

CIMAvax-EGF: Vacuna terapéutica para el cáncer de pulmón basada en mecanismos antígeno anticuerpo

CIMAvax-EGF: Therapeutic vaccine for lung cancer based on antigen-antibody mechanisms

Mariliam Martínez Igarza ¹ * <https://orcid.org/0000-0003-3444-9503>

Galia María Reyes Jiménez ¹ <https://orcid.org/0009-0000-3591-7343>

¹ Facultad de Ciencias Médicas “Mariana Grajales Coello”. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín, Cuba.

***Autor para la correspondencia. Correo electrónico:** mariliam01@nauta.cu

Recibido: 30/03/2024.

Aprobado: 23/10/2024.

Publicado: 19/03/2025.

RESUMEN

Introducción: Dentro de las vacunas creadas para combatir el cáncer, CIMAvax-EGF constituye la primera vacuna terapéutica contra el cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadios avanzados IIIB o IV. La vacuna contiene al factor de crecimiento epidérmico humano recombinante.

Objetivo: Describir el mecanismo antígeno anticuerpo de la vacuna terapéutica CIMAvax-EGF en el tratamiento del cáncer de pulmón de células pequeñas.

Método: Se realizó una revisión bibliográfica que incluyó artículos de Scielo, PubMed, Google Académico y EBSCO; además de revistas médicas cubanas, se utilizaron los descriptores: cáncer de pulmón, CIMAvax-EGF, mecanismo inmunológico. Se realizó una búsqueda de 25 referencias bibliográficas y se escogió una muestra de 17 bibliografías.

Desarrollo: El mecanismo de acción de CIMAVAX-EGF consiste en la estimulación del sistema inmune del paciente, lo que induce a la formación de anticuerpos específicos contra el EGF propio a punto de partida de dicha inmunización, rompiendo la tolerancia inmune contra una proteína propia.

Conclusiones: El principal beneficio clínico de la vacuna se ha demostrado en un aumento en la mejoría de la calidad de vida, así como, en el amplio perfil de seguridad dado por los mecanismos inmunológicos que rigen su efecto en el organismo.

Palabras clave: cáncer de pulmón, CIMAvax-EGF, mecanismo inmunológico

ABSTRACT

Introduction: Among the vaccines created to combat cancer, Cimavax-EGF is the first therapeutic vaccine against non-small cell lung cancer in advanced stages IIIB or IV. The vaccine contains the recombinant human epidermal growth factor.

Objective: To describe the antigen-antibody mechanism of the therapeutic CIMAVAX-EGF vaccine in the treatment of small cell lung cancer.

Method: A bibliographic review, using lung cancer; Cimavax-EGF; Immunological mechanism, was carried out; it included articles from SciELO, PubMed, Google Scholar and EBSCO, as well as Cuban medical journals. A search of 25 bibliographic references was done, where a sample of 17 bibliographies was chosen.

Development: CIMAVAX-EGF Action Mechanism consists of the stimulation of the patient's immune system, inducing the formation of specific antibodies against his own EGF as the starting point of immunization, breaking immune tolerance against his own protein.

Conclusions: The main clinical benefit of the vaccine has been shown with an increase in the improvement of life quality, as well as extensive safety profile, given by the immunological mechanisms that govern its effect on the body.

Keywords: lung cancer; CIMAvax-EGF; immunological mechanism

Introducción

El cáncer de pulmón constituye un importante problema de salud a nivel mundial por su alta incidencia, creciente letalidad y difícil manejo. Es uno de los tumores sólidos más comunes en

todo el mundo. La significación del cáncer de pulmón para la salud pública es evidente. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), es el segundo más común en el mundo.⁽¹⁾

En 2020 se diagnosticaron 2,21 millones de nuevos casos, esto lo considera el más mortal, con un total del 1,8 millones de defunciones en ese año. Lo que representa el doble de defunciones del cáncer colorrectal, el cual le sigue en la lista y que produjo en ese año 916 mil fallecimientos. El panorama de salud en América lo ubica como la tercera neoplasia maligna más frecuente y la primera causa de muerte relacionada con cáncer en el continente.^(1,2)

