

USO DE ANTICUERPOS MONOCLONALES CONTRA EL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA HIPOXÉMICA

5 CAMPO DE LA TÉCNICA

La presente invención se relaciona con las ramas de la Biotecnología y la Medicina y en especial con el uso de anticuerpos monoclonales (MAb) dirigidos contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica.

10

ANTECEDENTES

La insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica es la principal causa de ingresos de emergencia. La tasa de mortalidad es de casi el 20%. Las etiologías más frecuentes son la neumonía, causas neurológicas, sepsis no pulmonar y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La enfermedad se caracteriza por disnea en reposo, una presión arterial de O₂ (PO₂) menor de 60 mmHg y/o una presión arterial de CO₂ (PCO₂) mayor de 45 mmHg (Joao D y cols. (2019) J Crit Care 49:84-91.; Piriano T y cols. (2019) Respir Care. 64(6):638-646).

La insuficiencia respiratoria puede evolucionar a un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), que es una afección potencialmente mortal causada por enfermedades pulmonares o no (Butt Y y cols. (2016) Arch Pathol Lab Med.;140(4):345-50). Es el resultado de una enfermedad inflamatoria sistémica que resulta en infiltrado pulmonar, edema e hipoxia. Este proceso se caracteriza a nivel celular por pérdida de la integridad de la membrana alveolo-capilar, infiltración excesiva de neutrófilos, y liberación de citocinas y quemoquinas pro-inflamatorias (Shan X y cols. (2017) Oncotarget;8(16):26648-61). A nivel patológico hay edema intra-alveolar e intersticial en la fase aguda, proliferación de las células alveolares tipo II en la fase proliferativa y fibrosis en las etapas más avanzadas (Poletti V y cols. (2010) Pathologica. 102(6):453-63)

Clínicamente se manifiesta por hipoxemia, con opacidades bilaterales en la radiografía del tórax, asociada con disminución de la distensibilidad. Morfológicamente, se observa daño alveolar difuso en la fase aguda del SDRA. La mortalidad por SDRA sigue siendo alta, oscilando entre el 35% y el 46% (Ferguson ND y cols. (2012) Intensive Care Med.;38(10):1573-82; Huppert LA y cols. (2019) Semin Respir Crit Care Med.;40(1):31-9). Los sobrevivientes pueden tener morbilidad persistente que se asocia con deterioro significativo de la calidad de vida (Butt Y y cols. (2016) Arch Pathol Lab Med.;140(4):345-

50; Huppert LA y cols. (2019) *Semin Respir Crit Care Med.*;40(1):31-9; Fan E y cols. (2018) *JAMA.*;319(7):698-710).

Aunque algunas estrategias ventilatorias han mejorado los resultados del daño pulmonar agudo, la mayoría de las terapias con corticosteroides o surfactantes han
5 mostrado resultados controversiales (Fan E y cols. (2018) *JAMA.*;319(7):698-710).

El receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR) es una glicoproteína de membrana de 170 kDa, que controla procesos celulares fundamentales, incluyendo la migración celular, el ciclo celular, el metabolismo celular y la supervivencia, además de la proliferación y diferenciación celular. (Shan X y cols. (2017) *Oncotarget*;8(16):26648-
10 61; Mendelsohn J, Baselga J. (2006) *Semin Oncol.*;33(4):369-85; Saba NF y cols. (2006) *Oncology*;20(2):153-61). La función fisiológica del EGFR es regular el desarrollo del tejido epitelial y la homeostasis (Mendelsohn J, Baselga J. (2006) *Semin Oncol.*;33(4):369-85).

