



Seguridad del nimotuzumab luego de ensayos clínicos en tumores epiteliales de cabeza y cuello

[Safety of nimotuzumab following clinical trials in head and neck epithelial tumors]

Oneyda Clapé-Laffita^{1*}, María V. Perrand-Roberts², Milagros Domecq-Salmon³, Maryenis Rodríguez-Alfaro⁴, Maritza Cebreco-Sardina⁵

¹Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Oriente, Ave. Patricio Lumumba s/n, Santiago de Cuba 90500, Cuba.

²Departamento de Ensayos Clínicos, Hospital Oncológico "Conrado Benítez García". Ave. Libertadores s/n, Santiago de Cuba 90200, Cuba.

³Departamento de Investigaciones Clínicas, Centro de Inmunología Molecular. Calle 15 esq. 216 s/n, Siboney, Playa, La Habana 11600, Cuba.

⁴Departamento de Farmacia, Hospital Oncológico "Conrado Benítez García". Ave. Libertadores s/n, Santiago de Cuba 90200, Cuba.

⁵Departamento de Quimioterapia, Hospital Oncológico "Conrado Benítez García". Ave. Libertadores s/n, Santiago de Cuba 90200, Cuba.

*E-mail: oclape@uo.edu.cu

Abstract

Context: Immunotherapy, by directing the immune response against tumor cells, complements the oncological therapy along with conventional treatments. Thus, the monoclonal antibody nimotuzumab blocks the binding of epidermal growth factor to its receptor, interfering with cell proliferation in epithelial tumors, such as those of the head and neck.

Aims: To evaluate the safety of nimotuzumab after concluded the clinical trials in epithelial tumors of the head and neck, analyzing the relation with the therapeutic compliance for the patients.

Methods: A retrospective descriptive study was carried out, characterizing nine patients with epithelial tumors of the head and neck, who continued to use nimotuzumab after concluding clinical trials; and evaluating adverse effects according to severity, intensity, causality, and frequency, thus establishing the safety of this medicine. The compliance of nimotuzumab therapy was analyzed, by reviewing the administration intervals to the received doses. A descriptive statistical analysis was performed.

Results: In the studied sample men predominated (eight patients: 88.89%), without significance differences in age and race. All were diagnostic with epidermal carcinomas, predominated the good differentiated (six patients: 66.67%). Five adverse effects were detected in two old patients (all not serious, light or moderate, and possible or probable, occasional or frequent), evaluating to nimotuzumab as safe medication. There was inadequate therapeutic compliance to treatment, not relation with the presented adverse effects.

Conclusions: Nimotuzumab represented a safe drug after concluded the clinical trials in patients with epithelial tumors of the head and neck, without relation with the existed inadequate therapeutic compliance.

Keywords: adverse effects; nimotuzumab; safety; therapeutic compliance.

Resumen

Contexto: La inmunoterapia, al dirigir la respuesta inmune contra células tumorales, complementa la terapia oncológica junto a los tratamientos convencionales. Así el anticuerpo monoclonal nimotuzumab, bloquea la unión del factor de crecimiento epidérmico a su receptor, interfiriendo la proliferación celular en tumores epiteliales, como los de cabeza y cuello.

Objetivos: Evaluar la seguridad del nimotuzumab luego de concluir los ensayos clínicos en tumores epiteliales de cabeza y cuello, analizando su relación con el cumplimiento terapéutico por los pacientes.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo, caracterizando nueve pacientes con tumores epiteliales de cabeza y cuello, que continuaron usando nimotuzumab, luego de concluir los ensayos clínicos; y evaluando los efectos adversos presentados según gravedad, intensidad causalidad y frecuencia, para establecer la seguridad de este medicamento. Se analizó el cumplimiento de la terapia, revisando los intervalos de administración de las dosis recibidas. Se realizó un análisis de estadística descriptiva.

Resultados: En la muestra estudiada predominaron los hombres (ocho pacientes: 88,89%), sin diferencias significativas en cuanto a edad y raza. Todos tuvieron diagnóstico de carcinomas epidermoides, predominando los bien diferenciados (seis pacientes: 66,67%). Se detectaron cinco efectos adversos en dos ancianos (todos no graves, ligeros o moderados, posibles o probables, ocasionales o frecuentes), evaluando así al nimotuzumab como medicamento seguro. Hubo inadecuado cumplimiento terapéutico, no relacionado con los efectos adversos presentes.

