

# La vacuna contra la hepatitis B, un reto al cáncer hepático

Mercedes Sánchez Sánchez

Consultoría Biomundi. IDICT. CITMA. Ciudad de La Habana, Cuba. E-mail: [sanchez@biomundi.inf.cu](mailto:sanchez@biomundi.inf.cu)

El cáncer hepático es el tipo de neoplasia más difundido en las regiones donde el virus de la hepatitis B (VHB) tiene alta prevalencia. Actualmente existe en el mundo una cantidad considerable de portadores asintomáticos, lo que hace que sea cada vez más complejo el control de la infección. Sin embargo, con el advenimiento de la vacuna contra el virus de la hepatitis B y su inclusión en el Programa Ampliado de Inmunización, esta situación pudiera cambiar, e ir reduciendo en el futuro el número de nuevos casos y los portadores, lo que traería como consecuencia una disminución de la mortalidad por cáncer hepático como secuela de este virus.

**Palabras claves:** Hepatitis B, epidemiología, vacuna, cáncer hepático

El virus de la hepatitis B (VHB) fue descubierto por el doctor Barú Blumberg en 1963, quien en sus inicios le llamó "antígeno australiano". No es hasta 1966-1967 que queda demostrado que este agente era precisamente, el virus causante de la hepatitis B. El mismo pertenece a la familia de los *hepadnaviridae*, el cual se caracteriza por su tropismo hacia el hepatocito.

Este virus afecta a una gran parte de la población mundial; actualmente es la causa principal de enfermedad hepática en el mundo y según estimados de la Organización Mundial de la Salud existen más de 2 mil millones de personas (2 de cada 5 habitantes), infectados con el virus, alrededor de 300 millones son portadores crónicos y se calcula que las secuelas producidas por este virus causen más de un millón de muertes anuales.

En los últimos años, los estudios epidemiológicos han demostrado la importancia de la relación entre la infección por VHB y la presencia de hepatitis crónica y carcinoma hepatocelular. Se estima que el 20% de los portadores evolucionan hacia la cirrosis y alrededor de 0,5-1% al cáncer hepato-celular primario.

Cerca del 75% de las personas infectadas por el virus viven en Asia y la Cuenca del Pacífico. El porcentaje de portadores de hepatitis B en América no es más del 1%, salvo entre los esquimales y los habitantes de la región amazónica que es del 8%, donde es más común en adultos y jóvenes. En Asia y África los porcentajes de prevalencia son altos con un 6,9% y un 6% respectivamente.

China tiene aproximadamente 100 millones de portadores del VHB. Uno de cada 10 nacidos está infectado con el virus y el 5% de las embarazadas son portadoras del mismo. Por su parte, cerca del 15-20% de la población taiwanesa está infectada con este virus.

La extensión de la infección en Tailandia es del 37-52%. La tasa promedio de portadores oscila entre el 7% y el 11% de la población total. Los portadores crónicos corren el riesgo de desarrollar el cáncer hepático,

responsable del 20% de las muertes por cáncer en los hombres y el 7% en las mujeres de ese país.

En 1989, el número de portadores en Singapur era aproximadamente de 120 000 (entre el 6-8% de los hombres y el 4% de las mujeres). Alrededor del 48% de los niños nacidos de madres portadoras desarrollan el estado de portador. Se estima que aproximadamente 870 de los 43 000 niños que nacen anualmente son infectados perinatalmente y de éstos, 630 continúan siendo receptáculos del virus.

La hepatitis B en las Américas constituye un problema de salud, pero por razones de control epidemiológico todavía no se ha determinado la verdadera magnitud de la enfermedad en muchos países de la región. Brasil es el país latinoamericano de mayor prevalencia de HB, su distribución es irregular, con una alta prevalencia en la región amazónica que supera el 8%. En Colombia la prevalencia de la enfermedad es de un 4,5% de la población total.

