






ARTÍCULO DE REVISIÓN**Anticuerpos monoclonales como tratamiento del linfoma****Monoclonal antibody like lymphoma treatment**

Elisbeth Pérez-Montes de Oca^{1*} , Antonio Belaunde-Clausell² , Alicia Morales-Díaz³ , Osmany Marcheco-Moreira² , Damián Valladares-Reyes² 

¹Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad de Ciencias Médicas “Victoria de Girón”. La Habana. Cuba

²Universidad de Ciencias Médicas de las Fuerzas Armadas Revolucionarias. Hospital Militar Central “Dr. Carlos Juan Finlay”. La Habana, Cuba

³Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad de Ciencias Médicas “Victoria de Girón”. Complejo Científico Ortopédico Internacional “Frank País García”. La Habana. Cuba

*Autor para la correspondencia: elisbethpmdeoca99@gmail.com

Recibido: 15 de octubre de 2023
Aprobado: 27 de febrero de 2024

RESUMEN

Introducción: los linfomas son enfermedades malignas que se originan en las células del sistema inmune y se manifiestan predominantemente por linfadenopatías o tumores sólidos. El tratamiento se basa en el empleo de inmunoterapia. La incorporación del anticuerpo monoclonal a la terapéutica tiene como objetivo mejorar los resultados de tratamiento de inducción en términos de remisión, aumentar los índices de supervivencia global y libre de enfermedad, así como disminuir la resistencia primaria a la quimioterapia. **Objetivo:** describir el uso de anticuerpos monoclonales en el tratamiento de los linfomas. **Método:** se realizó una revisión de artículos publicados en las bases de datos

PubMed, MEDLINE, SciELO, Scopus, Lilacs y BVS, acerca del uso de anticuerpos monoclonales en el tratamiento de los linfomas. Se excluyeron las cartas al editor, artículos breves, casos clínicos, y todo artículo que no mostrará el texto completo. Se revisaron un total de 125 artículos de los cuales se incluyeron 27. **Desarrollo:** la introducción de los anticuerpos monoclonales en el tratamiento de neoplasias oncológicas y hematológicas ha cambiado la historia natural de algunas enfermedades mejorando la calidad de vida y de supervivencia. El rituximab, el primer anticuerpo aprobado para su administración en Hematología, ha servido como modelo para el desarrollo de nuevos tratamientos biológicos.



Conclusión: los anticuerpos monoclonales son de gran utilidad en el tratamiento de los linfomas puesto que sus mejoras biotecnológicas han arrojado moléculas de mayor calidad biológica antitumoral.

Palabras clave: Anticuerpos monoclonales; Linfoma; Rituxumab.

ABSTRACT

Introduction: lymphomas are malignant diseases that originate in the cells of the immune system and are predominantly manifested by lymphadenopathy or solid tumors. Treatment is based on the use of immunochemotherapy. The incorporation of monoclonal antibodies to the therapy aims to improve the results of induction treatment in terms of remission, to increase the overall and disease-free survival rates as well as to decrease primary resistance to chemotherapy. **Objective:** describe the use of monoclonal antibodies in the treatment of lymphomas. **Methods:** a review of articles published in PubMed, MEDLINE, SciELO, Scopus, Lilacs and BVS

databases on the use of monoclonal antibodies in the treatment of lymphomas was carried out. Letters to the editor, short articles, clinical cases, and any article that did not show the full text. A total of 125 articles were reviewed of which 27 were included. **Development:** the introduction of monoclonal antibodies in the treatment of oncologic and hematologic neoplasms has changed the natural history of some diseases, improving the quality of life and survival. Rituximab, the first antibody approved for administration in hematology, has served as a model for the development of new biological treatments. **Conclusion:** monoclonal antibodies are very useful in the treatment of lymphomas since their biotechnological improvements have produced molecules of higher antitumor biological quality.

Keywords: Monoclonal antibodies; Lymphoma; Rituxumab.

