

INVESTIGACIÓN

Seguridad de la vacuna anti-idiotípica 1E10 en pacientes con tumores de diversas localizaciones

Security 1E10 anti-idiotypic vaccine in patients with tumors of different locations

Carmen Viada¹, Martha Fors², Elia Neninger³, Saily Alfonso⁴, Eduardo Santiesteban⁵, Ivis Mendoza², Pedro Guerra², Elena García², Leslie Pérez¹, Amparo Macías¹, Maurenis Hernández¹, Ana María Vázquez¹

RESUMEN

El cáncer es una de las principales causas de muerte en Cuba y en el mundo. El cáncer de pulmón es la primera causa de muerte, el cáncer de mama es la segunda causa de muerte y el cáncer colorrectal es la tercera causa de muerte. La vacuna anti-idiotípica 1E10 es un nuevo agente inmunoterapéutico, registrada para el cáncer de pulmón por el Centro de Inmunología Molecular (CIM). Se quiere evaluar la seguridad de esta vacuna en el tratamiento de diferentes localizaciones de cáncer. Para determinar la seguridad se evaluaron los eventos adversos ocurridos en seis ensayos clínicos (1 fase I en pulmón, 3 fases II en mama, colon y pulmón, 1 fase II-III y programa de uso expandido, ambos en pulmón). Se estudiaron 656 pacientes. Se midieron las variables demográficas, las características de la enfermedad y los eventos adversos. Los estudios fueron balanceados respecto a las características de base. Los eventos adversos más frecuentes fueron reacciones locales relacionadas con la vacuna anti-idiotípica 1E10, y reacciones sistémicas de intensidad ligera o moderada que no estuvieron relacionados con la administración de la vacuna en estudio. La vacuna anti-idiotípica 1E10 resulta segura por la baja frecuencia e intensidad de eventos adversos reportados.

Palabras clave: seguridad; vacuna anti-idiotípica; cáncer; mama; colon; pulmón de células pequeñas; pulmón de células no pequeñas.

ABSTRACT

Cancer is a leading cause of death in Cuba and the world. Lung cancer is the leading cause of death, breast cancer is the second leading cause of death and colorectal cancer is the third leading cause of death. The 1E10 anti-idiotypic vaccine is a new immunotherapeutic agent, registered for lung cancer by the Center for Molecular Immunology (CIM). You want to evaluate the safety of this vaccine in the treatment of various cancer sites. To determine the safety adverse events occurred in six clinical trials (one stage I lung, 3 phase II in breast, colon and lung, 1 phase II-III and program expanded use, both in lung) were evaluated. 656 patients were studied. Demographic variables, the characteristics of the disease and adverse events were measured. The studies were balanced with respect to baseline characteristics. The most common adverse events were local reactions associated with 1E10 anti-idiotypic vaccine and systemic reactions of mild or moderate intensity that were not related to the administration of the vaccine under study. The 1E10 anti-idiotypic vaccine is safe for the low frequency and intensity of adverse events reported.

Keywords: security, anti-idiotypic, cancer, breast, colon, small cell lung, non-small cell lung vaccine.

Introducción

En el año 2012 se detectaron alrededor de 14,1 millones de casos nuevos de cáncer. Ocurrieron 8,2 millones de muertes por cáncer.¹

El cáncer de pulmón continúa siendo la principal causa de muerte por cáncer tanto en Cuba como en el mundo, donde se estimaron 1,8 millones de nuevos casos en el 2012 con 1,6 millones de muertes anuales. La enfermedad sigue siendo el cáncer más común en los hombres en todo el mundo (1,2 millones, el 16,7 % del total). En las mujeres, las tasas de incidencia

son generalmente más bajas y el patrón geográfico es un poco diferente, lo que refleja principalmente diferente exposición histórica al consumo de tabaco.¹ En Cuba la tasa de mortalidad por cáncer de pulmón se ha incrementado durante los últimos años de 33,2 en el 2000 a 45,5 por 100 000 habitantes en el 2012. En el caso del cáncer de mama también ha aumentado considerablemente, de 18,2 en el 2000 a 27,1 en el año 2012.² En el 2010 se reportó 2 039 casos nuevos de cáncer colorrectal con 18,1 por cada 100 000 habitantes.³⁻⁴

El cáncer de mama es el segundo cáncer más común en el mundo y el más frecuente entre las mujeres con un estimado de 1,67 millones de nuevos casos de cáncer diagnosticados en 2012

¹ Centro de Inmunología Molecular, La Habana, Cuba.

² Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos, La Habana, Cuba.

³ Hospital Hermanos Ameijeiras, La Habana, Cuba.

⁴ Hospital Celestino Hernández Robau, Villa Clara, Cuba.

⁵ Hospital José Ramón López Tabranes, Matanzas, Cuba.

Autor de correspondencia: Carmen Viada. Centro de Inmunología Molecular. 216 y 15, Atabey, Playa, La Habana, Cuba PO Box 16040 CP 11600, Telef. (537) 271-7933 Ext. 3145, Fax: (537) 272-0644. Correo electrónico: carmen@cim.sld.cu

(25 % de todos los cánceres). Las tasas de incidencia varían casi cuatro veces a través de las regiones del mundo, con tasas que oscilan desde 27 por 100 000 en el África central y Asia oriental y de 96 en Europa Occidental. Se ubica como la quinta causa de muerte por cáncer en general y si bien es la causa más frecuente de muerte por cáncer en las mujeres en las regiones menos desarrolladas (14,3 % del total) ahora es la segunda causa de muerte por cáncer en las regiones más desarrolladas (15,4%) después del cáncer de pulmón.

Por su parte el cáncer colorrectal es el tercer cáncer más común en los hombres (746 000 casos, el 100 % del total) y la segunda en mujeres (614 000 casos, el 9,2% del total) en todo el mundo. Casi el 55 % de los casos se producen en las regiones más desarrolladas. La mortalidad es relativamente baja (8,5 % del total) con más muertes (52 %) en las regiones menos desarrolladas del mundo, lo que refleja una peor supervivencia en estas regiones.⁵⁻⁷

La vacuna anti-idiotípica 1E10 (Vaxira®, CIMAB S.A. La Habana) es un nuevo agente inmunoterapéutico, registrado en Cuba y en Argentina, desarrollado por el Centro de Inmunología Molecular (CIM), que se dedica a la investigación y producción de nuevos productos destinados al tratamiento de diversas enfermedades del sistema inmune entre ellas el cáncer. El principio activo es el anticuerpo monoclonal anti-idiotípico *racotumomab* adsorbido en gel de hidróxido de aluminio (HA) como adyuvante.

El HA mejora la producción de anticuerpos pero no es ni inmunogénico ni un hapteno. Se comporta como “depot” en el sitio de inyección, desde el cual el antígeno se libera lentamente

y induce la formación de granulomas que atraen células inmunocompetentes, tales como las células plasmáticas productoras de anticuerpos. El HA puede estimular directamente a los monocitos para producir citoquinas proinflamatorias que puedan activar las células T y posiblemente estimular respuestas de las células B.^{8,9}

Este producto demostró beneficios interesantes en el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas (ensayo clínico terminado que permitió registro sanitario por la Agencia Reguladora Cubana). Fue investigado también en cáncer de mama, colon y pulmón de células pequeñas (tabla 1), y es además estudiado en algunos tumores pediátricos como neuroblastomas, retinoblastomas, sarcomas de Ewing y tumor de Wilms.¹⁰⁻¹⁴

Racotumomab es un anticuerpo monoclonal anti-idiotípico que al ser administrado por vía intradérmica induce en los pacientes una potente respuesta inmune específica contra los gangliosidos glicolilados presentes en las células tumorales.⁹

Debido a sus favorables resultados, *racotumomab* fue considerado por la Revista MABs como uno de los anticuerpos que debían ser observados durante el 2013.¹⁵ Este producto se ha utilizado en diferentes localizaciones y en diversos tipos de población como son adultos hombres y mujeres y en estadios diferentes ya sea con enfermedad limitada o extendida.

