



## **Efectividad del HeberFERON® en el tratamiento del carcinoma basocelular del dorso de la nariz**

## **Effectiveness of HeberFERON® in the treatment of basal cell carcinoma of the back of the nose**

Dunia Sotolongo-Díaz<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0003-1070-897X>

Geidy Vidal-Suárez<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0003-4809-503X>

Iraldo Bello-Rivero<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0003-0154-9137>

Mario Montes de Oca-Álvarez<sup>4</sup> <https://orcid.org/0000-0001-9597-8842>

Julio Cesar Nájara-Pérez<sup>5</sup> <https://orcid.org/0000-0003-4425-1322>

Lianet Armas-Morell<sup>6</sup> <https://orcid.org/0000-0003-3343-3163>

<sup>1</sup>Máster en Enfermedades Infecciosas. Especialista de Primer Grado en Dermatología. Profesor Auxiliar. Investigador Auxiliar. Hospital General Provincial Docente "Dr. Antonio Luaces Iraola". Ciego de Ávila, Cuba.

<sup>2</sup>Especialista de Primer Grado en Dermatología. Hospital Provincial General Docente "Dr. Antonio Luaces Iraola". Ciego de Ávila.

<sup>3</sup>Doctor en Ciencias Biológicas. Dirección de Investigaciones Clínicas del Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB). La Habana, Cuba.

<sup>4</sup>Máster en Atención Integral a la Mujer. Especialista de Primer Grado en Dermatología. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Profesor Asistente. Hospital Provincial General Docente "Dr. Antonio Luaces Iraola". Ciego de Ávila, Cuba.

<sup>5</sup>Especialista de Primer Grado en Cirugía Plástica y Caumatología. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Profesor Auxiliar. Hospital Provincial General Docente "Dr. Antonio Luaces Iraola". Ciego de Ávila, Cuba.

<sup>6</sup>Residente de primer año de Medicina General Integral. Policlínico Comunitario Sur. Ciego de Ávila, Cuba.





\*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: [dunia76@infomed.sld.cu](mailto:dunia76@infomed.sld.cu)

## RESUMEN

**Introducción:** el carcinoma basocelular constituye la causa más común de neoplasias, sin distinción entre grupos raciales, etnias o edades.

**Objetivo:** evaluar la efectividad del HeberFERON® para el tratamiento del carcinoma basocelular del dorso de la nariz.

**Métodos:** se realizó un estudio preexperimental de tipo antes y después en el Hospital Provincial General Docente de Ciego de Ávila, en el período julio de 2017 a abril de 2019. Se trabajó con los 32 adultos que cumplieron con los criterios de inclusión. Se aplicaron dos esquemas de tratamiento con diferentes dosis y vías de administración. Se utilizaron las pruebas ji cuadrado, U de Mann-Whitney y Q de Cochran. Se cumplieron los principios éticos.

**Resultados:** la media general de edad fue 70 años (DT =16,0) con predominio del sexo masculino (59,40%), la procedencia urbana (56,25%), el fenotipo II de piel (53,10%), la forma clínica y patrón dermatológico nodular, y el eritema como evento adverso. La respuesta clínica completa se observó en todas las formas y patrones histológicos, con predominio del nodular. La frecuencia de aplicaciones estuvo asociada a la respuesta clínica completa. La telangiectasia fue el hallazgo dermatoscópico más observado (100%). Solo un paciente presentó persistencia parcial de la lesión al segundo año, sin relación con el número ni tipo de lesión.

**Conclusiones:** se demostró la efectividad terapéutica del HeberFERON® en pacientes con carcinoma basocelular del dorso de la nariz. En todas las formas clínicas y patrones histológicos estudiados, la respuesta clínica completa, la seguridad y tolerabilidad, fueron buenas.

**Palabras clave:** CARCINOMA BASOCELULAR/tratamiento farmacológico; NEOPLASIAS CUTÁNEAS/tratamiento farmacológico; INTERFERÓN ALFA-2; INTERFERÓN GAMMA.

## ABSTRACT

**Introduction:** basal cell carcinoma is the most common cause of neoplasms, without distinction between racial groups, ethnic groups or ages.

**Objective:** to evaluate the effectiveness of HeberFERON® for the treatment of basal cell carcinoma of the back of the nose.



