

## EVENTOS ADVERSOS DEL NIMOTUZUMAB EN PACIENTES CON TUMOR CEREBRAL PRIMARIO

- **Dra. Yasley Gámez Fernández.** UCM-SC. Profesora Instructor. Especialista de I Grado en MGI y Farmacología. ORCID 0000-0002-2890-5325. Correo: [yasleygf@gmail.com](mailto:yasleygf@gmail.com), dirección: calle 4ta # 66 entre Juan Clemente Zenea y José Antonio Saco. Reparto Santa Bárbara. Santiago de Cuba. Teléfono: 22648420
- **Dr. Leonardo Ramos Hernández.** UCM-SC. Profesor e Investigador auxiliar. Especialista de II Grado en Farmacología. ORCID 0000-0001-7427-2568.
- **Dra. Soraida Cándida Acosta Brook.** Hospital Provincial Saturnino Lora. Profesora auxiliar. Especialista de II Grado en Medicina Interna. Responsable del grupo provincial de cáncer. ORCID 0000-0002-3008-8870.
- **Dra. Sandra Peacok Aldana.** UCM-SC. Profesora Auxiliar. Investigador agregado. Especialista de I Grado en MGI y de II en Farmacología. ORCID 0000-0002-0739-3009.

Institución que auspicia el trabajo: Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Facultad de Medicina 1.

Conflicto de intereses: los autores declarados no tienen conflictos de intereses con respecto a la investigación.

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN** El Nimotuzumab es un anticuerpo monoclonal empleado en el tratamiento de pacientes con tumor cerebral y dada su novedad se justifica la realización de estudios de farmacovigilancia que avalen su seguridad. Por tal motivo se realizó la presente investigación con el **OBJETIVO** de caracterizar los eventos adversos relacionados con este medicamento, en condiciones de la práctica médica habitual; para lo que se **DISEÑÓ** un estudio descriptivo transversal, con pacientes portadores de la enfermedad antes mencionada tratados con Nimotuzumab en el Departamento de Ensayos Clínicos del Hospital Provincial “Saturnino Lora Torres” de Santiago de Cuba, en el período comprendido entre mayo de 2017 y abril de 2019, empleando un método de vigilancia intensiva. Entre los **RESULTADOS** más relevantes destacan los 31 eventos adversos identificados que se presentaron con una frecuencia mayor que la reportada, 17 eran conocidos como reacciones adversas del medicamento y 13 fueron muy frecuentes, destacando cefalea, debilidad en los miembros inferiores y fosfatasa alcalina elevada; la totalidad de los eventos adversos fueron de intensidad ligera, reversibles según sus resultados y sin cambios según la actitud respecto al medicamento, entre los eventos adversos más frecuentes predominó la relación de causalidad posible, la mayoría se presentaron en el primer año de tratamiento y se encontró asociación entre la fosfatasa alcalina elevada y el tipo de tumor, por lo que se arribó a la **CONCLUSIÓN** que las características antes señaladas de los eventos adversos encontrados se asemejan a las reportadas en otros estudios que también avalan la seguridad del medicamento.

**PALABRAS CLAVES:** Nimotuzumab, farmacovigilancia, eventos adversos

## **INTRODUCCIÓN**

Los tumores malignos constituyen un gran desafío para las ciencias médicas y la lucha contra esta enfermedad es una prioridad para la Organización Mundial de la Salud (OMS).<sup>1</sup> En Cuba, desde hace más de tres décadas deviene la segunda causa de muerte.<sup>2,3</sup>

La tasa de mortalidad por tumores cerebrales primarios malignos entre los que sobresalen el glioma y el meningioma, se aproxima a la de incidencia; circunstancia que pone de relieve la gran agresividad de estos.<sup>1,4,5</sup>

El tratamiento de primera línea para el tumor cerebral primario maligno es la cirugía como piedra angular, seguida de radioterapia y quimioterapia. En Cuba, el protocolo terapéutico vigente en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR) propone la radioterapia durante seis semanas como tratamiento adyuvante de la cirugía, asociada a la inmunoterapia o seguida de esta.<sup>1,6</sup>

