pacientes?

Metodología:

Se realizó una revisión sistemática, utilizando el software Review Manager versión 5.3. No se llevó a cabo un meta-análisis dada la variabilidad de los estudios seleccionados en cuanto a tipo de tumor y algunos aspectos metodológicos, como tipo de intervención.

La pregunta que motivo esta revisión sistemática fue:

¿El consumo de té verde o extractos del mismo tiene un efecto beneficioso en la prevención y/o en el tratamiento del cáncer en adultos?

La pregunta PICO:

Población: adultos

Intervención: té verde como infusión, extracto o comprimidos.

Control: placebo

Resultados: efecto sobre la prevención, progresión y sobrevida en distintos tipos de cáncer.

Criterios para la selección de los estudios:

Se seleccionaron ensayos clínicos aleatorizados publicados en los últimos 15 años (01-01-2001 a 15-08-2016), sobre el uso de té verde en la prevención, progresión y sobrevida en distintos tipos de cáncer.

Se contactó con los autores de algunos trabajos científicos, ya que muchos de ellos no estaban disponibles en su totalidad.

Luego de la búsqueda, se procedió a la elaboración de flujogramas, filtrando los estudios científicos por título, resumen y luego su contenido (para cada base de datos nombrada anteriormente se elaboró un flujograma)

Se valoró la calidad de los estudios incluidos en dos subgrupos dentro del equipo de revisores de manera independiente, para luego llegar a un consenso entre ambos y con ello disminuir errores en la selección de los mismos.

Utilizando el programa Review Manager 5.3, de la Colaboración Cochrane, se ingresaron los datos de los estudios seleccionados para luego evaluar el riesgo de sesgo y confeccionar las tablas correspondientes.

Tipos de estudios:

Ensayos Clínicos Aleatorizados.

Tipo de participantes:

Humanos, mayores de 18 años, sin distinción de sexo, etnias, religión, clase social.

Tipos de intervención:

Ingesta dietética de polifenoles del té verde bajo diferentes presentaciones (té, extractos, comprimidos, ungüentos)

Tipos de medida de resultado esperadas:

- prevenir el cáncer.
- mejorar la sobrevida.
- disminuir progresión de la enfermedad.

Estrategia de búsqueda

Se realizó una Búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos (PubMed, Lilacs, biblioteca de Linus Pauling Institute, biblioteca Cochrane, grupo Cochrane de cáncer colorectal, Scielo; Clinicaltrials.gov).

Palabras claves: té verde, prevención y cáncer.

Resultados:

Descripción de los estudios:

En la búsqueda bibliográfica en la base de datos Pubmed se encontraron 87 ensayos clínicos aleatorizados, de los cuales se descartaron 57 artículos por título, y 16 se descartaron por su resumen, ya que algunos eran estudios de cohorte y otros utilizaban otros componentes además de té verde. Por último de los 14 restantes se seleccionaron 9 luego de analizar el texto completo (Tabla 1).

Se obtuvieron un total de 9 estudios que se incluyeron en la revisión.

En la búsqueda de ClinicalTrials.gov se encontraron 5 ensayos clínicos aleatorizados que estaban en proceso de desarrollo.

En otras bases de datos tanto LILACS, SCIELO, Linus Pauling Institute, no se encontraron ensayos clínicos. (Figura 4)

Riesgo de sesgo de los estudios incluidos (Figura 1 y 2):

A pesar de que todos los ensayos fueron aleatorizados, no se especifica por qué método se generó la secuencia de aleatorización, (si fue mediante tablas, o software) en 7 de los 9 estudios. Todos los estudios seleccionados presentan un alto riesgo de sesgo en el ocultamiento de la secuencia de aleatorización.

Un 66% de los estudios son doble ciego (participantes e investigador).

El cegamiento de la evaluación de los resultados mostró que 3 estudios tienen alto riesgo de sesgo de detección, es decir, el investigador que evalúa los resultados conoce a qué grupo pertenecen los mismos, mientras que 3 tuvieron bajo riesgo para el mismo. De los restantes no contamos con información (Figura 1 y 2).

Solo 1 estudio muestra resultados incompletos, por lo que concluimos que la mayoría presentan bajo riesgo de sesgo de deserción (attrition bias); 1 estudio tiene reporte selectivo de los resultados.

Efectos de la intervención:

Cáncer de mama:

“The safety of Green tea extract supplementation in postmenopausal woman at risk for breast cancer: Result of the Minnesota Green Tea Trial”. Mayo 2015.

Este fue un ensayo clínico aleatorizado, randomizado, doble ciego, controlado con placebo, fase IB, donde se evaluaron los efectos adversos gastrointestinales y hepáticos del consumo de extractos de té verde (en cápsulas), conteniendo 843mg de epigallocatequina galato (EGCG).

En total participaron 1075 mujeres (en su gran mayoría caucásicas), de las cuales completaron el estudio 937.

La intervención consistió en administrar una capsula de EGCG con 843mg por día, durante un período de 12 meses. Mientras que al grupo placebo se le administró una cápsula “vacía”, por el mismo tiempo.

Se evidenció un aumento de las transaminasas hepáticas, náuseas (p menor 0,001), en dosis de 843 mg de EGCG, en comparación con el grupo control.

Un 7,6 % presentó estos efectos adversos, los cuales son moderados, por lo cual se concluye que el consumo de Polyfenon E es seguro para las mujeres caucásicas. [16]

Effects of a Green tea extract, Polyfenon E, on systemic biomarkers of growth factor signalling in women with hormone receptor-negative breast cancer”. Junio 2015.

Este estudio fue realizado en 40 mujeres con cáncer de mama en etapas I-III post terapia adyuvante, de las cuales se toman muestras de sangre y de orina a los 2, 4 y 6 meses .Se evaluaron biomarcadores tales como: factor de crecimiento hepatocito, factor de crecimiento endotelial, colesterol, triglicéridos, marcadores de daño oxidativo, y biomarcadores inflamatorios. [17]

Se randomizaron las 40 mujeres y se crearon 4 grupos. A todos, menos al grupo placebo, se les administro extractos de té verde con Polyfenon E. 16 mujeres recibieron 400mg, 11 mujeres recibieron 600mg, 3 mujeres recibieron 800mg y el grupo control fue conformado por 10 mujeres. Todos los grupos tomaron 2 capsulas por día, por un periodo de tiempo de 6 meses.

Se obtuvieron muestras de sangre y orina antes de comenzar el estudio, y luego a los 2,4 y 6

meses. [17]

Se observó que a los 2 meses el factor de crecimiento hepatocito disminuyó un 12,7 % comparado con 6,3% en el grupo placebo ($p = 0,04$). Para los meses 4 y 6 no se comprobó una diferencia significativa en comparación con los valores alcanzados a los 2 meses, tanto para el grupo control como para el placebo. [17]

El factor de crecimiento endotelial también disminuyó su valor a los 2 meses en un 11,5 % ($p = 0,02$) y 13,9% a los 4 meses ($p = 0,05$), en comparación con el grupo placebo. A los 6 meses no se observaron diferencias. [17]

Los resultados de este estudio no arrojaron diferencias en los biomarcadores de daño oxidativo, ni en marcadores inflamatorios, colesterol y triglicéridos. [17]

Los resultados sugieren un potencial mecanismo de acción del Polyfenon E en la señalización del factor de crecimiento hepatocito, angiogénesis y metabolismo lipídico. [17]

Cáncer próstata:

Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Trial of Polyphenon E in Prostate Cancer Patients before Prostatectomy: Evaluation of Potential Chemopreventive Activities

Un estudio doble ciego randomizado placebo controlado tuvo como objetivo determinar la biodisponibilidad de los polifenoles del té verde (Polyfenon E en comprimidos), en el tejido prostático y medir sus efectos sobre biomarcadores sistémicos, carcinogénesis y efectos adversos en 48 hombres previos a la prostatectomía. En cuanto a los resultados Polyfenon E fue bien tolerado con efectos adversos mínimos y no hubo pérdidas en el estudio por efectos adversos secundarios [18].