**Methods:** a pre-experimental study of the before and after type was carried out at the Ciego de Ávila Provincial General Teaching Hospital, in the period July 2017 to April 2019. It worked with the 32 adults who met the inclusion criteria. Two treatment schemes were applied with different doses and ways of administration. Chi-square, Mann-Whitney's U, and Cochran's Q tests were used. Ethical principles were met.

**Results:** the general mean age was 70 years (DT=16,0) with a predominance of males (59,40%), urban origin (56,25%), skin phenotype II (53,10%), the clinical form and nodular dermatological pattern, and erythema as an adverse event. The complete clinical response was observed in all histological forms and patterns, with a predominance of the nodular. The frequency of applications was associated with the complete clinical response. Telangiectasia was the most commonly observed dermoscopic finding (100%). Only one patient presented partial persistence of the injury to the second year, unrelated to the number or type of injury.

**Conclusions:** the therapeutic effectiveness of HeberFERON® was demonstrated in patients with basal cell carcinoma of the back of the nose. In all clinical forms and histological patterns studied, the complete clinical response, safety and tolerability were good.

**Keywords:** CARCINOMA, BASAL CELL/drug therapy; SKIN NEOPLASMS/drug therapy; INTERFERON ALPHA-2; INTERFERON-GAMMA.

Recibido: 22/08/2020

Aprobado: 04/01/2021

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de piel tiene una elevada incidencia en el mundo. El carcinoma basocelular es la neoplasia más común, sin distinciones entre grupos raciales, etnias o edades.<sup>(1-3)</sup> La incidencia de estos tumores se debe, entre otros aspectos, al incremento de la edad poblacional y a factores ambientales como la exposición a la luz solar, y la destrucción progresiva de la capa de ozono.<sup>(4)</sup> Aún no está claro el papel del sistema inmunológico en los pacientes inmunocompetentes con cáncer de piel, pero la exposición a las radiaciones ultravioletas se reconoce como un factor crítico en la patogénesis del carcinoma basocelular.<sup>(5)</sup>

En Cuba, la tasa de incidencia de cáncer más elevada, tanto en hombres como en mujeres, corresponde al cáncer de piel.<sup>(2,6)</sup> Según datos del año 2018, las neoplasias constituyen la decimotercera causa de muerte en ambos sexos con una tasa de 4,0 x 100 000 habitantes<sup>(6)</sup>. Entre los diferentes tipos de cáncer de piel, algunos estudios muestran que el carcinoma basocelular es el más frecuente.<sup>(7-9)</sup>

En 90 % de los casos, las lesiones del carcinoma basocelular se localizan en la cabeza y el cuello. De forma general, la recurrencia del tumor llega hasta 12 % en la mayoría de las modalidades de tratamiento, con una correlación entre la tasa de recurrencia y el tamaño de la lesión.<sup>(10,11)</sup>

Los carcinomas basocelulares extensos con implicaciones de riesgo estético y funcional, entrañan un reto para el cirujano. En estos casos, la intervención quirúrgica causa gran pérdida de tejidos, lo que requiere acciones de reconstrucción estética considerables. En ocasiones, después de la operación el paciente requiere radioterapia, la cual aumenta el riesgo de complicaciones. Aunque la intervención quirúrgica es el tratamiento de elección, se necesitan nuevas opciones terapéuticas con el fin de lograr altas tasas de curación, evitar las recidivas, alcanzar buenos resultados estéticos, y disminuir las discapacidades por esta causa.<sup>(12)</sup>

A las consultas de dermatología de las instituciones de salud de la provincia de Ciego de Ávila acude una cantidad cada vez mayor de personas con lesiones nuevas y recidivantes de carcinomas basocelulares de la piel. Además, se constata que los pacientes, después de las intervenciones quirúrgicas, sufren deformaciones estéticas, lo cual confirma la necesidad de nuevas alternativas de tratamiento que las eviten. En este sentido, el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología en La Habana desarrolló una nueva fórmula que combina los interferones (IFNs) alfa y gamma en el producto HeberFERON®, con eficacia demostrada en el tratamiento de estos tumores.<sup>(13)</sup>