En Cuba, los tumores malignos están entre las principales causas de muerte en todas las edades y a partir de los 65 años, constituyen la segunda causa de defunciones, solo precedido por las enfermedades del corazón. En Cuba el cáncer de tráquea, bronquios y pulmón (vías respiratorias) es la primera causa de muerte dentro de las patologías oncológicas. De 2016 a 2021 fallecieron por esta causa, en el país, 33 444 personas. Esto implica un promedio de 5 574 defunciones en ambos sexos.^(3,4)

Aunque las quimioterapias se han convertido en un arsenal indispensable para la reducción de la carga tumoral y el aumento de la supervivencia, su impacto en el cáncer de pulmón solo es medible en meses, con graves reacciones adversas como carga adicional. Por lo general, los pacientes con cáncer de pulmón enfrentan una etapa inicial de diagnóstico y tratamiento oncológico, durante la cual se obtiene la remisión parcial o completa, seguida de una segunda etapa, durante la cual la enfermedad progresa inexorablemente hacia el estadio terminal y la muerte.^(3,4,5)

El siglo XXI marca el comienzo de una nueva era dirigida a personificar y hacer más eficaz el tratamiento para el cáncer de pulmón no microcítico avanzado. Emerge así la inmunoterapia como cuarta modalidad terapéutica con la intención de devolver la capacidad al organismo de reconocer al tumor como extraño, luchar contra él y producir respuestas con beneficios muy importantes en la supervivencia de los pacientes.^(4,5)

La cirugía es la principal opción terapéutica potencialmente curativa para esta enfermedad, mientras que la radioterapia puede producir curación en un pequeño número de pacientes y provee un efecto paliativo en la mayoría de estos. Es necesario señalar que lamentablemente la quimioterapia sistémica ha alcanzado una meseta en cuanto a su efectividad, por ende nuevos enfoques son necesarios para el tratamiento.⁽⁵⁾

La biotecnología es, de las actividades científicas desplegadas por el Estado cubano, una de las que muestra mayores resultados. Ha incrementado el arsenal terapéutico en el enfrentamiento de las enfermedades oncológicas con productos, entre los que se destaca CIMAvax-EGF, la primera vacuna terapéutica contra el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) en estadios avanzados IIIB o IV, producida por el Centro de Inmunología Molecular (CIM).⁽⁵⁾

Por lo anteriormente expuesto se decide realizar la presente revisión bibliográfica con el objetivo de describir el mecanismo antígeno anticuerpo de la vacuna terapéutica CIMAvax-EGF en el tratamiento del cáncer de pulmón de células pequeñas.

Método

Se realizó una revisión bibliográfica que incluyó artículos de Scielo, PubMed, Google Académico y EBSCO, además de revistas médicas cubanas, se utilizan los descriptores: cáncer de pulmón, CIMAvax-EGF, mecanismo inmunológico con el objetivo de describir el mecanismo antígeno anticuerpo de la vacuna terapéutica CIMAvax-EGF en el tratamiento del cáncer de pulmón de células pequeñas. Se realizó una búsqueda de 25 referencias bibliográficas donde se escogió una muestra de 17 bibliografías.

Desarrollo

La vacuna CIMAvax-EGF contiene al factor de crecimiento epidérmico (EGF) humano recombinante, obtenido a partir de células de la levadura *Saccharomyces cerevisiae*, acoplado a la proteína transportadora P64k de *Neisseria meningitidis*, de naturaleza recombinante también y producida a partir de células de *Escherichia coli*, y adyuvada en Montanide ISA 51 VG.^(5,6)

Su desarrollo clínico comenzó en el año 1995 hasta lograr el registro por el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos en el año 2008. Se han realizado 5 ensayos clínicos fase I/II en Cuba, 2 ensayos clínicos fase II (uno en Cuba y otro en Canadá/Inglaterra), 1 fase III y 1 fase IV (ambos en Cuba), este último en la Atención Primaria de Salud (APS).⁽⁶⁾

