

ARTÍCULO ORIGINAL**Evaluación de vacuna terapéutica en pacientes con cáncer de pulmón avanzado tratados en la Atención Primaria de Salud****Evaluation of therapeutic vaccine in patients with advanced lung cancer treated in Primary Health Care**

Dra. Dayami Soler Cano¹, Dr. Jorge Alberto Silva Valido², Dra. Yamila Tabío Ferrer³, Dr. Manuel Batista Columbié⁴, Lic. Lisandra Gamboa Pérez⁵, Dra. Nathalia Loforte Costa⁶

¹ Especialista de I Grado en Farmacología Clínica. Máster en Medicina Bioenergética y Natural. Asistente. Universidad de Ciencias Médicas. Guantánamo. Cuba

² Especialista de II Grado en Bioestadística. Máster en Enfermedades Infecciosas. Asistente. Universidad Ciencias Médicas. Guantánamo. Cuba

³ Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Policlínico Universitario "Omar Ranedo Pubillones". Guantánamo. Cuba

⁴ Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Policlínico Universitario "Emilio Daudinot Bueno". Guantánamo. Cuba

⁵ Licenciada en Enfermería. Instructor. Policlínico Universitario "Omar Ranedo Pubillones". Guantánamo. Cuba

⁶ Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Policlínico Universitario "Omar Ranedo Pubillones". Guantánamo. Cuba

RESUMEN

Se realiza un estudio con el objetivo de evaluar la seguridad y efectividad de la vacuna terapéutica CIMAvax EGF en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio IIIB ó IV tratados en la Atención Primaria de Salud, en la provincia Guantánamo durante el año 2011. Se trata de un ensayo clínico fase IV, multicéntrico, abierto, no controlado, donde se incluyen pacientes con confirmación citohistológica de carcinoma de células no pequeñas de pulmón en

estadios avanzados que no fueran candidatos a las terapias oncoespecíficas o porque las lesiones progresaron con posterioridad a recibir las mismas y solo estuvieran recibiendo los cuidados de soporte o paliativos. Se evaluaron 35 pacientes, de estos, 11, cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. Los eventos adversos que con mayor frecuencia se registraron fueron: fiebre, dolor en sitio de inyección y vómitos. La tasa de fallecimiento en el estudio fue del 54.5 %. El tiempo global de supervivencia fue de 3.1 meses y la supervivencia a la inclusión, 1.8 meses. La calidad de vida de los pacientes mejoró notablemente, con disminución de la disnea e incorporación de los pacientes a su medio familiar.

Palabras clave: ensayo clínico, cáncer de pulmón, Atención Primaria de Salud

ABSTRACT

A study to evaluate the safety and effectiveness of CIMAvax EGF therapeutic vaccine in patients with lung cancer non-small cell stage IIIB or IV treated in primary health care in the province is done during the year Guantánamo, 2011. It was important the insertion of patients with cytohistological confirmation of non-small cell carcinoma of lung in advanced stages who were not candidates for oncospecific therapies because lesions were progressing after receiving supportive care or palliative. 35 patients were evaluated, only 11 of these completed the inclusion and exclusion criteria. Adverse events were registered such as: fever, injection site pain and vomiting. The death rate in the study was 54.5 %. The survival time was 3.1 month and survival at inclusion, 1.8 months. The quality of life the patients improved significantly, with low dyspnea and incorporation of patients to their families.

Keywords: clinical trial, lung cancer, Primary Health Care

INTRODUCCIÓN

A nivel mundial, el cáncer de pulmón es considerado la más letal de las neoplasias¹, seguido del cáncer de mama, colon y recto, estómago e hígado. Afecta con más frecuencia a las personas entre los 50 a 60 años, siendo el tabaquismo el factor de riesgo más asociado al desarrollo de este tipo de cáncer^{2,3}

También en Cuba el cáncer de pulmón es el primero en incidencia y en mortalidad por tumores malignos con 5 mil 097 defunciones en 2012⁴ con una tendencia hacia el incremento. Representa aproximadamente el 23 % del total de fallecidos por cáncer en el país y es la primera causa de pérdida potencial de años de vida; siendo mayor las defunciones en el sexo masculino, con una tasa de defunción de 58.2 x 100 000 habitantes, contra 32.5 x 100 000 habitantes en las mujeres⁴. De las malignidades del pulmón, predominan los tumores de células no pequeñas (75 - 80 % de los tumores pulmonares).³

Sólo el 15 -20% del cáncer de pulmón se diagnostica en sus primeras etapas.⁵ Entre el 50 y 70 % de los pacientes se diagnostican con enfermedad metastásica incurable: etapa III (enfermedad avanzada loco-regional) o etapa IV (enfermedad metastásica a distancia).

