Estudio de una vacuna contra virus papiloma humano tipo 16.

A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. Koutsky L A, Ault K A, Wheeler C M et al. N Engl J Med 2002 Nov 21; 347 (21): 1645-51.

Diseño: estudio multicéntrico, doble ciego y randomizado.

Lugar de realización: 16 centros de E.U.A.

El virus papiloma humano es una causa frecuente de enfermedad de transmisión sexual y aunque 90% de las infecciones se resuelven espontáneamente, la infección persistente se ha asociado con el desarrollo de neoplasias cervicales y anogenitales. En este trabajo se describe el ensayo de una vacuna contra virus papiloma humano tipo 16 (VPH-16) en la prevención de infección persistente por este virus.

Se enrolaron entre octubre de 1988 y noviembre de 1999, en 16 centros norteamericanos, 2.392 mujeres no embarazadas que tenían entre 16 a 23 años de edad, sin alteraciones previas en su Papanicolaou (PAP) y que no hubieran tenido más de 5 parejas.

Se utilizó una vacuna específica sobre VPH-16 (Merck Research Laboratories) consistente en un derivado altamente purificado de la cápside L1 del virus. Este polipéptido es expresado en *Sacharomyces cerevisiae*. Las pacientes fueron randomizadas en una proporción 1:1 en los distintos centros para recibir la vacuna o placebo. El esquema de vacunación consistió en tres dosis intramusculares (40 mg) al día 0, segundo mes y sexto mes. Los efectos adversos fueron seguidos diariamente por 14 días luego de cada vacunación, lo mismo que dirigidamente al segundo, sexto y séptimo mes del protocolo.

Las pacientes fueron evaluadas inicialmente con un examen ginecológico que incluyó PAP e hisopados de zona cervical, genitales externos y muestras de lavado cérvico-vaginal para estudio con RPC de VPH-16. Se obtuvo muestras de suero para estudio de anticuerpos anti VPH-16. El seguimiento se realizó un mes después de la última dosis de vacuna (mes 7), seis meses después de la última vacunación (mes 12) y luego, cada 6 meses hasta el mes 48. Se realizó en cada una de estas evaluaciones muestras para PAP, estudio con RPC para HPV-16 y medición de anticuerpos anti HPV-16.

De acuerdo a los hallazgos citológicos las pacientes fueron referidas a colposcopia y según los resultados de este examen, se realizó biopsia y estudio por RPC de las muestras.

La hipótesis primaria de eficacia era que la vacunación anti VPH-16 disminuiría la incidencia de infección persistente con este agente. Se definió como infección persistente a aquella paciente que fue negativa para VPH-16 en las visitas iniciales (0 y 7

meses) y posteriormente se detectó el virus en dos visitas consecutivas. El análisis primario fue limitado a mujeres que cumplieron todo el esquema de vacunación (vacuna y placebo), que fueron negativas tanto para ADN como anticuerpos de VPH-16 en su visita inicial y que a los 7 meses tampoco se pesquisó ADN para VPH-16 y sus estudios por biopsia fueron negativos.

La vacuna fue bien tolerada y la incidencia de efectos adversos fue similar en ambos grupos. El seguimiento de las pacientes en estudio se realizó por una mediana de 17,4 meses después de la última dosis de vacunación.

La incidencia de infección persistente por VPH-16 fue de 3,8 por 100 mujeres por año en el grupo placebo y de 0 por 100 mujeres por año en el grupo vacuna anti VPH-16 (100 % de eficacia; $P < 0,001$). Todos los casos de neoplasia cervical intraepitelial relacionados al VPH-16 ocurrieron en el grupo de pacientes vacunadas con placebo.

Los autores concluyen que la administración de esta vacuna reduce la incidencia tanto de infección producida por VPH-16 como de neoplasia intraepitelial asociada.

Comentario. Este trabajo es de gran interés particularmente por su proyección en Salud Pública y por la clara correlación establecida entre infección y cáncer. Así, una vacuna sería capaz de disminuir dramáticamente la incidencia de una neoplasia que produce una importante morbi-mortalidad tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo. Otro ejemplo al respecto, es la vacunación anti hepatitis B que en países como Taiwan ha logrado disminuir en forma significativa la frecuencia de carcinoma hepatocelular. Es interesante destacar que en el mismo volumen de la revista se presenta la experiencia de una vacuna anti virus herpes simplex tipo 2, con resultados alentadores en la prevención de infección por este agente.

Finalmente, con respecto al trabajo de Koutsky et al, es evidente que deberá evaluarse la duración de la protección producida por la vacunación y también plantearse que el VPH-16 no es el único que se asocia a neoplasia cervical. Sin embargo, resultados tan categóricos como los de este trabajo representan un hito significativo en esta área.

LECTURAS RECOMENDADAS

- 1.- STANBERRY L R, SPOTSWOOD L S, CUNNINGHAM A L et al. Glycoprotein-D-adjuvant vaccine to prevent genital herpes. N Engl J Med 2002; 347 (21): 1652-61.

Sergio Mella M.