Se valoró la necesidad de profundizar en la conducta evolutiva favorable de este tipo de tratamiento en pacientes con tumores malignos de la cara, para evitar que progresen a estadios más graves y sufran secuelas estéticas derivadas de las técnicas quirúrgicas. A partir de ello, se realizó este estudio con el objetivo de evaluar la efectividad del HeberFERON® en el tratamiento del carcinoma basocelular del dorso de la nariz, en pacientes atendidos en el Hospital Provincial Docente “Dr. Antonio Luaces Iraola” de Ciego de Ávila.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio preexperimental de tipo antes y después en el Hospital General Provincial Docente “Dr. Antonio Luaces Iraola” de Ciego de Ávila, en el período comprendido entre julio de 2017 y abril de 2019. Se trabajó con la totalidad de la población, conformada por 32 adultos con diagnóstico clínico e histológico de carcinoma basocelular infiltrativo hacia el plano muscular. Los pacientes cumplieron los siguientes criterios de inclusión: lesiones localizadas en el dorso de la nariz con o sin tratamientos específicos previos, diagnóstico confirmado por examen histopatológico mediante biopsia incisional, y firma del documento de consentimiento informado.

Los criterios de exclusión fueron: embarazo, puerperio o lactancia materna, hipersensibilidad al interferón u otras preparaciones utilizadas en el estudio, enfermedad crónica descompensada, antecedentes de isquemias cerebrales transitorias, enfermedad epiléptica de difícil control, signos de afectación de la médula espinal, anemia drepanocítica, trastornos hematológicos graves, enfermedades con compromiso metabólico (hepatopatías, nefropatías, pancreatopatías, colagenopatías), caquexia, pacientes graves, enfermedades debilitantes y trastornos psiquiátricos graves.

El HeberFERON® es un producto biotecnológico fabricado en Cuba, patentado en el Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos con el código RPCEC00000164.<sup>(11)</sup> Se presenta en envases de 10 y 25 bulbos 2R con la siguiente composición: interferón gamma humano recombinante 0,5 x 10<sup>6</sup> UI, e interferón alfa 2b humano recombinante 3,0x 10<sup>6</sup> UI como principios activos.

Se emplearon dos esquemas de tratamiento. El primero consistió en nueve aplicaciones del medicamento por las vías intradérmica y perilesional. Las inyecciones se administraron con una frecuencia de tres veces a la semana, en días alternos, durante tres semanas consecutivas. El segundo constó de 14 aplicaciones del preparado por vía intramuscular; en él se incluyeron aquellos pacientes cuyas características clínicas de la piel y las lesiones no permitieron la administración intradérmica y perilesional. Las dosis se inyectaron con una frecuencia de dos veces por semana en siete semanas. Todos los pacientes fueron evaluados regularmente durante 16 semanas. Al concluir el seguimiento, en la semana 16, se les realizó un nuevo estudio dermatoscópico e histopatológico para corroborar la efectividad del tratamiento.

Las dosis del medicamento se administraron después de añadir un mililitro de agua para inyección a un bulbo de HeberFERON®. En las lesiones menores de cuatro centímetros, y en las mayores, se agregó un mililitro de agua a tres bulbos del producto biotecnológico. Cuando el área de la lesión a tratar fue mayor de cuatro centímetros de diámetro, se procedió a subdividirla imaginariamente en superficies de

1,5 cm y se administró la dosis de un mililitro por cada área. Si la dosis total a administrar fue mayor de dos mililitros, el producto se diluyó en una proporción de un bulbo del fármaco en 10 ml de agua para inyección. En lesiones menores de cuatro centímetros, la dosis a administrar se inyectó en puntos equidistantes alrededor de la lesión.

Los datos de interés para la investigación se extrajeron de las historias clínicas individuales y se recogieron en una planilla creada por los autores. A todos los pacientes, previamente al inicio de la investigación, se les realizó un estudio hematológico de química analítica. Las muestras obtenidas mediante biopsias incisionales se examinaron para el estudio anatomopatológico por un único especialista, con amplia experiencia profesional.

Se confeccionó una base de datos en *Microsoft Excel* para sintetizar toda la información, resumida en frecuencias absolutas y porcentajes. Para el procesamiento de la información se creó una base de datos con el programa de análisis estadístico *Statistic*, versión 21. Se utilizaron medidas de estadística descriptiva para el análisis de variables sociodemográficas, y la prueba de independencia basada en la distribución ji cuadrado para evaluar si las variables categóricas eran independientes o estaban relacionadas con un nivel de significación de  $p \leq 0,05$ . Además, se aplicó la prueba U de Mann-Whitney para la comparación de medias en variables cuantitativas y en los casos de las variables que no siguieron una distribución normal; para las cualitativas se usó la Q de Cochran.