El EGFR y sus ligandos se regulan positivamente en múltiples tumores de origen
15 epitelial, incluyendo cáncer de pulmón de células no pequeñas, gliomas, tumores de cabeza y cuello, de cuello de útero y esófago (Mendelsohn J, Baselga J. (2006) *Semin Oncol.*;33(4):369-85). La sobre-expresión de EGFR en tumores se correlaciona con aumento de metástasis, disminución de la supervivencia y un mal pronóstico. Su dominio intracelular está asociado a actividad proteína tirosina quinasa específica y su
20 sobre-expresión por las células altera la regulación del ciclo celular, bloquea la apoptosis, promueve la angiogénesis, incrementa la motilidad, la adhesividad celular y la metastización (Mendelsohn J, Baselga J. (2006) *Semin Oncol.*;33(4):369-85, Saba NF y cols. (2006) *Oncology*;20(2):153-61). Se han desarrollado varios fármacos con el propósito de bloquear la señalización a través del EGFR, como los inhibidores de
25 tirosina quinasa (TKI) incluyendo gefitinib, erlotinib y osimertinib y los MAb anti-EGFR como el cetuximab, el panitumumab y el nimotuzumab (Mendelsohn J, Baselga J. (2006) *Semin Oncol.*;33(4):369-85, Saba NF y cols. (2006) *Oncology*;20(2):153-61; Perez R y cols. (2011) *Clinical Effects. Cancers (Basel)*;3(2):2014-31; Smith D y cols. (2009) *Bull Cancer.*;96 Suppl:S31-40).

30 La insuficiencia respiratoria aguda repercute en una regulación positiva y sobre-expresión de EGFR. En esencia, la activación del EGFR da como resultado una patología pulmonar más grave. El nodo principal en la fibrosis pulmonar es la vía del EGFR, que controla muchas cascadas de proliferación celular, secreción de moco, respuesta inflamatoria y reparación de tejidos (Venkataraman T, Frieman MB. (2017) *Antiviral Res.*;143:142-50).

A pesar de estas evidencias, en ratones hay informes contradictorios con respecto al efecto de los TKI del EGFR sobre la fibrosis. Suzuki y sus colegas reportan un aumento

fibrosis después del tratamiento con gefitinib (Suzuki H y cols. (2003) Cancer Res.;63(16):5054-9), mientras que Ishii y sus colegas observaron una disminución de la fibrosis (Ishii Y, Fujimoto S, Fukuda T. (2006) Am J Respir Crit Care Med.;174(5):550-6). Las causas de esta discrepancia no están claras, pero las variaciones en la cepa de
 5 ratón y duración del tratamiento con gefitinib podrían explicar las diferencias (Suzuki H y cols. (2003) Cancer Res.;63(16):5054-9; Ishii Y, Fujimoto S, Fukuda T. (2006) Am J Respir Crit Care Med.;174(5):550-6).

En pacientes con cáncer de pulmón, los TKI pueden inducir insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica, secundaria a neumonitis intersticial. Este evento adverso se produce
 10 con una frecuencia baja de 1,1 a 2,2%, pero puede ser fatal, explicando el 58% de todas las muertes relacionadas con el tratamiento de EGFR-TKI (Ohmori T y cols. (2021) Int J Mol Sci.;22(2):792). Los pacientes de Japón muestran una incidencia significativamente mayor de neumonitis, sin que se conozcan las causas por el momento (Suh CH y cols. (2018) Lung Cancer;123:60-9).

15 Sorprendentemente, los inventores de la presente invención al administrar el AcM nimotuzumab a pacientes que padecen insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica o un SDRA, observaron mejoras en los parámetros ventilatorios, la inflamación, las lesiones pulmonares y la supervivencia de los mismos.

20 **BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION**

En una realización, la presente invención se relaciona con el uso de AcMs dirigidos contra el EGFR en el tratamiento de enfermedades que conllevan a una insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica de origen infeccioso y de manera particular en la que se clasifica como SDRA.

25 En una realización particular de la invención la insuficiencia respiratoria aguda es de origen infeccioso y puede estar causado por los microorganismos que se seleccionan del grupo que comprenden: coronavirus, rinovirus, citomegalovirus, Epstein Barr, virus de la influenza, virus sincitial respiratorio, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Pseudomona aeruginosa*,
 30 *Proteus mirabilis*, *Enterobacter spp*, *Klebsiella spp*, *Acinetobacter spp*, *Staphilococcus spp*, *Serratia spp* *Cryptococcus neoformans*, *Rhizopus spp*, *Aspergillus spp*, *Pneumocystis spp*, *Mucor spp* y *Rhizomucor spp*.

Entre los AcMs anti-EGFR que contempla la presente invención que pueden usarse en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica o del SDRA están el
 35 nimotuzumab, cetuximab y panitumumab.