La seguridad de un medicamento constituye un asunto de vital importancia, por lo que el reporte de eventos adversos en los ensayos clínicos se considera un eslabón primordial y deben ser

Tabla 1. Características de los ensayos clínicos considerados en este estudio

Código del Ensayo Clínico y Referencia del RPCEC Período de Ejecución	Diseño	Esquema de Vacunación de Vaxira (intradérmica) (con 15 dosis totales: 5 de la fase de inducción cada 14 días y 10 de mantenimiento cada 28 días) (con 5 mg/ml de Alúmina)	N		No. de las Referencias
			Vaxira 1E10	Placebo/ Combinación	
EC052 RPCEC00000006 Ago/2001-Dic/2007	Fase II en cáncer de colon metastásico	Dosis de 2mg	40	No	No publicado
EC071 RPCEC00000010 Oct/2004-Dic/2007	Fase II en cáncer de pulmón de células pequeñas	Dosis de 2mg	36	36	30
EC059 RPCEC00000008 Mar/2003-Dic/2007	Fase II en cáncer de mama de alto riesgo	Escalado de Dosis: 0,5 mg, 1 mg y 2 mg	40	37	23 29
Sept/2004-Ene/2006	Fase I en cáncer de pulmón de células no pequeñas	Dosis de 2mg	71	0	21
EC080 RPCEC00000009 Dic/2006-Dic/2010	Fase II-III en cáncer de pulmón de células no pequeñas	Dosis de 2mg	89	87	33
PUCE106 Dic/2006-Nov/2010	Programa de acceso expandido en cáncer de pulmón de células no pequeñas	Dosis de 2 mg	100	100	34 35

Leyenda RPCEC (Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos): Base de datos pública donde se pueden registrar los ensayos clínicos por los promotores.

recolectados sistemáticamente. El conocimiento sobre la probabilidad que tiene un determinado medicamento de producir eventos adversos (EA) concierne a promotores, médicos y pacientes para conocer los riesgos particulares que puede ofrecer una determinada terapia. El objetivo fue evaluar el perfil de seguridad de la vacuna anti-idiotípica 1E10 en el tratamiento del cáncer en diferentes localizaciones.

Métodos

Para determinar la seguridad de este producto se evaluaron los eventos adversos ocurridos en seis ensayos clínicos promovidos por el CIM y ejecutados en diferentes sitios clínicos cubanos. Estos cubrieron diferentes localizaciones tumorales y fueron diseñados para estimar la eficacia y el perfil de seguridad de la vacuna anti-idiotípica 1E10. A partir de las bases de datos existentes para cada ensayo clínico incluido en la presente investigación, se estudiaron las variables demográficas: edad (años cumplidos) y sexo (masculino y femenino), las referentes a la enfermedad: estadio (I-II, III y IV), estado general (0, 1 y 2), tipo histológico de tumor (carcinoma epidermoide, adenocarcinoma, carcinoma células grandes y otros), tratamientos previos (quimioterapia o radioterapia), etapa de la enfermedad (limitada o extendida), localización de las metástasis (visceral y no visceral) y evaluación de la respuesta objetiva (Respuesta Completa, Respuesta Parcial, Enfermedad Estable y Progresión) según RECIST versión 1.2. 16-18 Referente a la seguridad: la frecuencia de eventos adversos.

Todos los ensayos fueron aprobados por los Comités de Ética de los sitios participantes y por la Autoridad Nacional Reguladora. Todos los pacientes dieron su consentimiento por escrito previa información sobre las características de ensayo. Se estudia-

ron un total de 656 pacientes incluidos en dichos estudios. Todos los sujetos reclutados recibieron al menos dos dosis del medicamento si fueron aleatorizados al grupo en estudio mientras que el resto recibió un placebo o una combinación de Vaxira® y nimotuzumab (anticuerpo monoclonal anti-receptor del factor de crecimiento epidérmico).

En la tabla 1 se muestran los datos de seis ensayos clínicos en los que se ha probado la seguridad y eficacia del producto en distintas localizaciones de cáncer. En ella aparece un breve resumen del diseño, esquema de vacunación, tamaño de muestra y algunas referencias bibliográficas donde se muestran los principales resultados.