Cómo citar este artículo:

Pérez-Montes de Oca E, Belaunde-Clausell A, Morales-Díaz A, Marcheco-Moreira O, Valladares-Reyes D. Anticuerpos monoclonales como tratamiento del linfoma. Gac Med Est [Internet]. 2024 [citado día mes año]; 5(1):e143. Disponible en: <http://www.revgacetaestudiantil.sld.cu/index.php/gme/article/view/143>

INTRODUCCIÓN

Los linfomas son enfermedades malignas que se originan en las células del sistema inmune y se manifiestan predominantemente por linfadenopatías o tumores sólidos.⁽¹⁾

Pueden presentarse con síntomas que motiven la asistencia del paciente a un médico de la atención primaria o de la mayoría de las especialidades, según el órgano afectado. Tradicionalmente se dividen en linfomas de Hodgkin (LH), con aproximadamente el 10 % de los casos, y linfomas no Hodgkin (LNH). Este último con un curso clínico que varía desde trastornos indolentes, hasta las formas más agresivas de neoplasias en humanos.^(1,2)



Los linfomas representan el 5 % de la incidencia del cáncer a nivel mundial y aproximadamente el 4 % de todas las muertes por enfermedades malignas. Se estima una tasa de mortalidad cruda de 0,34 por 100 000 habitantes y una tasa de mortalidad ajustada de 0,3 por 100 000 habitantes en ambos sexos. En Cuba, según los datos publicados por la Organización Mundial de Salud (OMS) en 2020, las muertes por linfoma han llegado a 1.089 (1,09 % de todas las muertes). La tasa de mortalidad por edad es de 5,96 por 100 000 de población, por tanto ocupa el lugar número 44 en el mundo.⁽²⁾

El uso de los anticuerpos monoclonales ha revolucionado el tratamiento de los linfomas, lo que lleva a un mejor resultado y pronóstico favorable. Este varía según el tipo histológico y la extensión. En la mayoría de los linfomas se basa en el empleo de quimioterapia o inmunquimioterapia que es la combinación de quimioterapia con un anticuerpo monoclonal (AcMo). La radioterapia puede ser útil en formas localizadas de la enfermedad y como tratamiento complementario.⁽²⁾

Los AcMo pueden conjugarse con sustancias radiactivas en una modalidad terapéutica que se conoce como radioinmunoterapia. El tratamiento estándar de los pacientes con LH refractario o en recaída es la quimioterapia de rescate seguida de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH). Recientemente se han desarrollado enormemente las denominadas moléculas pequeñas con acción específica, un tipo de «terapia diana». Algunas ya han mostrado eficacia en pacientes refractarios y se están ensayando en fases más precoces.^(1,2)

Los investigadores Niels Jerne, Georges Köhler y Cesar Milstein, describieron la técnica que permitía el cultivo de hibridomas o células híbridas de linfocitos B con células plasmáticas tumorales de mieloma múltiple. Se fusionaron dos células, una programada para producir un anticuerpo específico pero que no se multiplica indefinidamente (linfocito) y otra inmortal con gran capacidad de crecimiento pero que no produce inmunoglobulina (célula de mieloma). Al hacerlo se combina la información genética necesaria para la síntesis del anticuerpo deseado y una capacidad de síntesis proteica, permitiendo su multiplicación indefinida tanto *in vitro* como *in vivo*. Por esta aportación a la ciencia Jerne, Köhler y Milstein recibieron el premio Nobel de Medicina en 1984. En el año 2020, los anticuerpos monoclonales cumplieron 40 años desde su invención dejando de ser una curiosidad biológica para ser una forma de tratamiento y diagnóstico muy importante en diversas enfermedades.⁽²⁾

La incorporación de nuevos agentes en la terapéutica contra el linfoma tiene como objetivo primario mejorar los resultados de tratamiento de inducción en términos de remisión completa, aumentar los índices de supervivencia global y libre de enfermedad así como disminuir la resistencia primaria a la quimioterapia. De la misma forma, intenta incorporar nuevas opciones activas en las enfermedades refractarias. También rescatar pacientes en recaída preparándolos para terapias de intensificación como el trasplante de progenitores hemopoyéticos.⁽³⁾



El objetivo de este trabajo es describir el uso de anticuerpos monoclonales en el tratamiento de los linfomas.

MÉTODO

Se realizó una revisión de artículos publicados en las bases de datos PubMed, MEDLINE, SciELO, Scopus, Lilacs y BVS, acerca del uso de anticuerpos monoclonales en el tratamiento de los linfomas. Se emplearon los descriptores: "anticuerpo monoclonal", "tratamiento" y "linfoma", en idioma español y en inglés: "monoclonal antibody", "treatment" and "lymphoma"; a través de operadores booleanos AND y OR.

