



ARTÍCULO ORIGINAL

Nimotuzumab en pacientes con COVID-19 en Pinar del Río

Nimotuzumab in patients with COVID-19 in Pinar del Río.

Daniesky Dopico-Ravelo¹✉ , **Martha Beatriz Cuello-Carballo**¹ , **Leivis Valdés-Duarte**¹ , **Roseli Correa-López**¹ , **José Lorenzo Sánchez-Yrure**¹ 

¹Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Hospital Clínico Quirúrgico Docente "Dr. León Cuervo Rubio". Pinar del Río, Cuba.

Recibido: 6 de diciembre de 2021

Aceptado: 22 de abril de 2022

Publicado: 10 de agosto de 2022

Citar como: Dopico-Ravelo D, Cuello-Carballo MB, Valdés-Duarte L, Correa-López R, Sánchez-Yrure JL. Nimotuzumab en pacientes con COVID-19 en Pinar del Río. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2022 [citado: fecha de acceso]; 26(4): e5361. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/5361>

RESUMEN

Introducción: la COVID-19 es una enfermedad respiratoria viral emergente del siglo XXI, que puede presentarse en formas graves por el estado de hiperinflamación sistémica generado por la misma, para lo cual se ha usado en Cuba varios tratamientos que respondan a mejorar la ventilación respiratoria, evitar la hiperinflamación y evitar secuelas como la fibrosis pulmonar, donde uno de estos fármacos ha sido el anticuerpo monoclonal Nimotuzumab; por jugar un rol importante ante el receptor del factor de crecimiento epidérmico.

Objetivo: caracterizar el uso del Nimotuzumab en pacientes con COVID-19 en el Hospital Clínico Quirúrgico Docente "León Cuervo Rubio" de Pinar del Río, entre julio a octubre del 2021.

Métodos: se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal, en pacientes con COVID-19 tratados en el Hospital Clínico Quirúrgico Docente "León Cuervo Rubio". Se estudiaron 419 pacientes, seleccionados mediante un muestreo aleatorio simple, donde se revisaron las historias clínicas de los mismos.

Resultados: el 53,59 % fueron del sexo masculino, entre 60 a 79 años (45,82 %). Los factores de riesgos con mayor incidencia fueron la hipertensión arterial (71,36 %) y la diabetes mellitus (21,96 %). Se reportó un paciente con reacciones adversas con escalofríos y fiebre y se recuperaron el 79,47 %, con el 20,53 % fallecido.

Conclusiones: predominó el sexo masculino, entre 60 a 79 años, con factores de riesgos de hipertensión arterial y diabetes mellitus; donde la recuperación tanto clínica como radiológica fue excelente y con una alta inocuidad al fármaco.

Palabras clave: Neumonía; Covid-19; Protocolo.

ABSTRACT

Introduction: COVID-19 is an emerging viral disease of the XXI century, being a respiratory disease that can present in severe forms due to the state of systemic hyperinflammation generated by it, for which several treatments have been used in Cuba to improve respiratory ventilation, avoid hyperinflammation and prevent sequelae such as pulmonary fibrosis, where one of these drugs has been the monoclonal antibody Nimotuzumab; for playing an important role against the epidermal growth factor receptor.

Objective: to characterize the use of Nimotuzumab in patients with COVID-19 in the Clinical Surgical Teaching Hospital "León Cuervo Rubio" of Pinar del Río, from July to October 2021.

Methods: an observational, descriptive and transversal study was carried out in patients with COVID-19 treated at the "León Cuervo Rubio" Clinical Surgical Teaching Hospital. A total of 419 patients were studied, selected by simple random sampling, where their clinical histories were reviewed.

Results: 53,59 % were male, between 60 and 79 years old (45,82 %). The risk factors with the highest incidence were arterial hypertension (71,36 %) and diabetes mellitus (21,96 %). One patient was reported with adverse reactions with chills and fever and 79,47 % recovered, with 20,53 % dying.

Conclusions: the predominant sex was male, between 60 and 79 years old, with risk factors of arterial hypertension and diabetes mellitus; where both clinical and radiological recovery was excellent and with high drug safety.

Keywords: Pneumonia; Covid-19; Protocols.

