

Eventos adversos del nimotuzumab en pacientes con tumor cerebral primario

Adverse events to the nimotuzumab in patients with primary cerebral tumor

Yasley Gámez Fernández^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-2890-5325>

Leonardo Ramos Hernández¹ <https://orcid.org/0000-0001-7427-2568>

Soraida Cándida Acosta Brooks² <https://orcid.org/0000-0002-3008-8870>

Sandra Peacock Aldana¹ <https://orcid.org/0000-0001-5371-9623>

¹Universidad de Ciencias Médicas. Santiago de Cuba, Cuba.

²Hospital Provincial Docente Saturnino Lora Torres. Santiago de Cuba, Cuba.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: yasleygf@gmail.com

RESUMEN

Introducción: El nimotuzumab es un anticuerpo monoclonal empleado en el tratamiento de pacientes con tumor cerebral. Dada su novedad se justifica la realización de estudios de farmacovigilancia que avalen su seguridad.

Objetivo: Caracterizar los eventos adversos relacionados con este medicamento en la práctica médica habitual.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo y transversal de 41 pacientes con tumor cerebral primario tratados con nimotuzumab en el Departamento de Ensayos Clínicos del Hospital Provincial Docente Saturnino Lora Torres de Santiago de Cuba, desde mayo de 2017 hasta abril de 2019.

Resultados: En la serie se identificaron 31 eventos adversos, de los cuales 17 eran conocidos y 14 desconocidos. Predominaron la cefalea (80,5 %), la debilidad en miembros inferiores (48,8 %) y la fosfatasa alcalina elevada (41,5 %). Cabe destacar

que el total de los efectos no deseados se consideraron ligeros, según su intensidad; reversibles, según sus resultados y sin cambios, según la actitud respecto al medicamento.

Conclusiones: Las características de los eventos adversos encontrados se asemejan a las descritas en otros estudios que también avalan la seguridad del fármaco.

Palabras clave: nimotuzumab; anticuerpo monoclonal; tumor cerebral; evento adverso; farmacovigilancia.

ABSTRACT

Introduction: The nimotuzumab is a monoclonal antibody used in the treatment of patients with cerebral tumor. The realization of pharmaco surveillance studies that guaranteed its security is justified given its new features.

Objective: To characterize the adverse events related to this medicine in the habitual medical practice.

Methods: A descriptive and cross-sectional study of 41 patients with primary cerebral tumor treated with nimotuzumab in the Clinical Trial Department of Saturnino Lora Torres Teaching Provincial Hospital was carried out in Santiago de Cuba, from May, 2017 to April, 2019.

Results: In the series 31 adverse events were identified, of which 17 were known and 14 were unknown. There was a prevalence of the headache (80.5 %), weakness in lower members (48.8 %) and the high alkaline phosphatase (41.5 %). It is necessary to highlight that all the non wanted effects were considered light according to the intensity; reversible, according to the results and without changes, according to the attitude regarding the medicine.

Conclusions: The characteristics of the adverse events that were found resemble to those described in other studies that also guarantee the security of the drug.

Key words: nimotuzumab; monoclonal antibody; cerebral tumor; adverse event; pharmaco surveillance.

Recibido: 24/03/2020

Aprobado: 15/12/2021

Introducción

Los tumores malignos constituyen un gran desafío para las ciencias médicas, de ahí que la lucha contra esta enfermedad es una prioridad para la Organización Mundial de la Salud (OMS) desde 2005.⁽¹⁾ Desde hace más de tres décadas deviene la segunda causa de muerte en Cuba, solo antecedida por las enfermedades cardiovasculares;^(2,3) mientras que la tasa de mortalidad por tumores cerebrales primarios, entre los que sobresalen el glioma y el meningioma, se aproxima a la de incidencia, lo cual pone de relieve la gran letalidad de estos, pues provocan 2 % de las muertes por tumores malignos.^(1,4,5)

Actualmente, en pacientes con tumor cerebral primario maligno, el tratamiento de primera línea es la intervención quirúrgica, seguida por la radioterapia y la quimioterapia. En Cuba, el protocolo terapéutico vigente en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR) propone la radioterapia durante 6 semanas como tratamiento adyuvante de dicha intervención en adultos, asociada a la inmunoterapia o seguida de esta.^(1,6)