Se empleó la estrategia de búsqueda avanzada para la selección de los artículos. Fueron realizadas búsquedas adicionales de información en las listas de referencias bibliográficas de los artículos incluidos en el estudio, para evitar la pérdida de información relevante.

La búsqueda de información se centró en artículos publicados en el periodo desde 2012 hasta abril del 2023.

Para la selección de artículos se tomaron los siguientes criterios:

- Tipo de estudio: estudios transversales, longitudinales, de casos y controles, ensayos clínicos, revisiones subjetivas, revisiones sistemáticas y meta-análisis
- Se excluyeron las cartas al editor, artículos breves de opinión, casos clínicos y resúmenes. Todo artículo que no hubiese sido publicado en alguna revista con revisión por pares, no mostrara el texto completo o poseyera una metodología insuficientemente explicada.

Se revisaron un total de 125 artículos seleccionados mediante la revisión del resumen. De las publicaciones más pertinentes con el objeto de estudio, se realizó una lectura del texto completo y se incluyeron 27 artículos. Los autores realizaron una revisión crítica de la literatura disponible.

DESARROLLO

El desarrollo y mutación de agentes patógenos en el organismo ha llevado a la medicina a la constante investigación de nuevas formas de diagnóstico y tratamiento para dichas enfermedades. Esto se hace con el fin de fortalecer los servicios de salud, así el desarrollo de anticuerpos monoclonales como respuesta para el tratamiento de pacientes con pronósticos poco favorables.⁽³⁾

La introducción de los anticuerpos monoclonales en el tratamiento de neoplasias epiteliales y hematológicas ha cambiado la historia natural de algunas enfermedades mejorando la calidad de vida y las tasas de respuesta y supervivencia. El rituximab, primer



anticuerpo aprobado para su administración en Hematología, ha servido como modelo para el desarrollo de nuevos tratamientos biológicos. La administración y aprobación de anticuerpos monoclonales en enfermedades hematológicas han extendido su uso cada vez más, incluyendo linfomas, leucemias agudas y mieloma múltiple.⁽⁴⁾

Los AcMo son el resultado de la fusión en cultivo de un clon de linfocito B y una célula madre totipotencial. Son proteínas que envuelven una estructura bioquímica compleja demarcada por la unión de cuatro cadenas proteicas: dos pesadas y dos ligeras, unidas mediante puentes disulfuro. Funcionalmente los anticuerpos se dividen en una fracción que involucra el reconocimiento antigénico, denominado Fab y una fracción cristalizable (Fc) que media funciones efectoras como la citotoxicidad celular que depende del anticuerpo y la citotoxicidad del complemento. Los anticuerpos monoclonales por definición corresponden al resultado de una célula madre y un clon de linfocito B.⁽³⁾

Köhler y Milstein desarrollan la técnica de los hibridomas, permitiendo la obtención de los AcMo frente a un antígeno determinado. A raíz se les otorga el premio nobel de Medicina y Fisiología en el año de 1984. Con este descubrimiento se reconoce que los AcMo serán usados cada vez más para tratar neoplasias hematológicas y tumores sólidos. Su característica principal es ser específico frente a un antígeno concreto pudiéndose utilizar frente a blancos específicos como si se tratara de una “bala mágica”. En cáncer, la cirugía, radioterapia y quimioterapia no están específicamente dirigidas frente a las células tumorales con marcadores específicos, teniendo alguna de ellas una elevada toxicidad sistémica y afectación de tejidos sanos. La ventaja de los anticuerpos monoclonales es que son mucho más específicos, y por tanto la Inmunoterapia con estos anticuerpos monoclonales puede aportar mayor especificidad y menor toxicidad.

Los autores están de acuerdo que el uso de los anticuerpos monoclonales es más ventajoso en el tratamiento del linfoma que el uso de cirugía, radioterapia y quimioterapia, debido a que son más específicos y menos tóxicos, a pesar de que el costo es más elevado.

Al igual que Köhler, Colunga- Pedraza⁽⁴⁾ refiere que el tratamiento dirigido contra la célula maligna, aunado a un perfil de toxicidad menor que el de los fármacos quimioterapéuticos estándar, convierten a los anticuerpos monoclonales en fármacos atractivos de prescripción cada vez más común.