Algunos estudios estiman que la supervivencia global a los 5 años en Estados Unidos de Norteamérica es 14 % y en Europa, 8 %.⁶ La mediana de supervivencia de los pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) en los estadios III y IV, es de aproximadamente 11 meses (9-13 meses de rango) después del diagnóstico, aún en aquellos pacientes que reciben todas las líneas de terapia oncoespecíficas convencionales disponibles.⁷

Numerosos estudios han demostrado el incremento del riesgo de padecer cáncer del pulmón asociado con mutaciones de línea germinal en genes que incluyen los del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF, siglas en inglés).⁷ La inmunodeprivación activa del EGF es un concepto emergente donde se postula manipular la respuesta inmune del individuo, para que dispare sus propios efectores contra el factor de crecimiento epidérmico que deviene en un factor tumoral.

La literatura científica muestra que existen vacunas terapéuticas, factibles y prometedoras contra el cáncer⁸; las cuales se evaluaron inicialmente en pacientes con tumores avanzados y por lo tanto no podían prevenir la enfermedad, por lo que se les ha llamado vacunas terapéuticas.

La vacuna CIMAVax EGF es la primera vacuna terapéutica con propiedad industrial registrada en nuestro país y en el mundo para el tratamiento del CPCNP en estadio avanzado⁹. Los resultados de las investigaciones también se han publicado en varias revistas científicas nacionales e internacionales.¹⁰ Esta vacuna terapéutica ha tenido un desarrollo desde la selección de la localización diana, la manipulación de variables

inmunofarmacológicas, el refinamiento del esquema terapéutico, la combinación con la quimioterapia, la inmunodominancia de la respuesta inmune y la existencia de pacientes súper respondedores (SGAR); que han permitido conocer su mecanismo de acción.

MÉTODO

Se participa en un Ensayo clínico fase IV, multicéntrico, abierto, no controlado en la Atención Primaria de Salud (APS), con pacientes con confirmación citohistológica de carcinoma de células no pequeñas de pulmón en estadios avanzados que no sean candidatos a las terapias oncoespecíficas o porque hayan progresado con posterioridad a recibir las mismas y solo estén recibiendo los cuidados de soporte o paliativos.

Se realizó un corte descriptivo de la investigación con el objetivo de evaluar la seguridad y efectividad de la vacuna terapéutica CIMAvax EGF en pacientes con NSCLC en estadio IIIB ó IV tratados en la APS.

Los pacientes fueron evaluados e incluidos en dos sitios clínicos, los Policlínicos Univeristarios "Omar Ranedo Pubillones" (ORP) y "Emilio Daudinot Bueno" (EDB) de la provincia Guantánamo en el año 2011.

Se tuvieron en cuenta como criterios de inclusión:

1. Diagnóstico NSCLC IIIb/IV en asistencia secundaria.
2. De cualquier sexo, mayor o igual de 18 años.
3. No elegibles para quimioterapia ni radioterapia o que hayan recibido el tratamiento oncoespecífico disponible y no tengan otra opción terapéutica.
4. Que hayan firmado el consentimiento informado para la investigación.
5. Criterio de estado clínico ECOG de 0 a 3.

Los criterios de exclusión fueron:

1. Pacientes que hayan recibido previamente tratamiento con la vacuna terapéutica CIMAvax EGF y/o Nimotuzumab (Anticuerpo monoclonal terapéutico hR3).
2. Pacientes con enfermedades infecciosas agudas o crónicas, o inflamatorias descompensadas.
3. Pacientes con diabetes descompensada.
4. Pacientes en edad fértil que no acepten emplear métodos

- contraceptivos adecuados (dispositivos intrauterinos, métodos de barrera o ligadura de trompas, métodos hormonales).
5. Pacientes embarazadas o en periodo de lactancia.
 6. Pacientes con estados alérgicos agudos o historia de reacciones alérgicas severas.
 7. Pacientes que no puedan acudir a recibir el tratamiento propuesto o que tengan dificultades de acceso al centro de APS.