Forma parte del cuadro básico de medicamentos cubano desde el año 2014 y desde el 2015 se comercializa para ser usada como parte de la terapéutica oncológica de segunda línea para el tratamiento del CPCNP en estadios avanzados.⁽⁶⁾

La aplicación de este producto se extiende ya a la APS con alentadores efectos, al prolongar la supervivencia con una mejor calidad de vida. Actualmente se desarrolla en Cuba otro ensayo clínico fase IV con la vacuna CIMAvax-EGF, para evaluar su seguridad y efectividad en relación con las concentraciones basales de EGF (factor de crecimiento epidérmico), se debe tomar en consideración que estas concentraciones son un posible biomarcador con valor pronóstico y predictivo de la supervivencia.^(7,8)

En estos años de estudio más de 5000 pacientes han recibido la vacunación, por lo que se demuestra que es segura y bien tolerada, incluso, en tratamientos prolongados (más de 4 años). CIMAvax-EGF induce una respuesta inmune de anticuerpos específicos contra el EGF, generados por el propio paciente, los cuales inhiben la unión a su receptor (EGFR).(7)

Por consiguiente, inactivan los mecanismos de proliferación celular en las células tumorales dependientes de este sistema EGF/EGFR. CIMAvax- EGF contiene EGF humano recombinante conjugado con una proteína transportadora rP64K y emulsifi cada con el adyuvante Montanide ISA 51 VG.⁽⁷⁾

En la producción de las vacunas se emplean anticuerpos monoclonales. Los anticuerpos son células que producen el cuerpo humano para combatir gérmenes. Los anticuerpos monoclonales son similares, pero se producen en laboratorios; los anticuerpos monoclonales tienen la función de bloquear, moléculas que las células cancerosas necesitan, marcar células cancerosas para que el sistema inmunológico las destruya y transportar sustancias que dañan estas células.^(7,8)

Tratamiento de cáncer de pulmón con CIMAvax-EGFhr ayudan a controlar el crecimiento del tumor sin toxicidad asociada y aumenta la expectativa y la calidad de vida de los enfermos con estos tumores. La buena tolerabilidad y la ausencia de inmunotoxicidad de CIMAvax -EGF lo convierten en un tratamiento atractivo tanto en monoterapia, como parte de una estrategia de combinación dirigida a transformar el cancer de pulmón avanzado en una enfermedad crónica con mejoría de la supervivencia.⁽⁸⁾

Esta vacuna terapéutica es inmunogénica hacia el EGF, por lo que reduce sus concentraciones en sangre, inhibe la fosforilación del receptor (EGFR), detiene el ciclo celular de las células tumorales que lo sobreexpresan, ocurre la apoptosis y la inhibición de la angiogénesis que provocan la destrucción del tumor o simplemente la detención de su crecimiento.^(8,9)

CIMAvax-EGF se indica a pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), en estadios avanzados (IIIb/IV), después de primera línea de quimioterapia basada en platinos, como mantenimiento de cambio y con una concentración basal de EGF mayor de 780 pg/mL.^(8,9)

El tratamiento tiene dos etapas:

1. Fase de inducción: el tratamiento consiste en una fase de inducción que comienza con la administración de ciclofosfamida (dosis única de 200 mg/m²). Cada inyección contiene 1,2 mL de la emulsión que contiene el conjugado hrEGF-rP64k y el Montanide ISA 51 VG. Tres días después se inicia la administración de CIMAvax-EGF, cada 14 días durante las primeras cuatro dosis.⁽¹⁰⁾
2. Fase de mantenimiento: esta fase comprende inmunizaciones mensuales (cada 28 días) que se mantendrán hasta que el estado general del paciente lo permita.⁽¹⁰⁾

Mecanismos de acción de las vacuna CIMAvax-EGF

La acción del tratamiento de las vacunas para el cáncer de pulmón se basa en la inmunoterapia activa, o sea, manipula la respuesta inmune de un individuo para que genere sus propios anticuerpos. La vacuna puede ser empleada por largo tiempo, en dependencia de la evolución de los pacientes y aunque no elimina totalmente la enfermedad, mejora el pronóstico de vida de los enfermos, que era muy bajo antes de que apareciera este producto de la biotecnología cubana.^(9,10)