Se abren nuevas posibilidades terapéuticas con su descubrimiento. Desde décadas pasadas los anticuerpos monoclonales han evolucionado desde los de origen murino, quimérico humanizados y actualmente humanos. Este proceso progresivo de humanización alega a la necesidad de reducir su inmunogenicidad y así poder usarlos como herramientas en procedimientos diagnósticos, profilaxis y en terapia en humanos. Sin embargo, para su utilización a gran escala en humanos, se debe cumplir con normas de bioseguridad, eficacia terapéutica y control de calidad. Incluso, cada nueva aplicación o combinación con otros medicamentos ya aprobados han requerido de nuevos estudios



clínicos que indiquen la efectividad y seguridad. Resulta importante el conocimiento y divulgación de los beneficios y limitaciones de estas nuevas terapias. Así pueden ser utilizadas de manera idónea como alternativas menos tóxicas y más eficaces en el difícil manejo de las neoplasias.⁽⁵⁾

Para su clasificación los AcMo se dividen en cuatro grupos estructurales según su origen (ver Tabla.1)

1. Anticuerpos murinos: son 100 % procedentes de proteínas de ratón, es por ello que los usos terapéuticos son restringidos debido a la respuesta inmune producida en el ser humano. El sistema inmune del ser humano reconoce estos anticuerpos como extraños y genera sus propios anticuerpos e inicia su activación.
2. Anticuerpos quiméricos: conservan un 30 % de origen no humano, están formados de regiones variables con actividad antigénica que proceden de ratón y las regiones constantes de las cadenas ligeras y pesadas que proceden de humanos. A pesar de ser menos inmunogénicos se han observado respuestas inmunes en el 40%, sin embargo, la tendencia actual es lograr anticuerpos monoclonales cada vez con menos cantidad de partes no humanas.
3. Anticuerpos humanizados: el 90 % de la molécula es de origen humano, formados por las regiones CDR (regiones determinantes de complementariedad) que son las partes variables de los anticuerpos de ratón.
4. Anticuerpos humanos: son procedentes de proteínas de origen humano en su totalidad, reducen el riesgo de producir inmunogenicidad.⁽⁵⁾

Tabla 1. Clasificación de los anticuerpos monoclonales.

Murino	Quimérico	Humanizado	Humano
Ibritumomab	Abciximab Basiliximab Cetuximab Infliximab Rituximab	Alemtuzumab Bevacizumab Omlizumab Palivizumab Ranibizumad Tocilizumab Trastuzumab	Adalimumab Ofatumumab Panitumumab

El Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra el antígeno de superficie CD20 de las células B. Está implicado en la regulación del desarrollo y diferenciación de las mismas y probablemente actúa como un canal del calcio. Ha mostrado resultados favorables en el tratamiento de linfomas orbitarios secundarios con o sin asociación a otras terapias. Por otro lado, gran número de publicaciones han evidenciado que algunos pacientes con orbitopatía de Graves severa responden espectacularmente a la depleción de células B en los tejidos retrorbitarios y periféricos



inducida por rituximab. Esto además, disminuye los niveles de anticuerpos contra el receptor TSH. ^(6, 7,8)

Es el primer AcMo utilizado como tratamiento estándar en los linfomas B CD20-positivos.. La biotecnología cubana se propuso la creación de un biosimilar del Rituximab, en un ensayo clínico liderado por el Centro de Inmunología Molecular (CIM), y al que se han vinculado distintos centros de salud del país. Este culminó con la evaluación del efecto y seguridad del CIMABior® en pacientes con linfoma no Hodgkin de células B indolentes, refractarios o en recaída. ⁽⁸⁾

Areces López⁽⁹⁾ indica que la inmunoterapia es hoy en día el tratamiento de elección para aquellos pacientes con LF que requieran tratamiento, sin embargo, el alto costo del medicamento en el mercado internacional es la principal limitación para su uso.