Conclusiones: El nimotuzumab representó un medicamento seguro luego de concluidos los ensayos clínicos en pacientes con tumores epiteliales de cabeza y cuello; sin relación con el inadecuado cumplimiento terapéutico existente.

Palabras Clave: cumplimiento terapéutico; efectos adversos; nimotuzumab; seguridad.

ARTICLE INFO

Received: October 10, 2020.

Received in revised form: December 20, 2020.

Accepted: December 31, 2020.

Available Online: January 3, 2021.



INTRODUCCIÓN

Las neoplasias de cabeza y cuello, con una patogénesis multifactorial, involucran desde cambios genéticos y epigenéticos de la mucosa escamosa normal, hasta lesiones premalignas que finalmente se convierten en tumores malignos. El gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico ha sido implicado en las manifestaciones agresivas de los tumores de cabeza y cuello. Así dicho gen constituye una diana adecuada para el tratamiento de estos cánceres (Roca et al., 2018).

La inmunoterapia, al dirigir la respuesta inmune contra las células tumorales, complementa el manejo terapéutico del paciente oncológico junto a los tratamientos oncoespecíficos convencionales (Martín y Bermejós, 2011). Este es el caso del nimotuzumab, anticuerpo monoclonal que bloquea la unión del factor de crecimiento epidérmico a su receptor (EGF-R, por sus siglas en inglés), interfiriendo así en la proliferación celular en tumores de origen epitelial, entre ellos los tumores malignos de cabeza y cuello.

A nivel mundial, el cáncer de cabeza y cuello es un problema de salud pública, incrementando su incidencia en los últimos años (Ghantous y Elnaaj, 2017; Patil et al., 2019; Henley, 2020). En particular en Cuba, desde el 2002 se han desarrollado ensayos clínicos para evaluar la efectividad y seguridad del nimotuzumab en el tratamiento de tumores avanzados de cabeza y cuello. Estudios posteriores al registro de este medicamento (fase IV) en Cuba, confirmaron la efectividad de la combinación de este anticuerpo monoclonal con la radioterapia convencional y la quimioterapia concurrente en pacientes con este tipo de tumores, en estadios avanzados; y sustentan que como terapia de mantenimiento contribuye también al beneficio clínico (Viada et al., 2020).

Luego de su registro en el tratamiento de tumores epiteliales de cabeza y cuello, este medicamento pasó a ser usado por los pacientes en práctica médica habitual. El mismo se aplica (en monoterapia o concomitante con quimioterapia y/o radioterapia), y la dosis de inducción recomendada es de

200 mg, administrado una vez a la semana durante seis semanas. Posteriormente se administra en dosis de 200 mg cada 15 días (dosis de mantenimiento), hasta que el estado general del paciente lo permita (CECMED, 2015).

El cumplimiento terapéutico de toda medicación es un complejo problema y puede ser evaluado usando diferentes métodos (Zullig et al., 2017; Megret y Calles, 2018). El perfil de seguridad del nimotuzumab garantiza un mejor cumplimiento de esta terapia (Álvarez et al., 2016), y en el tratamiento de tumores epiteliales de cabeza y cuello el intervalo de dosis es esencial para su éxito terapéutico; con un margen de hasta 14 días en la fase de inducción, y hasta 28 días en el período de mantenimiento (CECMED, 2015; Zhang et al., 2018).

En ensayos clínicos el nimotuzumab ha demostrado ser seguro para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas portadores de metástasis cerebral, conjuntamente con radioterapia (Aguilera et al., 2015); al tratar tumores gliales malignos (Sáurez et al., 2015), así como otros tumores epiteliales, entre ellos los de cabeza y cuello (Jian-Feng et al., 2017; Zhang et al., 2018). En estos casos los efectos adversos más frecuentes fueron escalofríos, náuseas, cefalea, vómitos, anemia, hipotensión o hipertensión arterial y fiebre con intensidad leve o moderada, incremento en las enzimas hepáticas (fosfatasa alcalina y transaminasas). Menos frecuentes han sido reportados, en otro estudio (Sáurez y Bencomo, 2014) la somnolencia, mialgia, disfasia motora, sequedad bucal, enrojecimiento facial, decaimiento, flebitis, incremento en las cifras de creatinina, leucopenia, hematuria y cianosis peribucal.

Este medicamento está sujeto a las normas del Sistema Cubano de Farmacovigilancia del Ministerio de Salud Pública en Cuba. Por tanto, para continuar los estudios de este anticuerpo monoclonal en Santiago de Cuba, el objetivo de este trabajo es evaluar la seguridad del nimotuzumab luego de concluir los ensayos clínicos en tumores epiteliales de cabeza y cuello, analizando su relación con el cumplimiento terapéutico por los pacientes.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo en el período enero del 2018 a octubre del 2019.