Los criterios para la evaluación individual de la respuesta se dividieron:

- Relacionadas con la seguridad:

Ocurrencia de cualquier Evento Adverso (EA)

Evento adverso: Cualquier acontecimiento desfavorable que se presenta en un paciente o sujeto de investigaciones clínicas al que se le administra un producto farmacéutico y que no tiene necesariamente relación de causalidad con este tratamiento. Un acontecimiento o evento adverso puede ser, por tanto, cualquier signo desfavorable e inesperado (incluyendo un hallazgo de laboratorio anormal), síntoma o enfermedad temporalmente asociado con el uso de un producto, esté o no relacionado con el producto.

Reacción adversa: Cualquier respuesta nociva a un producto, asociada con su uso a cualquier dosis.

Los eventos adversos que aparecieron durante el estudio se clasificaron de acuerdo con los criterios comunes de toxicidad (CTC) Versión 4.0 del Instituto Nacional de Cáncer de EUA.

- Relacionadas con la efectividad:
 - Tiempo de supervivencia global
 - Calidad de vida

La recolección de los datos se realizó en un Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) confeccionado al efecto. Para el procesamiento de la información se utilizaron medidas de resumen del nivel descriptivo, número absoluto y porcentaje. Los datos son presentados en tablas y gráficos.

Esta investigación se ha desarrollado teniendo en consideración los principios éticos en estudios clínicos con seres humanos.

RESULTADOS

La proyección comunitaria de los ensayos clínicos es un reto a lo que se enfrentó el grupo provincial de ensayos clínicos de la provincia Guantánamo en el 2011, con la apertura de dos nuevos sitios clínicos, para lo cual se creó una consulta de ensayos clínicos y se capacitó a los investigadores y coinvestigadores. Se han evaluado 35 pacientes, de estos 11 cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión del estudio por lo que fueron incluidos en el estudio; 8 del sitio clínico "ORP" y 3 "EDB".

La edad promedio de los pacientes incluidos fue de 68 años y la raza predominante fue la mestiza.

Según el sexo, el mayor porcentaje de pacientes se correspondió con el sexo masculino (63.6 %).

Como variable principal se consideró la ocurrencia de eventos adversos (EA), en especial los EA con relación de causalidad con la administración del producto en investigación, supervivencia global y la calidad de vida.

De forma general, se registraron 113 EA y los de mayor frecuencia fueron la fiebre (15.9 %), dolor en el sitio de la inyección (11.5 %) y vómitos (8.8 %) (Tabla 1).

Tabla 1. Incidencia de eventos adversos

Tipo evento adverso	No.	%	Tipo evento adverso	No.	%
Fiebre	18	15.9	Derrame pleural	2	1.7
Dolor sitio/inyección	13	11.5	Dificultad para tragar	2	1.7
Vomito	10	8.8	Dolor hipocondrio derecho	2	1.7
Escalofríos	7	6.2	Dolor pierna izquierda	2	1.7
Tos	6	5.3	Fosfatasa alcalina aumento	2	1.7
Disnea	6	5,3	Dolor hemitórax izquierdo	2	1.7
Malestar general	5	4.4	Disminución leucocitos	2	1.7
Hipotensión	4	3.5	Hipertensión arterial	1	0.8
Anorexia	4	3.5	Disminución bilirrubina total	1	0.8
Anemia	4	3.5	Edema MI y cara	1	0.8

Pérdida de peso	3	2.6	Metástasis de hígado	1	0.8
Diarrea	3	2.6	Eritro aumentada	1	0.8
Mialgias	3	2.6	Aumento plaquetas	1	0.8
Temblores	2	1.7	Disminución creatinina	1	0.8
			Hepatomegalia	1	0.8
Total				113	100.0

De acuerdo a la intensidad del EA, el 81.4 % fueron ligeros, el 16.8 % moderados y solo el 1.7 % severo (Tabla 2).

Tabla 2. Clasificación de evento adverso según intensidad

Intensidad	No.	%
Ligero	92	81.4
Moderado	19	16.8
Severo	2	1.7

En el 55.7 % de los pacientes que presentaron EA se pudo establecer relación de causalidad, estableciéndose el 12.3 % como definitiva. Entre estos EA definitivos se encuentran dolor en el sitio de la inyección, vómito, aumento de la temperatura, escalofríos y aumento o disminución de la tensión arterial (Tabla 3).

Tabla 3. Clasificación de efectos adversos según la relación de causalidad

Relación de causalidad	No.	%
Sin Relación	50	44.2
Con relación		
✓ Posible	25	22.1
✓ Probable	19	16.8
✓ Muy Probable	5	4.4
✓ Definitiva	14	12.3
Total	63	55.7

El 72.7 de los pacientes incluidos interrumpieron en algún momento el estudio entre la 3 y 8 inmunización. Siendo la causa más frecuente de salida del estudio el fallecimiento para un 62.5 %. Dos pacientes fallecieron antes de comenzar a inmunizarse, por complicaciones no relacionadas con el estudio.