INTRODUCCIÓN

La actual infección mundial por COVID-19, causada por el nuevo coronavirus (SARS-CoV-2), desde los primeros casos reportados en la ciudad Wuhan el 31 de agosto del 2019, en China, infectó a millones de personas en todo el mundo. Esta nueva pandemia se caracteriza por presentar un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), insuficiencia multiorgánica y otras complicaciones graves.^(1,2)

Es un virus de ARN envuelto,⁽³⁾ que se transmite por gotas respiratorias; este es el modo principal de transmisión de contacto directo y también por contactos indirectos con una persona infectada o por las manos contaminada pasada por las mucosas de la cavidad oral, la nariz y los ojos. El período de incubación es de uno a 14 días y el de transmisibilidad hasta 14 días después de la desaparición de los síntomas; mientras el cuadro clínico de los casos se presenta con fiebre y algunos pacientes presentan disnea y cambios neumónicos en las radiografías del tórax con imágenes que pueden estar localizadas o afectar uno o varios campos pulmonares, unilaterales y bilaterales.^(4,5,6)

Las principales formas clínicas reconocidas por la Organización Mundial de la Salud son la enfermedad no complicada (mínimamente sintomática), infección no complicada de las vías respiratorias bajas no complicada (neumonía ligera), neumonía grave con o sin síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), sepsis o shock séptico.⁽⁷⁾

El virus afecta de una forma más severa a personas en edades avanzadas de la vida, pacientes con inmunodepresión y con enfermedades crónicas como: diabetes mellitus, cardiopatía isquémica, cáncer, enfermedades pulmonares crónicas y obesos. Dentro de las complicaciones más frecuentes se encuentran: síndrome de distrés respiratorio agudo y el síndrome de la tormenta citoquímica; se pueden presentar habitualmente a partir del séptimo día de inicio de los síntomas.⁽⁸⁾

La letalidad calculada es aproximadamente del 2 a 4 % a nivel mundial, los países de mayor transmisibilidad y mortalidad son los países de América en especial Estados Unidos y Brasil que representan más del 30 % de los infestados a nivel mundial.⁽⁷⁾

En el anuario estadístico del Ministerio de Salud Pública de Cuba,⁽⁹⁾ se reportó que entre el 2020 se había infestado con esta enfermedad 1,3 por cada 100 000 habitantes en Cuba con 143 defunciones, la cual ha sido superior en el año 2021 por haberse presentado el pico máximo de esta situación epidemiológica.

Con la aparición en Cuba de los primeros casos de la enfermedad, el 11 de marzo del 2020, el Ministro de Salud Pública cubano estableció "emergencia sanitaria" y coincide que a nivel mundial se declara como pandemia.⁽¹⁰⁾ A partir de este momento como parte del plan de enfrentamiento a esta entidad nosológica se creó un grupo de dirección integrada por dirigentes y científicos para enfrentar esta enfermedad emergente. Se crearon protocolos de actuación nacional con medicamentos producido en el país, a partir del conocimiento adquirido, los cuales han sufrido modificaciones a lo largo de esta pandemia.

Varios han sido los fármacos usados de producción nacional para esta enfermedad, uno de ellos es el nimotuzumab; que se introdujo en la versión 1.6 para pacientes de moderado riesgo (fenotipo IV) y graves (fenotipo V) en el Protocolo Nacional Cubano desde el pasado mes de junio del 2021.⁽⁸⁾

El nimotuzumab (TheraCIM®) es un anticuerpo humanizado contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF-R), generado mediante el trasplante de las regiones determinantes de la complementariedad o regiones hipervariables del anticuerpo murinoioregf/r3, en un marco de soporte de una inmunoglobulina humana. El anticuerpo humanizado reconoce al receptor con afinidad similar a sus ligando de (10⁻⁹M), es capaz de unirse al dominio extracelular del EGF-R con alta afinidad y, a su vez, inhibe fuertemente la vía de señalización asociada a este receptor.

Dado que en este virus y su infección en el pulmón inducen este mismo receptor y su cascada de señalización agudiza el proceso inflamatorio que podría impactar en la patogenia de la enfermedad; en mayo del 2021 se realizó un estudio en 40 paciente de la Ciudad de La Habana, se concluyó que mejoraba la ventilación respiratoria, evitaba la hiperinflamación y secuelas como la fibrosis pulmonar.^(11,12)

Esta entidad nosológica fue durante los años 2020 -2021 la primera causa de ingreso y de muerte en el Hospital Clínico Quirúrgico Docente "León Cuervo Rubio" de Pinar del Río.⁽¹³⁾ Como en el resto del país, la incidencia de esta enfermedad ha aumentado en la provincia en los últimos seis meses. Sin embargo, con la introducción del nimotuzumab al protocolo nacional y con la distribución del mismo, se pretende exponer las experiencias obtenidas en la población pinareña en pacientes con presentaciones graves por la COVID-19.