Selección de los participantes

La muestra estuvo constituida por los nueve pacientes adultos con tumores epiteliales de cabeza y cuello, que continuaron usando el nimotuzumab en práctica médica habitual, luego de haber concluido (con enfermedad estable o en remisión) los ensayos clínicos con este medicamento en el Hospital Oncológico Docente "Conrado Benítez", de Santiago de Cuba.

Recogida de la información

La recogida de la información se realizó a partir de los datos registrados en las historias clínicas de los pacientes, utilizando además una base de datos existente en la institución que aportó la información para la caracterización de estos.

Aspectos éticos

Cumpliendo las normas éticas establecidas para toda investigación clínica, el estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación de la institución (Acta # 12, Acuerdo # 25, del 13 de diciembre del 2017).

Diseño y variables

Se caracterizaron los pacientes según variables demográficas (sexo, edad y raza) y en cuanto a aspectos clínicos (por las variables tipo histológico del tumor, estadio de la enfermedad y esquema de tratamiento oncoespecífico utilizado). Con estos datos se obtuvieron elementos que pudieran influir en el análisis de la seguridad del medicamento.

Asimismo, fueron evaluados los efectos adversos (reacciones adversas medicamentosas) en cuanto a las variables:

- Gravedad (siendo clasificados en graves o no graves), según lo establece el Sistema Cubano de Farmacovigilancia (Alfonso y Jiménez, 2015).

- Intensidad (fueron clasificados en ligeros, moderados o severos), según criterios de la Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE 4.0, 2009).
- Relación de causalidad (se clasificaron en definitivos o ciertos, probables, posibles, condicionales, improbables o no clasificables), según lo establece el Sistema Cubano de Farmacovigilancia (Alfonso y Jiménez, 2015) y aplicando el Algoritmo de la Organización Mundial de la Salud (WHO-UMC, 2018).
- Frecuencia de aparición (siendo clasificados en frecuentes, ocasionales, raros y no descritos), según lo establece el Sistema Cubano de Farmacovigilancia (Alfonso y Jiménez, 2015).

Con estos datos se estableció la relación de seguridad del uso de este medicamento, definiendo como:

- Medicamento seguro: si la incidencia de pacientes con efectos adversos no graves, con intensidad moderada o severa, relación de causalidad definitiva, probable o posible; y frecuencia ocasional o frecuente, era menor del 25% del total de la muestra estudiada.
- Medicamento poco seguro: si este porcentaje era mayor del 25%, o aparecen efectos adversos graves y no descritos.

Además, se analizó el cumplimiento terapéutico de estos pacientes en práctica médica habitual, por el método de Terapia Directamente Observada (López et al., 2016) por la enfermera que administró este medicamento intravenoso, revisando así el cumplimiento de los intervalos de dosis como sigue:

- Adecuado intervalo, de 14 a 28 días.
- Inadecuado intervalo, mayor de 28 días.

Del mismo modo, fueron establecidas las definiciones de cumplimiento terapéutico según los siguientes criterios:

- Adecuado cumplimiento terapéutico, si el paciente superaba el 80% de las dosis recibidas en adecuados intervalos.
- Inadecuado cumplimiento terapéutico, si el paciente poseía menos del 80% de las dosis recibidas en adecuados intervalos.

En los pacientes con inadecuado cumplimiento terapéutico se describieron las causas que lo produjeron, analizando si la aparición de efectos adversos del nimotuzumab influyó en este comportamiento.

Análisis estadístico

La relación de dependencia de las diferentes variables evaluadas se realizó utilizando técnicas de estadística descriptiva. Para ello se utilizaron como medidas de resumen los números absolutos (n), realizando el cálculo y la comparación de porcentajes. Se aplicó la prueba exacta de Fisher (como método no paramétrico, con un nivel de significación estadística de $p < 0.05$), mediante el procesador Statsoft STATISTICA 10 (versión: 10.0.1011). Se utilizó como grados de libertad = 1, en el análisis de las tablas de contingencias (2×2) para muestras independientes, las que fueron confeccionadas mediante tabulador electrónico.

RESULTADOS

Caracterización demográfica y clínica de los pacientes

En cuanto al sexo, predominaron los hombres con ocho pacientes (88,89%), sin diferencias en cuanto a la edad, según la Tabla 1 (lo cual no mostró diferencia estadística significativa).