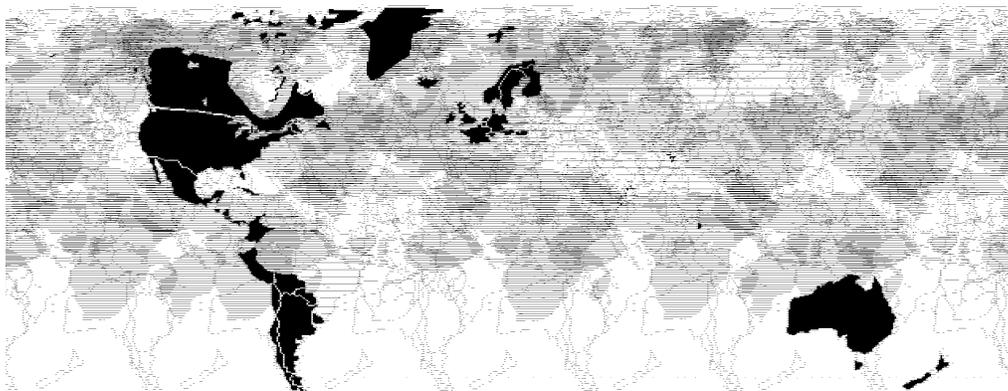
En Estados Unidos, más de un millón de personas son portadores crónicos de VHB, aproximadamente 300 000 personas son infectadas anualmente y 5 000 mueren cada año a consecuencia de este virus.

En Europa existen países con una alta prevalencia de la enfermedad. En Francia aparecen cada año de 15 000 a 20 000 nuevos casos de HB, y el 30% de éstos, terminan en cáncer del hígado o cirrosis hepática. Rumania tiene cerca de 2 millones de portadores del virus de la HB, lo cual representa el 8% de la población total y 2 de cada 1 000 niños mueren antes del primer año de vida a causa de este virus. Bulgaria posee más de un 5% de portadores, según reportes de la UNICEF.

En el Continente Africano Gambia es uno de los países que posee más alta prevalencia de HB y sus secuelas han hecho que el cáncer hepático sea el tipo de neoplasia más difundida dentro de la población.

A continuación se expone un mapa con la prevalencia de la enfermedad por regiones.

Figura 1. Prevalencia mundial del antígeno de superficie de la hepatitis B (Fecha: 8/4/98)



**Leyenda:**

Prevalencia del AgsHB > 8% Alta ■ 2-8% Intermedia ■ < 2% Baja

Con el lanzamiento al mercado en 1982 de la primera vacuna contra el virus de la hepatitis B, por la compañía estadounidense Merck, se abrieron nuevos horizontes para la prevención de la enfermedad y sus secuelas. Sin embargo, sólo resultaba accesible a un número muy reducido de personas, ya que los precios por inmunización ascendían a 100 USD, aproximadamente 38 USD por dosis. Luego, entran al mercado las vacunas recombinantes de la propia Merck y la SmithKline y los precios comenzaron a oscilar entre 10-20 USD por dosis.

Dada esta situación y la alarmante propagación de la enfermedad en el mundo, la OMS en el año 1991 recomendó introducir la vacuna contra la hepatitis B en el Programa Ampliado de Inmunización. Actualmente, los precios de la vacuna suministrada por OMS oscilan entre de 0,92- 0,95 USD (1 dosis de 20 µg) y de 0,69- 0,72 USD (10 dosis de 20 µg). Sin embargo, los precios en el mercado estadounidense oscilan entre 9.00 USD (CDC) –24.20 USD (sector privado) para la vacuna Engerix B (Smithkline) y entre 9.6 USD (CDC)- 20.37 USD (sector privado) para la vacuna Recombivax HB (Merck).

El mercado de la vacuna contra la hepatitis B está dominado por las compañías SmithKline y Merck. El mismo es un mercado sumamente competitivo donde existe un gran número de compañías que a pesar de no tener el liderazgo, producen y comercializan la vacuna, mundial y localmente, tal es el caso de la compañía

francesa Pasteur Mérieux Connaught; el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (Cuba), y algunos productores asiáticos, entre otros.

La vacuna contra la hepatitis B ha sido la vacuna más vendida en los últimos años. Las ventas en 1995 fueron de 1 088 millones de USD, representando el 34% del mercado total de vacunas. Esta vacuna se situó entre los primeros 10 productos biotecnológicos más vendidos entre los años 1993-1995.

En 1996 las ventas se comportaron de manera similar. Sin embargo, a partir del año 1997 el mercado global de la vacuna comienza a decrecer debido fundamentalmente a la baja en los precios y a la entrada de nuevos competidores al mercado. Este mismo año la vacuna ocupó el lugar 57 en la lista de productos farmacéuticos más vendidos.

Por otra parte, esta vacuna se encuentra entre las más atractivas para ser combinadas con otros antígenos. Actualmente se encuentran disponibles en el mercado vacunas combinadas donde está presente este componente, algunas de ellas son: Tritanrix HB (DTP/HB); Twinrix (HB/HA); DTP-Hib-HB todas de la compañía SmithKline y la vacuna Comvax (Hib-HB) de la compañía Merck.