Nimotuzumab es el anticuerpo monoclonal (AcM) recomendado como inmunoterapia según protocolo del INOR y se trata de un AcM humanizado producido en el Centro de Inmunología Molecular de Cuba,<sup>1,6</sup> este bloquea la unión del ligando al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y funciona inhibiendo la actividad tirosina quinasa del receptor, interfiriendo con la ruta de señalización celular involucrada en la proliferación celular y posee efectos antiangiogénico, antiproliferativo y proapoptótico en aquellos tumores que sobreexpresan el EGFR; por tanto, inhibe el crecimiento de células tumorales de origen epitelial.<sup>7-11</sup> Otros hallazgos clínicos demuestran la sinergia de este AcM cuando se combina con radioterapia y quimioterapia.<sup>12-15</sup>

A pesar de que Nimotuzumab cuenta con registro nacional para el tratamiento de diversos tumores malignos y continúa su evaluación a nivel mundial en ensayos clínicos para diferentes localizaciones de tumores, aún la experiencia sobre su uso, en condiciones de la práctica médica habitual (PMH), es escasa, por lo que los estudios de farmacovigilancia resultan indispensables para complementar y ampliar la información sobre su seguridad y efectividad en el escenario de la PMH,<sup>12</sup> pues los eventos adversos (EAs) que se presentan a largo plazo no pueden ser detectados antes del registro y comercialización del producto.

Por todo lo anterior decidimos realizar la presente investigación con el objetivo de caracterizar los EAs relacionados con la administración de este medicamento en pacientes con tumor cerebral primario, en las condiciones de la PMH.

## **DISEÑO METODOLÓGICO**

Se realizó un estudio descriptivo, transversal, con pacientes portadores de tumor cerebral primario, tratados con el AcM Nimotuzumab en el Departamento de Ensayos Clínicos del Hospital Provincial

Docente “Saturnino Lora Torres” de Santiago de Cuba, en el período comprendido entre mayo de 2017 y abril de 2019.

El universo de estudio estuvo constituido por todos los pacientes con tumor cerebral primario, confirmado por técnicas histológicas, que recibieron tratamiento con Nimotuzumab en el mencionado Departamento. De este universo se seleccionó una muestra mediante el método de muestreo por conveniencia, que consideró a los pacientes disponibles en un período de tiempo, de manera que quedó conformada por los 41 asistidos durante el bienio señalado.

Para dar salida al objetivo formulado, se consideró como variable de repuesta primaria a los EAs y como variables de respuestas secundarias a aquellas que permitieron clasificarlos, entre las que se encontraron el conocimiento previo del evento adverso (EA), su frecuencia de aparición, intensidad, resultado, actitud respecto al medicamento, la relación de causalidad. También se consideraron 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 EAs que aparecieron después de la administración del Nimotuzumab en cada consulta de los pacientes. Esta investigación se desarrolló siguiendo postulados éticos relacionados con la investigación biomédica con seres humanos.

## **RESULTADOS**

Fueron estudiados 41 pacientes y 213 administraciones de Nimotuzumab, para un promedio de 5,2 por cada persona tratada.

Los integrantes de la casuística se caracterizaron por el predominio del sexo femenino (58,5%) y el grupo de edad de 55 y más años (43,9%).

La edad de los incluidos en la serie tuvo un recorrido entre 27 y 75 años, con un promedio de 49,6 y una variabilidad media de 10,9. En sentido general, todos los pacientes estudiados presentaron al menos un EA.

En la **tabla 1** se muestran los episodios de EAs vinculados al Nimotuzumab según conocimiento previo de los mismos, evidenciándose 31 EAs que aparecieron en 388 ocasiones; de ellos 14 no conocidos que se presentaron en 66 ocasiones; en tanto que se hallaron 17 eventos, aceptados en su prospecto como reacciones adversas del medicamento (RAM), que ocurrieron en 322 oportunidades.