No existieron diferencias en cuanto a la raza blanca y mestiza, con cuatro pacientes (44,44%) cada una. Sólo hubo un paciente (11,11%) de raza negra.

Analizando el tipo histológico y la localización del tumor, los nueve pacientes estudiados estaban diagnosticados con carcinomas epidermoides de cabeza y cuello, predominando los bien diferenciados en seis pacientes (66,67%), mayormente en

laringe con cuatro pacientes (44,44%). Todos habían sido diagnosticados (con anterioridad) en estadio III de su enfermedad; por lo que habían recibido tratamiento oncoespecífico previo a nuestro estudio, predominando cinco de ellos (55,56%) con la combinación quimioterapia, radioterapia e inmunoterapia con nimotuzumab. La combinación radioterapia y nimotuzumab, así como la monoterapia con nimotuzumab fueron recibidas por dos pacientes cada una.

Evaluación de la seguridad del nimotuzumab

La Tabla 2 muestra que sólo hubo incidencia de reacciones adversas medicamentosas (RAM) en dos pacientes mayores de 60 años (correspondiendo al 22,22% de la muestra estudiada), sin relación estadística significativa. No hubo relación en cuanto al sexo y la raza de estos pacientes, correspondiendo ambos al tipo histológico de tumores epiteliales bien diferenciados, que habían recibido previamente tratamiento oncoespecífico con la combinación quimioterapia, radioterapia y nimotuzumab. No hubo alteraciones de los parámetros hematológicos ni hemoquímicos, según los complementarios realizados a ambos, sin presentar tratamiento concomitante en el momento que se registraron estas reacciones adversas:

- Dos RAM (sequedad bucal y náusea) en una anciana, raza blanca.
- Tres RAM (erupción cutánea, fiebre con escalofrío y cefalea) en un anciano, mestizo.

La Tabla 3 muestra que las cinco reacciones adversas fueron no graves, de intensidad ligera o moderada, con relación de causalidad posible o probable y se corresponden con las reportadas en la literatura como frecuentes u ocasionales para este medicamento. Dado que la incidencia de estos (22,22%) es menor del 25% del total de la muestra estudiada, consideramos el nimotuzumab como medicamento seguro. Estas reacciones adversas fueron a corto plazo, todas cedieron espontáneamente y solo la cefalea requirió tratamiento medicamentoso ambulatorio con dipirona por vía oral, 2 tabletas de 300 mg cada 8 horas, del cual sólo necesitó dos dosis.

Tabla 1. Caracterización de los pacientes según sexo y edad.

Sexo/Edad	18 - 60 años		Más de 60 años		Total	
	n	%	n	%	n	%
Femenino	0	0	1	11,11	1	11,11
Masculino	5	55,56	3	33,33	8	88,89
Total	5	55,56	4	44,44	9	100,00

Fuente: Historias Clínicas; Significación estadística: $p>0.05$.

Tabla 2. Incidencia de pacientes con reacciones adversas según la edad.

Incidencia	18 - 60 años		Más de 60 años		Total	
	n	%	n	%	n	%
Presencia de RAM	0	0	2	22,22	2	22,22
Ausencia de RAM	5	55,56	2	22,22	7	77,78
Total	5	55,56	4	44,44	9	100,00

Fuente: Historias Clínicas; RAM: Reacción adversa medicamentosa; Significación estadística: $p>0.05$

Tabla 3. Clasificación de las reacciones adversas reportadas.

RAM	Gravedad	Intensidad	Causalidad	Frecuencia
Sequedad bucal	No grave	Ligera	Posible	Ocasional
Náusea	No grave	Ligera	Posible	Frecuente
Erupción cutánea	No grave	Ligera	Probable	Ocasional
Fiebre con escalofrío	No grave	Ligera	Probable	Frecuente
Cefalea	No grave	Moderada	Probable	Frecuente

RAM: Reacción adversa medicamentosa.

Tabla 4. Cumplimiento terapéutico según la incidencia de pacientes con reacciones adversas.

Cumplimiento terapéutico	Presencia de RAM		Ausencia de RAM		Total	
	n	%	n	%	n	%
Adecuado	2	22,22	1	11,11	3	33,33
Inadecuado	0	0	6	66,67	6	66,67
Total	2	22,22	7	77,78	9	100,00

Fuente: Historias Clínicas; RAM: Reacción adversa medicamentosa; Significación estadística: $p>0.05$.