Es importante tener en cuenta que el medicamento no previene la enfermedad como una vacuna tradicional. La acción de estas vacunas para el cáncer de pulmón no permite que los tumores se sigan desarrollando, actúa más como un tratamiento. Es conocida como una vacuna terapéutica. En lugar de dirigirse a las células cancerosas directamente, la vacuna actúa como una forma de inmunoterapia, aprovecha el propio sistema inmunológico del cuerpo para combatir el cáncer.⁽¹⁰⁾

No constituye un medicamento curativo, pero estabiliza el tumor y lleva la enfermedad a una patología crónica no transmisible. Es un tratamiento con durabilidad en el tiempo y se le administra al paciente mientras su organismo se lo permita. Al concluir los primeros ciclos se observa buen estado general, con una incorporación a sus actividades sociales sin reacciones adversas de importancia.⁽¹⁰⁾

Las vacunas se suministran en los músculos de los brazos y los glúteos en el horario de la mañana. Se aplica en cuatro ciclos cada 14 días. Después se abren los ciclos a una vez cada 28 días y no debe ponerse la inyección fuera de las instituciones médicas. Se ha visto muy poca reacción adversa, quizás temblores por unos cinco minutos. El uso de la vacuna CIMAvax-EGFhr ha prolongado la vida de pacientes que tenían diagnosticadas perspectivas de vida de seis meses hasta cinco años.^(11,12)

Las vacunas cubanas para el cáncer de pulmón ofrecen la posibilidad de convertir el cáncer de pulmón avanzado en una enfermedad crónica controlable, en tanto genera anticuerpos contra las proteínas desencadenantes del descontrol en los procesos de proliferación celular.⁽¹¹⁾

La inmunización con la vacuna CIMAvax-EGF desarrolla una respuesta inmune, en forma de anticuerpos que reconocen específicamente al Factor de Crecimiento Epidérmico, un factor de crecimiento relevante para células neoplásicas positivas para el receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR). Lo que manifiesta su capacidad inmunogénica.⁽¹¹⁾

El mecanismo de acción de CIMAVAX-EGF consiste en la estimulación del sistema inmune del paciente, lo induce a la formación de anticuerpos específicos contra el EGF propio a punto de partida de dicha inmunización, rompiendo la tolerancia inmune contra una proteína propia.⁽¹²⁾

Esto es posible porque la vacuna contiene un conjugado químico del EGF con la proteína P64k derivada de la Neisseria meningitidis (conjugado rhEGF-rP64K), altamente inmunogénica y adyuvada con Montanide ISA 51 VG como potenciador de la respuesta de anticuerpo (respuesta inmune) específica al EGF.^(11,12)

Los anticuerpos específicos contra el EGF generados por el propio paciente, provocan una privación o “castración” inmunológica de esta proteína. Como resultado, bloquea la interacción EGF a su receptor, inhibe la fosforilación de EGFR y reduce la proliferación celular.

Toda vez que se inhabilita por esta vía alternativa la unión del ligando EGF a su receptor, se impide que el mismo se fosforile, por lo que queda desactivado e incapacitado para desencadenar la cascada de señalización intracelular.^(15,13)

Al estar desactivado el EGFR, queda apagada la señal intracelular y por tanto se impide la iniciación de los mecanismos de proliferación celular dependiente de la unión ligando-receptor y se debilitan los mecanismos de angiogénesis y metástasis, esto promueve la apoptosis de la célula tumoral.⁽¹³⁾

En términos clínicos, esta inhibición de los procesos de carcinogénesis antes mencionados dependientes de la activación de la cascada de señalización del EGFR, se traduce en una estabilización prolongada de la enfermedad, con aumento de la supervivencia.⁽¹³⁾