El nimotuzumab es el anticuerpo monoclonal (AcM) humanizado, producido en el Centro de Inmunología Molecular de Cuba,^(1,6,7) recomendado como inmunoterapia para los afectados por estos tipos de tumores, según el protocolo anterior. Este bloquea la unión del ligando al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), inhibe la actividad de la tirosina quinasa del receptor e interfiere con la ruta de señalización celular involucrada en la proliferación de células y posee efectos antiangiogénico, antiproliferativo y proapoptótico en aquellos tumores que sobreexpresan el EGFR, de manera que inhibe el crecimiento de células tumorales de origen epitelial *in vitro* e *in vivo*.^(8,9,10,11) Otros hallazgos clínicos demuestran la sinergia de este AcM cuando se combina con radioterapia y quimioterapia.^(12,13,14,15)

A pesar de que el nimotuzumab cuenta con registro nacional para el tratamiento de pacientes con diversos tumores malignos y continúa su evaluación a escala mundial, a través de ensayos clínicos para diferentes localizaciones, aún la experiencia sobre su uso es insuficiente, por lo que los estudios de farmacovigilancia resultan indispensables para complementar y ampliar la información sobre su seguridad y efectividad en la práctica médica habitual,⁽¹²⁾ pues los eventos adversos (EA) que se presentan a largo plazo no pueden ser detectados antes del registro y comercialización del producto.

Por todo lo anterior los autores decidieron realizar la presente investigación con el objetivo de caracterizar los EA relacionados con la administración de este medicamento en pacientes con tumor cerebral primario.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo y transversal de todos los pacientes con tumor cerebral primario confirmado por técnicas histológicas, tratados con el AcM nimotuzumab en el Departamento de Ensayos Clínicos del Hospital Provincial Docente “Saturnino Lora Torres” de Santiago de Cuba, entre mayo de 2017 y abril de 2019, de los cuales se seleccionó una muestra de 41 de ellos mediante muestreo por conveniencia.

Como variables de respuesta primaria y secundaria a los EA se consideraron aquellas que permitieron clasificar a estos eventos, tales como el conocimiento previo sobre el EA, la frecuencia de aparición, la intensidad, el resultado, la actitud respecto al medicamento y relación de causalidad; también se tuvieron en cuenta algunas variables de control como tiempo con tratamiento y tipo de tumor.

Para la obtención de los datos primarios se implementó un método activo de farmacovigilancia, fundamentado en la recolección de forma sistemática y detallada de los EA que aparecieron después de la administración del nimotuzumab en cada consulta.

Esta investigación se desarrolló siguiendo los postulados éticos relacionados con la investigación biomédica con seres humanos.

Resultados

En esta casuística, la administración de nimotuzumab fue de 5,2 veces como promedio por cada persona tratada (213 administraciones). Predominó sexo femenino (58,5 %) y el grupo etario de 55 años y más (43,9 %). Cabe destacar que la edad de los incluidos en la serie estuvo comprendida entre 27 y 75 años, con un promedio de 49,6 años y una variabilidad media de 10,9. En general, todos los pacientes estudiados presentaron al menos un evento adverso.

Como se observa en la tabla 1, se identificaron 31 eventos adversos que aparecieron en 388 ocasiones, de los cuales 17 resultaron ser conocidos, aceptados en su prospecto como reacciones adversas medicamentosas (RAM), y 14 no conocidos. Entre los primeros, la cefalea, la debilidad muscular en miembros inferiores (MI), la fosfatasa alcalina elevada (FA) y las náuseas fueron los más comunes; entre los segundos, el mareo, la hiperalbuminemia y la visión borrosa.