En otra realización, la presente invención se relaciona con un método de tratamiento a un sujeto que lo necesite que comprende la administración de un AcM anti-EGFR por

vía intravenosa o subcutánea en un rango de dosis de 1 mg/Kg de peso a 6 mg/Kg de peso por al menos dos veces y hasta un máximo de cinco veces espaciadas por un tiempo entre 72 y 168 horas.

5 DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Composiciones farmacéuticas

Los AcMs contra el EGFR que se emplean en la presente invención se administran como parte de composiciones farmacéuticas que contienen a los AcMs como principio activo y excipientes farmacológicamente apropiados para uso parenteral. En particular, entre
10 estos AcMs se encuentran el nimotuzumab cuya secuencia se describe en la patente US 5,891,996, cetuximab descrito en la patente US 6,217,866 B1 y el panitumumab cuya secuencia se describe en US 5,558,864 B1.

Aplicación terapéutica y métodos de tratamiento

La presente invención describe el uso de anticuerpos anti-EGFR, en el tratamiento de
15 insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica aguda o SDRA. En particular se describe el uso para el caso de pacientes donde la insuficiencia respiratoria aguda o el síndrome de dificultad respiratoria es causado por un agente infeccioso, por ejemplo, un virus, una bacteria o un hongo. En particular, se pueden usar los anti-EGFR para tratar la insuficiencia respiratoria aguda o el SDRA inducida por virus como los coronavirus,
20 rinovirus, citomegalovirus, el virus Epstein Barr, virus de la influenza y virus sincitial respiratorio. En el caso de infecciones bacterianas se protege en particular las causadas por estreptococos, neumococos o estafilococos, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Pseudomona aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter spp*, *Klebsiella spp*, *Acinetobacter spp* y *Serratia spp*. Cuando el agente infeccioso es un hongo, este puede
25 ser el *Cryptococcus neoformans*, *Rhizopus spp*, *Aspergillus spp*, *Pneumocystis spp*, *Mucor spp* o *Rhizomucor spp*.

El uso de los anticuerpos anti-EGFR según lo descrito en la presente invención, mejora los síntomas y signos de la insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica o el síndrome de dificultad respiratoria aguda.

30 La reducción de estos síntomas permite una mejoría y un mejor manejo del paciente por el equipo médico. Una ventaja particular del tratamiento propuesto es la no inducción de inmunodeficiencia en el paciente, a diferencia de otras terapias convencionales basadas en esteroides u otros inmunosupresores. La preservación de la inmuno-competencia en el paciente tratado reduce la posibilidad de emergencia de otras infecciones
35 oportunistas, muy comunes en pacientes graves o críticos.

Los pacientes que reciben la terapia con anticuerpos anti-EGFR se encuentran de preferencia ingresados en una sala de terapia intensiva o intermedia, aunque también pueden estar en una sala convencional. Los mismos muestran al menos los siguientes síntomas: disnea en reposo, una presión arterial de O_2 (PO_2) menor de 60 mmHg y/o una presión arterial de CO_2 (PCO_2) mayor de 45 mmHg, una saturación de oxígeno menor (SO_2) < 94% respirando aire ambiente o necesidad de oxigenoterapia para mantener SO_2 > 93%, razón de presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno (PaO_2/FiO_2) < 300 mm Hg, frecuencia respiratoria > 30 inspiraciones/min, o presencia de infiltrado en más de 50 % de ambos campos pulmonares. El diagnóstico confirmatorio se establece considerando los parámetros de la gasometría arterial y los hallazgos radiológicos, ya sea de rayos X, ecografía pulmonar o la Tomografía Axial Computarizada.

Entre otros signos y síntomas están la disnea, la frecuencia respiratoria alta, taquicardia, cianosis, confusión, fatiga, hipotensión, tos seca, fiebre $\geq 38^\circ C$, cefalea, manifestaciones neurológicas. Se observa una variación en diferentes parámetros de laboratorio como: incremento por encima de los límites normales en los valores del dímero D, ferritina, LDH, proteína C reactiva, IL-6.