La siguiente tabla muestra las ventas de la vacuna contra hepatitis B, líder del mercado.

**Tabla 1 Ventas de la vacuna Engerix- B de SmithKline.**

Años	1992	1993	1994	1995	1996	1997
Ventas en millones de USD	427	512	602	720	680	572

*Fuente: SmithKline Beecham, Alex Brown & Sons estimates May, 1995; Scrip No. 2311, Febrero de 1998, pág 7.*

### **Comportamiento del mercado de la vacuna contra la hepatitis B en diferentes regiones**

#### **Estados Unidos**

Desde los primeros años del lanzamiento de la vacuna contra la hepatitis B al mercado, Estados Unidos representó uno de los principales mercados de esta vacuna. Sin embargo, en el primer cuatrimestre del año 1995, la demanda de la vacuna desciende en un 7% debido a que la mayoría del personal médico y paramédico ya había sido inmunizado, ocurriendo todo lo contrario para el resto del mundo, donde aumentó en un 34%. En el año 1997 y en la primera mitad del 1998 la demanda vuelve a crecer debido a que se implementa el programa de vacunación en las escuelas, por lo que el mercado creció en un 26%.

#### **Europa**

En Francia, en 1993, el mercado de la vacuna fue de 4,7 millones de dosis, suministradas por las compañías SmithKline Beecham (25%) y Pasteur-Mérieux (75%). En 1994 la SmithKline rebasa las ventas de la vacuna de Pasteur en este mismo territorio y se convierte en el mayor suministrador de la vacuna en el país. El mercado de la vacuna en 1997 fue estimado en 2 000 millones de francos. Actualmente las ventas de esta vacuna representan el 30% del total de ventas de vacunas en el mercado europeo.

#### **Sudeste asiático**

En esta región los principales mercados de la vacuna son Sudcorea, Japón, India y China. Sudcorea proyecta alcanzar el 40% del mercado mundial de vacunas contra la hepatitis B en los próximos años. Para ello tiene comprometidas varias compañías en la producción y comercialización de la vacuna, entre ellas la LG Chemical, el Cheil Jadang Group y la Korea Green Cross. Todas estas compañías tienen aceptabilidad por parte de la OMS para ser suministradoras de la vacuna.

China y Japón también son grandes productores de vacunas de HB y Vietnam está planeando comenzar su producción.

En la India, el crecimiento del mercado de la vacuna Engerix B en 1997 fue de un 50%. Las ventas de la misma representan cerca del 80% de las ventas de vacunas en el país.

Se espera que la demanda de la vacuna contra la hepatitis B seguirá creciendo en la medida que sean más los países que la incluyan en sus programas de inmunización (hasta el momento + 90 países). Algunos expertos concuerdan en que el crecimiento de la demanda de esta vacuna ha sido el principal factor en la expansión actual del mercado mundial de vacunas. En la Figura 2 se expone un mapa con los países que tienen implementados programas de inmunización contra la Hepatitis B y los que planean introducirla.

#### **Investigación y desarrollo**

A pesar de la efectividad probada de las vacunas contra hepatitis B disponibles comercialmente, existe una fuerte actividad de investigación y desarrollo en torno a esta vacuna. Las mismas están dirigidas fundamentalmente a: reducir dosis; la utilización de nuevos sistemas de liberación; nuevos sistemas de expresión de antígenos; etc. Entre ellas se encuentran los candidatos de vacunas de ADN, vacunas de antígenos expresados en plantas, vacunas nasales, vacunas terapéuticas, entre otras.

Actualmente muchos son los esfuerzos que realizan los países y organizaciones internacionales patrocinadoras de programas de inmunización para alcanzar altas coberturas en niños recién nacidos, lo que a mediano y largo plazo mostrará un cambio substancial en la epidemiología de la enfermedad a nivel mundial y por consiguiente se reducirá el número de muertes por cáncer hepático producido por este virus. En este sentido existen países que llevan el liderazgo en alcanzar altas coberturas de inmunización como, por ejemplo, Cuba que tiene vacunada a toda la población menor de 19 años y otros grupos de riesgo entre los que se encuentran el personal de salud, diabéticos, pacientes dialíticos, etcétera.

El futuro es quien dirá la última palabra; no obstante ya se comienzan a percibir los primeros beneficios de esta vacuna catalogada como la "primera vacuna mundial contra el cáncer" en países que han tenido el privilegio de implementarla en sus programas de inmunización.