Los estudios clínicos han demostrado que el incremento de los títulos de anticuerpos específicos contra el EGF y la disminución de las concentraciones séricas del EGF medidas en el curso de la vacunación, se correlacionan con una mejor supervivencia. CIMAVAX-EGF también se asocia a mejoría de la calidad de vida.^(12,13)

La provincia de Holguín está en condiciones de incorporar en 2024 nuevos estudios al portafolio de investigaciones en curso en la provincia, a partir de su experiencia de más de dos décadas de trabajo en la actividad de los Ensayos Clínicos (EC), con un grupo coordinador al frente destacado en el cumplimiento de las buenas prácticas clínicas.⁽¹⁴⁾

La Dra. Tania Crombet Ramos, directora de Investigaciones Clínicas del Centro de Ingeniería Molecular (CIM), presentó la evaluación en el Taller Científico Gerencial de mayo de 2023 en Holguín, restablecido después de un intervalo de cuatro años a causa de la pandemia de la COVID-19.

En este contexto idóneo para la exposición de los resultados de las investigaciones clínicas en desarrollo en la región y las perspectivas futuras, la científica comunicó que se centran principalmente en investigar el cáncer, particularmente en relación con las vacunas CIMAvax-EGF.

A pesar de que esta molécula es ampliamente conocida en Holguín y ha estado registrada para el tratamiento del cáncer de pulmón desde 2008, se ha iniciado una colaboración investigativa entre el CIM y el Instituto Roswell Park, de Nueva York, en Estados Unidos.

Los resultados obtenidos de la Fase I del estudio corroboraron la seguridad e inmunogenicidad de la vacuna, lo que evidencia una respuesta de anticuerpos tal como se había observado en investigaciones anteriores en Cuba, junto con datos alentadores de supervivencia, especialmente en un subgrupo de pacientes identificados por un biomarcador predictivo. Por consiguiente, los hallazgos en los Estados Unidos sustentan la información obtenida de los ensayos clínicos realizados en Cuba y nuevas posibilidades de investigación se vislumbran más allá de nuestras fronteras. Esta validación demuestra que las moléculas cubanas con registros en nuestro país, también poseen un potencial de aplicación en otras regiones, lo cual reafirma su confiabilidad y efectividad.^(15,16)

Conclusiones

La vacuna CIMAvax-EGF es efectiva y segura en el cáncer de pulmón de células pequeñas, por ello mejora la calidad de vida. Su mecanismo estimula el sistema inmune y genera anticuerpos contra el EGF, en consecuencia permite prolongar la supervivencia. Este enfoque podría equiparar el cáncer a enfermedades crónicas, en virtud de lo cual permite un seguimiento continuo en distintos niveles de atención médica.

Referencias Bibliográficas

1. Columbié Regüeiferos JC, Rosales Calas M, Torres Puentes S, Veranes García M, Quintero Salcedo S. Uso de la vacuna CIMAvax-EGF® como práctica médica habitual. Medisan. 2019[citado 24/02/2024];23(2): 219-231. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192019000200219&lng=es
2. Fernández Ruiz DR, Cuevas Pérez OL. CIMAvax-EGF®: vacuna terapéutica contra el cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadios avanzados. Rev Finlay. 2017[citado 24/02/2024];7(1):3-4. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2221-24342017000100002&lng=es

3. Viada González C, Lorenzo Monteagudo G, Ramos Suzarte M, Álvarez Cardona M, Frías Blanco A, Neninger Vinagera E, et al. Evaluación de la calidad de vida de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tratados con la vacuna CIMAvaxEGF®. VacciMonitor.2021 [citado 24/02/2024];30(2):69-80. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-028X2021000200069

4. de León J, Pareja A. Inmunología del cáncer II: bases moleculares y celulares de la carcinogénesis. Horizonte Médico.2019[citado 24/02/2024];19(2):84-92. Disponible en:

http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-558X2019000200011&lng=e