Se registraron 18 eventos adversos en el grupo de Polyfenon E, en comparación con el grupo placebo donde se registraron 38. Las náuseas fue el evento más común, con una tasa de incidencia similar en cada grupo (16% vs 16%). Otros eventos adversos demostrados fueron la diarrea (8% para el Polyfenon E vs 20% para placebo) y cefalea (4% Polyfenon E vs 8% para placebo). En uno de los sujetos del grupo de Polyfenon E se encontró una elevación leve de la ALT (alanina aminotransferasa), mientras en el grupo placebo no se observó dicha elevación.

Después de la intervención se concluyó que la EGCG es el principal componente del Polyfenon E, y este alcanzó niveles promedio en plasma de 146,6 pmol/ml [18].

Los valores de PSA disminuyeron en el grupo tratado con Polyfenon E en comparación con el grupo placebo, pero estos valores no fueron estadísticamente significativos ($p = 0,26$) [18].

En relación al marcador del daño oxidativo del ADN, mostró una mayor disminución para el grupo Polyfenon E, no alcanzando una significación estadística ($p = 0,17$) [18].

El factor 1 de crecimiento similar a la insulina (IGF-1), que se ha correlacionado con un aumento del riesgo de padecer cáncer de próstata. Éste marcador mostró una mayor disminución

entre el grupo de Polyfenon E, pero esto no alcanzó significación ($p = 0,53$) [18]. En los tejidos estudiados mediante inmunohistoquímica, post prostatectomía, no se evidenciaron diferencias significativas en los niveles de los biomarcadores de proliferación celular ki-67 ($p = 0,68$).

La determinación de los porcentajes de apoptosis (caspasa 3), no demostró diferencias entre los dos grupos ($p = 0,29$) [18]. La angiogénesis, se midió por la determinación de la densidad de microvasos y esta fue similar entre el grupo Polyfenon E y el grupo placebo ($p = 0,89$). Una mayor proporción de sujetos tratados con Polyfenon E mostró una disminución de puntuación de Gleason entre la biopsia de próstata y piezas quirúrgicas, sin alcanzar significación estadística ($p = 0,22$) [18].

Randomized Clinical Trial of Brewed Green and Black Tea in Men with Prostate Cancer Prior to Prostatectomy.

El objetivo de este ensayo fue determinar los efectos del consumo de té verde y te negro, en comparación con el grupo control que consumió agua [19].

Se estudiaron biomarcadores implicados en el desarrollo y progresión del cáncer de próstata. El objetivo fue determinar, mediante inmunohistoquímica, el efecto del consumo de té verde y té negro en la proliferación (Ki67), apoptosis (TUNEL, Bax, Bcl-2), inflamación (NFkB nuclear y citoplasmática) y oxidación (8OHdG) en el tejido prostático maligno [19].

Los objetivos secundarios fueron medir los niveles de polifenol y de polifenoles de té metilado, en tejido fresco congelado tras prostatectomía radical, en orina se valoro el daño oxidativo del ADN (8OHdG) y en suero antígeno (PSA) específico de la próstata [19].

Resultados: Al inicio del estudio, no hubo diferencias significativas en los datos demográficos y las características clínicas entre el TV (te verde), TN (te negro) y grupo control, en cuanto a la edad, la composición corporal, la raza, el origen étnico, la media de Gleason y el nivel basal de PSA [19].

Nos enfocamos en analizar los resultados del grupo que consumió te verde en comparación con el grupo control (nuestras conclusiones no se vieron afectadas por el hecho de que un grupo haya tomado te negro, ya que los resultados se analizaron de manera independiente).

No hubo eventos adversos graves relacionados con las intervenciones. Tampoco se observó toxicidad hepática, medida luego de la intervención por los niveles en suero de fosfatasa alcalina, alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa [19].

La tinción nuclear NFkB del tejido prostático maligno de hombres en el grupo TV ($p = 0,013$), fue significativamente menor en comparación con el control [19].

Entre los participantes que consumen TV, se encontró polifenoles del té en 32 de 34 muestras de tejido de próstata, pero con considerable variación individual en las concentraciones. No se detectaron los polifenoles del té en el tejido prostático del grupo control [19].

Con respecto al daño oxidativo del ADN hubo una disminución significativa en el valor urinario del 8OHdG en los hombres en el grupo TV, en comparación con el grupo control [19].

El antígeno prostático específico (PSA) en suero mostro una disminución estadísticamente significativa en el grupo del TV en relación al grupo control [19].

En resumen, el consumo diario de seis tazas de TV produce una absorción de los polifenoles del té en la glándula prostática, generando una disminución significativa en NFkB nuclear, y una disminución en la actividad antioxidante sistémica, medida por 8OHdG urinaria [19].

Cáncer colorrectal:

Green Tea Extracts for the Prevention of Metachronous Colorectal Adenomas: A Pilot Study

Las catequinas del té verde inhiben el crecimiento celular e induce la apoptosis de células en el cáncer colorrectal humano, por la inhibición de la expresión de COX-2. EGCG inhibe la expresión génica de COX-2, la biosíntesis de la prostaglandina E2, y la activación de las Ras / proteína activada por mitógeno quinasa, fosfatidilinositol 3-quinasa /Akt vías de señalización en células de cáncer colorrectal [20].

También inhibe la activación de factor de crecimiento epidérmico y la activación del receptor del factor de crecimiento-I similar a la insulina, familia de receptores tirosin quinasa.

Por lo cual un aumento en la expresión de la COX-2 y una anormalidad en el receptor tirosina quinasa desempeñan un papel importante en el desarrollo del cáncer colorrectal.

El consumo de más 10 tazas al día de té verde reducen el riesgo de cáncer colorrectal en la población japonesa [20].

Debido a que los adenomas colorrectales son los precursores de canceres esporádicos más frecuentes, se realizó un ensayo clínico aleatorizado para determinar la actividad quimiopreventiva de suplementos de té verde y adenomas colorrectales metacrónicos.

Se reclutaron 136 pacientes con adenomas colorrectales removidos por polipectomía endoscópica, y 1 año más tarde se les confirma colon limpio (es decir, sin pólipos) en una segunda colonoscopia [20].

Los pacientes fueron asignados al azar en dos grupos; manteniendo consumo de té verde según su estilo de vida: 71 pacientes ingieren un suplemento 1,5 g GTE por día durante 12 meses y 65 los pacientes de control sin suplementación [20].

Se realizó una colonoscopia 12 meses después, en 125 pacientes (65 en el grupo de control y 60 en el grupo suplemento de GTE) [20].

Resultados: La incidencia de adenomas metacrónicos fue de 31% (20 de 65) en el grupo de control y 15% (9 de 60) en el grupo suplemento GTE. (Riesgo relativo: 0,49; IC 95%: 0,24 a 0,99; P <0,05). El tamaño de adenomas recidivantes fue menor en el grupo con suplemento GTE que en el grupo de control (P <0,001). No se produjeron eventos adversos graves en el

grupo suplemento GTE [20].