Los AcMs anti-EGFR serán aplicados a los pacientes por vía intravenosa o subcutánea, en un rango de dosis entre 1 mg/Kg de peso y 6 mg/Kg de peso, que se corresponden aproximadamente entre 50 y 600 mg totales respectivamente. De manera preferente para el caso del anticuerpo anti-EGFR nimotuzumab se usarán dosis entre 1.42 mg/kg y 2.85 mg/kg. Estos AcMs se administrarán al menos dos veces al paciente y con un máximo de 5 dosis. El tiempo entre dos administraciones consecutivas estará entre 72 y 168 horas. Para el caso del nimotuzumab el esquema preferido es de dos a tres dosis espaciadas cada 72 horas, utilizando una dosis de carga de 200 mg y dosis subsecuentes de 100 mg. La dosis y el esquema a utilizar para los diferentes AcMs anti-EGFR podrá ser ajustada evaluando su capacidad de reconocer el EGFR.

También es objeto de la presente invención la combinación serial o concomitante de los anticuerpos anti-EGFR, con terapias antivirales o antibióticos. Entre los posibles antibióticos a combinar están, entre otros, aquellos de la familia de las cefalosporinas como la ceftriaxona, macrólidos como la azitromicina, glicopéptidos como la vancomicina, betalactámicos como el meropenem y oxazolidinonas como el linezolid. Entre los antivirales posibles a combinar estarán, entre otros, los interferones de tipo 1 y tipo 2, los antiretrovirales usados en el tratamiento del VIH como el remdesivir. Los regímenes de antibióticos o antivirales a utilizar serán aquellos convencionalmente utilizados para cada droga, mientras el régimen de uso del anticuerpo anti-EGFR responderá a lo arriba descrito.

Además, es objeto de la presente invención la combinación serial o concomitante de los anticuerpos anti-EGFR, con otras terapias anti-inflamatorias o terapias anticoagulantes como los esteroides u otras drogas inmunomoduladoras y con terapias anticoagulantes como la heparina fraccionada de bajo peso molecular o la heparina sódica, no fraccionada.

BREVE DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

Figura 1. Tomografía axial computarizada de tórax de tres pacientes tratados con nimotuzumab. Imágenes secuenciales A) al ingreso, B) al alta hospitalaria y C) seguimiento entre 30-60 días después del alta.

Figura 2. Comportamiento en el tiempo de la razón PaO_2/FiO_2 , antes y después de la administración del nimotuzumab.

Figura 3. Variación de las concentraciones de la enzima lactato-deshidrogenasa (LDH) antes y después de la administración del nimotuzumab.

Figura 4. Evolución radiológica de tres pacientes antes y después del tratamiento con nimotuzumab: A) Paciente JMTR, B) Paciente JHV, C) Paciente MESS.

Figura 5. Evolución global de pacientes con COVID-19 tratados con nimotuzumab.

Figura 6. Valores de dímero D en pacientes tratados con nimotuzumab.

EJEMPLOS

Ejemplo 1. El uso del nimotuzumab reduce la tasa de mortalidad por SARS-CoV-2 en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica.

A 14 pacientes diagnosticados con SARS-CoV-2 con evidencias clínicas, radiológicas o de laboratorio de insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica o síndrome de dificultad respiratoria, se administró una dosis de 200 mg del anticuerpo monoclonal nimotuzumab por vía endovenosa. Todos los pacientes recibieron una segunda dosis equivalente a 100 mg, a las 72 hrs de la primera.

Para evaluar el impacto en el uso del producto en investigación se seleccionó como control a un grupo de pacientes positivos a SARS-CoV-2, clasificados como graves y que recibieron tratamiento concurrente con esteroides y anticoagulantes en 20 hospitales de Cuba.

Tabla 1. Mortalidad de los pacientes graves tratados con el nimotuzumab.

