



Universidad de Ciencias Médicas de Ciego de Ávila

Hospital Provincial General Docente

“Dr. Antonio Luaces Iraola” de Ciego de Ávila

2022

Título: Efectividad del HeberFERON en el tratamiento del carcinoma basocelular periocular.

“Tesis en opción por el título de Especialista de Primer Grado en Oftalmología”

Autor: Dr. Blas Emilio Iserm Rodriguez.

Ciego de Ávila

2022



Universidad de Ciencias Médicas de Ciego de Ávila

Hospital Provincial General Docente

“Dr. Antonio Luaces Iraola” de Ciego de Ávila

2022

Título: Efectividad del HeberFERON en el tratamiento del carcinoma basocelular periocular.

“Tesis en opción por el título de Especialista de Primer Grado en Oftalmología”

Autor: Dr. Blas Emilio Iserm Rodríguez.

Médico aspirante a Especialista de Primer Grado de Oftalmología General.

Tutor: Dra. María Eufemia Padrón Pereira

Especialista de Segundo Grado en Oftalmología.

Mcs. Longevidad Satisfactoria.

Profesor Auxiliar.

Ciego de Ávila

2022

AGRADECIMIENTOS

*A mis tutores y asesores
por su valiosa ayuda y esmero,
dedicando largas horas de su tiempo libre a la realización
de esta investigación.*

*A todos los profesores Departamento de Oftalmología del Hospital Provincial General
Docente "Dr. Antonio Luaces Iraola"*

*quienes pusieron su mayor empeño para que pudiera
llegar a la meta,*

*A todos aquellos que de una forma u otra colaboraron en la culminación de este trabajo,
muchas gracias.*

DEDICATORIA

A mis padres, hermanos, profesores y amigos que gracias a ellos pude cumplir mis sueños.

PENSAMIENTO

*"Los ojos son el espejo del alma,
porque pintan siempre,
y a veces con imprudente fidelidad
cuanto por ella pasa."*

Dr. Juan Santos Fernández.

RESUMEN

Introducción: El carcinoma basocelular (CBC) es el cáncer de piel más común. Representa más del 90 % de todos los tumores malignos oculares. El HeberFERON representa una opción terapéutica para esta afección.

Objetivo: Evaluar la efectividad del HeberFERON en el tratamiento del CBC periocular.

Método: se realizó una investigación pre-experimental (preprueba - posprueba). El universo estuvo constituido por 36 pacientes adultos con diagnóstico clínico de CBC, a los cuales se les aplicó el HeberFERON en el Centro Oftalmológico de Ciego de Ávila de febrero de 2019 a abril de 2022. Se analizaron variables como edad, sexo, fototipos de piel, formas clínicas, hallazgos dermatoscópicos, respuesta clínica y evolución dermatoscópica de las lesiones y la presencia e intensidad de efectos adversos.

Resultados: predominó el sexo masculino (56,7%) y el grupo de edad de 60 años y más (73,4%). El fototipo de piel II fue el predominante (40%). La forma clínica noduloulcerativa fue la más observada. El eritema y las telangiectasias estuvieron presentes en el 100% de los casos. El 93,3% de los casos tuvo una respuesta objetiva con el tratamiento y el 73,3% tuvo una evolución dermatoscópica favorable. Todos los pacientes manifestaron como efectos adversos fiebre, edema y eritema en el sitio de infiltración, dolor y astenia; de grado 2 en su mayoría.

Conclusiones: El HeberFERON ha sido efectivo y ha salvado a pacientes de someterse a mutilaciones, siendo una alternativa recomendable, confiable y segura en el tratamiento del CBC periocular.

ÍNDICE

Contenido	Páginas
Introducción y marco teórico.....	1
Problema científico.....	10
Objetivos.....	11
Diseño Metodológico.....	12
Análisis y discusión de los resultados.....	21
Conclusiones.....	28
Referencias bibliográficas.....	29
Anexos.....	38

INTRODUCCIÓN Y MARCO TEÓRICO:

El cáncer de piel es la neoplasia maligna más común a nivel mundial. Su incidencia ha ido al alza en las últimas décadas, debido probablemente a un aumento en la edad poblacional, al incremento del uso de camas de bronceado y a factores ambientales como la exposición al sol y la destrucción progresiva de la capa de ozono. ⁽¹⁾

El carcinoma basocelular (CBC) es el cáncer de piel más común. Según Álvarez Castillo, ⁽²⁾ el CBC data desde hace más de 4000 años en el antiguo Egipto. Posteriormente en el siglo XIV fue denominado “noli-me-tangere” (no me toques). En 1827, el doctor Arthur Jacob lo denomina “ulcus rodens” por su similitud con una mordida de rata, y fue descrito por él mismo como una úlcera de crecimiento lento en la cara, de bordes característicos, incurable sin su erradicación y sin lesiones linfáticas. Para el año 1903 su nombre fue cambiado por el doctor Krompecher a “epitelioma basocelular o de células basales” y más adelante se denominó “carcinoma basocelular o carcinoma de células basales” por los dermatólogos anglosajones. El término CBC se mantiene por la Organización Mundial de la Salud (OMS) desde el año 1974 hasta nuestros días. ⁽²⁾