Tabla 1. Episodios de eventos adversos según su conocimiento previo

Eventos adversos conocidos	No.	%*	Eventos adversos no conocidos	No.	%*
1. Cefalea	88	22,6	1. Mareos	26	6,7
2. Debilidad en miembros inferiores	46	11,8	2. Hiperalbuminemia	13	3,3
3. Fosfatasa alcalina elevada	33	8,5	3. Visión borrosa	10	2,5
4. Náuseas	27	6,9	4. Triglicéridos elevados	3	0,7
5. Mialgia	25	6,4	5. Ácido úrico elevado	2	0,5
6. Somnolencia	23	5,9	6. Bilirrubina elevada	2	0,5
7. Enrojecimiento en el sitio de la inyección (SI)	22	5,6	7. Eritrosedimentación acelerada	2	0,5
8. Artralgia	19	4,9	8. Globulina elevada	2	0,5
9. Escalofrío	14	3,6	9. Poliuria	1	0,2
10. Cifras tensionales elevadas	7	1,8	10. Ácido úrico disminuido	1	0,2
11. Transaminasa glutámico oxalacética elevada	5	1,2	11. Bilirrubina disminuida	1	0,2
12. Desorientación	4	1,0	12. Glucemia elevada	1	0,2
13. Erupción cutánea	4	1,0	13. Globulina disminuida	1	0,2
14. Anemia	2	0,5	14. Proteínas totales disminuidas	1	0,2
15. Enrojecimiento facial	1	0,2			
16. Transaminasa glutámico pirúvica elevada	1	0,2			
17. Temblores	1	0,2			
Total	322	82,9	Total	66	17,0

*Porcentajes calculados sobre la base del total de eventos adversos (388).

Como EA más frecuentes (tabla 2) prevalecieron la cefalea (80,5 %), la debilidad en MI (48,8 %) y la FA elevada (41,5 %), en ese orden. En general, entre 12-80 % de los pacientes padeció alguno de ello.

Asimismo, se aprecian 3 grupos de EA preponderantes por aparecer en más de 10,0 % de los pacientes, a saber: los que presentaron más de 30,0 %; un grupo intermedio, entre 20,0-30,0 % y por último, inferior a 20 %.

Con el término de otros se consideraron 18 de dichos eventos, entre conocidos y no conocidos, presentes en 12 pacientes, con una frecuencia de aparición menor de 10 %, es decir, en menos de 4 de los afectados.

Tabla 2. Pacientes según eventos adversos más frecuentes

Eventos adversos	No.	%*
Cefalea	33	80,5
Debilidad en MI	20	48,8
Fosfatasa alcalina elevada	17	41,5
Náuseas	14	34,1
Mialgia	13	31,7
Somnolencia	13	31,7
Mareos	11	26,8
Enrojecimiento en el SI	11	26,8
Escalofrío	10	24,4
Hiperalbuminemia	10	24,4
Artralgia	8	19,5
Visión borrosa	8	19,5
Cifras tensionales elevadas	5	12,2
Otros	12	29,3

* Porcentajes calculados sobre la base del total de pacientes

Teniendo en cuenta los criterios terminológicos comunes para eventos adversos, el total de estos fueron categorizados como ligeros o de grado 1, según su intensidad; reversibles, según sus resultados y sin cambios, según la actitud respecto al medicamento, ya que no hubo que modificar la dosis o interrumpir el tratamiento por esa causa.

En lo adelante, solo se hará referencia a los EA más frecuentes y que presentaron diferentes categorías de causalidad (tabla 3), con predominio de los clasificados como posibles (42,5 %), seguidos de los probables (32,9 %), con las particularidades de que los EA no conocidos (mareos e hiperalbuminemia) siempre fueron condicionales por no estar descritos como RAM; mientras que la visión borrosa se consideró no

relacionada en todos los casos, pues al no estar descrita como RAM, se pudo explicar por el cuadro clínico de la enfermedad de base del paciente.

Hubo EA que no adquirieron la categoría de definitiva (cefalea, debilidad en MI y las náuseas), a pesar de haber reaparecido con la reexposición al medicamento, porque al igual que lo expresado en el párrafo precedente, se pueden explicar por el cuadro clínico que motivó a la prescripción del AcM o por efectos de otros fármacos.