**Tabla 1. Episodios de eventos adversos según su conocimiento previo**

Eventos adversos conocidos	n	%*	Eventos adversos no conocidos	n	%*
1. Cefalea	88	22,68	1. Mareos	26	6,70
2. Debilidad en miembros inferiores (MI)	46	11,86	2. Hiperalbuminemia	13	3,35
3. Fosfatasa alcalina (FA) elevada	33	8,51	3. Visión borrosa	10	2,58
4. Náuseas	27	6,96	4. Triglicéridos elevados	3	0,77
5. Mialgia	25	6,44	5. Ácido úrico elevado	2	0,52
6. Somnolencia	23	5,93	6. Bilirrubina elevada	2	0,52
7. Enrojecimiento en el sitio de inyección (SI)	22	5,67	7. Eritrosedimentación acelerada	2	0,52
8. Artralgia	19	4,90	8. Globulina elevada	2	0,52
9. Escalofrío	14	3,61	9. Poliuria	1	0,26
10. Cifras tensionales elevadas	7	1,80	10. Ácido úrico disminuido	1	0,26
11. Transaminasa glutámico oxalacética(TGO) elevada	5	1,29	11. Bilirrubina disminuida	1	0,26
12. Desorientación	4	1,03	12. Glucemia elevada	1	0,26
13. Rash	4	1,03	13. Globulina disminuida	1	0,26
14. Anemia	2	0,52	14. Proteínas totales disminuidas	1	0,26
15. Enrojecimiento facial	1	0,26			
16. Transaminasa glutámico pirúvica ( TGP) elevada	1	0,26			
17. Temblor	1	0,26			
<b>Total</b>	<b>322</b>	<b>82,99</b>	<b>Total</b>	<b>66</b>	<b>17,01</b>

\*Porcentajes calculados en función del total de episodios de eventos adversos (388)

Los EAs conocidos como RAM más reportados fueron: cefalea, debilidad muscular en MI, FA elevada y náuseas; el resto de los EAs conocidos tuvieron un porcentaje de aparición menor de un 7% respecto al total de ocasiones en que se presentaron los mismos. Los EAs no conocidos, se presentaron en menos ocasiones que los conocidos, resultando los más frecuentes el mareo, la hiperalbuminemia y la visión borrosa.

En la **tabla 2** se exhiben los resultados de los pacientes según EAs más frecuentes o más comunes por aparecer en más del 10% de los mismos. El EA más frecuente fue la cefalea, padecida por el 80,5 % de los pacientes; seguida de la debilidad en MI (48,8%) y la FA elevada (41,5%). Entre el 12% y el 80% de los pacientes tubo alguno de los EAs más frecuentes.

Se aprecian tres grupos de EAs preponderantes por aparecer en más de 10% de los pacientes, a saber: los que presentaron un porcentaje superior a 30,0, con predominio de la cefalea en 80,5%; un grupo intermedio con frecuencia relativa entre 20,0 y 30,0%, encabezado por los mareos y el

enrojecimiento en el SI, y en menor cuantía (inferior a 20%) la artralgia y visión borrosa, en ese orden.

Bajo el término de otros se consideraron 18 EAs, entre conocidos y no conocidos, que se presentaron 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	Pacientes	%*
Cefalea	33	80,5
Debilidad en MI	20	48,8
FA elevada	17	41,5
Náuseas	14	34,1
Mialgia	13	31,7
Somnolencia	13	31,7
Mareos	11	26,8
Enrojecimiento en 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 en función del total de pacientes

La totalidad de los EAs fueron categorizados como ligeros o grado 1, según su intensidad al emplear la "Common Terminology Criteria for Adverse Events" (CTCAE) en su versión 4.03; como reversibles según sus resultados; sin cambios según la actitud respecto al medicamento, ya que nunca hubo que modificar la dosis, ni interrumpir el tratamiento por la aparición del EA.

En adelante solo se hará referencia a los EAs considerados como más frecuentes, acerca de los cuales cabe decir además 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 EAs no conocidos como los mareos y la hiperalbuminemia fueron siempre *condicionales* por no estar descritos como RAM; mientras que la visión borrosa se consideró *no relacionada* en todos los casos, porque, además de no estar descrita como RAM, se pudo explicar por el cuadro clínico de la enfermedad.