5. Carballo Torres D, Neninger Vinageras E, Soriano García JL, Saavedra Hernández D, Viada González C. Supervivencia en pacientes con cáncer pulmonar no microcítico avanzado en mantenimiento con CIMAvax-EGF o Nimotuzumab. Rev Cub Oncol.2021 [citado 14/12/2024]; 19 (1) . Disponible en: <https://revoncologia.sld.cu/index.php/onc/article/view/112>

6. Sosa Ricardo O, González Portales Y, Ramos Ferro M, Battles Zamora S, Díaz Hernández P, Ortega Peguero M, et al. Experiencia en enfermería, ensayo clínico y atención a pacientes con cáncer de pulmón. Rev Cubana Invest Bioméd.2015[citado 14/12/2024];34(2):136-144. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002015000200004&lng=es.

7. CECMED. CIMAvax EGF®. (Conjugado químico de Factor de Crecimiento Epidérmico humano recombinante acoplado a la proteína recombinante rP64K). La Habana: Centro para el Control de la Calidad de los Medicamentos; 2017.Disponible en:

https://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/rcp/biologicos/rcp_cima-vax_egf.pdf

8. Amorín Kajatt E. Cáncer de pulmón, una revisión sobre el conocimiento actual, métodos diagnósticos y perspectivas terapéuticas. Rev Perú Med Exp Salud Pública.2021 [citado 24/02/2024];30(1):85-92.Disponible en:

http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342013000100017

9. Martínez Fera F, Acosta Brooks SC, Cobián Caballero CO. Supervivencia libre de progresión de cáncer pulmonar de células no pequeñas en pacientes vacunados con CIMAvax-EGF. Medisan.2023[citado 24/02/2024];19(12).Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192015001200007

10. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Anuario estadístico de Salud 2016. La Habana: MINSAP; 2016.

11. Yanes Quesada MÁ, Ayala Escobar M, Yanes Quesada M, Calderín Bouza R, Gutiérrez Rojas ÁR, León Álvarez JL. Enfoque práctico en la asociación de la clínica con la variedad histológica en el cáncer del pulmón. Rev Cubana Med.2020 [citado 24/02/2024];54(4). Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232015000400002

12. Villar Álvarez F, Muguruza Trueba I, Belda Sanchis J, Molins López-Rodó L, Rodríguez Suárez PM, Sánchez de Cos Escuin J, et al. Sumario ejecutivo de las recomendaciones SEPAR de diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas. Arch Bronconeumol. 2022 [citado 24/02/2024];52(7):378-88. Disponible en:

<https://www.archbronconeumol.org/es-pdf-S0300289616300163>

13. Columbié Regüeiferos JC, Rosales Calas M, Torres Puentes S, Veranes García M, Quintero Salcedo S. Uso de la vacuna CIMAvax-EGF® como práctica médica habitual. Medisan.2019 [citado 15/05/2024];23(2):219-231. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192019000200219&lng=es.

14. Martínez Batista O, Moreno Infante M. Panorámica de los ensayos clínicos en el cáncer de pulmón en la provincia de Holguín. CCM.2020 [citado 24/02/2024]; 17(4).Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812013000400001

15. Rodríguez Martinto J. Satisfactorio primer estudio clínico norteamericano de CIMAvax-EGF. Agencia Cubana de Noticias.27/09/2018.Disponible en:

<https://www.tvsantiago.icrt.cu/2018/09/satisfactorio-primer-estudio-clinico-norteamericano-de-cimavax-egf/>

16. Pichs Rodríguez L. Valoran de favorable labor de Holguín en Ensayos Clínicos.

Ahora.08/05/2023.Disponible en:

<http://www.ahora.cu/es/holguin/18638-valoran-de-favorable-labor-de-holguin-en-ensayos-clinicos>

Conflicto de intereses

Los autores no declaran ningún conflicto de interés.

Financiación

No se recibió financiación para la realización del presente artículo.

Contribución de autoría

MMI: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, redacción borrador original, supervisión, validación.

GMRJ: conceptualización, investigación, metodología, redacción del proyecto, curación de datos, redacción borrador original.

Publicación de la Universidad de Ciencias Médicas de Holguín



CC-BY-NC 4.0

www.revholcien.sld.cu