Análisis del cumplimiento terapéutico

Al analizar cada administración de nimotuzumab recibida por los pacientes, se observó el inadecuado cumplimiento terapéutico en seis de ellos (66,67 %), según la Tabla 4, sin relación estadística significativa. En estos casos no aparecen registrados efectos adversos que los hayan condu-

cido a recibir este medicamento fuera del intervalo establecido.

Las causas registradas que conllevaron al inadecuado cumplimiento de esta terapia fueron:

- No disponibilidad del nimotuzumab en la institución por períodos prolongados, en

varias ocasiones, durante el tiempo del estudio (no relacionado con el paciente).

- No asistencia de los pacientes a recibir el medicamento en el intervalo establecido, por dificultades para llegar a la institución desde zonas distantes (relacionado con el paciente).

Además, en esta Tabla 4 se destacan (entre los pacientes con adecuado cumplimiento terapéutico), los dos ancianos que presentaron reacciones adversas registradas (que al ser estos efectos no graves y de intensidad ligera o moderada, no influyó en su cumplimiento de los intervalos de dosis).

Todo lo anterior demuestra que no existió relación entre el inadecuado cumplimiento terapéutico y la incidencia de efectos adversos de este medicamento.

DISCUSIÓN

Los ensayos clínicos oncológicos poseen criterios de inclusión muy rígidos, donde se reduce en muchos casos la cantidad de pacientes a incluir (López-Aguilar et al., 2013; Viada et al., 2020). Por otro lado, el cáncer de cabeza y cuello posee una elevada mortalidad (Ghantous y Elnaaj, 2017; Fangzheng et al., 2018); razón por la cual en ensayos clínicos fase IV (estudios multicéntricos con mayor tamaño de muestra), la administración de nimotuzumab ha aumentado la supervivencia de los pacientes (Ruiz et al., 2016; Viada et al., 2020); pero todavía muchos de ellos interrumpen el tratamiento o fallecen antes de concluir estos ensayos clínicos.

En el presente estudio resulta pequeña la muestra de nueve pacientes con tumores epiteliales de cabeza y cuello, por las razones anteriormente expuestas; además, son datos de una sola institución (dentro de todas las que participaron en estos estudios fase IV), y principalmente porque fueron nueve pacientes los que continuaron el tratamiento con nimotuzumab luego de terminar los ensayos clínicos y pasar a práctica médica habitual. Por tanto, resulta imprescindible concientizar al personal médico, de enfermería, y en especial a los

farmacéuticos, sobre la necesidad de realizar el seguimiento farmacoterapéutico a todos los pacientes que inicien tratamiento en práctica médica habitual, con este novedoso medicamento inmunoterapéutico. Así se podrán detectar resultados negativos de esta medicación, en especial los efectos adversos que afecten la seguridad de este.

Caracterización demográfica y clínica de los pacientes

En el estudio predominaron los hombres, sin diferencias en cuanto a la edad, lo cual puede estar dado por el pequeño tamaño de la muestra estudiada. Nuestros resultados concuerdan (en cuanto al sexo) con un estudio anterior en este sitio clínico (Roca et al., 2018) y otros estudios (Jian-Feng et al., 2017; Fangzheng et al., 2018), donde los pacientes del sexo masculino tuvieron mayor incidencia de estos tumores. Al analizar los mismos según la raza, no existieron diferencias en cuanto a la cifra de blancos y mestizos, lo cual puede estar dado por la muestra estudiada.

Al analizar los parámetros clínicos, predominaron los pacientes con carcinomas epidermoides de cabeza y cuello, bien diferenciados; que habían recibido previamente la combinación quimioterapia, radioterapia e inmunoterapia con nimotuzumab. Esto concuerda con lo reportado en el estudio en este sitio clínico (Roca et al., 2018), así como en el meta-análisis realizado hasta el 2019 (Viada et al., 2020) en que la mayor supervivencia de estos pacientes fue en el grupo que recibió el esquema nimotuzumab/radioterapia-quimioterapia.

Evaluación de la seguridad del nimotuzumab

El nimotuzumab se evaluó como medicamento seguro, correspondiéndose estos resultados con los estudios anteriores que evidencian la seguridad del mismo en esta indicación (Jian-Feng et al., 2017; Wang et al., 2017; Zhang et al., 2018), así como en el tratamiento de otros tumores epiteliales (Sáurez et al., 2015; Álvarez et al., 2016; Lu, et al., 2016; Du et al., 2019; Fleischhack et al., 2019). Aquí hacemos énfasis en lo importante que resulta el seguimiento farmacoterapéutico a todo paciente que reciba este medicamento (aunque las eviden-

cias científicas muestran la seguridad de este), porque resulta vital evaluar cualquier reacción adversa presente en cada paciente oncológico para garantizarle así una elevada calidad de vida, con adecuada atención farmacéutica.