El estudio se realizó de acuerdo a los principios éticos para las investigaciones biomédicas en seres humanos, establecidos en la *Declaración de Helsinki*.<sup>(14)</sup> La información identificativa de cada paciente fue debidamente protegida por los investigadores.

## RESULTADOS

La media general de edad de los pacientes estudiados fue de 70,0 años (DT=16,0). Predominó el sexo masculino (59,40%), con una media de edades de 70,1 años (DT= 13,4). En el sexo femenino la media de edades fue de 69,9 años (DT =19,80). Predominó la procedencia de zonas urbanas, con 18 participantes (56,25%), respecto a los residentes en el área rural con 14 casos (43,75%). El fototipo II de piel se observó con mayor frecuencia (53,10%), seguido por el III (31,30%).

Respecto al total de investigados, los 27 pacientes que recibieron el primer esquema de tratamiento tuvieron una respuesta clínica completa (84,38%) y, dentro de ellos, predominó la forma clínica

nodular (65,63 %). No existió asociación entre las formas y las respuestas clínicas al tratamiento (tabla 1).

**Tabla 1 -** Respuesta clínica con el esquema de nueve aplicaciones según las formas clínicas del carcinoma

Forma clínica	Respuesta clínica				Total		p*
	Completa		Parcial		No.	%	
	No.	%	No.	%			
Nodular	21	65,63	2	6,25	23	71,88	0,307
Nódulo ulcerado	2	6,25	1	3,13	3	9,38	
Ulcerado	1	3,13	1	3,13	2	6,25	
Pigmentado	3	9,38	1	3,13	4	12,50	
<b>Total</b>	27	84,38	5	15,63	32	100,00	

\*Ji cuadrado de Pearson

Fuente: Historia clínica individual

Los resultados del análisis de los patrones histológicos confirman la similitud con las formas clínicas, entre las cuales predominó el carcinoma nodular en 21, pacientes con respuesta clínica completa (65,63 %). No se encontró asociación entre el patrón histológico y la respuesta clínica al tratamiento (tabla 2).

**Tabla 2 -** Respuesta clínica con el esquema de nueve aplicaciones según los patrones histológicos

Patrones histológico	Respuesta clínica				Total		p*
	Completa		Parcial		No.	%	
	No.	%	No.	%			
Nodular	21	65,63	2	6,25	23	71,88	0,181
Nódulo ulcerado	1	3,13	0	0,00	1	3,13	
Ulcerado	2	6,25	2	6,25	4	12,50	
Pigmentado	3	9,38	1	3,13	4	12,50	
<b>Total</b>	27	84,38	5	15,63	32	100,00	

\*Ji cuadrado de Pearson

En la tabla 3 se resume la sumatoria de los dos esquemas de tratamiento. En el segundo, cuatro (12,50 %) de los cinco pacientes incluidos presentaron respuestas clínicas completas, y uno (3,13 %) mostró respuesta parcial.

Los resultados de la prueba estadística U de Mann-Whitney muestran la existencia de asociación entre la frecuencia de aplicaciones y los tipos de respuesta clínica manifestados por los pacientes al terminar

los dos esquemas de tratamiento.

**Tabla 3** - Respuesta clínica al tratamiento con HeberFERON® según los esquemas de tratamiento

Esquema de tratamiento	Respuesta clínica				Total		p*
	Completa		Parcial		No.	%	
	No.	%	No.	%			
Primer esquema (nueve aplicaciones)	27	84,38	0	0,00	27	84,38	0,010
Segundo esquema (14 aplicaciones)	4	12,50	1	3,13	5	15,63	
<b>Total</b>	31	96,88	1	3,12	32	100,00	

\*U de Mann-Whitney

Al considerar la respuesta clínica según los patrones dermatoscópicos (tabla 4), se observó que todos los pacientes presentaron telangiectasias ramificadas al inicio de los dos esquemas de tratamiento. En cinco (15,63 %) de los que recibieron el primero, se mantuvieron al finalizar las nueve aplicaciones. Este patrón solo perduró en uno de los pacientes (3,13 %) que recibió el segundo. La tercera parte (75,00%) de los incluidos en el primer esquema tenía nidos ovoides grandes al inicio. Solo a tres (9,38 %) les quedaron al finalizar el tratamiento. Los 12 pacientes (37,50 %) que tenían patrones dermatoscópicos de glóbulos múltiples, presentaron respuestas completas al finalizar el primer esquema de tratamiento.