MÉTODOS

Se realizó un estudio monocéntrico, observacional, descriptivo, de corte transversal en pacientes atendidos en el Hospital Clínico Quirúrgico Docente "León Cuervo Rubio" de Pinar del Río, entre julio a octubre del 2021, en estado grave con diagnóstico de COVID-19 confirmado por reacción de cadena de polimerasa (PCR). El universo estuvo conformado por los pacientes con diagnóstico de COVID -19 con tratamiento con nimotuzumab, para una muestra de 419, seleccionada mediante un muestreo aleatorio simple.

Para la obtención de la información se realizó la revisión de las historias clínicas individuales de cada paciente clasificados como de moderado riesgo (fenotipo IV) y graves (fenotipo V); una vez aplicadas tres dosis del anticuerpo monoclonal, nimotuzumab (Bbos de 50 mg), cada 72 horas, con una primera dosis de 200mg del producto y las otras dos dosis con 100mg en infusión a durar dos horas. Se analizaron variables como edad, sexo, factores de riesgo, reacciones adversas y resultados clínicos – radiológicos después del medicamento.

Para el análisis de los datos se empleó estadística descriptiva, mediante el cálculo de frecuencias absolutas y relativas porcentuales.

Se cumplió con los principios de la ética médica y los aspectos establecidos en la Declaración de Helsinki.

RESULTADOS

Predominó el sexo masculino con un 53,59 %, las edades entre 60 y 79 años fueron las más frecuentes para ambos sexos con un 45,82 %.

Tabla 1. Distribución de pacientes con COVID – 19 tratados con nimotuzumab según grupos de edades y sexo, ingresados en el Hospital Clínico Quirúrgico Docente Dr. León Cuervo Rubio, Pinar del Río, entre julio a octubre del 2021.

Edad (años)	Masculinos		Femeninas		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
20 -39	14	6,25	6	3,08	20	4,78
40-59	72	32,14	69	35,38	141	33,65
60-79	105	46,88	87	44,62	192	45,82
≥ 80	33	14,73	33	16,92	66	15,75
Total	224	53,59	195	46,41	419	100

Fuente: Historias clínicas.

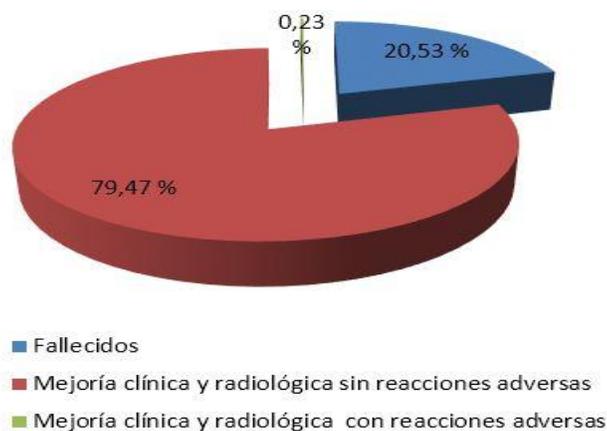
Se encontró predominio entre los factores de riesgos la hipertensión arterial (71,36 %) y la diabetes mellitus (21,96 %).

Tabla 2. Distribución de pacientes con COVID – 19 tratados con nimotuzumab según factores de riesgos.

Factores de riesgos	No.	%
Obesidad	67	15,99
Hipertensión arterial	299	71,36
Diabetes Mellitus	92	21,96
EPOC	11	2,63
Cardiopatía isquémica	31	7,40
Enfermedad cerebrovascular	10	2,39
Asma Bronquial	20	4,77
Parkinson	2	0,48
Insuficiencia renal crónica	3	0,72
Cáncer	6	1,43
Hipotiroidismo	4	0,95
Gota	6	1,43
Artritis reumatoidea	5	1,19

Fuente: Historias clínicas.

Predominaron los pacientes que tuvieron mejoría clínica y radiológica una vez administrado dicho medicamento (79,47 %). Se reportó un paciente con reacciones adversa (escalofríos y fiebre).