		Fallecidos		Total
		No	Si	
nimotuzumab	Recuento	13	1	14
	% dentro de cada grupo	92.85	7.14	100 %
Control	Recuento	49	15	64

	% dentro de cada grupo	76,6%	23,4%	100,0%
Total	Recuento	64	16	80
	% dentro de cada grupo	80 %	20 %	100 %

En la Tabla 1 se puede observar que el uso del nimotuzumab redujo en un 16 % la tasa de mortalidad en relación al grupo control. A nivel internacional, la tasa de supervivencia para los pacientes graves de COVID-19 oscila entre el 77 y el 81 % tras el uso de la mejor terapia de soporte que incluye anticoagulación y esteroides y un anticuerpo anti-receptor de IL6 en algunos pacientes (tocilizumab) (Group RC (2021) Lancet;397(10285):1637-45; Rosas IO y cols. (2021) N Engl J Med.;384(16):1503-16). Los datos de recuperación del nimotuzumab (92.85 %) en combinación con la terapia establecida en el protocolo cubano comparan muy favorablemente con los pacientes controles cubanos (77 %) y de los ensayos multinacionales (77-81 %).

A tres de los pacientes tratados se les realizó tomografía axial computarizada de tórax al ingreso, al alta hospitalaria y de seguimiento entre los 30 y 60 días del alta hospitalaria. La Figura 1A y B muestran áreas extensas de opacidades en vidrio deslustrado, consolidación del espacio aéreo en fase exudativa y disminución de los volúmenes pulmonares en fase organizativa y fibrótica. En la Figura 1C en cambio los 3 pacientes mostraron resolución de las lesiones inflamatorias pulmonares y ningún signo de fibrosis.

Ejemplo 2. El uso del nimotuzumab mejora los parámetros ventilatorios de los pacientes tratados.

En 10 pacientes graves de COVID-19 se calculó la razón entre la presión arterial de oxígeno (PaO_2) y la fracción inspirada de oxígeno (FiO_2) como uno de los parámetros de la ventilación. La Figura 2 muestra el comportamiento en el tiempo de esta razón, antes del nimotuzumab y tras 2 dosis del anticuerpo separadas por 72 hrs. Como se observa en la Figura, los pacientes mostraron una mejoría de la ventilación pulmonar en el tiempo.

Ejemplo 3: El tratamiento con nimotuzumab mejora los parámetros inflamatorios de los pacientes tratados.

Como medida de inflamación en 8 pacientes graves de COVID-19 se midieron antes y después del tratamiento con nimotuzumab, la LDH y la IL-6, este último mediante ELISA (Quantikine). Todos los pacientes tenían tratamiento esteroideo antes de la administración del anticuerpo monoclonal.

La Figura 3 muestra que ocurre una disminución de la LDH tras 2 dosis del AcM nimotuzumab.

La Tabla 2 muestra las concentraciones de IL-6 antes y a diferentes tiempos del tratamiento con nimotuzumab.

Tabla 2. Variación de los valores de IL-6 antes y a diferentes tiempos del tratamiento con nimotuzumab.

Pacientes	D0	48h	72h	D5	D7
JAS	50.75	10.20	3.29	4.11	0.29
MAVO	21.29	24.93	9.75	0.00	0.00
HPH	23.47	11.29	58.93	17.29	18.38
MESS	112.93	77.38	45.11	26.75	16.56
JMTR	67.29	0.00	0.00	35.93	0.00
MVH	8.93	34.93	6.29	0.00	10.75
RGR	40.56	47.56		43.65	47.02
MAST	15.75	190.38	130.75	503.84	

- 5 En 5 de los 8 pacientes la disminución de la concentración sérica de IL-6 del día 0 y día 7 resultó significativa ($p=0.048$ prueba de Friedman, $D0vsD7$ $p=0.03$ prueba de Dunn). En la paciente MVH aumenta la IL-6 a las 48h (sin embargo se mantiene por debajo de la media) y luego disminuye, mientras que en el paciente RGR las concentraciones de IL-6 se mantienen estables. En estos 7 pacientes, la evolución se clasifica como
- 10 favorable, dada la tendencia al aumento marcado como parte de la historia natural de la enfermedad. En el paciente MAST, la IL-6 aumentó lo cual se correlacionó con la evolución tórpida de la enfermedad.

Ejemplo 4. El tratamiento con nimotuzumab mejora el área afectada por la neumonía intersticial multifocal.

- 15 En 8 pacientes con diferentes tiempos de evolución de la COVID-19 tras 2 dosis de nimotuzumab, se calculó el porcentaje de área afectada de ambos campos pulmonares (pulmón derecho y pulmón izquierdo). En la Tabla 3 se muestran estos resultados.