El anticuerpo monoclonal anti-CD20 CIMABior®, ha mostrado propiedades físicoquímicas y biológicas comparables con el Rituximab, y su similitud en cuanto a seguridad de uso y eficacia clínica continúan en estudio. El tratamiento con CIMABior es seguro, bien tolerado y evidencia efecto clínico, con altas tasas de respuesta objetiva y de supervivencia en pacientes con LNH. El beneficio clínico es al menos 1,6 veces mayor al riesgo de desarrollar algún evento adverso relacionado con el tratamiento. La mayoría de las reacciones adversas fueron de intensidad leve y reversible. ^(8,9)

Nivolumab y Pembrolizumab han demostrado ser tratamientos muy efectivos con tasas de respuestas globales alrededor del 70% en este grupo de pacientes. La elevada efectividad de estos tratamientos, así como su adecuado perfil de toxicidad, han hecho que ambos fármacos sean recientemente aprobados tanto por la Food and Drug Administration (FDA) como por la European Medicines Agency (EMA). ⁽⁹⁾

Algunas de las estrategias que se estudian para el desarrollo de los AcMo incluyen la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas, humanización de anticuerpos, pegilación de fragmentos, creación de nuevos conjugados y nanoanticuerpos. Como alternativa a los anticuerpos monoclonales se han propuesto unas nuevas moléculas sintéticas denominadas avímeros. La oncología es el área de aplicación terapéutica más importante. ^(11,12)

A continuación se describirán los mecanismos de algunos de los más utilizados anticuerpos monoclonales tanto en la oncología como en otras afecciones:

- Trastuzumab (Herceptin): es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1, se une al receptor HER2 del factor de crecimiento epidérmico humano (anti-HER29). El receptor HER-2 es una quinasa de tirosina transmembrana de 185 kD implicada en el control del crecimiento y división celular. La sobreexpresión del receptor HER-2 puede inducir resistencia de las células tumorales a la acción inhibitoria de la proliferación tumoral de los macrófagos. Lo anterior ocurre cerca de un 30 % de los cánceres de mama



invasivos, así como en otras enfermedades malignas, tales como los adenocarcinomas ováricos, pulmonares, gástricos y salivares. El trastuzumab se une al receptor HER-2, inhibiendo el crecimiento tumoral, así como mediando respuestas de citotoxicidad dependientes de Acs.^(13,14)

- Alemtuzumab (Campath): es un AcMo humanizado dirigido frente al Ag CD-52. El Ag CD-52, cuyas funciones no están todavía esclarecidas, está compuesto por 12 aminoácidos glicosilfosfatidi-lincolitol unidos a una glucoproteína. Se expresa de forma abundante (hasta 5x10⁵ moléculas por célula) en todos los linfocitos (B y T) y monocitos humanos, pero no en las células hematopoyéticas pluripotenciales. Cabe destacar que de manera previa a la existencia del AcMo humanizado (más eficaz y menos tóxico), se sintetizaron el campath-1G y el campath-1M, cuyo origen es la rata, y con los que se llevaron a cabo los primeros estudios. En la actualidad el nombre de campath-1 designa a esta familia aunque el único que se utiliza en clínica y que ha sido recientemente aprobado por la FDA es el campath-1H.^(15,16)
- Tositumomab: el AcMo anti-B1 es un AcMmurino frente al Ag CD-20 cuyo desarrollo ha sido paralelo al del rituximab. Se ha descrito que, al igual que el rituximab, el anti-B1 actúa induciendo respuestas de citotoxicidad dependientes de Ac y apoptosis. El tositumomab, nombre que recibe el AcM anti-B-1 marcado con I-131, se ha estudiado como fármaco radioinmunoterápico selectivo en linfomas de células B.^(17,18,19)
- Rituximab: es un AcMo quimérico dirigido contra el Ag de superficie CD-20 de las células B. El Ag CD-20 es una fosfoproteína no glicosada de membrana, de cuatro dominios, de peso molecular 35 000 kD y con ambos extremos (carboxi y amino) en el citoplasma. Está implicado en la regulación del desarrollo y diferenciación de las células B y actúa como un canal de calcio. El Ag CD-20 se expresa en la mayoría de los linfocitos B maduros, al aparecer de manera inicial en el estadio de desarrollo de célula pre-B (no se encuentra en células progenitoras). El Ag CD-20 desaparece de la superficie celular de las células B durante su diferenciación final a células plasmáticas. Cabe destacar que el Ag CD-20 se expresa en más del 95 % de todos los linfomas de células B, que el Ag no se internaliza después de la unión al AcM y su expresión es estable. Estas características hacen de este Ag una diana ideal para la terapia con AcMo en pacientes con linfoma no Hodgkin (LNH).^(20,21)
- Edrecolomab: es un AcMmurino que reconoce el Ag CO17-1A y se expresa en grandes concentraciones en tumores gastrointestinales, en el tracto gastrointestinal fetal, y en menor proporción en la mucosa gastrointestinal normal; por tanto es un Ag asociado a tumores. Los datos preclínicos y de estudios in vitro constatan que el edrecoloamb desencadena una respuesta de citotoxicidad celular dependiente de Ac, como principal mecanismo de acción antitumoral.^(22,23)