Es descrito como un tumor maligno no melanocítico, que representa el 80 % de este tipo. Se origina a partir de las células pluripotenciales en la zona basal de la epidermis y de la vaina radicular externa del pelo. Su tasa de incidencia ha aumentado en 20% en las últimas dos décadas y se presenta en grupos de personas cada vez más jóvenes. ^(3, 4, 5)

En Australia, países de Europa y en Norteamérica se ha observado un incremento en las cifras de CBC. En Estados Unidos de América (EUA) se calcula que anualmente se diagnostican 5,4 millones de casos nuevos de CBC. En México, según datos de Global Cancer Observatory, en el año 2018 se diagnosticaron 8501 casos de cáncer de piel por células basales o escamosas, ubicándolo en el décimo lugar entre los cánceres más comunes diagnosticados en los mexicanos. Para el 2040 se pronostica un aumento de casos que se estima llegue a los 19 119. Un estudio realizado en 2018 en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia reportó que el CBC fue la patología tumoral de la piel más frecuente y representó el 52,7% de los casos diagnosticados. ^(6, 7, 8, 9, 10)

Cuba se sitúa en primer lugar entre los países de América Latina con mayor incidencia de cáncer de piel no melanoma. Durante el año 2016 se diagnosticaron 12 209 pacientes de los cuales el mayor número presentó CBC. ⁽¹¹⁾ En Ciego de Ávila, específicamente en el área sur, hubo un incremento progresivo en la incidencia y número de casos. La tasa más alta fue en 2019 con 34,35 por cada 10 000 habitantes. Se observó un predominio en hombres mayores de 70 años. ⁽¹²⁾ Según un análisis realizado en el

departamento estadístico del hospital general provincial Dr. Antonio Luaces Iraola, hasta el año 2019, 101 casos fueron diagnosticados de CBC desde el punto de vista anatomopatológico. ⁽¹³⁾

Su etiología es multifactorial, con factores constitucionales y ambientales. Dentro de los riesgos fundamentales están la exposición a la acción de los rayos ultravioletas (UV), provenientes del sol (fotoexposición), que dañan directamente el ADN al inducir mutaciones en los genes supresores tumorales, estrés fotooxidativo y mutaciones a través de la generación de especies reactivas de oxígeno, provocando nexo potencial entre la luz UV y la disminución de la inmunidad. La duración y cantidad de exposición a las radiaciones aumentan el riesgo de desarrollar CBC. Cinco quemaduras solares antes de los 18 años aumentan la probabilidad en 50% de desarrollar cáncer cutáneo al llegar a la adultez. ^(3, 14)

Según Fernández Martel, ⁽¹⁵⁾ los cambios climáticos, al igual que la acumulación de gases de efecto invernadero, provocan el calentamiento de la tierra con aparición de áreas desérticas y semidesérticas y emanación de gases tóxicos, lo cual también ha influido en la aparición de las enfermedades oncoproliferativas a nivel cutáneo. Ejemplo de esto es Colombia, que se encuentra en el paralelo ecuatorial y la cordillera de los Andes, lugar con mayor radiación UV del planeta, de ahí que se reporte en ese país un incremento de las tasas de CBC. ⁽¹⁵⁾

El color de la piel es otro elemento a tener en cuenta, ya que los individuos más blancos que tienen poca o ninguna capacidad de broncearse se consideran con un riesgo elevado para padecer en algún momento de su vida este tumor. ⁽¹⁶⁾ Este se puede evaluar en fototipos según la clasificación de Fitzpatrick, dada por la respuesta del individuo a la exposición solar según su capacidad de quemarse, broncearse o no. Para su descripción se establecen siete fototipos, siendo el I, II y III los de mayor riesgo de padecer este tipo de neoplasias. ⁽¹⁷⁾

Otros factores son la exposición a sustancias carcinogénicas como el arsénico, exposición a los rayos X, hidrocarburos aromáticos, tabaquismo, traumatismos mecánicos o térmicos, infecciones virales como el VIH y los tratamientos con fototerapia entre otros. ⁽¹⁸⁾

De todos los cánceres de piel, del 5 al 10 % se presentan en la región periocular. El CBC de los párpados representa más del 90 % de todos los tumores malignos oculares con preferencia por el párpado inferior. ⁽¹⁹⁾ Según Amaya Nieto, ⁽³⁾ esto puede deberse a la reflexión de la luz por la córnea sobre el margen del párpado inferior y la irritación química o física de las lágrimas.

La región periocular forma parte de las zonas de alto riesgo denominadas zona H de la cara. Posee una alta densidad de nervios, alto número de glándulas sebáceas y proximidad con el pericondrio, periostio, y estructuras vitales como ojo y cerebro. En este sitio las lesiones malignas son difíciles de tratar y erradicar. Tienden a invadir los tejidos con mayor profundidad, la progresión es más agresiva, lo que la convierte en un área de muchos fracasos terapéuticos. ⁽²⁰⁾

El paciente con CBC por lo general acude al médico refiriendo una lesión que no cura, puede ser asintomática o provocar prurito, dolor, sangramiento o simplemente atentar contra la estética facial. ⁽³⁾ Para identificar los signos de CBC, es útil examinar exhaustivamente los párpados con la iluminación correcta. La lámpara de hendidura es un medio que magnifica la imagen y permite ver detalles precisos de la piel, el borde libre y las pestañas que pueden tener diverso grado de afectación. Además permite una mejor evaluación de las características de las lesiones como son la coloración, consistencia, márgenes, crecimiento, número y modo de infiltración. ⁽¹⁸⁾