Conclusión: GTE es un complemento eficaz para la quimioprevención de adenomas colorrectales metacrónicos [20].

En cuanto a las características clínico-patológicas de línea de base, se encontró que el efecto inhibitor de suplemento de GTE dependió en gran medida de la ingesta diaria el té verde (Número de tazas al día) [20].

La suplementación de GTE mosto una reducción de la tasa de recurrencia de 13% (6 de 47) en sujetos con un consumo de té 4 a 9 tazas, mientras que la tasa era todavía el 60% (3 de 5) en los que beben 3 tazas o menos [20].

La estratificación con otras características tales como número, tamaño y el grado histológico de los adenomas iniciales no produjo resultado significativo (datos no mostrados). No se hizo uso de placebo. 3 pacientes se quejaron de síntomas digestivos como de plenitud abdominal y malestar epigástrico [20].

Lesiones premalignas por HPV y cáncer de cuello de útero:

Results of a phase II randomized 2ble blind placebo control trial of poly E in women with persistent high risk of HPV infection and lowgrade of cervical intraepithelial neoplasia.

Se llevó a cabo en 2013 un estudio doble ciego controlado con placebo, aleatorizado, de comprimidos de Polyfenon E (descafeinado y enriquecido con extracto de catequinas del té verde), en mujeres con infección persistente con papilomavirus (HPV) y neoplasia intraepitelial cervical de bajo grado (CIN1), para evaluar el potencial efecto de Polyfenon E en la prevención del cáncer de cuello uterino.

98 mujeres fueron asignadas al azar para recibir Polyfenon E (que contiene 800 mg epigalocatequina) o placebo una vez al día durante 4 meses. El objetivo principal del estudio fue la desaparición del HPV oncogénico y de CIN 1.

Resultados: Polyfenon E ha demostrado ser aceptable, seguro y bien tolerado. No hubo diferencias en la tasa de respuesta mediante la asignación al tratamiento. La respuesta completa, (definida como negativa para VPH de alto riesgo e histopatología normal), se observó en 7 mujeres (17,1%) en el grupo Polyfenon E y 6 (14,6%) en placebo.

En ambos grupos la respuesta se observó en muestras biópsicas de la colposcopia.

Los resultados en ambos grupos fueron similares. Se observó la progresión de las lesiones a CIN 2 (displasia de moderado grado) en el 14,6% para el grupo Polyfenon E y 7,7% para grupo placebo. No se presentaron resultados significativos en el 65,9% del grupo Polyfenon E ni en el 63,4% del grupo control.

La respuesta completa se vio en 17,1% correspondiente al grupo Polyfenon E y en 14,6% del grupo placebo [21].

Protective effects of green tea extract (Poly E and EGCG) on human cervical lesions.

Es un ensayo clínico controlado que estudió la eficacia clínica de los extractos de té verde (EGCG y Polyfenon E), en formato de crema o cápsula, en mujeres infectadas con el virus HPV, en contraste con un grupo control de 39 mujeres que no recibió tratamiento.

Se clasificaron en tres grupos para el tratamiento y uno para control. Uno recibió capsulas de Polyfenon E, otro utilizó la aplicación local de ungüento que contiene EGCG. En un tercer grupo se administro la combinación de crema local más la toma vía oral de capsulas.

A todas las pacientes se les realizó estudio citológico de Papanicolaou, un estudio de hibridación de ADN de HPV en las lesiones cervicales y biopsia cervical [22].

Se concluye que 35 pacientes de 51(68,6%) sometidos a terapias con extractos del té verde tuvieron una respuesta positiva objetivable, presentando una disminución de las lesiones; en contraste con el grupo control donde solo 4 de 39 (10,2%) pacientes mostraron mejoría de las lesiones con $P < 0.05$ [22].

Lesiones orales premalignas:

Phase II Randomized, Placebo-controlled Trial of Green Tea Extract in Patients with High-risk Oral Premalignant Lesions

En un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo, se evaluó el efecto preventivo del extracto de té verde en lesiones orales premalignas. Se incluyó 41 pacientes entre agosto de 2002 y marzo de 2008 con el fin de alcanzar los 36 pacientes evaluables (9 por brazo).

Se asignó aleatoriamente a los pacientes con lesiones orales premalignas de alto riesgo (OPL), para recibir GTE a 500 mg, 750 mg, o 1000 mg o placebo tres veces al día durante 12 semanas y se evaluó la respuesta clínica e histopatología [23].

La tasa de respuesta clínica OPL fue mayor en los grupos tratados con GTE (n = 28; 50%) frente a placebo (n = 11; 18,2%; p = 0,09) pero sin significación estadísticamente.

Sin embargo, las 2 dosis más altas de GTE (58,8% [750, 1000 mg], 36,4% [500 mg], y el 18,2%, [placebo], tuvieron respuestas más altas, lo que sugiere una respuesta dosis-efecto (p 0,03). El tratamiento con GTE también mejoró la histología (21,4% frente a 9,1%; p = 0,65).

GTE fue bien tolerado, aunque las dosis más altas aumentan el insomnio y nerviosismo, pero no produjeron toxicidad de grado-4 [23].

La disminución de valores de VEGF estromal se correlacionó con la clínica (p = 0,04), pero no con una respuesta histológica [23].

15 pacientes desarrollaron posteriormente cáncer oral con un tiempo medio de desarrollo de 46,4 meses. No hubo diferencias en la supervivencia libre de cáncer oral entre el GTE y placebo [23].

La única diferencia estadísticamente significativa en los biomarcadores de línea de base entre

los brazos del estudio fue una expresión de p53 menor en el grupo 1000 mg ($p = 0,007$). Ningún nivel de biomarcador de referencia se correlaciona con datos demográficos de los pacientes como edad, sexo, tabaquismo, consumo de alcohol [23].

En la evaluación del efecto en la modulación de biomarcadores, en general no hubo diferencia en los mismos en ninguna de las tres dosis administradas [23].

En los tres grupos se vio que el VEGF presentaba downregulation ante el consumo de té verde en comparación con lo observado en el grupo placebo. El análisis univariado de Cox se realizó utilizando los niveles de expresión de biomarcador y demostró que los niveles más altos de los siguientes marcadores biológicos de referencia da lugar a un mayor riesgo de desarrollo de cáncer de boca: VEGF estromal (HR 1,88, $p = 0,08$), p53 (HR 18.2 , $p = 0,001$), Ki-67 (HR 20,8, $p = 0,04$), y CD1 (HR 7,4, $p = 0,07$) [23].

Leucemia Linfoide crónica:

Phase I Trial of Daily Oral Polyphenon E in Patients With Asymptomatic Rai Stage 0 to II Chronic Lymphocytic Leukemia

En este artículo participaron 42 pacientes con diagnóstico de LLC, en etapa de Rai 0 a II, sin criterios para recibir quimioterapia. Treinta y siete pacientes fueron elegidos para este estudio, entre septiembre 2007 y octubre de 2010. Los 36 pacientes restantes junto con los 6 pacientes en la fase I del ensayo, fueron tratados con la dosis en fase II. Se evaluaron 42 pacientes donde la intervención realizada consistió en administrar vía oral dosis entre 400 mg y 2000 mg de capsulas de Polyfenon E, cada 12 hs durante 6 meses para determinar la tolerabilidad y la eficacia del nivel de dosis de fase II.