Fuente: Historias clínicas individuales

Fig. 1 Distribución de pacientes con COVID–19 tratados con nimotuzumab según resultados obtenidos de la intervención.

DISCUSIÓN

La COVID -19 se ha convertido, en los últimos años, en la batalla a librar por la vida por todas las naciones del mundo; por lo que los gobiernos han tratado luchar contra el virus SARS-CoV-2; responsable de la segunda pandemia del siglo XXI.⁽¹⁰⁾

Cuba ha puesto todo su empeño para combatir dicha situación y ha dedicado a este trabajo disímiles recursos tanto materiales como humanos, de ahí que se creen protocolos de actuación nacional que están sometidos a constantes cambio gracias al estudio de este virus por disímiles científicos.⁽⁶⁾

Este estudio coincide con estudios realizados por el Dr. Moreno-González y col.,⁽⁶⁾ donde el 56 % de los pacientes fallecidos a nivel mundial eran hombres.

Los hombres son vulnerables ante esta enfermedad, pues permanecen más tiempo en las calles. En cambio, las mujeres están en cierto grado, más protegidas pues, como parte de la protección brindada a menores, el gobierno cubano estableció una ley que permite a las madres quedarse en casa con los hijos.

Si bien la enfermedad no se comporta igual que a sus inicios, (la incidencia era mayor en pacientes ancianos) pues no hay diferencia en las edades que presentan las formas graves, aun los mayores de 60 años son más vulnerables. Por lo que este estudio coincide con lo planteado por Peña Otero,⁽¹⁾ al observar el comportamiento de este nuevo virus a nivel mundial. (Tabla 1)

Los investigadores de este artículo consideran que, debido a las consecuencias del envejecimiento en el sistema inmunológico, la propensión a padecer enfermedades crónicas no transmisibles que predisponen a la preinflamación tisular; los mayores de 60 años se compliquen con mayor facilidad.

Este agente infeccioso afecta a pacientes que previamente se encuentran inflamados, por otras enfermedades previas a su llegada al organismo, ya sean hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad, insuficiencia renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cáncer entre otras.⁽⁸⁾

Los efectos desfavorables de estas enfermedades, en especial, de la diabetes y la obesidad, en el curso de las infecciones virales se han atribuido a la degradación metabólica y la inflamación crónica de los depósitos de tejido adiposo, lo que lleva a la activación de macrófagos embotados y al deterioro de las respuestas de los linfocitos T y B.⁽¹⁰⁾

Dichas morbilidades inducen sistemáticamente una inflamación crónica al aumentar la secreción de citocinas, como la interleucina 6 (IL6), la interleucina 8 (IL8) y el factor de necrosis tumoral α , que pueden agravar el daño al parénquima pulmonar y los bronquios. Esta inflamación puede empeorar la respuesta inflamatoria aguda desencadenada por una infección por SARS-CoV-2, que puede estar asociada con un síndrome de liberación de citocinas.⁽¹⁰⁾

Esto explica lo evidenciado en la investigación, que además coincide con el estudio realizado en publicaciones de varias revistas internacionales, por el Dr. Franklin Aguilar-Gamboa y col.,⁽¹⁰⁾ donde ve la obesidad y la diabetes como predictores de complicación ante la enfermedad; el 28,2 % de los graves tenían estos criterios.

Con las acciones que generan estas entidades nosológicas en el organismo previamente al contagio por COVID-19, este virus, dentro de su patogenia en la segunda semana de la infección, produce el mismo efecto que enfermedades crónicas, por lo que en estos pacientes la situación se agrava.

Los tratamientos para COVID-19 se enfocan en disminuir los síntomas, el uso de antivirales, antiinflamatorios, anticuerpos monoclonales y plasma convalescente COVID-19, ha mostrado resultados variables.⁽⁵⁾

Los anticuerpos monoclonales, han sido como alternativa terapéutica en todo el mundo con el fin de evitar las complicaciones de esta enfermedad; como son el Tocilizumab y Sarilumab (nombres comerciales), los cuales se usan para inhibir la síntesis de citocinas inflamatorias, y con ello disminuir la "tormenta de citocinas", la cual, es una condición crítica reportada en pacientes graves por COVID-19 y causa de la subsecuente mortalidad.⁽⁵⁾