Existen signos indicativos de malignidad que orientan a un diagnóstico adecuado: la presencia de bordes mal definidos, úlcera o costra que no cura, sangramiento intermitente, cambios en la pigmentación y telangiectasias. Otros son la destrucción de la arquitectura normal del borde libre palpebral, especialmente pérdida de los orificios de las glándulas de Meibomio y pérdida de las pestañas, una induración palpable que se extiende por debajo del margen palpebral, aparentemente visible, que sugiere la infiltración del tumor a la dermis y al tejido subcutáneo, la pérdida de las finas arrugas de la piel y el crecimiento rápido. ⁽¹⁸⁾

El CBC se clasifica para su estudio en cinco formas clínicas: nodular, noduloulcerativo, pigmentado, morfeiforme y plano superficial. La forma clínica nodular es la variedad más frecuente; se observa como una lesión redondeada, lisa, brillante, de bordes perlados y telangiectasias. Tiene tendencia a sangrar espontáneamente o como consecuencia de una ulceración en su superficie y se denomina *ulcus rodens* o noduloulcerativo. El pigmentado es una variante clínica con presencia de melanina, representa el 25% de los CBC. El morfeiforme se presenta como una placa de color nacarado, infiltra e indurada de bordes mal definidos, que puede ulcerarse. Es uno de los más agresivos. El plano superficial se describe como una placa eritematosa, decamativa, redonda u oval, con pequeñas ulceraciones en su superficie, que puede tener un borde nodular perlado. ⁽²¹⁾

La dermatoscopia es un método útil para el diagnóstico clínico de la enfermedad. Posee una sensibilidad del 93% y una especificidad del 89%. ⁽¹⁴⁾ Los criterios dermatoscópicos incluyen: la ausencia de criterios sugestivos de lesión melanocítica (ausencia de red de pigmento) y la presencia de al menos un criterio positivo de CBC. ⁽²²⁾

Los criterios dermatoscópicos positivos de CBC son:

- a) Patrón vascular: Se pueden observar dos tipos de vasos. Vasos gruesos con numerosas ramificaciones (arboriformes). Vasos finos truncados.
- b) Nidos ovoides grandes de color azul-grisáceo: son estructuras redondeadas u ovoides de color homogéneo y bordes nítidos, algunos confluyen; representan la presencia de melanina y de melanocitos hiperplásicos.
- c) Glóbulos múltiples azul-gris: semejantes a las anteriores, pero de menor tamaño; constituirían formas iniciales de la pigmentación de un carcinoma basocelular.
- d) Áreas en hoja de arce o digitiforme: son estructuras bulbosas de color azul-gris o marrón; se suelen ubicar en la periferia y no se originan de retículos.
- e) Áreas radiadas o en rueda de carro (carreta): son proyecciones radiales de color marrón, azul o gris que parten de un centro hiperpigmentado. Es el hallazgo menos frecuente, pero de alta especificidad (100%).
- f) Ulceración: Área denudada de la superficie de la lesión, que suele estar cubierta por una costra serohemática. Pueden ser únicas o múltiples, de diferentes tamaños y de color rojo, azul o negro según el pigmento del tumor. La ulceración de un carcinoma basocelular puede producirse precozmente. ⁽²²⁾

Algunos estudios concluyen que la dermatoscopia es una técnica muy precisa, de utilidad tanto para el diagnóstico precoz como para reducir las intervenciones. El factor de mayor relevancia en el pronóstico del CBC, es la precocidad de su diagnóstico para lograr tratamientos efectivos, que minimicen su complejidad y a su vez la probabilidad de secuelas. En caso de ser un CBC de pequeño tamaño, que a veces pasa inadvertido para la clínica, se diagnosticaría a tiempo para las ventajas de un tratamiento oportuno.

(14, 18, 23)

La clasificación histológica es esencial para determinar el tipo de tumor y su comportamiento biológico. Los tipos histológicos comunes incluyen el nodular, superficial y formas pigmentadas, sumado a morfeiforme, micronodular, infiltrativo y basoescamoso, los que están particularmente asociados con invasión tisular agresiva y destrucción. ⁽²⁴⁾

El diagnóstico positivo se realiza por la evaluación histológica de la muestra mediante biopsia escisional, en la cual se reseca totalmente el tejido dañado con márgenes oncológicos de seguridad. La biopsia incisional es la técnica que brinda el diagnóstico de certeza para la elección de terapias y es útil en pacientes en los que el diagnóstico es cuestionable, en especial en los cuadros graves de blefaritis que pueden simular la variante infiltrativa del CBC. Consiste en la toma un fragmento del cuerpo del tumor,

denominado “pieza”, a la cual se le realiza el estudio histológico. En estos casos también se puede realizar una citología exfoliativa, que consiste en el raspado de la lesión con una hoja de bisturí, se tiñe la muestra agregada a un portaobjetos y se observan las células en un microscopio. Es una técnica menos invasiva que la biopsia, rápida de realizar y con resultados inmediatos. ^(18, 25)