Aunque no existió relación estadística significativa entre la presencia de RAM y la edad, analizando que estas se presentaron en dos pacientes ancianos, confirmamos lo planteado por la literatura nacional e internacional (Furones et al., 2016; Lavan y Gallagher, 2016; Mendo et al., 2017; Du-brall et al., 2020) que los adultos mayores son una de las poblaciones más vulnerables de padecer reacciones adversas medicamentosas, lo cual continúa siendo una preocupación universal. Por ello, debe mantenerse la vigilancia farmacológica de éste y otros medicamentos en este grupo poblacional, dadas las conocidas alteraciones farmacocinéticas propias de la edad avanzada, que condicionan la ocurrencia de mayor número de efectos indeseables.

Independientemente de la muestra de pacientes estudiados, la baja cifra de efectos adversos registrados refleja que la vigilancia farmacológica de los medicamentos resulta un servicio farmacéutico hospitalario que se puede mejorar siempre mediante actividades de motivación profesional y capacitación de todo el equipo de salud, en especial al farmacéutico como profesional capacitado para realizar el seguimiento farmacoterapéutico, más en este medicamento de uso hospitalario.

Análisis del cumplimiento terapéutico

El inadecuado cumplimiento terapéutico al tratamiento con nimotuzumab, por la mayoría de estos pacientes en práctica médica habitual, es una violación del esquema de tratamiento establecido en los diferentes protocolos de administración de este medicamento y de su prospecto (CECMED, 2015). Al ser un medicamento de comercialización relativamente reciente, no existen estudios disponibles sobre su cumplimiento terapéutico en práctica médica habitual, pues solo se cuenta con publicaciones de ensayos clínicos, que se rigen estrictamente al protocolo de tratamiento establecido. No obstante, evaluar la adherencia a esta terapéu-

tica resultaría muy importante porque al ser un producto biotecnológico, el nimotuzumab es un medicamento costoso y se hace imprescindible para los servicios hospitalarios garantizar su uso racional y seguro.

Analizando las causas que conllevaron al inadecuado cumplimiento de los intervalos de dosis, puesto que este medicamento está registrado para el tratamiento de tumores epiteliales de cabeza y cuello, se debe estudiar la posibilidad de extender su administración a la atención primaria de salud, pues ha resultado seguro durante todo el período de estudio. De esta forma se acercaría a la zona de residencia de los pacientes la administración de este, lo cual podría mejorar el cumplimiento de dicha terapéutica.

Para futuras investigaciones del nimotuzumab en práctica médica habitual, se sugiere aumentar el número de pacientes a través de estudios multicéntricos. En particular consideramos conveniente realizar estudios de adherencia terapéutica a este medicamento, con mayor tamaño muestral, para generalizar los resultados en diferentes centros hospitalarios que apliquen este tratamiento.

CONCLUSIONES

El nimotuzumab resultó un medicamento seguro luego de concluidos los ensayos clínicos en pacientes con tumores epiteliales de cabeza y cuello; sin relación con el inadecuado cumplimiento terapéutico existente por estos pacientes en práctica médica habitual.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

AGRADECIMIENTOS

Esta investigación no fue financiada y no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiamiento en los sectores público, comercial o sin fines de lucro. Agradecemos al Departamento de Matemática (Facultad de Ciencias Naturales y Exactas, de la Universidad de Oriente) por el asesoramiento estadístico brindado.

REFERENCIAS

Aguilera N, del Cristo IS, Muñoz Y, Palomino L, Macías A (2015) Evaluación de la seguridad del nimotuzumab en

- pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas portadores de metástasis cerebral. *Rev Electron Zoilo* 40(9).
- Alfonso OI, Jiménez LG (2015) Normas y procedimientos de trabajo del Sistema Cubano de Farmacovigilancia. La Habana: Ministerio de Salud Pública (MINSAP), Dirección Nacional de Medicamentos, Departamento de Farmacoepidemiología. pp. 45.
- Álvarez M, Sáurez G, Viada C, Luaces P, Frías A, Santiesteban Y, García L, Santiesteban Y, Macías A, Crombet T (2016) Nimotuzumab en el tratamiento de pacientes con glioma maligno. Comparación entre estudios pre-registro y post-aprobación. *Bionatura* 1(4): 171-176.
- CECMED (2015) Resumen de las características del producto CIMAHER® (Nimotuzumab). La Habana: Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED).
- CTCAE 4.0 (2009) Common Terminology Criteria for Adverse Events. United States: National Institutes of Health. National Cancer Institute.
- Du XJ, Li XM, Cai LB, Sun JC, Wang SY, Wang XC, Pang XL, Deng ML, Chen FF, Wang ZQ, Chen FR, Zhang HH, Wang HY, Piedra P, Chen ZP, Lin J, Wu SX (2019) Efficacy and safety of nimotuzumab in addition to radiotherapy and temozolomide for cerebral glioblastoma: a phase II multicenter clinical trial. *J Cancer* 10(14): 3214-3223.
- Dubrall D, Just KS, Schmid M, Stingl JC, Sachs B (2020) Adverse drug reactions in older adults: a retrospective comparative analysis of spontaneous reports to the German Federal Institute for Drugs and Medical Devices. *BMC Pharmacology and Toxicology* 21(25): 25.
- Fangzheng W, Chuner J, Zhiming Y, Tongxin L, Fengqin Y, Lei W (2018) Long term use of nimotuzumab in combination with intensity-modulated radiotherapy and chemotherapy in the treatment of locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: Experience of a single institution. *Oncol Res* 26(2): 277-287.
- Fleischhack G, Massimino M, Warmuth-Metz M, Khuhlaeva E, Janssen G, Graf N, Rutkowski S, Beilken A, Schmid I, Biassoni V, Gorelishev SK, Kramm C, Reinhard H, Schlegel PG, Kortmann RD, Reuter D, Bach F, Iznaga-Escobar NE, Bode U (2019) Nimotuzumab and radiotherapy for treatment of newly diagnosed diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG): a phase III clinical study. *J Neurooncol* 143: 107-113.
- Furones JA, Cruz MA, López AF, Broche L, Jova AP, Pérez J (2016) Reacciones adversas por medicamentos en ancianos cubanos 2003-2013. *Rev Cub Salud Pública* 42(4): 510-523.
- Ghantous Y, Elnaaj A (2017) Global incidence and risk factors of oral cancer. *Harefuah* 156(10): 645-649.
- Henley SJ, Ward EM, Scott S, Ma J, Anderson RN, Firth AU, Thomas CC, Islami F, Weir HK, Lewis DR, Sherman RL, Wu M, Benard VB, Richardson LC, Jemal A, Cronin K, Kohler BA (2020) Annual report to the nation on the status of cancer. Part I: National cancer statistics. *Cancer* 126(10): 2225-2249.
- Jian-Feng H, Fu-Zheng Z, Qin-Zhou Z, Le-Yuan Z, Bo Y, Jian-Jun C (2017) Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiation and nimotuzumab for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: preliminary results from a phase II clinical trial. *Oncotarget* 8(2): 2457-2465.
- Lavan AH, Gallagher P (2016) Predicting risk of adverse drug reactions in older adults. *Ther Adv Drug Saf* 7(1): 11-22.
- López-Aguilar E, Rioscovan-Soto AP, Betanzos-Cabrera Y, Ruiz-Piña MA, Sepúlveda-Vildósola AC, Siordia-Reyes E (2013) Quimioterapia de rescate con cisplatino, vincristina y nimotuzumab en el tratamiento de pacientes pediátricos con tumores cerebrales en primera recaída o refractarios. *Gac Mex Oncol* 12(6): 413-418.
- López LA, Romero SL, Parra DI, Rojas LZ (2016) Adherencia al tratamiento: Concepto y medición. *Hacia Promoc Salud* 21(1): 117-137.
- Lu M, Wang X, Shen L, Jia J, Gong J, Li J, Li J, Li Y, Zhang X, Lu Z, Zhou J, Zhang X (2016) Nimotuzumab plus paclitaxel and cisplatin as the first line treatment for advanced esophageal squamous cell cancer: A single centre prospective phase II trial. *Cancer Sci* 107(4): 486-490.
- Martín S, Bermejós P (2011) Inmunoterapia y tratamiento oncológico. Una estrategia prometedora. *Offarm* 30(5): 53-58.
- Megret DR, Calles VDT (2018) Adherencia terapéutica en pacientes con enfermedades crónicas hospitalizados en un Servicio de Medicina Interna. *J Pharm Pharmacogn Res* 6(5): 349-357.
- Mendo AN, Cala CL, Leyva MT, Álvarez EL, Traba DN (2017) Reacciones adversas medicamentosas en pacientes con cáncer atendidos en el Hospital Oncológico Docente "Conrado Benítez". *MediSan* 21(11): 3145-3151.
- Patil VM, Noronha V, Joshi A, Agarwal J, Ghosh-Laskar S, Budrukkar A, Murthy V, Gupta T, Mahimkar M, Juvekar S, Arya S, Mahajan A, Agarwal A, Purandare N, Rangarajan V, Balaji A, Chaudhari SV, Banavali S, Kannan S, Bhattacharjee A, D'Cruz AK, Chaturvedi P, Pai PS, Chaukar D, Pantvaidya G, Nair D, Nair S, Deshmukh A, Thiagarajan S, Mathrudev V, Manjrekar A, Dhumal S, Maske K, Bhelekar AS, Nawale K, Chandrasekharan A, Pande N, Goel A, Talreja V, Simha V, Srinivas S, Swami R, Vallathol DH, Dsouza H, Shrirangwar S, Turkar S, Abraham G, Thanky AH, Patel U, Pandey MK, Prabhaskar K (2019) A randomized phase 3 trial comparing nimotuzumab plus cisplatin chemoradiotherapy versus cisplatin chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer. *Cancer* 125(18): 3184-3197.
- Roca L, Céspedes MC, Ricardo MC, Serra L, Vinent AM (2018) Características humorales de los tumores de cabeza y