Tabla 3. Episodios según eventos adversos más frecuentes y relación de causalidad

Eventos adversos	Definitivo		Probable		Posible		Condicional		No relacionado		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Cefalea			43	12	45	12,6					88	24,6
Debilidad en MI			19	5,3	27	7,5					46	12,8
FA elevada	12	3,4	6	1,7	15	4,2					33	9,2
Náuseas			12	3,4	15	4,2					27	7,5
Mareos							26	7,3			26	7,3
Mialgia	11	3,1	3	0,8	11	3,1					25	7,0
Somnolencia	4	1,1	4	1,1	15	4,2					23	6,4
Enrojecimiento en el SI	2	0,6	20	5,6							22	6,1
Artralgia	8	2,2	5	1,4	6	1,7					19	5,3
Escalofrío	1	0,3	2	0,6	11	3,1					14	3,9
Hiperalbuminemia							13	3,6			13	3,6
Visión borrosa									10	2,8	10	2,8
Tensión arterial elevada			2	0,6	5	1,4					7	2,0
Total	38	10,8	116	32,9	150	42,5	39	11,0	10	2,8	353	100,0

La relación de causalidad se estableció según algoritmo de Karch y Lasagna

En la tabla 4 se aprecia que los eventos adversos preponderaron en el primer año de tratamiento (49,8 %); en el segundo hubo algunos menos comunes y otros, por el contrario, aumentaron su ocurrencia (FA elevada, náuseas, mialgia, artralgia, mareos y cifras tensionales elevadas); pero excepto estas últimas, en el tercero, todos disminuyeron su aparición en cuanto al primero.

Según la prueba de bondad de ajuste aplicada las diferencias fueron estadísticamente significativas y no hubo correspondencia entre ambas distribuciones de frecuencias; es decir, los años con un determinado plan terapéutico no se relacionaron con el número de veces que aparecieron los EA más frecuentes.

Lo anterior es más evidente cuando se analizan los promedios de cada intervalo de tiempo, puesto que los 20 pacientes (9 con dosis de inducción y 11 con dosis de mantenimiento) incluidos en el primer año de tratamiento, presentaron una media de 8,8 eventos, la cual fue de 10,4 en los 14 que estaban en el segundo y de 4,6 en los 7 del tercero.

Tabla 4. Eventos adversos más frecuentes y tiempo de tratamiento

Eventos adversos	Tiempo de tratamiento (en años)							
	Primero n=20 X=8,8		Segundo n=14 X=10,4		Tercero y más n=7 X=4,6		Total n=41 X=8,6	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Cefalea	43	11,1	34	8,7	11	2,8	88	22,7
Debilidad en MI	28	7,2	16	4,1	2	0,5	46	12,8
FA elevada*	12	3,1	17	4,4	4	1,0	33	8,7
Náuseas*	10	2,6	11	2,8	6	1,5	27	6,9
Mareos*	3	0,7	20	5,1	3	0,7	26	6,7
Mialgia*	9	2,3	14	3,6	2	0,5	25	6,6
Somnolencia	17	4,4	4	1,0	2	0,5	23	5,9
Enrojecimiento en el SI	21	5,4	1	0,3			22	5,6
Artralgia*	8	2,1	11	2,8			19	4,9
Escalofrío	10	2,6	4	1,0			14	3,6
Hiperalbuminemia	8	1,8	6	1,5			13	3,5
Visión borrosa	8	2,1	1	0,3	1	0,3	10	2,6
Cifras tensionales elevadas *			6	1,5	1	0,3	7	1,8
Total	176	49,8	145	41,1	32	9,1	353	100,0

* Eventos adversos que aumentaron su frecuencia del primer al segundo año
 Todos los porcentajes se calcularon sobre la base del total de eventos adversos (353)
 $\chi^2 = 23,668$ $P = 1,148 \text{ E-}6$

En la serie (tabla 5) se produjeron más EA en los pacientes con meningioma que en aquellos con glioma, lo cual estuvo relacionado con la proporción de afectados por estos tipos de tumores (26 y 15, respectivamente).

Exceptuando la mialgia, la somnolencia y la visión borrosa, los restantes EA tuvieron una frecuencia relativa menor en los pacientes que presentaban glioma. Solo se encontró asociación entre el tipo de tumor y la FA elevada.