El patrón de ulceración se presentó en tres pacientes (9,38%). Solo en dos (6,25 %) perduró al finalizar el primer esquema de tratamiento. El patrón de rueda dentada solo se presentó en un paciente que mostró una respuesta completa al final del primer esquema de tratamiento. Las proporciones iniciales de las telangiectasias ramificadas, el nido ovoide grande y los glóbulos múltiples disminuyeron significativamente al comparar las evaluaciones al final del primer y segundo esquemas de tratamiento, lo que no ocurrió en los casos de ulceración y patrones de rueda dentada.

**Tabla 4** - Seguimiento clínico por momentos del tratamiento según patrones dermatoscópicos

Patrones dermatoscópicos N=32	Inicio		Esquemas del tratamiento				p*
			Primero (final de las nueve aplicaciones)		Segundo (final de las 14 aplicaciones)		
	No.	%	No.	%	No.	%	
Telangiectasias ramificadas	32	100,00	5	15,63	1	3,13	0,000
Nido ovoide grande	24	75,00	3	9,38	0	0,00	0,022

Glóbulos múltiples	12	37,50	0	0,00	0	0,00	0,018
Ulceración	3	9,38	2	6,25	0	0,00	0,097
Rueda dentada	1	3,13	0	0,00	0	0,00	0,368
*Q de Cochran							

El eritema fue el evento adverso que predominó en todos los pacientes que recibieron el primer esquema de tratamiento. En orden de frecuencia le siguieron: la fiebre (88,89%) y la astenia (85,19%). De igual modo, estos eventos adversos predominaron en la totalidad (100,00%) de los que se les aplicó el segundo esquema, al igual que los escalofríos y los dolores musculares.

El evento adverso menos presente en los enfermos, tanto en el primer como en el segundo esquema, fue el vómito (11,11% y 20,00%, respectivamente). No existió asociación entre el tipo de evento adverso y la frecuencia de aplicación del medicamento (tabla 5).

**Tabla 5** - Eventos adversos según esquemas de tratamiento

Evento adverso	Esquemas del tratamiento				Total		p*
	Primero (nueve aplicaciones) (n=27)		Segundo 14 aplicaciones (n=5)		No.	%	
	No.	%	No.	%			
Eritema	27	100,00	5	100,00	32	100,00	-
Fiebre	24	88,89	5	100,00	29	90,63	1,000
Astenia	23	85,19	5	100,00	28	87,50	0,854
Escalofrío	17	62,96	5	100,00	22	68,75	0,264
Dolores articulares	17	62,96	5	100,00	22	68,75	0,264
Anorexia	14	51,85	0	0,00	14	43,75	0,098
Vómitos	3	11,11	1	20,00	4	12,50	1,000
Otros	6	22,22	1	20,00	7	21,88	1,000
*Ji-cuadrado de Pearson							

## DISCUSIÓN

Los resultados relacionados con la variable sexo de los pacientes con carcinoma basocelular no se corresponden con otros estudios similares realizados por Drake-Sosa y cols.,<sup>(15)</sup> en Las Tunas, y Nova y cols.,<sup>(16)</sup> en los cuales hay predominio del sexo femenino. La edad promedio de los enfermos del presente estudio es, con ligeras diferencias, similar a la informada por Nova y cols.<sup>(16)</sup> El predominio de pacientes residentes en áreas urbanas, coincide con los datos aportados por otro estudio cubano

realizado en la ciudad de Guantánamo,<sup>(17)</sup>

Drake-Sosa y cols.,<sup>(15)</sup> en 2018 utilizaron este tratamiento, por la vía de infiltración perilesional, en pacientes con carcinoma basocelular; según sus resultados, los subtipos sólido y basoescamoso fueron los más frecuentes. En la presente investigación se observaron con mayor frecuencia carcinomas basocelulares sólidos, lo cual coincide con lo reportado por Drake-Sosa y cols.<sup>(15)</sup>