Toxicidad y tolerabilidad: durante los 6 meses de tratamiento activo 13/42 (31%) de los pacientes requirieron una reducción de la dosis. Los efectos secundarios fueron generalmente leves en 18 (43%) de los pacientes. Treinta pacientes completaron los 6 ciclos de tratamiento activo. Doce pacientes suspendieron el tratamiento. 9 experimentaron un efecto adverso y 3 presentaron progresión en la enfermedad. Los cambios en ALC (recuento linfocitario absoluto) en 6 pacientes obligaron a interrumpir el tratamiento después de experimentar un aumento en las transaminasas.

Respuesta al tratamiento: Un paciente tratado mostro una remisión parcial. La mayoría (67%) de los pacientes tuvieron una reducción de ALC, que fue transitoria en algunos pacientes, mientras que otros tuvieron una reducción constante. De los 22 pacientes que mostraron reducción $\geq 20\%$ en ALC, 13 (31% de la población total del estudio) tenían una disminución sostenida al menos 2 meses y por lo tanto cumple los criterios para la respuesta biológica. En 15 de ellos se demostró un valor por debajo de la línea de base. Entre los 29 pacientes con adenopatías palpables, 20 (69%) experimentaron al menos un 50% de reducción de las mismas. Tras una mediana de

seguimiento de 32 meses a partir de la inscripción y la mediana de 56 meses desde el diagnóstico, 12 (29%) pacientes han progresado para requerir tratamiento para la LLC [24].

EL nivel total de EGCG en plasma después de 1 mes de tratamiento fue de 188,6 ng / ml (0,001 a 9,56 uM). Hubo una correlación moderada entre nivel plasmático de EGCG y la reducción de la linfadenopatía (correlación 0,44; $p = 0,02$) en un mes, pero no en la reducción de ALC (correlación 0,18; $p = 0,28$) [24].

Discusión:

En los dos ensayos clínicos sobre cáncer de mama, el estudio realizado en Minesotta (Fase Ib) reveló que ante el consumo de extracto de té verde, el 7,6% de los pacientes presentó un aumento de las transaminasas hepáticas y como principal efecto adverso náuseas, concluyendo que es seguro para mujeres caucásicas.

El segundo ensayo clínico mostró que existe un potencial mecanismo de acción en la señalización de crecimiento hepatocítico, angiogénesis y metabolismo lipídico; ante la administración de capsulas de Polyfenon E en mujeres con cáncer de mama estadio I-III, que completaron la terapia adyuvante.

En cuanto al cáncer de próstata, en el primer estudio que trata de demostrar la actividad quimiopreventiva de Polyfenon E en pacientes prostatectomizados, evidencia una disminución de PSA no significativa, tampoco en marcadores de daño oxidativo del ADN; se observa una disminución IGF1 no significativa. Lo mismo sucede en las técnicas inmunohistoquímicas y el porcentaje de apoptosis donde las variables disminuyen pero sin evidencia estadísticamente significativa. Por otra parte tampoco se demostró una disminución de la angiogénesis y la puntuación de Gleason sin significancia estadística.

El segundo estudio que compara los efectos del té verde, te negro y agua, evidenció que la tinción para NF κ B maligno fue menor en el grupo de té verde así como también se comprueba una disminución del daño oxidativo del ADN y una disminución del PSA estadísticamente significativa. Se demostró que la ingesta de 6 tazas de té verde disminuye la concentración nuclear de NF κ B y un aumento de la actividad antioxidante. Con respecto al cáncer de colon, se estudiaron individuos que ingerían diferentes cantidades de té verde. Un grupo que además recibió suplementos de 1,5 g de ETV (extracto de té verde), demostró una disminución en la incidencia de adenomas metacrónicos, así como una disminución en el tamaño de los adenomas. A su vez se demostró que individuos que ingerían entre 4 y 9 tazas, disminuían un 13 % de recurrencias con respecto al grupo que consumió menos de 3 tazas, que presentan menor respuesta. Esto refleja que el efecto de ingerir te verde es dosis dependiente. Solo un paciente presento plenitud precoz y malestar epigástrico.

Los sujetos con alto riesgo de infección por HPV y cáncer la administración de Polyfenon E

demonstró ser aceptable y seguro. En sujetos con lesiones con intraepiteliales cervicales moderadas se demuestro una disminución de la progresión de las mismas.

Otro estudio trata de demostrar la relación entre el la administración, tanto tópica como vía oral de extractos de té verde y la disminución de lesiones cervicales producidas por HPV en mujeres con lesiones premalignas. Se evidencia una respuesta positiva en 69% de los casos (35 de 51) en comparación con una respuesta del 10% (4 de 39) en los controles con un $p < 0.05$

Se llevó a cabo en el año 2013 un estudio que busco relacionar la administración vía oral de extracto de té verde en capsulas para el tratamiento de lesiones cervicales en mujeres infectadas con HPV. Del mismo no se puede afirmar con significancia estadística que el consumo de dicho fármaco es eficaz para el tratamiento de las lesiones cervicales.

En un estudio en el que se evalúa la respuesta clínica, histopatológica y valores séricos de marcadores sistémicos, en pacientes con lesiones premalignas orales evidencio que aquellos pacientes tratados con GTE presentaron una mejoría en la respuesta clínica pero no estadísticamente significativo. Esta respuesta aumenta a mayor dosis lo que sugiere una relación dosis efecto. El grupo que consumió GTE tuvo mejoría en la histopatología en comparación con el grupo control pero con un valor p no significativo. No se demostró mejoría en la supervivencia libre de cáncer oral entre ambos grupos.

La única diferencia estadísticamente significativa de los marcadores entre los grupos de base fue la expresión de p53 en el grupo al que se le administro 1000 mg. También se aprecio una regulación negativa en los valores de VEGF (factor de crecimiento endotelial estromal). Dado que altos niveles de estos marcadores se relacionan con un mayor riesgo de cáncer, se concluye que el GTE podría ser un factor protector para el desarrollo de cáncer oral.

En cuanto a los efectos adversos el tratamiento con GTE fue bien tolerado pero a dosis más altas se describió insomnio y nerviosismo. Se estudiaron 42 pacientes con leucemia linfoide crónica, en etapa Rai 0 – II sin criterios para recibir quimioterapia, se les administró entre 200 mg a 2000mg de Polyfenon E, para evaluar tolerabilidad y eficacia del mismo. Durante 6 meses de tratamiento, un 31% de los pacientes requirieron una reducción de la dosis. Los efectos adversos fueron generalmente leves. 6 pacientes presentaron un aumento de las transaminasas hepáticas. 22 pacientes mostraron una disminución del recuento absoluto de linfocitos mantenida por al menos dos meses. De 29 pacientes con adenopatías palpables, 20 presentaron una reducción de más del 50 % de las mismas. 12 pacientes presentaron una progresión de su enfermedad. Se observa una correlación entre el nivel plasmático de EGCG y la reducción de la linfadenopatía, pero no una reducción del recuento absoluto de linfocitos con un valor p estadísticamente significativo.