Cuando se sospecha una invasión a estructuras perioculares está indicada una tomografía axial computarizada para descartar la infiltración ósea, infrecuente en estos tumores, o una resonancia magnética para precisar la invasión a tejidos blandos. El ultrasonido a 20 MHz se ha utilizado para medir el grosor del tumor en vivo, de forma no invasiva, para la planificación de la terapia fotodinámica y para evaluar la regresión del tumor después del tratamiento. El láser Doppler puede ser útil para definir el margen tumoral y distinguir entre las lesiones malignas y el tejido normal, debido a que la perfusión cutánea en el párpado es superior que en otras regiones del cuerpo. La tomografía de emisión de positrones permite el dibujo de órganos y tejidos dentro del cuerpo mediante la inyección de una pequeña cantidad de sustancia radioactiva. Esta sustancia es absorbida principalmente por órganos y tejidos que producen mayor energía; las células cancerígenas. Estas son detectadas por un escáner que dibuja el tumor dentro del cuerpo. ⁽¹⁸⁾

En cuanto al tratamiento de esta patología, la cirugía continúa siendo el ideal ya que permite el control histológico de los márgenes del tumor, traducándose en su curación completa. Sin embargo, los CBC extensos y localizados en la región periorcular son un reto para el cirujano debido a la pérdida de tejidos que genera y que conlleva a importantes secuelas estéticas y funcionales. ^(14, 26)

En ocasiones, es necesario combinar la cirugía con radioterapia, sumándose además, las múltiples reacciones adversas y complicaciones descritas como: afectación visual de grado variable, sequedad bucal, lesiones en la boca y en las encías, dificultad para tragar, rigidez en la mandíbula, náuseas, caída del cabello, linfedema y caries, entre otras. ^(24, 27)

La terapia fotodinámica es un nuevo procedimiento no invasivo que permite la destrucción del tumor y consigue buenos resultados en los CBC superficiales y nodulares, incluyendo los de alto riesgo. Sin embargo otros autores no consideran que sea una buena opción en los CBC agresivos como el infiltrante, el morfeiforme, nodulares grandes y recidivas debido a la falta de penetración a planos más profundos del agente fotosensibilizante, por lo que persisten lóbulos sin captación y no se logra la destrucción total del tumor. ^(28, 29, 30)

La quimioterapia se utiliza cuando no es posible realizar el tratamiento quirúrgico o en raros casos de tumor basal metastásico. Se reportan casos que se han beneficiado con la utilización de 5-fluorouracilo y de cisplatino de forma aislada o combinado con doxorubicina o paclitaxel. ⁽¹⁸⁾

Dentro de la inmunoterapia existen reportes sobre la utilización de imiquimod solo o combinado con retinoides. Se han reportado también, buenos resultados con la utilización de interferones perilesionales. ⁽¹⁸⁾

Los interferones son una familia de citocinas pleiotrópicas que fueron descubiertos por Isaac y Lindenmann en 1957 en Londres. Se encuentran normalmente en el cuerpo y fueron las primeras citoquinas producidas en laboratorio para el uso como modificadores de respuesta biológica. ⁽³¹⁾

En 1986, Greenway y colaboradores reportaron por primera vez la efectividad del tratamiento con interferón alfa2beta intralesional. Después, en varios estudios ha quedado plasmado el potencial efecto benéfico del interferón intralesional en el CBC. En 1995, Chimenti y colaboradores trataron a 140 pacientes con 1,5 a 3 millones de unidades durante cuatro a ocho semanas, y obtuvieron una tasa de curación del 67,7%. ⁽³²⁾

Los interferones pueden actuar a nivel del ciclo celular donde el Interferón- α tiene como blancos a los genes c-myc, pRB, cyclin D3 y cdc25A. Controlando la apoptosis, el Interferón gamma puede ejercer un efecto antitumoral, el cual es dependiente del estado de diferenciación de las células y de los niveles de los receptores para interferones. El efecto independiente de los interferones puede ser potenciado con la combinación del interferón alfa2beta recombinante e interferón gamma basado en su efecto antiproliferativo sinérgico, la inhibición de la angiogénesis, la estimulación de la apoptosis y la inmunomodulación. ⁽³³⁾

La efectividad clínica del interferón alfa2beta ha estado limitada por su corto tiempo de vida media (menor a 12 horas). Para desarrollar formas de acción prolongadas de proteínas terapéuticas que ayuda a evitar este problema, se aplica la tecnología de pegilación (conjugación al peg) empleada recientemente. La pegilación consiste en la modificación de una molécula biológica, conjugándola mediante enlace covalente con polietilenglicol (PEG), el PEG es un polímero hidrosoluble. Mediante el proceso de pegilación se consigue el cambio en las propiedades de la molécula inicial, mejorando su solubilidad, disminuyendo su capacidad para ocasionar respuestas alérgicas y haciendo posible una menor frecuencia de administración sin pérdida de eficacia. Por ello determinados medicamentos se someten al proceso de pegilación para mejorar sus

propiedades. ⁽³³⁾ La conjugación de proteínas con el PEG ha mostrado aumentos en el tiempo de vida media en circulación y reducción de la inmunogenicidad. ^(14, 18, 23)