La respuesta clínica al finalizar el primer ciclo de tratamiento, fue similar a la informada en el documento que resume las características del producto HeberFERON®, publicado por el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos<sup>(18)</sup> y a los resultados de una investigación similar realizada por Sánchez-Linarez y cols.<sup>(19)</sup>

En el presente estudio los pacientes curados solo presentaron una lesión tumoral, y las muestras del estudio histopatológico evolutivo realizado después de las 16 semanas de seguimiento, fueron negativas. Estos resultados coinciden con los encontrados por Anasagasti-Angulo y cols.,<sup>(20)</sup> quienes constataron una respuesta clínica completa rápida, junto con un amplio margen de seguridad para la aparición de recidivas en pacientes con carcinomas basocelulares localmente avanzados, después de la aplicación de HeberFERON® administrado mediante infiltración perilesional.

Drake-Sosa y cols.,<sup>(15)</sup> reportaron que las lesiones muy grandes curan parcialmente y requieren la repetición del tratamiento, u otra conducta terapéutica, para lograr su curación total. En ese estudio también se hace referencia al amplio margen de seguridad del HeberFERON®, cuando se logra una curación total del tumor.

En relación con las reacciones adversas al tratamiento, Fernández-Martori y cols.<sup>(21)</sup> utilizaron HeberPAG® (un similar para el tratamiento del carcinoma basocelular), y observaron manifestaciones generales como fiebre, artralgias y mialgias en los pacientes tratados. Estos efectos secundarios son similares a los observados en los pacientes incluidos en esta investigación.

De igual manera, Drake y cols.<sup>(15)</sup> identificaron en todos los pacientes que recibieron el medicamento, reacciones secundarias caracterizadas por fiebre, malestar y decaimiento. Sin embargo, después de aplicada la primera dosis del fármaco, no se manifestaron en las restantes aplicaciones. Estos autores confirman también, al igual que los resultados de este estudio, que a los dos años de tratamiento no habían aparecido recidivas de las lesiones en los pacientes tratados con HeberFERON®.

La limitación de este estudio reside en que solo se trató un determinado número de pacientes que presentaban carcinomas basocelulares en una sola localización (dorso de la nariz). Se necesitan



estudios que incluyan un mayor número de enfermos con otras localizaciones para la confirmación de la respuesta clínica encontrada en esta investigación.

## CONCLUSIONES

Se demostró la efectividad terapéutica del HeberFERON® en pacientes con carcinoma basocelular en el dorso de la nariz, con respuesta clínica completa en todas las formas y patrones histológicos estudiados, y buenas seguridad y tolerabilidad. Entre los enfermos estudiados, la media general de edad fue 70 años, predominaron el sexo masculino, la procedencia urbana, el fenotipo II de piel, la forma clínica y el patrón dermatológico nodular, y el eritema como evento adverso. Solo una pequeña parte recibió el segundo esquema por vía intramuscular, debido a que las características clínicas de la piel y las lesiones no permitieron la administración intradérmica y perilesional. La telangiectasia fue el hallazgo dermatoscópico más observado como resultado negativo al finalizar los esquemas de tratamiento. El aporte de esta investigación radica, además de incrementar las evidencias científicas sobre la efectividad terapéutica del HeberFERON®, en sustentar los resultados de este producto biotecnológico cubano como opción terapéutica para evitar las deformaciones oncológicas nasales.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. Estadísticas sanitarias mundiales 2014 [Internet]. Ginebra: OMS; 2014 [citado 30 Abr 2017]. Disponible en: <https://deportes.utem.cl/wp-content/uploads/2016/11/04-Estadisticas-Sanitarias-Mundiales-2014-OMS.pdf>
2. Registro Nacional del Cáncer. Último reporte 2015. La Habana: Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 2015.
3. Rojas-Rondón I, Diéguez-Calderon MT, Ramírez-García LK, Gómez-Cabrera C, Carrazana-Pérez YM, Padilla-González MC. Tratamiento quirúrgico de las afecciones palpebrales en pacientes adultos mayores. Rev Cubana Oftalmol [Internet]. Abr 2013 [citado 30 Abr 2017];26(1):79-89. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/oft/v26n1/oft09113.pdf>
4. Baron ED, Stevens SR. Sunscreens and immune protection. Br J Dermatol [Internet]. Jun 2002 [citado 30 Abr 2017];146(6):933-7. Disponible en:





<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1046/j.1365-2133.2002.04844.x>

5. Gaspari AA, Sauder DN. Immunotherapy of basal cell carcinoma: evolving approaches. *Dermatol Surg* [Internet]. Oct 2003 [citado 22 Ene 2019];29(10):1027-1034. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1046/j.1524-4725.2003.29295.x>
6. Ministerio de Salud Pública (Cuba). Anuario Estadístico de Salud 2018 [Internet]. La Habana: Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 2019 [citado 16 Ago 2019]. Disponible en: <http://files.sld.cu/bvscuba/files/2019/04/Anuario-Electr%C3%B3nico-Espa%C3%B1ol-2018-ed-2019-compressed.pdf>
7. Ramírez-García LK, Ortiz-Ramos DL, Gómez-Cabrera CG, Vigoa-Aranguren L, Rojas-Rondón I, Abreu-Perdomo FA. Caracterización clinicopatológica de los tumores malignos palpebrales. *Rev Cubana Oftalmol* [Internet]. Mar 2014 [citado 7 May 2019];27(1):79-90. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/oft/v27n1/oft09114.pdf>
8. Sánchez-Wals L, Durán-La Fuente J, Alfonso-Coto JC, Santos-Silva D, Abreu-Perdomo F. Reconstrucción de defectos oncológicos palpebrales con colgajos regionales sin aporte condromucoso. *Rev Cubana Oftalmol* [Internet]. Dic 2016 [citado 7 May 2019];29(4):645-51. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/oft/v29n4/oft06416.pdf>
9. González-García JL, Santos-Silva D, Abreu-Perdomo FA, Melgares-Ramos MA, Valdivia-Bregado YT. Aplicación de técnicas reconstructivas en el manejo de los pacientes con tumores malignos del párpado inferior. *Rev Cubana Oftalmol* [Internet]. Jun 2016 [citado 7 May 2019];29(2):229-40. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/oft/v29n2/oft05216.pdf>
10. Walling OW, Fosko SW, Geraminejad PA, Whitake DC, Arpey C J. Aggressive basal cell carcinoma: presentation, pathogenesis, and management. *Cancer Metastasis Rev*. Dic 2004;23(3-4):389-402.
11. Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos. Combinación de Interferones en los carcinomas basocelulares (Estudio InCarbacel-IV) [Internet]. La Habana: RPCEC; 2013 [citado 20 Abr 2017]. Disponible en: <http://registroclinico.sld.cu/ensayos/RPCEC00000164-Sp>
12. Rojas-Rondón I, Duncan-Roberts Y, Gómez-Cabrera CG, Ramírez-García LK, Vigoa-Aranguren L, Hernández-Rodríguez R, et al. Administración del HeberFERON en el carcinoma basocelular palpebral a propósito de 2 casos. *Bionatura* [Internet]. 2016 [citado 14 Ene 2020];1(2):71-4. Disponible en: <http://www.revistabionatura.com/files/Administracion-del-HeberFERON-en-el-carcinoma->



[basocelular.pdf](#)