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

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

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

Hubo EAs que no adquirieron la categoría de *definitiva*, como cefalea, debilidad en MI y náuseas, a pesar de haber reaparecido con la reexposición, porque al igual que lo expresado en los renglones finales del párrafo precedente, se pueden explicar por cuadro clínico del padecimiento que motivó la prescripción del AcM o por efectos de otros medicamentos.

La **tabla 4**, diseñada para exponer los resultados de los EAs más frecuentes según tiempo de tratamiento, refleja de forma general que estos preponderaron en el primer año de tratamiento (49,8%); en el segundo hubo algunos que fueron menos comunes respecto al primero y otros, por el contrario, aumentaron su ocurrencia, como en los casos de 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.

**Tabla 4. Episodios según eventos adversos más frecuentes y tiempo con tratamiento**

Eventos adversos	Tiempo con tratamiento							
	1 <sup>er</sup> año		2 <sup>do</sup> año		3 <sup>er</sup> año y más		Total	
	n=20	X=8,8	n=14	X=10,4	n=7	X=4,6	n=41	X=8,6
	n	%	n	%	n	%	n	%
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	0	0,0	22	5,6
Artralgia*	8	2,1	11	2,8	0	0,0	19	4,9
Escalofrío	10	2,6	4	1,0	0	0,0	14	3,6
Hiperalbuminemia	8	1,8	6	1,5	0	0,0	13	3,5
Visión borrosa	8	2,1	1	0,3	1	0,3	10	2,6
Cifras tensionales elevadas *	0	0,0	6	1,5	1	0,3	7	1,8
<b>Total</b>	<b>176</b>	<b>49,8</b>	<b>145</b>	<b>41,1</b>	<b>32</b>	<b>9,1</b>	<b>353</b>	<b>100,0</b>

\* EA que aumentaron su frecuencia del primer al segundo año

Nota: Los porcentajes se calcularon en función del total de episodios de eventos adversos (353)

$$\chi^2 = 23,668$$

$$P = 1,148 \text{ E-}6$$

La prueba de bondad de ajuste aplicada a la distribución del total de los EAs según las frecuencias esperadas por la composición de la muestra en cuanto al tiempo de tratamiento de los pacientes, proporcionó un resultado indicativo de que las diferencias fueron estadísticamente significativas y de que no hubo correspondencia entre ambas distribuciones de frecuencias; es decir, que los años siguiendo un plan terapéutico no se relacionaron con el número de veces que aparecieron los EAs más frecuentes. Ahora bien, lo anterior se hace 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 episodios de eventos, la cual fue de 10,4 en los 14 que estaban en el segundo y de 4,6 en los 7 que se hallaban en el tercero.

En la **tabla 5** sobresale que se produjeron más EAs 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).

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

Eventos adversos	Glioma		Meningioma		Total		P de Fisher
	n	%	n	%	n	%	
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	<b>0,0349</b>
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	0	0,0	5	19,2	5	12,2	0,0875
<b>Total</b>	<b>15</b>	<b>100,0</b>	<b>26</b>	<b>100,0</b>	<b>41</b>	<b>100,0</b>	<b>////</b>

Nota: Los porcentajes se calcularon en función del total de cada columna

Los pacientes con meningioma sufrieron, en el mismo orden de frecuencia, los EAs que aparecen registrados en la tabla 5 para todos los afectados, pero en menor cuantía; sin embargo, exceptuando la mialgia, la somnolencia y la visión borrosa, los restantes EAs tuvieron una frecuencia relativa menor en los pacientes que presentaban glioma.

Solamente se encontró asociación entre el tipo de tumor y la FA elevada.

## 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, en la investigación realizada por Álvarez y colaboradores,<sup>13</sup> quienes emplearon un método pasivo para identificar y caracterizar EAS del Nimotuzumab, se encontró que más de la mitad de los pacientes presentó algún EA.