- Ibritumomab Tiuxetan: es un fármaco compuesto por un AcM IgG1 kappa murino que se une covalentemente al tiuxetan (MX-DTPA), molécula responsable de la quelación del radioisótopo itrio-90. El Ac tiene especificidad por el mismo epítipo del Ag CD-20 que el rituximab, su AcM quimérico no marcado.⁽²⁴⁾
- Cetuximab: es un AcM quimérico cuyo antígeno diana es el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EpidermicGrowth Factor, EGF). Este receptor es una glucoproteína transmembrana de 170 kD, con actividad tirosinquinasa, cuya activación mediante la unión del EGF está relacionada con la transducción de señales mitogénicas celulares. Se ha descrito una elevada expresión de estos receptores en muchos tumores epiteliales, así como se ha correlacionado su sobreexpresión con un peor pronóstico de dichas enfermedades malignas. Se ha demostrado que el cetuximab actúa al inhibir el crecimiento de las células tumorales que sobre expresan este tipo de receptores.⁽²⁵⁾
- Infliximab: anticuerpo recombinante quimérico que contiene secuencias derivadas de la región Fc de la IgG1 humana y regiones variables de ratón. Se une con alta afinidad al TNF-a soluble y unido a la membrana, impide la unión de ésta con su receptor. Infliximab determina la muerte de células que expresan TNF-a a través de citotoxicidad mediada por anticuerpos y dependiente de C'. Fue el primer agente biológico aprobado para utilizar en la enfermedad de Crohn, además de estar indicado en artritis reumatoidea resistente y recientemente en espondiloartritis anquilosante.
- Adalimumab: corresponde a un anticuerpo monoclonal recombinante tipo IgG1 humano, que se une de forma específica con alta afinidad al TNF-a, al impedir la unión de éste a su receptor y lisando las células que lo expresan en su membrana.⁽²⁶⁾
- La inmunoterapia es hoy en día el tratamiento de elección para aquellos pacientes con LF que requieran tratamiento, sin embargo, el alto costo del medicamento en el mercado internacional es la principal limitación para su uso

El uso de anticuerpos monoclonales frente a marcadores específicos de las células tumorales es una aproximación terapéutica muy atractiva con un mecanismo de acción completamente diferente de la quimioterapia tradicionalmente utilizada.⁽²⁷⁾

CONCLUSIONES

Los anticuerpos monoclonales son de gran utilidad en el tratamiento de los linfomas puesto que sus mejoras biotecnológicas han arrojado moléculas de mayor calidad biológica antitumoral. Los logros alcanzados con este tratamiento se ven apoyados por las diferentes combinaciones de monoclonales entre sí, solos o asociados a planes de quimioterapia. Se mantiene y se fomenta así el desafío de lograr nuevos tratamientos que apunten a obtener mayores curas terapéuticas