13. Dirección de Investigaciones Clínicas. Informe Periódico de Seguridad del HeberPAG® 2013. La Habana: Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología; 2013.
14. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la AMM. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Ratificada en la 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013. Helsinki: 18ª Asamblea Mundial; 1964 [citado 30 Ene 2016]. Disponible en: [http://www.anmat.gov.ar/comunicados/HELSINSKI\\_2013.pdf](http://www.anmat.gov.ar/comunicados/HELSINSKI_2013.pdf)
15. Drake-Sosa DV, Rojas-Barlys L. HeberFERON en pacientes con carcinoma basocelular tratados en el municipio Puerto Padre, Las Tunas. Rev. electrón. Zoilo [Internet]. 2018 [citado 17 Ene 2020];43(6):[aprox. 5 p.]. Disponible en: [http://www.revzoilomarinaldo.sld.cu/index.php/zmv/article/download/1573/pdf\\_531](http://www.revzoilomarinaldo.sld.cu/index.php/zmv/article/download/1573/pdf_531)
16. Nova-Villanueva JA, Patiño A, González AF. Caracterización de la población con carcinoma basocelular en el Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta. CES Med [Internet]. 2014 [citado 4 Abr 2017];28(2):177-84. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/cesm/v28n2/v28n2a03.pdf>
17. Bordelois-Abdo JA, López-Mateus M, Fernández-Ramírez I, Lagos-Ordóñez KJ. Caracterización del paciente adulto mayor con diagnóstico probable de cáncer de piel. Rev. inf. cient. [Internet]. Feb 2019 [citado 23 Abr 2019];97(4):7-16. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ric/v98n1/1028-9933-ric-98-01-7.pdf>
18. Ministerio de Salud Pública (Cuba). Resumen de las características del producto HeberFERON® [Internet]. La Habana: CECMED; 2016 [citado 3 23 Abr 2019]. Disponible en: [https://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/rcp/biologicos/rcp\\_heberferon\\_0.pdf](https://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/rcp/biologicos/rcp_heberferon_0.pdf)
19. Sánchez-Linares V, Rodríguez-Montagne D, Cifuentes-Suárez JP, Román-Simón M, Pérez-García C, Bello-Rivero I. Síndrome de Gorlin-Goltz. A propósito de un caso. Gac Méd Espirit [Internet]. Dic 2018 [citado 28 Feb 2019];20(3):136-45. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/gme/v20n3/1608-8921-gme-20-03-136.pdf>
20. Anasagasti-Angulo L, García-Vega Y, Collazo S, Jiménez-Barbán Y, Tijerino-Arrieta E, Ballester-Caballero Y, et al. HeberFERON, formulation based on IFNs alpha2b and gamma for the treatment of non-melanoma skin cancer. AMJ [Internet]. 2017 [citado 14 Jun 2018];10(6):509-15. Disponible en: [https://www.researchgate.net/profile/Yanelda\\_Garcia/publication/318191920\\_HeberFERON\\_formulation\\_based\\_on\\_IFNs\\_alpha2b\\_and\\_gamma\\_for\\_the\\_treatment\\_of\\_non-](https://www.researchgate.net/profile/Yanelda_Garcia/publication/318191920_HeberFERON_formulation_based_on_IFNs_alpha2b_and_gamma_for_the_treatment_of_non-)





[melanoma\\_skin\\_cancer/links/5a58ca64aca2727d60814ca3/HeberFERON-formulation-based-on-IFNs-alpha2b-and-gamma-for-the-treatment-of-non-melanoma-skin-cancer.pdf](https://www.scielosp.org/pdf/medicc/2018.v20n1/11-17/en)

21. Fernández-Martori M, Bello-Rivero I, Duncan-Roberts Y. Treatment of basal cell carcinoma with interferons alpha-2b and gamma in primary care. MEDICC Rev [Internet]. 2018 [citado 7 Feb 2018];20(1):11-17. Disponible en: <https://www.scielosp.org/pdf/medicc/2018.v20n1/11-17/en>

22. Roque-Pérez L, González-Escudero M. HeberFERON: solución efectiva para el carcinoma basocelular. Rev. electron. Zoilo [Internet]. 2019 [citado 23 Abr 2019];44(3):[aprox. 11 p.]. Disponible en: [http://revzoilomarinaldo.sld.cu/index.php/zmv/article/download/1713/pdf\\_589](http://revzoilomarinaldo.sld.cu/index.php/zmv/article/download/1713/pdf_589)

### Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

### Contribuciones de los autores

Dunia Sotolongo-Díaz: idea y diseño de la investigación, elaboración del proyecto de investigación, revisión documental y bibliográfica, aplicación del medicamento, recolección y procesamiento de los datos, redacción del artículo y aprobación de su versión final.

Geidy Vidal-Suárez: elaboración del proyecto de investigación, revisión documental y bibliográfica, aplicación del medicamento, recolección y procesamiento de los datos, redacción del artículo y aprobación de su versión final.

Iraldo Bello-Rivero: elaboración del proyecto de investigación, revisión documental y bibliográfica, procesamiento de los datos, revisión crítica del artículo y aprobación de su versión final.

Mario Montes de Oca-Álvarez: aplicación del medicamento, recolección de los datos y aprobación de la versión final del artículo.

Julio Cesar Nájara-Pérez: aplicación del medicamento, recolección de los datos y aprobación de la versión final del artículo.

Lianet Armas-Morell: aplicación del medicamento, recolección de los datos y aprobación de la versión final del artículo.

### Financiación





---

Hospital General Provincial Docente "Dr. Antonio Luaces Iraola".