Los EAs identificados en el estudio, conocidos como RAM, fueron reportados en los ensayos clínicos que permitieron el registro del Nimotuzumab, y en los cuales se determinó la relación de causalidad que permitieron considerarlos como tal, además, han sido reportados en otros estudios realizados después de su registro.<sup>8-12</sup> Sin embargo, de los EAs no conocidos no se tiene información en los estudios anteriores y posteriores a la comercialización del medicamento.<sup>7,8,12</sup>

Con relación a la frecuencia en que se presentaron los EAs podemos decir que en investigaciones efectuadas en Cuba y otros países por Martínez,<sup>12</sup> Álvarez,<sup>13</sup> Suárez<sup>16</sup> y Aguilera,<sup>17</sup> todos ellos con

sus colaboradores, también se describen como EAs frecuentes la cefalea, el enrojecimiento en el SI, el escalofrío y la cifras tensionales elevadas.

Las características de los EAs vinculados con la administración del AcM 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 del Nimotuzumab, que permite preservar el efecto terapéutico junto con la seguridad; ello 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 a aquellas otras con expresión normal del EGFR.<sup>12, 13</sup>

Respecto a la relación de causalidad de los EAs cabe señalar que de los estudios revisados en el único donde la cefalea no fue un EA frecuente del Nimotuzumab, fue en el que se utilizó para el tratamiento de pacientes con tumores de esófago,<sup>18</sup> lo cual pudiera explicar, independientemente que esté descrita como una RAM, que su aparición como EA se relacione más con el cuadro clínico de la enfermedad que con el medicamento.

En esa misma investigación, Saborido y coautores<sup>18</sup> dieron a conocer que la mayoría de los EAs del Nimotuzumab fueron posibles y probables como en nuestra casuística, pero revelaron que un elevado número de pacientes experimentaron eventos no relacionados con el AcM y sí con la radioterapia, a diferencia de lo encontrado en la presente investigación, donde esta última no fue concurrente con el uso del medicamento.

La tendencia a disminuir la frecuencia de aparición de EAs con el mayor tiempo de exposición al medicamento, concuerda con lo informado por Martínez y coautores<sup>12</sup> en su artículo sobre seguridad y efectividad del Nimotuzumab en los pacientes con tumores gliales malignos.

Estos hallazgos reafirman que el Nimotuzumab puede administrarse durante largo tiempo de forma mantenida para garantizar el control de la enfermedad, en contraste con la quimioterapia tradicional de estrecho margen de seguridad, que limita su uso prolongado.<sup>12</sup>

La asociación entre el tipo de tumor y la FA elevada, también fue descrita por Figueredo *et al*<sup>19</sup> en sus pacientes con meningioma que habían sido tratados con Nimotuzumab.

Simó y colaboradores<sup>20</sup> plantean en un estudio reciente que el meningioma es el tumor primario intracraneal más frecuente, pues representa aproximadamente 35,5% de todos los tumores cerebrales primarios. Su prevalencia patológicamente confirmada 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.

