

TOPICOS DE ACTUALIDAD

**Vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH)
¿Cuál será su impacto en Venezuela?**

La infección por VPH constituye un problema de salud pública por su alta frecuencia como infección de transmisión sexual, y principalmente porque genotipos específicos de VPH, referidos como de alto riesgo, están implicados en la etiología del cáncer de cuello uterino (CaCu) y otras neoplasias del tracto genital, mientras que otros genotipos denominados de bajo riesgo causan verrugas genitales, anomalías en células cervicales y papilomatosis laringea recurrente (1,2)

Aunque la infección es transitoria, especialmente en mujeres jóvenes, la persistencia de infección con VPH de tipo alto riesgo es fuertemente asociada con el desarrollo de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) de alto grado, cáncer de cuello uterino, boca, laringe, pene y ano. La coinfección e infección secuencial con distintos tipos de VPH es común y se han reportado importantes diferencias geográficas (3,4)

El CaCu se mantiene como responsable de la muerte y la baja calidad de vida de miles de mujeres, con enormes consecuencias sociales, económicas y familiares. Aproximadamente 83% de los casos ocurren en países en desarrollo (5). La evidencia de que no hay CaCu sin infección previa por VPH (6) y que la adquisición del VPH induce inmunidad humoral y celular provee la base racional para el desarrollo de vacunas profilácticas y terapéuticas (7,8).

El objetivo de las vacunas profilácticas es impedir la infección primaria/persistente de VPH. El de las terapéuticas, evitar la progresión de la infección por VPH a lesiones intraepiteliales; propiciar su regresión o erradicar CaCu residual (8). En las últimas dos décadas se han desarrollado vacunas para genotipos 16 y 18 (responsables de aproximadamente 70% de los casos de CaCu), con o sin los genotipos 6 y 11 (responsables de aproximadamente 90% de las verrugas genitales y muchos casos de papilomatosis laringea recurrente).

Hay dos vacunas profilácticas en fase inmediata de aplicación clínica elaboradas con partículas parecidas al VPH (Virus-Like Particles = HPV-VLPs), las cuales son morfológicamente y antigénicamente casi idénticas a los viriones nativos, pero no contienen el cor de ADN; por lo que son inmunogénicas, no infecciosas y sin riesgo oncogénico:

1. **Gardasil®** (cuadrivalente), incluye VLPs de los genotipos 6, 11, 16 y 18, desarrollada y comercializada por laboratorios Merck. Resultados preliminares sugieren reactividad cruzada para los genotipos 45, 31, 52 y 58 de VPH filogenéticamente próximos a los cubiertos por la vacuna. Recomiendan tres dosis intramusculares. Precio \$360. Aprobada por la FDA (Food and Drug Administration – organismo regulador de medicamentos de los Estados Unidos) y EMEA (Agencia Europea para la Evaluación de productos Medicinales) en julio 2006, ya está disponible en Estados Unidos y en trece países de la Unión Europea (7).

2. **Cervarix**[®] (bivalente), incluye VLPs de los genotipos 16 y 18, desarrollada y comercializada por GlaxoSmithKline. Resultados preliminares sugieren cierto grado de protección cruzada frente a infecciones para los genotipos 31 y 45. Actualmente en evaluación por la EMEA (7).

Estudios clínicos demuestran que ambas son altamente inmunogénicas a dosis antígeno relativamente bajas e inducen títulos de anticuerpos, genotipo-específico, al menos 10 veces mayores que los encontrados después de la infección natural y persisten al menos por 48 meses. Estudios de inmunogenicidad de la vacuna tetravalente demuestran que la respuesta inmunitaria entre 9 a 15 años de edad es significativamente superior a la de mujeres adultas jóvenes (16 a 23 años). La FDA y ACIP del CDC (Advisory Comité on Immunization Practices - Centres Disease Control)) recomiendan la administración de tres dosis en seis meses entre los 11 – 12 años, pero puede ampliarse entre 9 y 26 años de edad, idealmente antes de la sexarquia. Se asume que la protección adquirida por estas vacunas es conferida a través de los anticuerpos tipo inmunoglobulinas G virus-neutralizantes de trasudado del suero dentro del moco cervical (7,8,9).

Datos de distribución geográfica de diferentes tipos de VPH son esenciales para estimar el impacto de esta primera generación de vacunas, sobre el CaCu y los programas de pesquisa. Estudios epidemiológicos por meta-análisis estiman que VPH 16 y 18 están presentes en 70% de todos los CaCu en el mundo, con una fracción ligeramente mayor en regiones más desarrolladas (72- 77%) en comparación con las regiones menos desarrolladas (65 – 72%). Después de estos, los seis tipos de VPH de alto riesgo más comunes (31, 33, 35, 45 y 58) responsables de los cánceres cervicales restantes, serían los mismos en todas las regiones del mundo (1). Es de hacer notar que Venezuela no participó en estos estudios.