Tabla 3. Porcentaje del volumen pulmonar afectado.

Pacientes	Área pulmonar afectado antes del nimotuzumab	Área pulmonar afectado una semana después del nimotuzumab
MESS	50 %	25 %
JMTR	47.5 %	4 %
MNVH	35 %	15 %
JHV	50 %	35 %
EVT	47.5 %	15 %
CTN	30 %	40 %
MAST	30 %	40 %
GGA	27.5 %	27.5 %

* Los resultados se muestran como la sumatoria de ambos campos pulmonares.

Globalmente, el uso del nimotuzumab mejoró el área afectada en el 62.5 % de los pacientes tratados, a las 168 hrs de la primera dosis del anticuerpo monoclonal. En 1 paciente, el área afectada de ambos campos pulmonares no se modificó, mientras que en 2 pacientes el área afectada solamente aumentó en 10 % al séptimo día de evolución.

- 5 La Figura 4 muestra la evolución radiológica de tres de estos pacientes antes y después del tratamiento con el AcM nimotuzumab.

Ejemplo 4. Los pacientes con SDRA causada por COVID-19 tienen una mejoría clínica después del tratamiento con nimotuzumab.

- 10 A 8 pacientes con COVID-19, tratados con nimotuzumab y el resto de las drogas incluidas en el protocolo cubano de manejo de esta enfermedad que incluye anti-coagulantes, esteroides e inmunomoduladores, se les realizó una evaluación de su evolución global (clínica, radiológica y del laboratorio), teniendo en cuenta la mejoría en algunos de los parámetros que se miden rutinariamente en cada una de estas evaluaciones. En la Figura 5 se observa que en general, el 75 % de los pacientes
- 15 mostraron signos de mejoría clínica a la semana de la primera dosis del nimotuzumab.

Ejemplo 5. El tratamiento con nimotuzumab produce una disminución del dímero D en pacientes graves de COVID-19.

- A dos pacientes con COVID-19, tratados con nimotuzumab y el resto de las drogas incluidas en el protocolo cubano de manejo de esta enfermedad, se les realizó medición
- 20 del dímero D. La Figura 6 muestra que ambos pacientes tuvieron una reducción significativa del dímero D, tras la combinación del nimotuzumab con el resto de las terapias previstas en el protocolo cubano. Es preciso esclarecer que ambos pacientes alcanzaron cifras elevadas de dímero D, aún bajo tratamiento con el anticoagulante (heparina fraccionada), con esteroides y otros inmuno-moduladores.

25

30

USO DE ANTICUERPOS MONOCLONALES CONTRA EL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA HIPOXÉMICA

5 REIVINDICACIONES

1. Uso de un anticuerpo monoclonal (AcM) dirigido contra el factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en el tratamiento de enfermedades que conllevan a una insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica.
2. Uso de acuerdo a la reivindicación 1 donde la insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica es un síndrome de dificultad respiratoria aguda.
3. Uso de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-2 donde las enfermedades son de origen infeccioso.
4. Uso de acuerdo a la reivindicación 3 donde las enfermedades de origen infeccioso son causadas por los microorganismos que se seleccionan del grupo que comprenden:
 - coronavirus, rinovirus, citomegalovirus, el Epstein Barr, virus de la influenza, virus sincitial respiratorio, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Pseudomona aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter spp*, *Acinetobacter spp*, *Staphilococcus spp*, *Klebsiella Serratia spp*, *Cryptococcus neoformans*, *Rhizopus spp*, *Aspergillus spp*, *Pneumocystis spp*, *Mucor spp* y *Rhizomucor spp*.
5. Uso de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-4 donde el AcM contra el EGFR se selecciona del grupo que comprende:
 - nimotuzumab, cetuximab y panitumumab.
6. Un método de tratamiento a un sujeto que lo necesite que comprende la administración de un AcM anti-EGFR por vía intravenosa o subcutánea en un rango de dosis de 1 mg/Kg de peso a 6 mg/Kg de peso.
7. El método de la reivindicación 6 en el cual se administra el AcM anti-EGFR al menos dos veces y hasta un máximo de cinco veces espaciadas por un tiempo entre 72 y 168 horas.