De estos estudios, uno se realizó en pulmón de células no pequeñas⁹⁻²¹ (estudio de Fase I), tres fueron diseñados como estudios de Fase II (colon, mama^{9, 22-29} y en pulmón de células pequeñas.³⁰ Se ejecutó además, un Fase II-III en pulmón de células no pequeñas³¹⁻³³ y uno de uso expandido (PUCE) en pulmón de células no pequeñas.³⁴⁻³⁵

La clasificación de los eventos adversos se realizó utilizando los criterios comunes de toxicidad del Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos. Esta es la escala de toxicidad más empleada en los ensayos clínicos de Oncología.³⁶

Resultados

En uno de los ensayos (Fase II, pacientes con cáncer de mama de alto riesgo) los sujetos recibieron entre 0,5; 1 y 2 mg del principio activo debido a que se diseñó un estudio de escalado de dosis para seleccionar aquella de mejor desempeño, mientras que en el resto de los estudios, los pacientes recibieron 2 mg de dicho producto, pues esta dosis fue la que mejor resultados obtuvo en el estudio mencionado anteriormente.

Tabla 2. Datos demográficos de base y respuesta al tratamiento de los pacientes de cada estudio (A, B, C)

	Colon (052)	Mama (059)	SCLC (071)	NSCLC (sin código)	NSCLC (080)	PUCE (106)				
Variable	1E10 N=43 Placebo N=37	1E10 N=40	Placebo N=36	1E10 N=36	1E10 N=71	1E10 N=89 Placebo N=85	1E10 N=100	1E10+hR3 N=100		
Edad	63 (39-82)	56 (27-80)	57 (38-83)	59 (36-78)	59 (44-74)	61 (37-80)	62 (45-79)	62 (40-86)	63 (41-82)	62 (31-83)
Sexo										
Masculino	24 (55,8 %)	NP	NP	22 (61,1 %)	23 (63,9 %)	42 (59 %)	67 (75,3 %)	49 (58,8 %)	65 (75,6 %)	ND
Femenino	19 (44,2 %)	37 (100 %)	40 (100 %)	14 (38,9 %)	13 (36,1 %)	29 (41 %)	22 (24,7 %)	36 (41,2 %)	21 (24,4 %)	ND
Estadio										
I-II	12 (27,9 %)	23 (62,2 %)	31 (79,6 %)	ND	ND	0 (%)	0 (%)	0 (%)	20 (26,7 %)	16 (24 %)
III	9 (20,9 %)	10 (27,0 %)	5 (12,8 %)	ND	ND	34 (48 %)	55 (61,8 %)	44 (51,8 %)	33 (44 %)	31 (46 %)
IV	20 (46,5 %)	4(10,8 %)	3(7,7 %)	ND	ND	37(52 %)	34 (38,2 %)	41(48,2 %)	22 (29,3 %)	20 (30 %)
ECOG										
0	16 (37,2 %)	19 (54,3 %)	21 (56,8 %)	26 (50,9 %)	25 (49,1 %)	0 (%)	4 (47,2 %)	38 (44,7 %)	10 (13,2 %)	14 (20,9 %)
1	22 (51,2 %)	16 (45,7 %)	16 (43,2 %)	10 (47,6 %)	11 (52,3 %)	61 (86 %)	45 (50,6 %)	43 (50,6 %)	49 (64,5 %)	36 (53,7 %)
2	4 (9,3 %)	0(%)	0 (%)	0(%)	0 (%)	10(14 %)	2 (2,2 %)	4 (4,7 %)	16 (21,0 %)	15 (22,4 %)
3	0(%)	0 (%)	0 (%)	0(%)	0 (%)	0(%)	0 (%)	0(%)	1 (1,3 %)	2 (3,0 %)

Tabla 2. (continuación)