De modo que las vacunas contra el VPH, representan hoy en día una alternativa de prevención primaria para cerca de 70% de los CaCu, lesiones precancerosas y otras condiciones asociadas al VPH en las generaciones futuras. Su implementación deberá ser comprendida por los profesionales de la salud, padres, educadores y la población en general, lo cual requiere un esfuerzo educativo continuo y actualizado con carácter de urgencia, para evitar la sobreestimación del papel preventivo de esta vacuna que pudiera conducir a cambios de conducta en la población, que aumenten actividades sexuales de riesgo y en consecuencia se incrementen otras infecciones de transmisión sexual (ITS) incluyendo VIH-SIDA, y/o descuido de la prevención primordial (educación) y secundaria (pesquisa) con incremento de los CaCu producidos por los genotipos no incluidos en la vacuna.

En cualquier momento en los próximos meses pudiera estar disponible la vacuna profiláctica contra el VPH en Venezuela. Importantes problemas esperan solución para su instrumentación, tales como el costo de la vacuna, grupo blanco, aceptabilidad de la vacuna, duración de la protección, inclusión en los programas de vacunación infantil y adultos (11-13). El comité de vacunas de la Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría exhorta al Ministerio de Salud acelerar los pasos necesarios para la aprobación y utilización de la vacuna en el país y ratifica la necesidad de mantener y cumplir los programas de despistaje de CaCu (14).

En la actualidad diversos grupos de investigación desarrollan un estudio multicéntrico venezolano, con la finalidad de producir conocimiento acerca de la infección por VPH y otras ITS en nuestro país. A través del Doctorado en Ciencias Médicas de la Universidad de Carabobo se inició este año un estudio de este problema con enfoque ecológico en una población del Estado Cojedes. Los resultados de estos estudios generarán una visión de esta entidad nosológica adaptada a nuestra realidad, sirviendo de base para poder estimar el potencial impacto de la implementación de esta vacuna sobre la carga de la infección por VPH y sus secuelas incluyendo el CaCu, lesiones precursoras y otros cánceres anogenitales en Venezuela.

Lucrecia Contreras Irazabal

Servicio de Patología. Hospital General "Dr. Egor Nucete H." San Carlos.
Estado Cojedes, Venezuela.

Centro de Investigación en Enfermedades Tropicales
"Dr. J. Witremundo Torrealba"
(CIET-UC) San Carlos - Estado Cojedes.

E-mail: lecontreras@uc.edu.ve

Tlf: +58- 0258 - 4337089- 4334021 –

Cel: +58--416 5480780.

Correspondencia: Centro de enfermedades Tropicales
"Dr. J. Witremundo Torrealba" (CIET-UC).

Final Av. Ricaurte, adyacente al Hospital General "Dr. Egor Nucete H." San Carlos - Estado Cojedes.

BIBLIOGRAFIA

1. Kane MA, Sherris J, Coursaget P, Aguado T, Cutts F. HPV vaccine use in the developing world. *Vaccine* 2006; 24 (Supl 3): 132-139.
2. SVPP: Posición del comité de vacunas de la Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría ante la nueva vacuna contra el Virus del Papiloma Humano (VPH). [Documento en línea] Disponible en: www.pediatría.org/dyncat.cfm?catid=1905 Muñoz N, Castellsagué X. HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006; 24 (Supl 3): 1-10.
3. Muñoz N, Bosch FX, Sanjosé S, Herre R, Castellsagué X, Shah K, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Eng J Med* 2003; 348: 518-527.
4. Bosch FX, Igtner T. The aetiology of cervical cancer. NHSCSP publication N°22: NHS cancer screening programmes; 2005. [Documento en línea]. Disponible en: www.cancerscreening.nhs.uk
5. Burchell AN, Winer RL, Sanjosé S, Franco E. Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine* 2006; 24 (Supl 3): 52- 61.
6. Parkin DM, Bray F. The burden of HPV – related cancers. *Vaccine* 2006; 24 (Supl 3): 12-25.
7. Bosch FX, Lorinez A, Meijer CJL, Shad KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55: 244-265.
8. Grupo Sanofi Pasteur MSD. Documento de consenso de las sociedades científicas. Vacunas profilácticas frente al VPH. España; 2007. [Documento en línea]. Disponible en: www.vacunasaep.org/pdf/2007/consenso_sociedades_vacuna_vph.pdf.
9. Wright TC, Bosch FX, Franco EL, Cuzick J, Shiller JT, Garnett GP, et al. HPV vaccines and screening in the prevention of cervical cancer; conclusions from a 2006 workshop of international experts. *Vaccine* 2006; 24 (Supl 3): 251-261.
10. Cox JT. Reducing HPV – related clinical disease through vaccination. New options in HPV prevention. *OBG management* 2006; Supl: 18-22. Disponible en: www.obgrmanagement.com.

11. Spitzer M. Human Papillomavirus: Epidemiology, natural history, and clinical sequelae. New option in HPV prevention. *OBG Management* 2006; Supl: 5-10.
12. Inglis S, Shaw A, Koenig S. HPV vaccines: commercial research & development. *Vaccine* 2006; 24 (Supl 3): 99-105.
13. Wright TC, Van Damme P, Schmitt H-J, Meheus A. HPV vaccine introduction in industrialized countries. *Vaccine* 2006; 24 (Supl 3): 122-131.