- cuello en pacientes tratados con nimotuzumab. *MediSan* 22(5): 470-476.
- Ruiz LP, Herrera MMC, Escobar NI, González CEV (2016) Evaluación económica del tratamiento con nimotuzumab para el cáncer de cabeza y cuello en Cuba. *PharmacoEcon Span Res Artic* 13(4): 133-140.
- Sáurez G, Bencomo A (2014) Nimotuzumab, inmunoterapia eficaz para el tratamiento de tumores epiteliales malignos. *Biotechnol Apl*; 31(2): 159-167.
- Sáurez G, Salva SN, Piedra P, Iglesias B, Toledo C (2015) Seguridad y efectividad del nimotuzumab en pacientes con tumores gliales malignos. *Rev Cubana Neurol Neurocir* 5(2): 123-132.
- Viada C, Vega AM, Robaina M, Frías A, Álvarez M, Santiesteban Y (2020) Evaluación de nimotuzumab para el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello: Meta-análisis de ensayos controlados. *Bionatura* 5(1): 1056-1062.
- Wang F, Jiang C, Ye Z, Sun Q, Liu T, Xu M, Wu P, Shi K, Long B, Rihito A, Masoto S, Fu Z (2017) Efficacy and safety of nimotuzumab with neoadjuvant chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Oncotarget* 8(43): 75544-75556.
- WHO-UMC (2018) The use of the WHO-UMC system for standardized case causality assessment. World Health Organization (WHO)-Uppsala Monitoring Centre. https://www.who-umc.org/media/164200/who-umc-causality-assessment_new-logo.pdf [Consultado 12 de noviembre de 2019].
- Zhang S, Huang X, Zhou L, Lin S (2018) Efficacy of concurrent chemoradiotherapy combined with nimotuzumab for low-risk T4 stage nasopharyngeal carcinoma: A pilot study. *Medicine* 97(38): e12503.
- Zullig LL, Mendys P, Bosworth HB (2017) Medication adherence: A practical measurement selection guide using case studies. *Patient Educ Couns* 100(7): 1410-1414.

AUTHOR CONTRIBUTION:

Contribution	Clape O	Perrand MV	Domecq M	Rodríguez M	Cebreco M
Concepts or ideas	x	x	x		
Design	x	x		x	
Definition of intellectual content	x	x	x	x	
Literature search	x	x	x		
Clinical studies	x				x
Data acquisition	x		x		x
Data analysis	x	x	x	x	x
Statistical analysis	x	x			
Manuscript preparation	x	x	x		
Manuscript editing	x				
Manuscript review	x	x	x	x	x

Citation Format: Clape O, Perrand MV, Domecq M, Rodríguez M, Cebreco M (2021) Seguridad del nimotuzumab luego de ensayos clínicos en tumores epiteliales de cabeza y cuello [Safety of nimotuzumab following clinical trials in head and neck epithelial tumors]. *J Pharm Pharmacogn Res* 9(3): 324-332.