Tipo Histológico		Localización de la Metástasis		Etapa de la Enfermedad		Tipo Histológico	Tipo Histológico		Tipo Histológico	
CE	ND	Visceral 19 (54,3 %)	Visceral 21 (56,8 %)	Limitada 26 (50,9 %)	Limitada 25 (49,1 %)	15 (21 %)	32 (36,0%)	34 (40,0%)	19 (24,4 %)	33 (48 %)
ADC	ND	No Visceral 16 (45,7 %)	No Visceral 16 (43,2 %)	Extendida 10 (47,6 %)	Extendida 11 (52,3 %)	45 (63 %)	28 (31,5%)	27 (31,8%)	36 (46,1 %)	17 (25 %)
CCG	ND	NP	NP	NP	NP	11 (16 %)	17 (19,1%)	15 (17,6%)	23 (29,5 %)	19 (27 %)
Otro	ND	NP	NP	NP	NP	ND	12 (13,4%)	9 (10,6%)	ND	ND
QTP Previa										
Si	41(95,3 %)	26(72,2 %)	24 (64,9 %)	19 (52,8 %)	18(50,0 %)	ND	89 (100%)	85 (100%)	74 (74%)	69 (69%)
No	2(4,7 %)	10(27,8 %)	13 (35,1 %)	17 (47,2 %)	18(50,0 %)	ND	0 (0,0%)	0(0,0%)	26 (26%)	31 (31%)
RTP Previa										
Si	0 (0,0 %)	0(0,0 %)	0(0,0 %)	24 (66,7 %)	26(72,2 %)	ND	56 (62,9%)	45 (52,9%)	58 (58%)	58 (58%)
No	43 (100 %)	37(100 %)	40 (100 %)	12 (33,3 %)	10 (27,8 %)	ND	33 (37,1%)	40(47,1%)	42 (42%)	42 (42%)

B

	Colon (052)	Mama (059)	SCLC (071)	NSCLC (sin código)	NSCLC (080)	PUCE (106)
Evaluación de la Respuesta						
RC	1 (2,3 %)	2 (7,4 %)	1 (3,4 %)	10 (27,8 %)	14 (8,9 %)	11 (16 %)
RP	0 (0,0 %)	5 (18,5 %)	14 (48,3 %)	15 (41,7 %)	14 (38,9 %)	53 (75 %)
EE	1 (2,3 %)	19 (70,4 %)	14 (2,3 %)	11 (30,6 %)	6 (16,7 %)	7 (9 %)
P	23 (53,5 %)	1 (3,7 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
						3 (3,4 %)
						4 (4,7 %)
						42 (47,2 %)
						46 (54,1 %)
						2 (2 %)
						5 (5 %)
						44 (49,4 %)
						35 (41,2 %)
						12 (12 %)
						12 (12 %)
						0 (0,0 %)
						0 (0,0 %)
						20 (20 %)
						20 (20 %)

C

CE: Carcinoma Epidermoide,
ADC: Adenocarcinoma,
CCG Carcinoma Células Grandes

RP: Respuesta Parcial
RC: respuesta Completa
P: Progresión

EE: Enfermedad Estable
NP: No Procede
ND: No Disponible

En la tabla 2 aparecen los datos demográficos y características de la enfermedad de los pacientes incluidos en cada estudio. El promedio de edad osciló entre 56 y 63 años de edad y existió un predominio del sexo masculino en tres de las localizaciones estudiadas (colon, pulmón de células pequeñas y no pequeñas). La cuarta localización corresponde al estudio de mama el cual se diseñó solo para incluir pacientes del sexo femenino.

En relación al estadio de la enfermedad se puede constatar un predominio de pacientes con enfermedad III y IV, excepto en el caso del estudio en mama que predominó los estadios I y II. De acuerdo a esta tabla, el estado general del paciente osciló entre 0 y 1, lo que significa que estos pacientes presentaban un buen estado general.

Según el tipo histológico del tumor, el adenocarcinoma fue el de mayor frecuencia, seguido por el carcinoma epidermoide. La mayoría de los pacientes recibieron quimioterapia y radioterapia previas al tratamiento con la vacuna, según el estado de su enfermedad como es práctica habitual en estos casos. La mayoría de los pacientes se encontraban con Respuesta Parcial o con Enfermedad Estable.