Tabla 5. Pacientes según eventos adversos más frecuentes y tipo de tumor

Eventos adversos	Glioma		Meningioma		Total		P de Fisher
	No.	%	No.	%	No.	%	
Cefalea	11	73,3	22	84,2	33	80,5	0,3141
Debilidad en MI	6	40,0	14	53,8	20	48,8	0,2987
FA elevada	3	20,0	14	53,8	17	41,5	0,0349
Náuseas	5	33,3	9	34,6	14	34,1	0,6052
Mialgia	5	33,3	8	30,8	13	31,7	0,5659
Somnolencia	5	33,3	8	30,8	13	31,7	0,5659
Mareos	4	26,7	7	26,9	11	26,8	0,6435
Enrojecimiento en el SI	4	26,7	7	26,9	11	26,8	0,6435
Escalofrío	2	13,3	8	30,8	10	24,4	0,1929
Hiperalbuminemia	2	13,3	8	30,8	10	24,4	0,1929
Artralgia	1	6,7	7	26,9	8	19,5	0,1198
Visión borrosa	5	33,3	3	11,5	8	19,5	0,1006
Cifras tensionales elevadas			5	19,2	5	12,2	0,0875
Total	15	100,0	26	100,0	41	100,0	////

Porcentajes calculados sobre la base del total de cada columna

Discusión

El hecho de que en todos los pacientes estudiados se identificara, al menos un EA, evidencia las ventajas del método de farmacovigilancia activa, independientemente de ello, Álvarez *et al*,⁽¹³⁾ quienes emplearon un método pasivo para identificar y caracterizar EA del nimotuzumab, encontraron en su investigación que más de la mitad de los pacientes presentaron alguno.

Las EA identificados en la casuística se notificaron en los ensayos clínicos que permitieron el registro del medicamento, en los cuales se determinó la relación de causalidad para considerarlos como reacciones adversas del nimotuzumab, además se han informado en otros estudios después de su registro;^(8,9,10,11) sin embargo, de los eventos no conocidos no se tiene información en publicaciones anteriores o posteriores a la comercialización del medicamento.^(7,8,12)

En investigaciones nacionales y foráneas^(12,13,16,17) también se describen como eventos adversos frecuentes la cefalea, el enrojecimiento en el SI, el escalofrío y la cifras tensionales elevadas.

De igual manera, en esta serie, las características de los EA vinculados con la administración del mencionado medicamento, relacionadas con la intensidad, los resultados y la actitud respecto al medicamento, distinguen el excelente perfil de

seguridad de este anticuerpo sobre otros que tienen como diana terapéutica el EGFR, lo cual se fundamenta en la afinidad optimizada que presenta, que permite preservar el efecto terapéutico junto con la seguridad. Lo anterior significa que posee una fuerza de unión intermedia y es más sensible a unirse a las células con mayor densidad del EGFR, como las tumorales, que otras con expresión normal del EGFR.^(12,13)

Cabe señalar que de los estudios consultados para analizar la relación de causalidad, el de Saborido *et al*,⁽¹⁸⁾ resultó ser el único donde la cefalea no fue un evento adverso frecuente del nimotuzumab, pues lo utilizaron para el tratamiento de pacientes con tumores de esófago, lo cual pudiera explicarse, independientemente de que esté descrita como una RAM, que su aparición se relacione más con el cuadro clínico de la enfermedad (tumor cerebral primario) que con el medicamento.

Estos mismos autores refieren que la mayoría de los EA fueron posibles y probables igual que en la presente investigación, pero revelaron que un elevado número de pacientes experimentaron eventos no relacionados con el anticuerpo y sí con la radioterapia, a diferencia de lo encontrado en este estudio, donde esta última no fue concurrente con el uso del medicamento.

La tendencia a disminuir la frecuencia de EA con el mayor tiempo de exposición al medicamento, concuerda con lo informado por Martínez *et al* ⁽¹²⁾ en su artículo sobre seguridad y efectividad del nimotuzumab en los pacientes con tumores gliales malignos; hallazgos que reafirman que este medicamento puede administrarse durante largo tiempo de forma mantenida, a fin de garantizar el control de la enfermedad, en contraste con la quimioterapia tradicional de estrecho margen de seguridad, que limita su uso prolongado.