La tecnología descrita fue escalada por el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnológica de Cuba (CIGB) para obtener el producto necesario a partir de los estudios clínicos y la producción ampliada para el mercado nacional e internacional. Este producto se nombró HeberPAG y representó una opción para tratar los CBC en la región periocular mediante la inyección intratumoral y/o perilesional. Con esto se pudo lograr la desaparición del tumor o reducirlo y se evitó la reconstrucción palpebral conservando la estética y la funcionabilidad. HeberPAG o (CIGB-128) tenía en su composición el Interferón alfa2beta humano recombinante $3,0 \times 10^6$ UI, e Interferón Gamma Humano Recombinante $5,0 \times 10^5$ UI, fosfato de sodio dibásico, fosfato de sodio monobásico, cloruro de sodio, albúmina sérica humana, dextrán y manitol. La elección de la dosificación dependía del tamaño de la lesión presentada: para lesiones menores de cuatro centímetros de diámetro principal se utilizaba el contenido de un bulbo y para lesiones mayores de cuatro centímetros se utilizaba el contenido de tres bulbos. Fue una opción terapéutica bien aceptada y tolerada por los pacientes. ^(34, 35)

Posteriormente se crea el HeberFERON o CIGB-128-A, el cual constituye una nueva formulación farmacéutica. Esta contiene la combinación de los interferones alfa2beta humano recombinante y gamma en las mismas concentraciones que en la formulación que le precede: HeberPAG o (CIGB-128). La principal diferencia entre HeberPAG y HeberFERON está en los excipientes. HeberFERON presenta una formulación más sencilla y mejor tolerada por los pacientes: Albúmina Sérica Humana, Trehalosa dihidrato, Ácido Succínico y Agua para inyección. Su forma farmacéutica es Liofilizado para inyección Intralesional, intradérmica e intramuscular. Se presenta en Estuche con 10 bulbos o estuche con 25 bulbos. Tiene un plazo de validez de 24 meses y se debe almacenar en temperaturas entre 2 y 8 grados centígrados. ⁽³⁶⁾

Su uso está indicado en el tratamiento perilesional intradérmico, intralesional e intramuscular del CBC. Puede utilizarse como tratamiento alternativo o adyuvante de procedimientos quirúrgicos o no, así como en lesiones de cualquier tamaño, de cualquier subtipo clínico y en cualquier localización, de alto riesgo (zona H de la cara) o localmente avanzadas (lesiones difíciles de tratar por presentar invasión local y/o proximidad a estructuras vitales como ojos y cerebro). ⁽³⁶⁾

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los interferones (alfa o gamma) o a cualquiera de los componentes presentes en la preparación. También está contraindicado en pacientes con enfermedades autoinmunes, puesto que la administración de interferones puede exacerbar la enfermedad y en pacientes con

esclerosis múltiple, ya que se ha reportado que la administración de interferón gamma puede provocar exacerbación de la misma. ⁽³⁶⁾

Debe ser administrado con precaución a pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca severa, alteraciones renales o hepáticas severas, convulsiones u otra alteración funcional del sistema nervioso central y enfermedades autoinmunes o alérgicas. ⁽³⁶⁾

Los efectos colaterales principalmente encontrados en su uso son similares a los presentados por sus componentes de forma individual (interferones alfa y gamma), pero de menor intensidad. Estas reacciones adversas son reversibles y dependientes de la dosis. Su intensidad es generalmente leve (no requiere tratamiento) o moderada (responde al tratamiento sintomático). Las principales reacciones de los casos estudiados han sido: fiebre, escalofríos, artralgias, mialgias, astenia, alergia, prurito, pérdida de peso, trombocitopenia y leucopenia. No se ha reportado elevación de los niveles séricos de marcadores de daño hepático o renal en dosis inferiores a los 20 MUI. Todas las reacciones son reversibles por reducción de la dosis y/o la frecuencia o discontinuación de la administración del producto. Se han reportado episodios de isquemias cerebrales transitorias en algunos casos con antecedentes de esta situación clínica, solo en la zona del parpado inferior. ⁽³⁶⁾

Se recomienda una posología específica para administrar el producto: reconstituir tres bulbos de HeberFERON con un mililitro (ml) de agua para inyección. Se adiciona el diluyente (agua para inyección), dejándola caer suavemente por las paredes del primer frasco, invirtiéndolo suavemente, sin agitar para evitar la formación de espuma hasta lograr la total disolución de su contenido. Extraer el contenido del primer bulbo y agregar al segundo bulbo y de la misma forma adicionar al tercer bulbo. Extraer del tercer bulbo la cantidad de ml necesarios a inyectar a razón de un ml de HeberFERON por cada 1,5 centímetros cuadrados (cm²) de superficie de lesión. Si el volumen total a inyectar fuera mayor de un ml, se debe pasar el volumen de la mezcla de los tres bulbos a un frasco estéril con un volumen de 10 ml de agua para inyección y llevar al volumen total calculado. ⁽³⁷⁾

Administrar el producto en áreas equidistantes asegura su máxima efectividad. Debe ser usado inmediatamente después de reconstituido y mezclado. No debe usarse si una vez reconstituido, presenta precipitado o turbidez. Desechar el contenido restante. ⁽³⁷⁾

El HeberFERON se debe administrar tres veces por semana durante tres semanas por vía perilesional intradérmica, o intralesional. Ha sido utilizado en niños con hemangiomas sin reacciones adversas severas, aunque no se reporta su uso en la terapia de CBC en la edad pediátrica. ⁽³⁶⁾

En Cuba se ha empleado de forma satisfactoria desde el año 2016, en ensayos clínicos monitoreados por el CIGB. Estos ensayos fueron conducidos en pacientes con tumores basales de cualquier tamaño, localización y subtipo clínico e histológico y en diferentes hospitales. Se han obtenido buenos resultados, pero con pocas publicaciones nacionales. ⁽³⁸⁾

Problema Científico:

¿Será efectivo el uso del HeberFERON en el tratamiento del CBC periocular en los pacientes atendidos en el Servicio de Cirugía Plástica Ocular del Hospital General Provincial Docente “Dr. Antonio Luaces Iraola” de Ciego de Ávila?