En la tabla 3 aparecen los eventos adversos más frecuentemente observados en los pacientes incluidos. En el ensayo de mama se presentó ardor en el sitio de la inyección en 25 pacientes, en el estudio de colon se presentó dolor en el sitio de la inyección en 13 pacientes, en el de SCLC en 14 pacientes apareció como evento adverso más frecuente el eritema mientras que en el de

NSCLC apareció en 53 pacientes la induración y en el PUCE en 20 pacientes se encontró ardor en el sitio de la inyección. Se puede observar que los eventos adversos más comunes son aquellos relacionados con la administración de la vacuna en el sitio de la inyección.

La información acerca de la intensidad o gravedad de los eventos adversos más frecuentes se puede encontrar en las publicaciones individuales de cada ensayo clínico. No se reportó en ninguno de los estudios eventos adversos graves relacionados con la utilización de la vacuna.

Las reacciones locales consistieron en dolor e induración en el sitio de aplicación de la vacuna, duraron entre uno y tres días, tras la cual se recuperaron completamente. Las reacciones sistémicas consistieron en fiebre (de aproximadamente dos horas de duración en la mayoría de los pacientes, mialgias, artralgias, prurito, cefalea y fatiga, y generalmente se resolvieron en menos de 48 horas.

No hubo diferencias en cuanto a tolerabilidad entre las dosis evaluadas. La mayoría de los eventos adversos fueron grado 1 y 2, ver tabla 4. No hubo evidencias de mayor severidad o frecuencia de eventos en sucesivas inyecciones. Se registraron dos episodios de eventos adversos de grado 3 atribuibles a la vacuna (0,5 %). Hasta el momento no se han reportado granulomas, nódulos ni descamación en el sitio de la inyección. Los eventos adversos no conllevaron a la interrupción de las administraciones ni tuvieron repercusión grave sobre la salud de los pacientes y según los síntomas fueron controlados satisfactoriamente con los fármacos indicados.

Discusión

Los eventos adversos reportados con mayor frecuencia y relacionados con el preparado vacunal se refieren, fundamental-

Tabla 3. Eventos adversos más frecuentes de los pacientes de cada estudio según el número de reportes

	Colon Fase II	Mama Fase II	SCLC Fase II	NSCLC Fase I	NSCLC Fase II	PUCE	Total
Anorexia	19 (8,6 %)	22 (10,7 %)	12 (9,7 %)	0 (0,0 %)	64 (6,1 %)	17 (7,7 %)	21 (2,6 %)
Ardor en el sitio de inyección	0 (0,0 %)	146 (71,2 %)	21 (17,1 %)	0 (0,0 %)	428 (41,1 %)	127 (57,2 %)	158 (19,4 %)
Astenia	12 (5,5 %)	11 (5,4 %)	10 (8,1 %)	15 (5,7 %)	93 (8,9 %)	16 (7,2 %)	56 (6,9 %)
Cefalea	12 (5,5 %)	1 (0,5 %)	9 (7,3 %)	6 (2,2 %)	44 (4,2 %)	17 (7,7 %)	25 (3,1 %)
Dolor en el sitio de inyección	60 (27,3 %)	17 (8,3 %)	41 (33,3 %)	60 (22,9 %)	162 (15,6 %)	9 (4,1 %)	149 (18,3 %)
Eritema local	31 (14,1 %)	0 (0,0 %)	8 (6,5 %)	60 (22,9 %)	88 (8,5 %)	2 (0,9 %)	125 (15,3 %)
Fiebre	10 (4,5 %)	0 (0,0 %)	11 (8,9 %)	0 (0,0 %)	34 (3,3 %)	16 (7,2 %)	26 (3,2 %)
Hipersensibilidad	18 (8,2 %)	0 (0,0 %)	2 (1,6 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	18 (2,2 %)
Induración	32 (14,5 %)	0 (0,0 %)	5 (4,1 %)	71 (27,2 %)	49 (4,7 %)	1 (0,5 %)	128 (15,7 %)
Mialgias/ Artralgias	11 (5,0 %)	0 (0,0 %)	2 (1,6 %)	11 (4,2 %)	42 (4,0 %)	4 (1,9 %)	38 (4,7 %)
Prurito	15 (6,8 %)	8 (3,9 %)	2 (1,6 %)	38 (14,5 %)	37 (3,6 %)	13 (5,9 %)	71 (8,7 %)
Total	220 (100 %)	205 (100 %)	123 (100 %)	261 (32,0 %)	1041 (100 %)	222 (100 %)	815 (100 %)