Al momento de hacer el corte para esta evaluación la tasa de fallecimiento en el estudio fue del 54.5 %.

El tiempo global de supervivencia fue otra de las variables analizadas, la misma se comportó con una media de 3.1 meses, y la supervivencia a la inclusión 1.8 meses. En contraste la calidad de vida de los pacientes mejoró notablemente, lo cual se evidenció en la disminución de la disnea y en la incorporación activa de estos a su medio familiar.

DISCUSIÓN

A partir de los 50 años hay un aumento en la incidencia de esta enfermedad. La edad tiene el máximo efecto sobre la morbilidad y la mortalidad por enfermedades oncológicas, esto parece tener como nexo de unión los carcinógenos y el cambio que se produce en la sensibilidad del organismo hacia ellos, también se debe a una acumulación de cambios premalignos generados en un largo período.

La prevalencia en el sexo masculino se describe en la literatura internacional y en Cuba, donde se plantea que los hombres se encuentran más expuestos que las mujeres a determinados agentes carcinógenos, probados en la etiopatogenia de esta enfermedad como el tabaquismo y las contaminaciones químicas, industriales y ambientales.⁷

La intensidad de los EA han sido descritos¹¹ en las diferentes etapas del desarrollo del producto de investigación y clasificados como grado 1 ó 2 (suaves o moderados) de acuerdo a los Criterios Comunes de Toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer.

En un metaanálisis realizado¹² se concluye que el preparado vacunal Factor de Crecimiento Epidérmico Recombinante (EGFr) en pacientes con cáncer de pulmón avanzados es seguro a pesar de la diversidad de eventos adversos reportados pues la mayoría tuvieron grados ligero y moderado y los pocos eventos con grado severo y muy severo no estuvieron relacionados con la vacuna.

El uso de la vacuna terapéutica CimaVax-EGF ha mostrado ventaja de supervivencia en los tumores avanzados de pulmón de células no pequeñas la cual se correlaciona con la respuesta inmune anti EGFy con la disminución de la concentración sérica del EGF circulante.¹³

CONCLUSIONES

El acercamiento del tratamiento del cáncer al medio donde se desenvuelve el paciente cambia totalmente la forma de enfrentar la enfermedad. La vacuna terapéutica CIMAvax EGF es segura a pesar del reporte de eventos adversos ligeros y moderados y, contribuye al mejoramiento de la calidad de vida de los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas.

La Biotecnología cubana se ha trazado "objetivos de impacto poblacional" en cáncer para el 2020, los cuales incluyen que más del 20 % de todos los pacientes con neoplasias avanzadas se traten en el contexto de un ensayo clínico y que todo paciente de cáncer del pulmón (no-células pequeñas) pueda tratarse con vacunas terapéuticas después de la quimioterapia de primera línea.¹⁴

Producir impacto en salud poblacional es un objetivo mucho más difícil que obtener un nuevo producto. Exige, ya no solo obtener diferencia estadísticamente significativa en un ensayo clínico, sino ser capaces de modificar "indicadores duros y objetivos" de incidencia, mortalidad y supervivencia en poblaciones no seleccionadas.¹⁵

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martínez Batista O, Moreno Infante M. Panorámica de los ensayos clínicos en el cáncer de pulmón en la provincia de Holguín. Rev Correo Científico Médico Holguín [Internet]. 2013 [citado 20 Dic 2013];17(4):422-4. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ccm/v17n4/ccm01413.pdf>
2. Costa Montané DM, Prado Lage Y, Lozano Salazar JL, Plasencia Asorey C, Riesgo Cosme YC. Principales aspectos clínico epidemiológicos del cáncer de pulmón. MEDISAN [Internet]. 2011 [citado 20 Dic 2013];15(8):1098-1106. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/san/v15n8/san08811.pdf>
3. Amorín Kajatt E. Cáncer de pulmón, una revisión sobre el conocimiento actual, métodos diagnósticos y perspectivas