Novedad Científica:

Se aportan nuevos resultados que consolidan los conocimientos que se tienen en relación al uso del HeberFERON en el CBC periocular, lo cual permite ofrecer una atención integral y oportuna que eleva la calidad de vida de los pacientes aquejados por esta enfermedad. Por primera vez en la provincia se aborda esta temática, desde el punto de vista de la cirugía plástica ocular.

Resultados esperados:

Niveles de efectividad en el tratamiento del CBC periocular con el uso del HeberFERON: Disminución del tamaño o resolución total de las lesiones, presencia de efectos adversos de intensidad leve (grado 1) o moderado (grado 2), ausencia de secuelas estéticas, todo lo cual resulta en una mejoría de la calidad de vida de la población tratada.

Objetivo General:

Evaluar la efectividad del HeberFERON en el tratamiento del CBC periocular en los pacientes atendidos en el Servicio de Cirugía Plástica Ocular del Hospital General Provincial Docente “Dr. Antonio Luaces Iraola” de Ciego de Ávila de febrero del 2019 a abril del 2022.

Objetivos Específicos:

1- Caracterizar clínica y epidemiológicamente la población con diagnóstico de CBC periocular mediante las variables:

- Edad
- Sexo
- Fototipos de piel
- Formas clínicas
- Hallazgos dermatoscópicos

2- Evaluar la respuesta clínica y dermatoscópica del CBC periocular con el uso del HeberFERON mediante las variables:

- Respuesta clínica
- Evolución dermatoscópica

3- Identificar el Tipo e intensidad de eventos adversos con el uso del HeberFERON mediante las variables:

- Tipo de evento adverso
- Intensidad de eventos adversos

Hipótesis:

Si se aplica el HeberFERON a los pacientes con diagnóstico de CBC periocular, utilizando la vía intramuscular o la vía perilesional intradérmica, entonces se puede lograr a una respuesta clínica objetiva de esta enfermedad en la mayoría de los casos en ausencia de efectos adversos graves.

En esta hipótesis se definen una variable independiente que es: Aplicación del HeberFERON a pacientes con diagnóstico clínico de CBC periocular, y dos variables dependientes que son: Respuesta clínica objetiva y ausencia de efectos adversos graves.

DISEÑO METODOLÓGICO.

Clasificación de la investigación: Investigación-Desarrollo

Aspectos generales del estudio:

Se realizó un estudio pre-experimental con un diseño de preprueba - postprueba para evaluar la efectividad del HeberFERON en el tratamiento del CBC periocular en los pacientes atendidos en el Servicio de Cirugía Plástica Ocular del Hospital General Provincial Docente “Dr. Antonio Luaces Iraola” de Ciego de Ávila de febrero de 2019 a abril de 2022.

Universo y muestra:

El universo quedó constituido por 36 pacientes de edad adulta con diagnóstico clínico de CBC periocular, quedando conformada la muestra de manera intencional por 30 pacientes que cumplieron con los criterios establecidos para la presente investigación. En el estudio coincidieron el número de pacientes con el número de lesiones tratadas, o sea, en los pacientes con lesiones múltiples se infiltró la lesión de mayor tamaño o de difícil acceso quirúrgico, según criterios del equipo de galenos, teniendo en cuenta el efecto curativo a distancia del medicamento. ⁽³⁹⁾

Criterios de Inclusión:

1. Pacientes adultos con diagnóstico de CBC periocular que no hayan recibido tratamiento o una vez tratado con alguna modalidad terapéutica presentan recidiva o persistencia de la lesión.
2. Pacientes que brinden por escrito su consentimiento para participar en el estudio. (anexo 1)

Criterios de exclusión:

1. Contraindicación para el uso del HeberFERON (Embarazadas, puérperas, mujeres lactando, hipersensibilidad al interferón, enfermedad crónica descompensada, enfermedad epiléptica de difícil control, afectación de la médula espinal, sicklemia o anemia drepanocítica, trastornos hematológicos severos, discapacidad mental, trastorno psiquiátrico severo u otra limitación que impida su cooperación con el tratamiento y su evaluación. ⁽³⁶⁾
2. Pacientes con dificultad para asistir a todas las sesiones de tratamiento.

Criterios de salida:

1. Abandono del estudio por parte del paciente por cualquier causa.

Materiales y métodos

Los datos de interés para la investigación se obtuvieron a través del interrogatorio y examen físico oftalmológico realizado por el especialista en oftalmología general y subespecialista en cirugía plástica ocular, miembro del equipo de investigación, quien realizó el diagnóstico clínico de la lesión. Además fueron recogidos en una planilla de vaciamiento (anexo II), aplicada al inicio y al final del tratamiento establecido; creada por el autor.

Un especialista en dermatología, con experiencia profesional en el diagnóstico de CBC, realizó evaluaciones de las lesiones en cada paciente antes y después del tratamiento utilizando un dermatoscopio marca HEINE DELTA 20. Con ello se corroboró el diagnóstico clínico, el cual fue confirmado por el estudio histopatológico. Todas las lesiones fueron examinadas por el mismo patólogo con experiencia profesional en el diagnóstico de CBC.