Tabla 4. Eventos adversos más frecuentes de los pacientes de cada estudio según Intensidad

Intensidad	Colon Fase II	Mama Fase II	SCLC Fase II	NSCLC Fase I	NSCLC Fase II	PUCE	Total
Ligera	134 (60,9 %)	186 (90,7 %)	98 (81,6 %)	0 (0,0 %)	949 (91,2 %)	202 (91,0 %)	1569 (88,8 %)
Moderada	73 (33,2 %)	12 (5,9 %)	14 (11,7 %)	0 (0,0 %)	75 (7,2 %)	17 (7,7 %)	191 (10,6 %)
Severa	6 (2,7 %)	6 (2,9 %)	8 (6,7 %)	0 (0,0 %)	7 (0,7 %)	3 (1,4 %)	30 (1,6 %)
Muy Severa	1 (0,5 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	2 (0,1 %)
Total	214 (97,3 %)	204 (99,5 %)	120 (97,5 %)	0 (0,0 %)	1032 (99,1 %)	222 (100 %)	1792 (100 %)

mente, a los observados en el área o sitio de la administración que habitualmente se producen posteriores a las administraciones inmunoterapéuticas, ver tabla 5.^{22,40}

El dolor es el evento adverso más frecuentemente reportado de conjunto con ardor en el sitio de inyección, eritema local, disnea, astenia, induración, cefalea, dolor óseo, mialgia, artralgia, anorexia, vómitos, náuseas, fiebre, tos, prurito, dolor abdominal e hipertensión arterial. Lo que concuerda con los resultados de este estudio.²¹

El ardor en el sitio de inyección está relacionado con la forma de administración propia del medicamento y con las características del adyuvante utilizado. El mismo es un ardor ligero, por lo que es tolerable y no limita que el paciente pueda continuar con el esquema de tratamiento.

En un estudio fase I realizado en Argentina en pacientes con cáncer de mama, una paciente tratada con 1 mg desarrolló una mácula dolorosa con una vesícula seguida de ulceración, luego de recibir la quinta dosis. Una biopsia de piel reveló vasculitis y la paciente fue retirada de la terapia. Otra paciente sufrió un síncope 10 días después de recibir la novena dosis de 2 mg. Este evento se consideró de improbable relación con la vacuna, pero la paciente interrumpió el tratamiento. Estos eventos no se presentaron en nuestra población estudiada.³² La presencia de pápulas en el sitio de inoculación se observó en estudios preclínicos con ratas C57BL/6 de ambos sexos, procedentes de la División de Roedores Genotóxicos del Centro Nacional para la Producción de Animales de Laboratorio (CENPALAB), tratadas con 0,1 mL de vacuna anti-idiotípica o 0,1 mL de gel de alúmina (grupo vehículo). Lo cual nos indica que posiblemente este evento esté relacionado con el gel de alúmina que también está presente como adyuvante de la vacuna.³⁸⁻⁴⁰

En el estudio preclínico de tolerancia local realizado con ratas albinas de la línea Wistar, provenientes del CENPALAB, de acuerdo con los estándares planteados por la Comunidad Europea, tratadas con 0,1 mL de la vacuna o 0,1 mL de gel de alúmina, en el sitio de administración se detectó la presencia de granulomas. Desde el punto de vista macroscópico no se observaron reacciones edematosas, eritematosas o de formación de escaras en el sitio de administración o regiones circundantes.⁴¹⁻⁴⁵

De manera general la vacuna anti-idiotípica fue bien tolerada, tal y como lo describen otros estudios. Los eventos adversos relacionados con el producto en investigación se resumen, fundamentalmente, a los observados en el sitio de aplicación y a los llamados síntomas generales que habitualmente se producen con este tipo de terapia.

En la presente investigación, donde se han tenido en cuenta diversos ensayos clínicos en diferentes localizaciones, podemos confirmar que los eventos adversos más frecuentes relacionados con el uso de la vacuna *racotumomab* son locales, cuya intensidad es leve y moderada. No se detectaron eventos adversos graves

relacionados con la utilización del preparado vacunal, y con esto nos permite afirmar que el tratamiento con la misma es seguro.