## **CONCLUSIÓN**

La caracterización de los EAs relacionados con la administración del Nimotuzumab en pacientes con tumor cerebral primario en condiciones de la PMH se asemejan a los reportados en otros 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 NeurolNeurocir. 2018;8(1):1-20.
2. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Anuario estadístico de salud 2017. La Habana: MINSAP; 2018 [citado 26 Mar 2019]. Disponible en: <http://bvscuba.sld.cu/anuario-estadistico-de-cuba>
3. Pérez-Ruiz Leslie, Rodríguez-Mendoza Mauricio Mijaíl, Soto-Molina Herman, Galán-Álvarez Yaima, Viada-González Carmen Elena, Collazo-Herrera Manuel Miguel. Nimotuzumab (CIMAher®) en pacientes cubanos con cáncer de cabeza y cuello estadios III/IV: Análisis de impacto presupuestario. Vaccimonitor [Internet]. 2020 Abr [citado 2021 Ene 05]; 29( 1 ): 14-21. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1025-028X2020000100014&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-028X2020000100014&lng=es). Epub 01-Abr-2020.
4. Contreras LE. Epidemiología de tumores cerebrales. Rev Méd Clín Las Condes. 2017 [citado 20Mar 2019] Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-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 Feb 2019]. Disponible en: [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2014/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/)
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 [citado 15 Mar 2019]. Disponible en: <http://tesis.sld.cu/index.php?P=FullRecord&ID=588>
7. Centro de Inmunología Molecular. Resumen de las características del producto. 2019 [citado 6 Mar]. Disponible en: [https://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/rcp/biologicos/rcp\\_cimaher.pdf](https://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/rcp/biologicos/rcp_cimaher.pdf)
8. Seminars in oncology. En: Mazorra Z, Chaob A, Sánchez B, Normando Iznaga M, Crombet T. Nimotuzumab: beyond the EGFR signaling cascade inhibition. Elsevier; Vol 45, Issues 1-2. 2018 [citado 6 Ene 2019]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0093775418300411>
9. Hodelín Maynard EH, Cardona Castillo M, Maynard Bermúdez GI, Maynard Bermúdez RE. Aspectos epidemiológicos, clínicos e quirúrgicos dos tumores cerebrais metastáticos. RevInfCient. 2019;98 (4):524-39.
10. Viada C, Vega A, Robaina M, Frías A, Álvarez M, Santiesteban Y, Santiesteban Y, García L, Mestre B, Osorio M, Pérez L, Macías A, Crombet T, Ramos M. Evaluación de Nimotuzumab

- para el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello: Meta-análisis de ensayos controlados. Bionatura. 2020. 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. SAGE Journals Res. 2021Jan 27. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1073274821989301>
  12. Martínez GS, Camaño NS, Sierra PP, Iglesias B, Castillo TJ, Cardona TS, et al. Seguridad y efectividad del Nimotuzumab en los pacientes con tumores gliales malignos. Rev Cubana NeurolNeurocir. 2015;5:123-2.
  13. Álvarez M, Suárez G, Viada C, Luaces P, Frías A, Santiesteban Y. Nimotuzumab en el tratamiento de pacientes con glioma maligno. Comparación entre estudios pre-registro y posaprobación. Bionatura. 2016 [citado 24 Jun 2019];1(4).Disponible en: <http://dx.doi.org/10.21931/RB/2016.01.04.3>
  14. Lima Pérez Mayte, Soriano García Jorge Luis, López Díaz Lizeet, Fleites Calvo Vilma, Domínguez Álvarez Carlos, González Meisozo Masiel et al. Nimotuzumab combinado con quimioradioterapia en pacientes con carcinoma epidermoide esofágico avanzado en el mundo real. Rev Cubana Invest Bioméd [Internet]. 2021 [citado 2021 Mar 10]; 40( Suppl 1 ): e1564. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-03002021000200001&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002021000200001&lng=es). Epub 01-Mar-2021
  15. Nagarajan A, Sakthivelu A, Santhanaraman N, Ravichandar R. Nimotuzumab combined with radiotherapy for the treatment of hipopharyngeal cancer-Acase report from a tertiary cancer center. J Clin Transl Res. 2021 Mar 16; 7(2):285-288. eCollection 2021 Apr 22. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34104833/>
  16. Saurez G, Salva S, Uranga R, Piedra P, Anoceto JA, Iglesias B, et al. Safety and e\_ectiveness of Nimotuzumab in high grade glioma patients. Phase iv study results international J Current Med Pharmaceutical Res. 2016;2:657-64.
  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 Electr Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. 2015 [citado 10Ene 2019];40(9). Disponible en: <http://revzoilomarinello.sld.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 Cubana Farm. 2015 [citado 15 Ene 2019]; 49(2):254-20. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75152015000200007&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152015000200007&lng=es)
  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

Cubana Med Mil. 2018 [citado 20Mar 2019];47(1):23-32. Disponible en:  
[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0138-65572018000100004&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572018000100004&lng=es)

20. Simó M, Izquierdo C, Bruna J. Systemic treatment of recurrent meningioma. EurAssNeuroOncolMagaz. 2013; 3(3):132-8.