Aplicabilidad de la evidencia

Esta revisión concluyó que la ingesta diaria tanto de té verde como de extracto del mismo es bien tolerada, ya que no presenta efectos adversos potencialmente graves. Si bien la evidencia muestra que el té verde y su extracto tienen un potencial efecto inhibitor de las vías de señalización tumoral, angiogénesis, entre otras, pudiendo contribuir a la prevención de la enfermedad; no se encontró evidencia de que su consumo disminuya la incidencia del cáncer y/o mortalidad por cáncer. En cuanto a la aplicabilidad en nuestra población, la incorporación del hábito de ingerir té verde a dosis que produzca efecto terapéutico (más de 6 tazas), implicaría un cambio en el estilo de vida. Sin embargo recomendar esta medida preventiva, sería muy beneficioso en pacientes con factores de riesgo o con la enfermedad. En contraposición a lo antes mencionado, se considera que el tratamiento con cápsulas de Polyfenon E, debería implementarse como terapia alternativa en estos pacientes, lo cual podría tener mayor adherencia en nuestro medio.

Conclusiones:

Implicancias para la práctica:

Luego de haber revisado múltiples estudios, se concluye que el consumo de té verde a altas dosis, y/o el suplemento con cápsulas de Polyfenon E, podría prevenir la aparición de cáncer colorrectal, ya que demostró una disminución de la incidencia y recurrencia de adenomas metacrónicos. En lo referente al cáncer de próstata, la evidencia aquí presentada demuestra un rol protector, ya que tomar té verde disminuye de forma significativa los valores de PSA, así como también marcadores de daño oxidativo del ADN, y la expresión de NFκB nuclear maligno. En cuanto a las lesiones premalignas en pacientes con infección por HPV, la terapia combinada con ungüento de Polyfenon E y las cápsulas demuestran una disminución de las lesiones cervicales, de forma significativa. Para las lesiones orales premalignas, el extracto de té verde, disminuye la expresión de biomarcadores asociados a mayor riesgo de cáncer, pero no se demuestra una mejoría clínica estadísticamente significativa, ni en la supervivencia de los pacientes. En la Leucemia Linfocítica Crónica disminuye significativamente el recuento absoluto de linfocitos y el número de adenopatías palpables. Debido a los resultados mencionados previamente y a la alta incidencia de cáncer colorrectal, próstata y cáncer de cuello uterino, podría ser recomendada la ingesta o la toma de cápsulas, conteniendo EGCG, como estrategia de prevención tanto primaria como secundaria.

Esta revisión no cuenta con meta-análisis, dada la heterogeneidad de los estudios encontrados, por otro lado, sería aconsejable la realización de mayor número de ECAS dirigidos a evaluar el efecto del té verde en tumores específicos, así como la realización de estudios de mayor tamaño muestral. En la actualidad se están llevando a cabo varios ECAS que se encuentran en fase de desarrollo, y cuyos resultados serán relevantes para aumentar la evidencia futura.

ANEXOS:

TABLA 1: CARACTERISTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

Autor	Diseño	Fuente de datos	N° de participantes	Definición de intervención	Criterios de inclusión	Título
Samavat H, Dostal AM, Wang R, Bedell S, Emory TH, Ursin G, Torkelson CJ, Gross MD, Le CT, Yu MC, Yang CS, Yee D, Wu AH, Yuan JM, Kurzer MS.	ECA	Registros clínicos (examen de sangre y mamografía)	1075	Suministrar durante 1 año capsula de EGCG	Mujeres post menopáusicas sanas con alto riesgo de cáncer de mama	The Minnesota Green Tea Trial (MGTT), a randomized controlled trial of the efficacy of green tea extract on biomarkers of breast cancer risk: study rationale, design, methods, and participant characteristics
Susanne M. Henning, Piwen Wang, Jonathan W. Said, Min Huang, Tristan Grogan, David Elashoff, Catherine L. Carpenter, David Heber, and William J. Aronson	ECA	Registros clínicos	113	Consumo de 6 tasas (1300 mg de polyfenol) de té verde por día durante 33 días.	Hombres entre 40 y 70 años, con diagnóstico de adenocarcinoma de próstata clínicamente localizado, con coordinación para la prostatectomía radical	Randomized clinical trial of brewed green and black tea in men with prostate cancer prior to prostatectomy
Crew KD, Ho KA, Brown P, Greenlee H, Bevers TB, Arun B, Sneige N, Hudis C, McArthur HL, Chang J, Rimawi M, Cornelison TL, Cardelli J, Santella RM, Wang A, Lippman SM, Hershman DL	ECA	Muestras de orina y sangre procedentes del estudio fase IB, placebo-control (polyfenon E) en pacientes con cáncer de mama	34	Administración de polyfenon E a 3 grupos de mujeres (para grupo distintas dosis), y otro grupo placebo, duración de: 6 meses	Mujeres con cáncer de mama estadio I-III que hayan completado terapia adyuvante	Effects of a green tea extract, Polyphenon E, on systemic biomarkers of growth factor signalling in women with hormone receptor-negative breast cancer.

Garcia FA, Cornelison T, Nuño T, Greenspan DL, Byron JW, Hsu CH, Alberts DS, Chow HH	ECA	Registro clínico de informe citológico para infección de HPV	98	800 mg de Polyphenon E o placebo durante 4 meses	Mujeres con infección por HPV y neoplasia intraepitelial cervical de bajo grado	Results of a phase II randomized, double-blind, placebo-controlled trial of Polyphenon E in women with persistent high-risk HPV infection and low-grade cervical intraepithelial neoplasia
Shanafelt TD, Call TG, Zent CS, Leis JF, LaPlant B, Bowen DA, Roos M, Laumann K, Ghosh AK, Lesnick C, Lee MJ, Yang CS, Jelinek DF, Erlichman C, Kay NE	ECA	Pacientes de estudio previo, en fase II	42	4 gramos por día de polyphenon E durante 6 meses	pacientes con estadio RAI 0 a II para Leucemia Linfocítica Crónica	Phase 2 trial of daily, oral Polyphenon E in patients with asymptomatic, Rai stage 0 to II chronic lymphocytic leukemia
Nguyen MM, Ahmann FR, Nagle RB, Hsu CH, Tangrea JA, Parnes HL, Sokoloff MH, Gretzer MB, Chow HH	ECA	Registro clínico de pacientes prostatectomizados	Convonando	Toma de Placebo o de 800 mg de polyfenon E diario, durante 3-6 semanas	Pacientes agendados a prostatectomía radical	Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of polyfenon E in prostate cancer patients before prostatectomy: evaluation of potential chemopreventive activities
Tsao AS, Liu D, Martin J, Tang XM, Lee JJ, El-Naggar AK, Wistuba I, Culotta KS, Mao L, Gillenwater A, Sagesaka YM, Hong WK, Papadimitrakopoulou V.	ECA	Registro clínico de biopsias orales	39	500, 750 o 1000 mg/m ² de extracto de té verde 3 veces por día durante 12 semanas; o placebo a iguales intervalos	Pacientes con alto riesgo de desarrollar lesiones premalignas	Phase II randomized, placebo-controlled trial of green tea extract in patients with high-risk oral premalignant lesions

Shimizu M, Fukutomi Y, Ninomiya M, Nagura K, Kato T, Araki H, Suganuma M, Fujiki H, Moriwaki H	ECA	Registro clínico	136	Tratados luego de polipectomía total. 2 grupos, uno con 4-6 tazas de té verde día más capsulas de 1,5 gr de extracto de té verde por 12 meses; el otro sólo recibió 4-6 tazas de té verde	Pacientes polipectomizados que al año por control endoscópico no presentaron lesiones	Green tea extracts for the prevention of metachronous colorectal adenomas: a pilot study
Ahn WS, Yoo J, Huh SW, Kim CK, Lee JM, Namkoong SE, Bae SM, Lee IP	ECA	Controles clínicos ginecológicos	51	Duración: 12 semanas. Un grupo se aplicó crema de poly E 2 veces al día. El otro grupo tomó v/o cápsulas de poly E o de EGCG 200mg 1 vez al día. Grupo placebo: 39 pacientes	Mujeres con lesiones cervicales	Protective effects of green tea extracts (polyphenon E and EGCG) on human cervical lesions

Características de los estudios incluidos:

Effects of a Green tea extract, Polyfenon E, on systemic biomarkers of growth factor signalling in women with hormone receptor-negative breast cancer". Junio 2015.