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Villares-Álvarez I, Fernández-Águila J, García-Dueñas M, Pérez-Capote A. Linfoma linfocítico de células pequeñas de anexos oculares. Presentación de un caso. Medisur[Internet]. 2019 [citado 24/02/22]; 17(6):1-7. Disponible en: <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/4411>.
2. Conesa Nicolás E, Martínez PenellaM, Gutiérrez-Meca Maestre MD, Mira Sirvent MC. Experiencia de uso de brentuximabvedotina en monoterapia o en combinación con bendamustina en linfoma de Hodgkin y linfoma anaplásico de células grandes. Rev OFIL ILAPHAR[Internet]. 2021 [citado 24/02/22]; 31(2):143-147. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2021000200006>.
3. Flores Ramírez JF, García Bernal H, Morales León EU, Islas Martínez CU. Usos de anticuerpos monoclonales en medicina. TEPEXI Boletín Científico de la Escuela Superior Tepeji del Río [Internet]. 2019 [citado 24/02/22]; 6(11):25-28. Disponible en: <https://repository.uaeh.edu.mx/revistas/index.php/tepexi/article/view/3829>
4. Coluga-Pedraza PR, Colunga Pedraza JE, Lozano Motrales RE, Garza Acosta AC, CantúRodríguezOG. Anticuerpos monoclonales en neoplasias hematológicas. Rev Hematol Mex. [Internet]. 2017 [citado 24/02/22]; 18(1):16-25. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/hematologia/re-2017/re171c.pdf>
5. Plazola Hernández SI, Pérez Terán SI, Moreno Ferreyra LG. Linfoma B de zona marginal extranodal tipo MALT de conjuntiva bilateral tratado con radioterapia y anticuerpo monoclonal en un paciente con orbitopatía distiroidea. Rev Oftalmol Mex [Internet]. 2014 [citado 24/02/22]; 88(2): 82-84. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.mexoft.2013.10.005>.
6. Espinosa Velazquez ME, Gongora Parra KB, Alfonso Morales L. Aplicaciones de los anticuerpos monoclonales en la medicina del siglo XXI. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta [Internet]. 2019 [citado 24/02/22]; 44(1): [aprox. 8 p.] Disponible en: <http://www.revzoilomarinellosld.cu/index.php/zmv/article/view/1507>.
7. Serra Valdés M, Borrego Moreno Y, Viera García M. Linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes. Presentación de un caso. Revista Finlay [Internet]. 2019 [citado 24/02/22]; 9(3): [aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/716>
8. Bermúdez Carvajal K, Hidalgo Carrillo G, Mora Mata R, Rodríguez Mora K, Acle Sánchez Y, Mora Román JJ, *et al.* Anticuerpos monoclonales bioespecíficos: desarrollo, producción y uso como terapia anticancerígena. Revista Médica de la Universidad de Costa



Rica[Internet]. 2019[citado 24/02/22]; 13(1):11-29. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6950193>

9. Fernández-Aguila J, García-Vega Y, Hernández-Casaña P, Hernández-Cruz C, Medina-Rodríguez B, Viada-González C. Seguridad y efecto del uso compasivo del anticuerpo monoclonal anti-CD20 CIMABior®. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia [Internet]. 2017 [citado 24/02/22]; 33 (4):[aprox. 10p]. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/604>

10. Cerón I, Gamba P, Vizcaya C, Ferres M, Bidart T, López T, *et al.* Consenso sobre riesgo de complicaciones infecciosas en pacientes usuarios de medicamentos biológicos seleccionados. Revchilinfecol[Internet]. 2019 [citado 24/02/22]; 36(5): 608-615. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182019000500608&lng=es.

11. Navarro Almenzar B, Moreno Belmonte MJ, GómezEspuch J. Linfomas. Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado[Internet]. 2020 [citado 24/02/22]; 13(20):1125-1132. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7659157>

12. Hongming Z, Jibei C. Current status and future directions of cancer immuno-therapy. J Cancer [Internet]. 2018 [citado 24/02/22]; 9(10):1773-1781. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29805703/>

13. Cabrera ME, Peña C. Leucemia/Linfoma T del adulto HTLV1, un desafío para el clínico. RevFacMedHum[Internet]. 2020 [citado 24/02/22]; 20(2): 295-302. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2308-05312020000200295&lng=es.

14. Shuptrine C, Surana R, Weiner LM. Monoclonal Antibodies for the Treatment of Cancer. SeminCancer Biol. 2012 [citado 24/02/22]; 22(1): 3-13. . Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3288558/>

15. Lopez Guillermo A, Giné Soca E. Linfomas y otras enfermedades ganglionares. En: Rozman C, Cardellach F, editores. Farreras Rozman medicina interna. 19ª ed. España: ELSEVIER; 2020.p. 1669-1685.