Varias vacunas de nueva generación han demostrado excelente perfil de seguridad e inmunogenicidad, y la vacuna cubana que se evaluó en estos estudios no es una excepción.

Al analizar en su conjunto todos los estudios anteriormente citados se concluye que Vaxira fue bien tolerada. Los eventos adversos fueron reacciones locales y sistémicas relacionadas con la administración de la vacuna.

Se puede concluir que la vacuna bajo investigación resultó ser segura en los 656 pacientes evaluados. La mayoría de los eventos adversos relacionados con la vacuna fueron ligeros y moderados, lo que sustenta esta afirmación.

Referencias bibliográficas

- 1 Globocan 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. [citado: 2014 Abr 16]. Disponible en: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
- 2 Anuario Estadístico 2012. Ministerio de Salud Pública de Cuba. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de salud. 2012. [citado: 2014 Abr 16]. Disponible en: http://files.sld.cu/dne/files/2013/04/anuario_2012.pdf
- 3 Montes de Oca E, Soler LL, Noa G, Agüero CM, González JL, Barreto E. Comportamiento del cáncer colorrectal esporádico en un hospital provincial. Rev cubana med revista en la Internet. 2012. Dic [citado: 2014 Abr 16]; 51(4): 302-312. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232012000400004&lng=es.
- 4 Ettinger DS, Akerley W, Borghaei H, Chang AC, Cheney RT, Chirieac LR et al. Non-small Cell Lung Cancer. J Natl Compr Canc Netw 2012;10:1236-71.
- 5 Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005; 55(2):74-108.
- 6 Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin 2008; 58(2):71-96.
- 7 Ministerio de Salud Pública, Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario Estadístico de Salud 2010. La Habana: MINSAP; 2011. [citado: 2014 Abr 16]. Disponible en: <http://files.sld.cu/bvscuba/files/2012/05/anuario-2011-e.pdf>
- 8 Li H, Nookala S, Re F. Aluminum hydroxide adjuvants activate caspase-1 and induce il-1beta and il-18 release. J Immunol 2007; 178(8):5271-5276.
- 9 Díaz A, Alfonso M, Alonso R, Saurez G, Troche M, Catala M, et al. Immune responses in breast cancer patients immunized with an anti-idiotypic antibody mimicking neugc-containing gangliosides. Clinical Immunology 2003;107(2):80-89.
- 10 Mannhalter JW, Neychev HO, Zlabinger GJ, Ahmad R, Eibl MM. Modulation of the human immune response by the non-toxic and non-pyrogenic adjuvant aluminum hydroxide: Effect on antigen uptake and antigen presentation. Clin. Exp. Immunol 1985; 61(1):143-151.

Tabla 5. Eventos Adversos más frecuentes de los pacientes de cada estudio según Causalidad

Causalidad	Colon Fase II	Mama Fase II	SCLC Fase II	NSCLC Fase I	NSCLC Fase II	PUCE	Total
Definitiva	135 (61,4 %)	127 (62,0 %)	63 (52,1 %)	0 (0,0 %)	660 (63,4 %)	128 (57,7 %)	1113 (62,2 %)
Muy Probable	14 (6,4 %)	1 (0,5 %)	13 (10,7 %)	0 (0,0 %)	22 (2,1 %)	3 (1,4 %)	53 (2,9 %)
Probable	15 (6,8 %)	28 (13,7 %)	2 (1,7 %)	0 (0,0 %)	121 (11,6 %)	52 (23,4 %)	218 (12,2 %)
Posible	20 (9,1 %)	7 (3,4 %)	11 (9,1 %)	0 (0,0 %)	79 (7,6 %)	0 (0,0 %)	117 (6,5 %)
No Relacionado	32 (14,5 %)	38 (18,5 %)	32 (26,4 %)	0 (0,0 %)	148 (14,2 %)	39 (17,6 %)	289 (16,1 %)
Total	216 (98,2 %)	201 (98,1 %)	121 (98,4 %)	0 (0,0 %)	1030 (98,9 %)	222 (100 %)	1790 (100 %)