Método	ECA
Participantes	40
Intervención	Poly E 400 mg / 600 mg / 800 mg vs placebo
Resultados medidos	crecimiento celular , angiogenesis, metabolismo lipídico, factores de crecimiento
Notas	

Tablas de riesgo de sesgo:

Sesgo	Authors' judgement
Random sequence generation (selection bias)	High risk
Allocation concealment (selection bias)	High risk
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk
Selective reporting (reporting bias)	Low risk
Other bias	Unclear risk

Protective effects of green tea extract (Poly E and EGCG) on human cervical lesions.

Métodos	ECA
Participantes	90
Intervención	200 mg poly E tópico y vía oral

Resultados

eventos adversos , evolución de lesiones cervicales

Notes

Sesgo	Authors' judgement
Random sequence generation (selection bias)	High risk
Allocation concealment (selection bias)	High risk
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk
Blinding of outcome assessment (detection bias)	High risk
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk
Selective reporting (reporting bias)	Low risk
Other bias	Unclear risk

Phase II Randomized, Placebo-controlled Trial of Green Tea Extract in Patients with High-risk Oral Premalignant Lesions

Métodos

ECA

Participantes

98

Intervención

800 mg poly E por cuatro meses

Resultados

desaparición del HPV y lesiones

Notas

Sesgo	Authors' judgement
Random sequence generation (selection bias)	High risk
Allocation concealment (selection bias)	High risk
Blinding of participants and personnel	Low risk

(performance bias)	
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk
Selective reporting (reporting bias)	Low risk
Other bias	Unclear risk

Green Tea Extracts for the Prevention of Metachronous Colorectal Adenomas: A Pilot Study

Métodos	ECA
Participantes	135
Intervención	Todos beben té verde según su estilo de vida, a un grupo se les da 1,5g de extracto de té verde.
Resultados	Desaparición, recurrencia y disminución de tamaño de adenomas colónicos
Notas	

Sesgo	Authors' judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk
Allocation concealment (selection bias)	High risk
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Unclear risk
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk
Selective reporting (reporting bias)	Low risk
Other bias	Unclear risk

“The safety of Green tea extract supplementation in postmenopausal woman at risk for breast cancer: Result of the Minnesota Green Tea Trial”.

Métodos	ECA
Participantes	1075
Intervención	800 mg EGCG (extracto)
Resultados	efectos adversos de la administración de EGCG
Notas	Estudio fase II

Sesgo	Authors' judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk
Allocation concealment (selection bias)	High risk
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk
Selective reporting (reporting bias)	Low risk
Other bias	Unclear risk

Phase I Trial of Daily Oral Polyphenon E in Patients With Asymptomatic Rai Stage 0 to II Chronic Lymphocytic Leukemia

Métodos	ECA
Participantes	42
Intervención	2000mg (cápsulas) día, por más de 6 meses
Resultados	conteo de linfocitos totales (ALC), presencia de ganglios
Notas	fase I / II

Bias	Authors' judgement
Random sequence generation (selection bias)	High risk
Allocation concealment (selection bias)	High risk

bias)	
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Unclear risk
Incomplete outcome data (attrition bias)	High risk
Selective reporting (reporting bias)	High risk
Other bias	Unclear risk

Phase II Randomized, Placebo-controlled Trial of Green Tea Extract in Patients with High-risk Oral Premalignant Lesions

Métodos	ECA
Participantes	41
Intervención	500/750/1000 mg GTE
Resultados	biomarcadores , aparición del cáncer
Notas	

Sesgo	Authors' judgement
Random sequence generation (selection bias)	High risk
Allocation concealment (selection bias)	High risk
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk
Blinding of outcome assessment (detection bias)	High risk
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk
Selective reporting (reporting bias)	Low risk
Other bias	Unclear risk

Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Trial of Polyphenon E in Prostate Cancer Patients before Prostatectomy: Evaluation of Potential Chemopreventive Activities

Métodos	ECA
Participantes	50 participantes
Intervención	800mg poly E
Resultados	PSA / biopsia tejidos
Notas	

Sesgo	Authors' judgement
Random sequence generation (selection bias)	High risk
Allocation concealment (selection bias)	High risk
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk
Blinding of outcome assessment (detection bias)	High risk
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk
Selective reporting (reporting bias)	Low risk
Other bias	Unclear risk

Randomized Clinical Trial of Brewed Green and Black Tea in Men with Prostate Cancer Prior to Prostatectomy.

Métodos	ECA
Participantes	113
Intervención	6 tazas diarias de té verde
Resultados	marcadores de apoptosis / PSA
Notas	además de té verde , se evalúa te negro, vs agua

Sesgo	Authors' judgement
Random sequence generation (selection bias)	High risk
Allocation concealment (selection bias)	High risk

bias)

Blinding of participants and personnel (performance bias) High risk

Blinding of outcome assessment (detection bias) Unclear risk

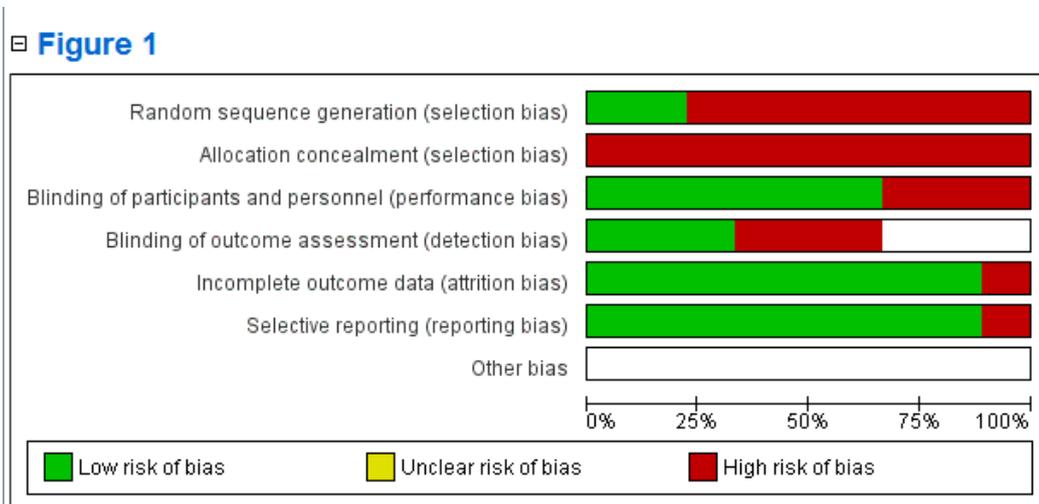
Incomplete outcome data (attrition bias) Low risk

Selective reporting (reporting bias) Low risk

Other bias Unclear risk

Figuras:

Figura 1: Tabla de riesgo de sesgo total



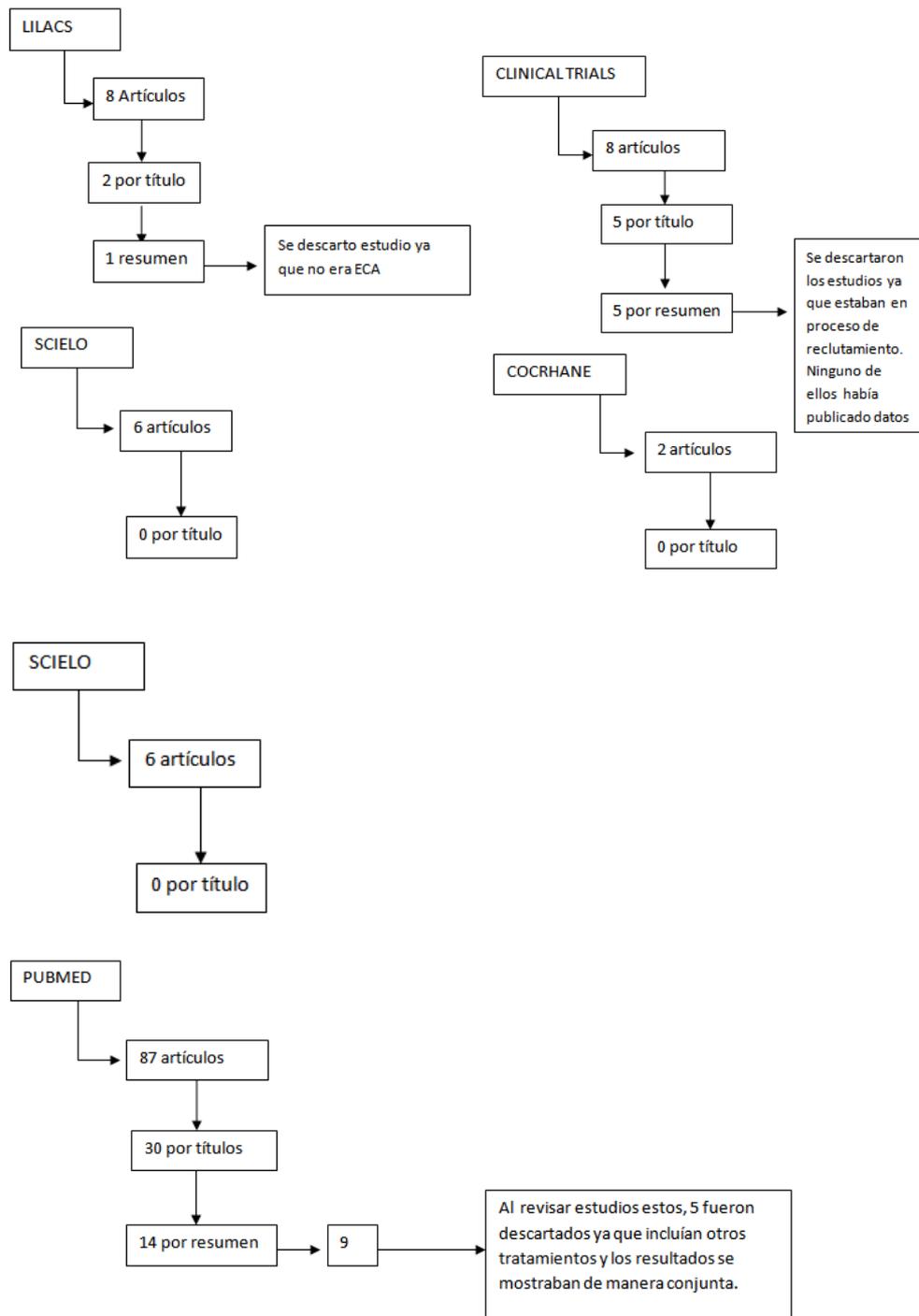
La figura 1 muestra el riesgo de sesgo total de los nueve ensayos clínicos aleatorizados, los cuales fueron incluidos en esta revisión sistemática.

Figura 2: Tabla de riesgo de sesgo de cada estudio.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Effects of a green tea extract, Polyphenon E, on systemic biomarkers of growth factor signalling in women with hormone receptor-negative breast cancer.	●	●	+	+	+	+	
Protective effects of green tea extracts (polyphenon E and EGCG) on human cervical lesions	●	●	●	●	+	+	
Results of a phase II randomized, double-blind, placebo-controlled trial of Polyphenon E in women with persistent high-risk HPV infection and low-grade cervical intraepithelial neoplasia	●	●	+	+	+	+	
Green tea extracts for the prevention of metachronous colorectal adenomas: a pilot study	+	●	+		+	+	
The Minnesota Green Tea Trial (MGTT)	+	●	+	+	+	+	
Phase 2 trial of daily, oral Polyphenon E in patients with asymptomatic, Rai stage 0 to II chronic lymphocytic leukemia	●	●	●		●	●	
Phase II randomized, placebo-controlled trial of green tea extract in patients with high-risk oral premalignant lesions	●	●	+	●	+	+	
Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of polyphenon E in prostate cancer patients before prostatectomy: evaluation of potential chemopreventive activities	●	●	+	●	+	+	
Randomized clinical trial of brewed green and black tea in men with prostate cancer prior to prostatectomy	●	●	●		+	+	

Figura 2: En esta figura se muestra a la izquierda el nombre de cada ensayo clínico, y arriba los ítems usados para evaluar el sesgo. El color rojo indica alto riesgo de sesgo, el color verde bajo riesgo, mientras que el blanco es indeterminado.

Figura 3: flujogramas



Bibliografía:

Informe mundial sobre el cáncer 2014, IARC de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *The Lancet Oncology* 2012;13: 607-615. Nota descriptiva N°297. Febrero de 2015, Disponible en <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/> [1]

Dr. Enrique Barrios, Ing. Rafael Alonso, Dra. Mariela Garau, Dra. Carina Musetti. SITUACION EPIDEMIOLOGICA DEL URUGUAY EN RELACION AL CANCER Mayo 2014 Registro Nacional de Cáncer COMISION HONORARIA DE LUCHA CONTRA EL CANCER). Mayo 2014; 6-12. [2]

Instituto Nacional del Cancer USA. 29 de abril de 2015. Factores de riesgo de cancer. [citado el 10 de mayo del 2016] [1 pantalla] Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/> [3]

D. Salas, R Peiró. Evidence on the prevention of cancer. [Internet] *Rev Esp Sanid Penit* 2013; [citado el 5 de junio del 2016]. 15: 66-75. Disponible en: http://scielo.isciii.es/pdf/sanipe/v15n2/05_revision.pdf[4]

Valenzuela A, Valenzuela R, Sanhueza J, Morales G. Alimentos funcionales, nutraceúticos y foshu: ¿vamos hacia un nuevo concepto de alimentación? *Rev Chil Nutr* [Internet]. 2014;41(2):198–204. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84907445558&partnerID=tZOtx3y1> [5]

Linus Pauling institute, Oregon State University 307 Linus Pauling Science Cente , Oregon 2016 , Reviewed in January 2016 by: Suzanne Einöther Scientist, Unilever R&D Vlaardingen, The Netherlands, disponible en: <http://ipi.oregonstate.edu/mic/food-beverages/tea> [6.0][6.1]