Al conocer los elemento patogénico de la enfermedad, los científicos cubanos buscaron alternativas de fármacos cubanos que actuaran a este nivel para evitar la evolución de la enfermedad a procesos graves o parar la evolución de las mismas, con el uso de un anticuerpo monoclonal anti EGFR, de afinidad intermedia diseñado por ingeniería genética, que inhibe la proliferación de las células y la angiogénesis activa de células asesinas naturales, como lo era el Nimotuzumab (CIMAher®), que fue descubierto y aprobado en el 2002 contra el cáncer de cabeza y cuello, así como de esófago, pulmón, páncreas, hepatocarcinoma, dolencias oncogénicas colonorectales y metástasis cerebrales; y tiene buen perfil de seguridad y efectividad.^(14,15,16,17, 18)

Se usó por primera vez en La Habana en el Hospital Salvador Allende en 40 pacientes con COVID-19 con resultados alentadores, donde los pacientes que se incluyeron en dicho estudio en su mayoría tenían comorbilidades crónicas como los de este estudio y se evidencio según la Dra. Tania Crombet Ramos, doctora del Centro de Ingeniería Molecular e integrante del estudio de este fármaco, que dicho anticuerpo mejoró en estos paciente la función ventilatoria, disminuyó la fibrosis pulmonar y estabilizó al séptimo día la neumonía intersticial, lo que coincide con este trabajo.

El cuerpo humano produce anticuerpos de forma natural para combatir las infecciones; pero este virus como todos los demás burlan las defensas naturales y enferman los anticuerpos.⁽¹⁵⁾

El anticuerpo de carácter artificial puede producir reacciones adversas como agente externo que entra al organismo humano y modifica estructuras celulares; que pueden ir desde escalofríos, fiebre, malestar general, síntomas digestivos, alopecia, cefalea y otros.⁽⁹⁾

En estudios realizados por Amaró Garrido y col.,⁽⁵⁾ en pacientes con cáncer de pulmón, solo 152 pacientes tuvieron reacciones adversas para el 3,9 % y se piensan que influía mucho la enfermedad de base porque tenían metástasis cerebral; por lo que coincidió con este estudio.

Los investigadores consideran que la mejoría ante la aplicación de este producto es por la semejanza que tienen en la patogenia esta enfermedad y el efecto bloqueador que genera este fármaco. Mientras que es un producto inocuo pues no genera hipermagnesemia como el resto de los anticuerpos monoclonales existentes en el mundo. Si se revisa la sintomatología de la alta concentración de magnesio en la sangre, genera los efectos colaterales que se describen por estos productos.

Predominó el sexo masculino, entre 60 a 79 años, con factores de riesgos de hipertensión arterial y diabetes mellitus, con alta inocuidad al fármaco, mientras que los resultados obtenidos en cuanto a la mejoría clínica y radiológica fueron impresionantes, disminuyó la fibrosis pulmonar y la mortalidad en pacientes graves por COVID-19.

Conflicto de intereses

Los autores no declaran conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Todos los autores participaron en la conceptualización, análisis formal, administración del proyecto, redacción - borrador original, redacción - revisión, edición y aprobación del manuscrito final.

Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en: www.revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/rt/suppFiles/5361

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Peña Otero D. Manejo clínico del COVID-19: unidades de cuidados intensivos. Ministerio de Sanidad del Gobierno de España. [Internet]. España; 2020 [citado 23/05/2020]: [14 pp.]. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/340416345>
2. Ministerio de Salud Pública. Protocolo de actuación nacional para la covid-19. Versión 1.6. [Internet]. 2021 [citado 23/08/ 2021]: [aprox. 64p]. Disponible en: <https://salud.msp.gob.cu/protocolo-de-manejo-clinico-de-covid-19-version-1-6/>
3. Quiñones-Laveriano DM, Soto A, Quilca-Barrera L. Frecuencia de coinfección por patógenos respiratorios y su impacto en el pronóstico de pacientes con COVID-19. Rev. Fac. Med. Hum [Internet]. 2021 jul/set [citado 09/09/2021]; 21(3): 610-622. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2308-05312021000300610&lang=es
4. de Carvalho Neto JN, Moreira Loiola B, Silva Rodrigues VE, Milanês Sousa LR, Negreiros AL. Resultados y características clínicas de personas con obesidad y covid-19: revisión integrativa. Enferm. glob. [Internet]. 2021 agosto 02 [citado 09/09/2021]; 20(63): 544-580. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1695-61412021000300017&lang=es
5. Amaró Garrido MA, Solenzal Álvarez YT, Hernández González T, Geovanis Alcides Orellana Meneses GA. Diagnóstico imagenológicos de neumonía por SARS-CoV-2 en pacientes con la Covid-19. Gac Méd Espirit [Internet]. 2020 diciembre 03 [citado 09/09/2021]; 22(3): 175-193. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1608-89212020000300175&lang=es
6. Moreno-González JG, Siqueiros-Cendón T, Moreno-Brito V, Licón Trillo L, González-Rodríguez, Leal-Berumen I, et al. COVID-19, diabetes y el sistema inmunológico. Nova scientia [Internet]. 2021 mayo 28 [citado 09/09/2021]; 13(spe). Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2007-07052021000300102&lang=es