A todos los pacientes se les realizó un estudio de química analítica y electrocardiograma. Luego fueron evaluados por el médico de familia para definir que no hubiese ninguna contraindicación para el uso del medicamento HeberFERON.

Características, preparación y aplicación del producto:

El HeberFERON es un producto biotecnológico de fabricación cubano patentado por el registro público cubano de ensayos clínicos con el código del registro público: RPCEC00000164, el cuál que se encuentra en fase IV de ensayo clínico. ⁽⁴⁰⁾

Las vías de administración fueron perilesional intradérmica o intramuscular.

Por la vía perilesional intradérmica se administró reconstituyendo tres bulbos de HeberFERON con un ml de agua para inyección. Se aplicó un ml de la preparación por cada 1,5 cm² de lesión. En caso de tener que utilizar un volumen mayor, se diluyó la mezcla de los tres bulbos en 10 ml de agua para inyección y se tomó la cantidad de ml calculadas. Se aplicó con una frecuencia de tres veces a la semana, en días alternos durante tres semanas consecutivas a completar 27 bulbos. En la forma intramuscular se reconstituyeron dos bulbos en un ml de agua para inyección, con una frecuencia de dos veces a la semana, a completar 27 bulbos.

Descripción de la técnica empleada para la aplicación del HeberFERON

Una vez recepcionado el paciente con diagnóstico de CBC periocular, contando con su consentimiento, se comenzó con la aplicación del tratamiento. Se instiló clorhidrato de tetracaína de 5mg/1ml (colirio anestésico) en el ojo correspondiente al sitio donde se localiza la lesión a tratar, se esperó cinco minutos. Se realizó asepsia de la región

periocular con alcohol al 70% y se comenzó con la infiltración perilesional intradérmica del HeberFERON. Se infiltró de forma equidistante, contrario a las manecillas del reloj, bordeando la lesión, a una distancia de tres a cinco milímetros del borde tumoral. Se introdujo la aguja 26G corta con el bisel hacia arriba y con un ángulo de 15° (intradérmico). Se infiltró el medicamento lentamente hasta formar el habón que logra contactar con la periferia tumoral. Culminada la sesión establecida se indicó compresas frías de agua hervida tres veces al día por 15 minutos y tratamiento sintomático de acuerdo a la aparición de algún efecto adverso.

En caso de que el paciente, durante el periodo de infiltración presentara signos de edema palpebral severo o celulitis preseptal u orbitaria, como reacción adversa al tratamiento, se seleccionó la vía de administración intramuscular. Se escogió la región dorsoglútea, cuadrante superoexterno. Se realizó asepsia con alcohol al 70%. Se estiró la piel y se introdujo la aguja 22G en ángulo de 90°. Se aspiró retirando el émbolo de la jeringa de forma suave, para verificar que no refluya sangre. Se inyectó lentamente la solución, se retiró la aguja y se colocó una torunda seca.⁽⁴¹⁾

Luego de la infiltración se mantuvo al paciente durante treinta minutos en el salón de espera. Allí fue observado por la enfermera encargada de monitorear la ocurrencia de algún evento adverso asociado a la administración del medicamento.

Criterios para la evaluación de la efectividad del tratamiento:

Se consideró efectivo cuando pasadas 16 semanas de iniciado el tratamiento en el 85% o más de los casos, las lesiones tratadas presentaron una respuesta clínica objetiva: respuesta completa o parcial (reducción mayor o igual al 30% del diámetro mayor de la lesión) con la presencia de efectos adversos de intensidad grado 1 o 2.⁽⁴²⁾

Evaluaciones:

Los pacientes fueron evaluados regularmente durante 16 semanas por el equipo de investigación en conjunto con el especialista en Dermatología, realizando mediciones a la lesión con regla milimetrada y explorando el tipo de evento adverso presentado y su intensidad.

1. Evaluación inicial: Al iniciar el tratamiento.
2. Evaluaciones intermedias: Durante la aplicación del HeberFERON.
3. Evaluación post tratamiento: 16 semanas después de iniciado el tratamiento.

Al concluir el seguimiento, se les realizó un nuevo estudio dermatoscópico, para evaluar la efectividad del tratamiento.

En caso de no lograr una respuesta clínica objetiva, se valoró aplicar hasta 2 ciclos más de tratamiento y/o la cirugía. De igual manera se optó por aplicar tratamiento quirúrgico en caso de aparecer algún evento adverso de grave (grado 3, 4 o 5), posterior al tratamiento.

Métodos de la investigación:

Para la elaboración de la investigación se utilizaron los siguientes métodos del nivel teórico, del nivel empírico y estadísticos:

Del nivel teórico:

- Histórico-lógico: Para determinar las tendencias históricas en el proceso de estudio, diagnóstico, tratamientos y evolución del CBC.
- Análisis-síntesis: Transitó por todo el proceso de la investigación de forma ordenada siguiendo un protocolo de actuación establecido.
- Abstracto-concreto: este método permitió una representación de la realidad desde la abstracción, de acuerdo al tema estudiado y transitar hacia lo concreto para obtener los resultados sobre la base de la práctica.