Stingl JC, Ettrich T, Muche R, Wiedom M, Brockmöller J, Seeringer A, et al. Protocol for minimizing the risk of metachronous adenomas of the colorectum with green tea extract (MIRACLE): a randomised controlled trial of green tea extract versus placebo for nutripvention of metachronous colon adenomas in the elderly population. *BMC Cancer* [Internet]. 2011;11(1):360. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3176243&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> [7]

Masahito Shimizu, Yasushi Fukutomi, Mitsuo Ninomiya, Kazuo Nagura, Tomohiro Kato, Hiroshi Araki, Masami Suganuma, Hirota Fujiki and Hisataka Moriwaki. Green Tea Extracts for the Prevention of Metachronous Colorectal Adenomas: A Pilot Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008 Nov;17(11):3020-5. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0528. [8]

Stingl JC, Ettrich T, Muche R, Wiedom M, Brockmüller J, Seeringer A, et al. Protocol for minimizing the risk of metachronous adenomas of the colorectum with green tea extract (MIRACLE): a randomised controlled trial of green tea extract versus placebo for nutripvention of metachronous colon adenomas in the elderly population. *BMC Cancer* [Internet]. 2011;11(1):360. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3176243&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> [9]

Bertoia ML, Rimm EB, Mukamal KJ, Hu FB, Willett WC, Cassidy A. Dietary flavonoid intake and weight maintenance: three prospective cohorts of 124 086 US men and women followed for up to 24 years. *BMJ* [Internet]. 2016;352:i17. Available from: <http://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.i17%5Cnpapers3://publication/doi/10.1136/bmj.i17> [10]

Renahan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008;371: 569-78. doi:10.1016/S0140-6736(08)60269-X, disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18280327> [11]

Yang G, Zheng W, Xiang Y-B, Gao J, Li H-L, Zhang X, et al. Green tea consumption and colorectal cancer risk: a report from the Shanghai Men's Health Study. *Carcinogenesis* [Internet]. 2011;32(11):1684-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21856996> [12]

Mayo Clinic [Internet]. Chicago, Illinois, United States, 60612. [citado 11 de mayo del 2016] [1 pantalla] Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01606124> [13]

Naganuma T, Kuriyama S, Kakizaki M, Sone T, Nakaya N, Ohmori-Matsuda K, et al. Green tea consumption and hematologic malignancies in Japan the ohsaki study. *Am J Epidemiol*. 2009;170(6):730-8. [14]

Tait D, Shanafelt,1 Tim G. Call,1 Clive S. Zent,1 Jose F. Leis,1 Betsy LaPlant,2 Deborah A. Bowen,1 Michelle Roos,4 Kristina Laumann,3 Asish K. Ghosh,1 Connie Lesnick,1 Mao-Jung Lee,5 Chung S. Yang,5 Diane F. Jelinek,3 Charles Erlichman,4 and Neil E. Kay. Phase 2 Trial of Daily, Oral Polyphenon E in Patients with Asymptomatic, Rai Stage 0-II Chronic LymphocyticLeukemia(CLL). [Internet] *Cancer*. 2013 Jan 15; 119(2): 363-370.. [citado el 17de Julio del 2016]. Disponible en:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3902473/> [15]

Dostal AM, Samavat H, Bedell S, Torkelson C, Wang R, Swenson K, et al. The safety of green tea extract supplementation in postmenopausal women at risk for breast cancer: results of the Minnesota Green Tea Trial. *Food Chem Toxicol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2015;83(June):26-35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2015.05.019> [16]

2. K. D. Crew¹, K. A. Ho¹, P. Brown², H. Greenlee¹, T. B. Bevers², B. Arun², N. Sneige², C. Hudis³, H. L. McArthur³, J. Chang⁴, M. Rimawi⁵, T. L. Cornelison⁶, J. Cardelli⁷, R. M. Santella¹, A. Wang¹, S. M. Lippman⁸, and D. L. Hershman¹ Effects of a green tea extract, Polyphenon E, on systemic biomarkers of growth factor signalling in women with hormone receptor-negative breast cancer [Internet] *J Hum Nutr Diet*. 2015 June ;[citado 20 de Agosto del 2016]; 28(3): 272–282. doi:10.1111/jhn.12229. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Effects+of+a+green+tea+extract%2C+Polyphenon+E%2C+on+systemic+biomarkers+of+growth+factor+signalling+in+women+with+hormone+receptor-negative+breast+cancer> [17]

Nguyen MM¹, Ahmann FR, Nagle RB, Hsu CH, Tangrea JA, Parnes HL, Sokoloff MH, Gretzer MB, Chow HH. Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Trial of Polyphenon E in Prostate Cancer Patients before Prostatectomy: Evaluation of Potential Chemopreventive. [Internet] *Epub* 2011 Nov 1.[citado 12 de julio del 2016]. 5(2):290-8. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-11-0306. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22044694> [18]

Henning SM, Wang P, Said JW, Huang M, Grogan T, Elashoff D, et al. Randomized clinical trial of brewed green and black tea in men with prostate cancer prior to prostatectomy. *Prostate*. 2015;75(5):550–9. [19]

Masahito Shimizu,¹ Yasushi Fukutomi,² Mitsuo Ninomiya,³ Kazuo Nagura,⁴ Tomohiro Kato,⁴ Hiroshi Araki,¹ Masami Suganuma,⁵ Hirota Fujiki,⁶ and Hisataka Moriawaki¹. Green Tea Extracts for the Prevention of Metachronous Colorectal Adenomas: A Pilot Study. [Internet] *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17(11). [citado 8 de mayo del 2016]. doi:10.1158/1055-9965.EPI-08-0528. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18990744> [20]

Results of a phase II randomized double blind placebo control trial of poly E in women with persistent high risk of HPV infection and low grade of cervical intraepithelial neoplasia.

Garcia FAR, Cornelison T, Nuño T, Greenspan DL, Byron JW, Hsu CH, et al. Results of a phase II randomized, double-blind, placebo-controlled trial of Polyphenon e in women with persistent high-risk HPV infection and low-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2014;132(2):377–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.12.034> [21]

Protective effects of green tea extract (Poly E and EGCG) on human cervical lesions.

Ahn W-S, Yoo J, Huh S-W, Kim C-K, Lee J-M, Namkoong S-E, et al. Protective effects of green tea extracts (polyphenon E and EGCG) on human cervical lesions. *Eur J Cancer Prev* [Internet]. 2003;12(5):383–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14512803> [22]

Tait D, Shanafelt¹, Tim G. Call¹, Clive S. Zent¹, Jose F. Leis¹, Betsy LaPlant², Deborah A. Bowen¹, Michelle Roos⁴, Kristina Laumann³, Asish K. Ghosh¹, Connie Lesnick¹, Mao-Jung Lee⁵, Chung S. Yang⁵, Diane F. Jelinek³, Charles Erlichman⁴, and Neil E. Kay¹. Phase 2 Trial of Daily, Oral Polyphenon E in Patients with Asymptomatic, Rai Stage 0-II Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). [Internet] *Cancer*. 2013 January 15. [citado 17 de setiembre del 2016]. 119(2): 363–370. doi:10.1002/cncr.27719. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3902473/> [23]

Tsao A, Liu D, Martin J, Tang X, Lee J, El-Naggar A, et al. Phase II Randomized, Placebo-controlled Trial of Green Tea Extract in Patients with High-risk Oral Premalignant Lesions. *Cancer Prev Res*. 2009;2(11):931–41.[24]

MediGene. [Internet]. Davis, San Diego, California, United States NCT00449982. [citado 23 de mayo de 2016] [1 pantalla] Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00449982>[25]