16. Melgarejo Rubio G, Pérez Tapia SM, Medina Rivero E, Velasco Velázquez MA. Anticuerpos conjugados a fármacos: la nueva generación de terapias biotecnológicas contra el cáncer. GacMedMex [Internet]. 2020 [citado 24/02/22]; 53(3):229-236. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0016-38132020000300229&script=sci_abstract



17. Charmsaz S, Scott AM, Boyd AW. Targeted therapies in hematological malignancies using therapeutic monoclonal antibodies against Eph family receptors. ExpHematol [Internet]. 2017 [citado24/02/2022]; 54:31-39. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28751189/>
18. GonçalvesPinheiro C, BezerraDiasCruz LC, Rolim da Paz A, CavalcanteTrindade L. Primary cutaneous B-cell lymphoma leg type: good response with the RADHAP 21 protocol. Anais Brasileiros de Dermatologia [Internet]. 2022[citado24/02/2022]; 97(2):179-183. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0365059621002993>
19. Zarate Vergara AC, Pérez Sotelo MA, Medina Medina EA, Tirado Pérez IS, Ariza Álvarez Y. Linfoma hepatoesplénico de células T en un paciente adolescente. Revista médica Risaralda [Internet]. 2020 [citado24/02/2022]; 26(2): 154-156. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0122-06672020000200154&lng=en.
20. Aranda-Gutiérrez A, Hernández-Hernández JA, López-Sánchez RC, Villela L. Biomarcadores clínicos y séricos de pronóstico en linfoma difuso de células B grandes. RevHematolMex[Internet]. 2021[citado 24/02/2022]; 22(1): 30-43. Disponible en: <https://revistadehematologia.org.mx/article/biomarcadores-clinicos-y-sericos-de-pronostico-en-linfoma-difuso-de-celulas-b-grandes/>
21. Hernández-Casaña P. El anticuerpo monoclonal Cimabior tiene efectos clínicos favorables en pacientes con Linfoma no Hodgkin. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia [Internet]. 2017 [citado 24/02/2022]; 33(Suplemento):[aprox. 8p]. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/670>
22. García-Vega Y. Seguridad clínica del anticuerpo monoclonal Cimabior en pacientes con Linfoma no Hodgkiniano: Revisión integrada de datos. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia [Internet]. 2017 [citado 24/02/2022]; 33(Suplemento):[aprox. 9p]. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/790>
23. Pérez Zúñiga JM. Linfomas no Hodgkin de estirpe B. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia [Internet]. 2018 [citado 24/02/2022];19 (4):189-214. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/hematologia/re-2018/re184d.pdf>
24. Llop R, RodríguezD.Control y seguimiento en atención primaria de pacientes en tratamiento con fármacosbiológicos. FMC [Internet].2020[citado 24/02/2022]; 27(1):22-27. Disponible en: <https://www.fmc.es/es-control-seguimiento-atencion-primaria-pacientes-articulo-S1134207219302154>
25. San Juan Romero A, GómezTorres E, Pérez Rendon J, SetienRamírezRA.Linfomacutáneo primario anaplásico de células T: reporte de caso.



DCMQ[Internet].2020[citado 24/02/2022]; 18(4): 287-291. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cosmetica/dcm-2020/dcm204j.pdf>

26. Olivera Moran OE, Ramos Diaz DM, Rodriguez De Nobrega BR. Linfoma de Hodgkin refractario. Primer caso tratado con nivolumab en Cuba.Congreso. 2023. Disponible en: <https://hematologia2023.sld.cu/index.php/hematologia23/2023/paper/viewPaper/206>

27. Espinoza Cobeñas, C. A. Efectividad y seguridad de rituximab no comparable asociado a CHOP en linfoma difuso de células B grandes. Hospital Nacional Edgardo RebagliatiMartins, 2011-2017. 2023. Disponible en:<https://hdl.handle.net/20.500.12672/19295>

Declaración de conflictos de intereses:

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribución de los autores:

EPM: conceptualización, curación de datos, análisis formal, investigación, metodología, administración de proyecto, recursos, software, supervisión, validación, visualización, escritura – borrador original, escritura – revisión y edición.

ABC: conceptualización, curación de datos, análisis formal, redacción-revisión y edición, escritura – borrador original, escritura – revisión y edición.

AMD: conceptualización, curación de datos, análisis formal, validación, visualización.

OMM: conceptualización, curación de datos, análisis formal, investigación, metodología, administración de proyecto, recursos, software, supervisión, validación, visualización, escritura – borrador original, escritura – revisión y edición.

DVR: análisis formal, validación, visualización, redacción-revisión y edición.

Financiación:

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo del presente artículo.