Figueredo *et al*⁽¹⁹⁾ también describieron la asociación entre el tipo de tumor y la FA elevada en pacientes con meningioma que habían sido tratados con nimotuzumab; mientras que Simó *et al*,⁽²⁰⁾ plantearon en un estudio reciente que el meningioma es el tumor primario intracraneal más frecuente y representa aproximadamente 35,5 % de todos los tumores cerebrales primarios, cuya prevalencia se estima en alrededor de 97,5/100 000 habitantes, con una incidencia anual de 7,1 por cada 100 000 habitantes en Estados Unidos de Norteamérica.

Se concluye que la caracterización de los EA relacionados con la administración del nimotuzumab, en pacientes con tumor cerebral primario, son similares a los descritos en estudios que también avalan la seguridad del medicamento.

Referencias bibliográficas

1. Solomón Cardona MT, Ardisana Santana E, Cabrera Guillot E. Controversias en el tratamiento quirúrgico de los gliomas lobares de alto grado. Rev. cubana neurol. neurocir. 2018 [citado 26/03/2019];8(1):1-20. Disponible en: <http://www.revneuro.sld.cu/index.php/neu/article/view/269/441>
2. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Anuario estadístico de salud 2017. La Habana: MINSAP; 2018 [citado 26/03/2019]. Disponible en: <https://files.sld.cu/dne/files/2018/04/Anuario-Electronico-Espa%c3%b1ol-2017-ed-2018.pdf>
3. Pérez Ruiz L, Rodríguez Mendoza MM, Soto Molina H, Galán Álvarez Y, Viada González CE, Collazo Herrera MM. Nimotuzumab (CIMAher®) en pacientes cubanos con cáncer de cabeza y cuello estadios III/IV: análisis de impacto presupuestario. Vaccimonitor. 2020 [citado 05/01/2021];29(1):14-21. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-028X2020000100014
4. Contreras LE. Epidemiología de tumores cerebrales. Rev Méd Clín Las Condes. 2017 [citado 20/03/2019]; 28(3). Disponible en: <https://www.elsevier.es/en-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-epidemiologia-de-tumores-cerebrales-S0716864017300585>
5. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Kosary CL, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014. Bethesda: National Cancer Institute; 2016 [citado 12/02/2019]. Disponible en: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2014/#contents

6. Solomón Cardona MT. Eficacia y seguridad en el tratamiento combinado de cirugía, radioterapia y Nimotuzumab en pacientes con gliomas de alto grado de malignidad [Tesis]. 2015. La Habana: Hospital Universitario "General Calixto García" [citado 15/03/2019]. Disponible en: <http://tesis.sld.cu/index.php?P=FullRecord&ID=588>
7. Cuba. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Resumen de las características del producto. 2019 La Habana: CECMED [citado 06/03/2020]. Disponible en: https://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/rcp/biologicos/rcp_cimaher.pdf
8. Mazorra Z, Chao L, Lavastida A, Sánchez B, Ramos M, Iznaga N, et al. Nimotuzumab: beyond the EGFR signaling cascade inhibition. *Semin Oncol.* 2018 [citado 06/03/2020];45(1-2):18-26. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30318080/>
9. Hodelin Maynard EH, Cardona Castillo M, Maynard Bermúdez GI, Maynard Bermúdez RE. Aspectos epidemiológicos, clínicos y quirúrgicos de los tumores cerebrales metastásicos. *Rev. inf. cient.* 2019 [citado 07/01/2021]; 98(4): 524-39. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-99332019000400524
10. Viada C, Vega A, Robaina M, Frías A, Álvarez M, Santiesteban Y, et al. Evaluación de Nimotuzumab para el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello: Meta-análisis de ensayos controlados. *Bionatura.* 2020 [citado 07/01/2021]; 5(1). Disponible en: <http://revistabionatura.com/2020.05.01.8.html>
11. Renba L, Yang L, Zhu X. Nimotuzumab, an ANTI-EGFR Monoclonal Antibody, in the Treatment of Nasopharyngeal Carcinoma. *Cancer Control.* 2021 [citado 12/05/2021]; 28. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33504193/>
12. Saurez Martínez G, Salva Camaño SN, Piedra Sierra P, Iglesias Castillo B, Toledo Jiménez C, Solomón Cardona MT, et al. Seguridad y efectividad del Nimotuzumab en los pacientes con tumores gliales malignos. *Rev. cubana neurol. neurocir.* 2015 [citado 12/05/2021];5(2):123-2. Disponible en: <http://www.revneuro.sld.cu/index.php/neu/article/view/164/282>