- terapéuticas. Rev Peru Med Exp Salud Pública [Internet]. 2013 [citado 22 Dic 2013];30(1):85-92. Disponible en: <http://www.scielosp.org/pdf/rpmesp/v30n1/a17v30n1.pdf>
4. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2012 [Internet]. La Habana: MINSAP; 2013 [citado 26 Dic 2013]. Disponible en: http://files.sld.cu/dne/files/2013/04/anuario_2012.pdf
 5. Piñeiro Pérez D, Cepero Nogueira M, Leal Mursulí A, Madrigal Batista G, Collera Rodríguez SA, Rodríguez Rodríguez I, et al. La mediastinoscopia videoasistida, su utilidad en la práctica médica. Rev Invest Medicoquir [Internet]. 2011 [citado 11 Ene 2014]; 3(1):59-64. Disponible en: <http://revcimeq.sld.cu/index.php/imq/article/view/42/300>
 6. Lima Guerra A, Gassiot Nuño C, Ramos Quevedo A, Rodríguez Vázquez JC, Cabanes Varona L, Morales Sánchez L, et al. Conducta diagnóstica y pronóstico en pacientes con carcinoma pulmonar de células no pequeñas en estadios quirúrgicos. Rev Cubana Med [Internet]. 2012 [citado 26 Dic 2013]; 51(1):[aprox. 10 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232012000100003&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 7. Abreu Rivera P, Labrada Betancourt Y, Sánchez Escalona JL, Alvares Zaldívar J. Evaluación de supervivencia de pacientes con cáncer de pulmón tratados con la vacuna de factor de crecimiento epidérmico. Rev Correo Científico Médico Holguín [Internet]. 2011 [citado 26 Dic 2013];15(1):[aprox. 14 p.]. Disponible en: <http://www.cocmed.sld.cu/no151/no151ori08.htm>
 8. Rodríguez PC, García B, Popa X, Neninger E, González G, Crombet T. Actualización en el desarrollo de una vacuna terapéutica basada en el EGF para el Cáncer del Pulmón de células no pequeñas. Cancerología [Internet]. 2009 [citado 26 Dic 2013];30(3): 147-154. Disponible en: <http://www.incan.org.mx/revistaincan/elementos/documentosPortada/1259949741.pdf>
 9. Neninger Vinageras E. Inmunoterapia activa específica con la vacuna EGF en el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado [tesis]. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras: Universidad de Ciencias Médicas de La Habana; 2011. Disponible en: <http://tesis.repo.sld.cu/506/>
 10. Rodríguez P, Rodríguez G, González G, Lage A. Clinical Development and Perspectives of CIMAvax EGF, Cuban Vaccine for Non-small-cell Lung Cancer Therapy. Rev MEDICC [Internet]. 2010 [citado 26 Dic 2013];12(1):17-23. Disponible en:

<http://www.medicc.org/mediccreview/index.php?issue=11&id=128&a=vahtml>

11. García Verdecia B. Estudio de la respuesta inmune humoral inducida con la vacuna CIMAvax EGF y de su relación con la supervivencia de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas [tesis]. Facultad de Biología: Universidad de la Habana; 2011. Disponible en: <http://tesis.repo.sld.cu/412/1/BGarciaVerdecia.pdf>
12. Viada González CE, Crombet Ramos T, González Marinillo GM, Osorio Rodríguez M, Neninger Vinajera E, Catalá Ferrer, M. Meta-análisis para evaluar la seguridad de la vacuna EGF en pacientes con cáncer de pulmón avanzado. Rev Investigación Operacional [Internet]. 2007 [citado 10 Ene 2014];28(2):106-119. Disponible en: <http://www.cimab-sa.com/publicaciones/1726797573.PDF>
13. Lage A, Crombet T. Control del cáncer avanzado: la ruta hacia la cronicidad. Rev Anales Academia Ciencias Cuba [Internet]. 2011 [citado 26 Dic 2013];1(1):[aprox. 20 p.]. disponible en: <http://www.revistaccuba.cu/index.php/acc/article/viewFile/71/58>
14. Lage Dávila A. El espacio de la biotecnología en el control del cáncer: oportunidades y desafíos en Cuba. Rev Cubana Salud Pública [Internet]. 2011 [citado 10 Ene 2014];37 Supl 5:661-674. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rcsp/v37s5/spu14511.pdf>
15. Lage A, Crombet T. Del nuevo producto biológico para el cáncer al impacto en la salud poblacional. Rev Cubana Salud Pública [Internet]. 2012 [citado 10 Ene 2014];38 Supl 5:781-93. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rcsp/v38s5/sup11512.pdf>

Recibido: 25 de enero de 2014

Aprobado: 5 de febrero de 2014

Dra. Dayami Soler Cano. Universidad de Ciencias Médicas. Guantánamo. Cuba. **Email:** dayamisc@infosol.gtm.sld.cu