7. OPS. Inmunobiológicos (Anticuerpos) [Internet]. OPS; 2010 [citado 09/09/2021]: [aprox. 1 p.]. Disponible en: https://www3.paho.org/cub/index.php?option=com_content&view=article&id=239:inmunobiologicos-anticuerpos&Itemid=0
8. Moreno S, Yepes D, Arias JH. Síndrome de dificultad respiratoria aguda en el contexto de la pandemia por COVID-19. CES Med. [internet]. 2020 [citado 09/09/2021]; 34(spe): 69-77. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-87052020000400069&lang=es
9. Ministerio de Salud Pública. Anuario estadístico de salud [Internet]. La Habana; 2021. [citada 09/09/2021]: 192p. Disponible en: <https://salud.msp.gob.cu/wp-content/Anuario/Anuario-2020.pdf>
10. Aguilar-Gamboa FR, Vega-Fernández JA, Suclupe-Campos DO. SARS-CoV-2: mucho más que un virus respiratorio. AMC [Internet]. 2021 mar/abr [citado 09/09/2021]; 25(2): e8018. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552021000200014
11. Aguilera Calvo N, del Cristo Domínguez IS, 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. Gac Méd Espirit. [Internet]. 2018 set-dic [citado 09/09/2021]; 20(3). Disponible en: <http://revzoilomarinaldo.sld.cu/index.php/zmv/article/view/311>
12. Chávez Fernández L, Noda Alonso SH. Realizan en Cuba estudio observacional del Nimotuzumab para lograr su uso de emergencia. [Internet]. Granma; 2021 Noviembre 11 [citado 21/11/2021]. En sección científica. Disponible en: <http://www.cuba.cu/salu/2021-09-08/realizan-en-cuba-estudio-observacional-del-nimotuzimab-para-lograrsu-uso-de-emergencia-/57275>.
13. Concepción Y, Cruz Quesada JE. Boletín estadístico de los resultados de los indicadores hospitalarios del Hospital Clínico Quirúrgico Docente "León Cuervo Rubio" del año 2020. Acta 1 del Consejo de dirección del Hospital Clínico Quirúrgico Docente "León Cuervo Rubio". Pinar del Río; 2021 enero 30.p.12-19.
14. Leslie 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 [Internet]. 2020 ene - abr [citado 09/09/2021]; 29(1): 14-21. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-028X2020000100014&lang=es
15. Gonzales Zamora JA, Quiroz T, Vega AD. Tratamiento exitoso con Remdesivir y corticoides en un paciente con neumonía asociada a COVID-19: reporte de un caso. Medwave [Internet]. 2020 [citada 09/09/2021]; 20(7): e7998. Disponible en: <https://www.medwave.cl/medios/medwave/Agosto2020/PDF/medwave-2020-07-7998.pdf>

16. Crombet-Ramos T, Rak J, Perez R, Vilorio-Petit A. Antiproliferative, antiangiogenic and proapoptotic activity of h-R3: A humanized anti-EGFR antibody. *Int J Cancer* [Internet]. 2002 [citado 09/09/2021]; 101(6): 567-75. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ijc.10647>
17. Cuba. RPCEC /CENCEC-MINSAP. Racotumomab, Nimotuzumab o Docetaxel para el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado [Internet]. La Habana: Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos; 2014 [citado 09/09/2021]. Disponible en: <https://rpcec.sld.cu/ensayos/RPCEC00000179-Sp>
18. Suarez 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* [Internet]. 2015 [citado 09/09/2021]; 5(2): 123-32. Disponible en: <http://www.revneuro.sld.cu/index.php/neu/article/view/164/pdf>