13. Álvarez M, Suárez G, Viada C, Luaces P, Frías A, Santiesteban Y, et al. Nimotuzumab en el tratamiento de pacientes con glioma maligno. Comparación entre estudios pre-registro y posaprobación. Bionatura. 2016 [citado 24/06/2019];1(4). Disponible en: <http://www.revistabionatura.com/files/nimotu-CIM-ultima-version-low.pdf>
14. Lima Pérez M, Soriano García JL, López Díaz L, Fleites Calvo V, Domínguez Álvarez C, González Meisozo M, et al. Nimotuzumab combinado con quimiorradioterapia en pacientes con carcinoma epidermoide esofágico avanzado en el mundo real. Rev. cuban invest. bioméd. 2021 [citado 10/03/2021]; 40 supl 1. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002021000200001
15. Nagarajan A, Sakthivelu A, Santhanaraman N, Ravichandar R. Nimotuzumab combined with radiotherapy for the treatment of hypopharyngeal cancer-A case report from a tertiary cancer center. J Clin Transl Res. 2021 [citado 10/03/2021];7(2):285-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8177838/>
16. Saurez Martínez G, Salva Camaño SN, Uranga R, Piedra Sierra P, Anoceto JA, Iglesias Castillo B, et al. Safety and effectiveness of Nimotuzumab in high grade glioma patients. Phase iv study results international. Inter J Current Med Pharmaceutical Res. 2016 [citado 10/03/2021];2(9):657-64. Disponible en: http://journalcmpr.com/sites/default/files/issue-files/0181%20cmpr_0.pdf
17. Aguilera Calvo N, Cristo Domínguez I, Muñoz Morejón Y, Palomino Machado L, Macías Abraham A. Evaluación de la seguridad del Nimotuzumab en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas portadores de metástasis cerebral. Rev. electrón. "Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta". 2015 [citado 10/01/2019];40(9). Disponible en: <http://revzoilomarinellosld.cu/index.php/zmv/article/view/311>
18. Saborido Martín L, Soriano García JL, Álvarez Guerra S, González Hernández Z, Riquelme Abreu I. Evaluación del efecto antitumoral del nimotuzumab combinado con radioquimioterapia en tumores de esófago. Rev. cuba. farm. 2015 [citado 15/01/2019];49(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152015000200007
19. Figueredo Acosta H, Rivero Torres JR, Matos Medina A, Bode Marín A. Supervivencia libre de progresión en pacientes portadores de meningiomas vacunados con Nimotuzumab. Rev. cuban. med. mil. 2018 [citado

20/03/2019];47(1):23-32. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572018000100004

20. Simó M, Izquierdo C, Bruna J. Systemic treatment of recurrent meningioma. Eur Ass Neuroncol Magaz. 2013 [citado 20/03/2019];3(3):132-8. Disponible en:
<https://www.kup.at/kup/pdf/11474.pdf>

Conflictos de intereses

Los autores no declaran conflictos de intereses.

Contribución de los autores

Yasley Gámez Fernández: Recogió la información y la vació en la base de datos creada al efecto, efectuó la búsqueda de referencias bibliográficas actualizadas sobre el tema, participó en la confección del artículo y en el diseño de las tablas. Participación: 45 %.

Leonardo Ramos Hernández: Participó en el diseño de la investigación y de las tablas, realizó la operacionalización de las variables, así como aplicó pruebas estadísticas. Participación: 35 %.

Dra. Soraida Cándida Acosta Brooks: Participó en el diseño de la investigación. Participación:10 %.

Sandra Peacock Aldana: Realizó la búsqueda de referencias bibliográficas actualizadas sobre el tema y participó en la confección del artículo. Participación: 10 %.



Esta obra está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).