Del nivel empírico:

- La observación: Para valorar la evolución de la enfermedad durante las diferentes fases del tratamiento e identificar la presencia de reacciones adversas al medicamento.
- La entrevista: Se aplicó durante todo el proceso de atención al paciente, basado en la técnica de la entrevista médica.
- Análisis de documentos: Se analizaron libros de oftalmología, de dermatología, la literatura complementaria y de consulta referente al tema, así como, los protocolos actualizados para la aplicación del HeberFERON. Este método permitió investigar sobre la enfermedad en cuestión y analizar la metodología sugerida para la administración del medicamento.
- La experimentación: Se realizó el tratamiento propuesto a una muestra de pacientes para observar el comportamiento de la enfermedad, en condiciones controladas por el equipo de investigación.

Métodos estadísticos:

- Estadística **descriptiva** lo que permite el análisis, la presentación de la información y sus resultados.

Operacionalización de las variables:

Para dar salida al objetivo 1:

1- Edad: Cuantitativa continua. Según los años de vida cumplidos hasta el momento en que la lesión es detectada por el paciente o por el médico. Se evaluará según los grupos de edades establecidos en el proyecto institucional:

Indicador.

- 30-39 años
- 40-49 años
- 50-59 años
- 60 años y más.

Escala de medición: números y porcentajes

2- Sexo: Cualitativa nominal dicotómica Según las características físicas y biológicas descritas para cada sexo.

Indicador.

- Femenino.
- Masculino.

Escala de medición: números y porcentajes

3- Fototipos de piel: Cualitativa continua. Según el fototipo de piel según clasificación de Fitzpatrick. ⁽²²⁾

- Fototipo I presenta piel más clara, alta susceptibilidad a quemadura solar y ninguna capacidad de broncearse.
- Fototipo II: piel con alta susceptibilidad a quemadura solar y escasa capacidad de broncearse.
- Fototipo III: piel con moderada susceptibilidad a la quemadura solar y buena capacidad de broncearse.
- Fototipo IV: piel con baja susceptibilidad a la quemadura solar y muy buena capacidad de broncearse.
- Fototipo V: piel con muy baja susceptibilidad a la quemadura solar y excelente capacidad de broncearse.
- Fototipo VI: piel más oscura, no se quema y tiene excelente capacidad de broncearse.

4- Formas clínicas del CBC periocular: Cualitativa nominal politómica. Se plantearon según resultados de la biomicroscopía y dermatoscopia. ⁽²¹⁾

Indicador.

- Nodular
- Nódulo ulcerativo.
- Esclerodermiforme ó morfeico
- Superficial
- Pigmentado
- Otros (CBC lineal, CBC Quístico)

Escala de medición: números y porcientos

5- Hallazgos dermatoscópicos: Cualitativa nominal politómica. Se evaluó según resultado de examen dermatoscópico. ^(14, 22, 43)

Indicador.

- Eritema
- Telangiectasias
- Vasos arboriformes
- Ulceración
- Hojas de maple
- Ruedas de carro
- Nidos ovoides
- Glóbulos azul-gris
- Vasos truncados
- Estructuras blancobrilantes (crisálidas)

Escala de medición: números y porcientos.

Para dar salida del objetivo 2:

6- Respuesta clínica de las lesiones: variable cualitativa nominal politómica. Se evaluó a las 16 semanas de iniciado tratamiento teniendo en cuenta la evolución clínica de la respuesta al tratamiento de la lesión, según criterios de Responce Evaluation Criteria In Solid Tumor (RESIST) ⁽⁴²⁾.

Indicador

- **Respuesta Completa:** Cuando la lesión desaparece de manera total.
- **Respuesta parcial:** Cuando existe una reducción de al menos el 30% de la suma de los diámetros mayores.

- **Enfermedad progresiva:** Cuando existe una progresión de la lesión al menos el 20% de la suma de los diámetros mayores.
- **Enfermedad estable:** Reducción no suficiente para clasificar como respuesta parcial.

Escala de medición: números y porcentajes.

7- Evolución dermatoscópica de las lesiones: variable cualitativa nominal dicotómica, Se evaluó a las 16 semanas de iniciado tratamiento teniendo en cuenta el examen dermatoscópico. ⁽⁴³⁾

Indicador

- **Favorable:** Toda lesión donde dermatoscópicamente se eliminen todos los hallazgos sugestivos iniciales de CBC (vasos arboriformes, ulceración, hojas de maple, ruedas de carro, nidos ovoides, glóbulos azul-gris, vasos truncados, crisálidas).
- **Desfavorable:** Toda lesión donde dermatoscópicamente persista al menos un hallazgo sugestivo inicial de CBC.

Escala de medición: números y porcentajes.

Para dar salida del objetivo 3:

8- Tipo de eventos adversos: variable cualitativa ordinal. Se evaluó la presencia de los efectos adversos: ⁽³⁶⁾

- Fiebre
- Dolor En El Sitio De Infiltración
- Edema /Eritema Perilesional
- Escalofríos
- Artralgias
- Mialgias
- Astenia
- Alergia
- Prurito
- Pérdida De Peso
- Trombocitopenia
- Leucopenia
- Vómitos
- Diarreas
- Malestar General
- Cefalea

- Anorexia

Escala de medición: números y porcentajes.

9- Intensidad de eventos adversos: variable cualitativa ordinal. Se evaluó la intensidad de los efectos adversos mediante grados. ⁽⁴⁴⁾

Indicador

- **Grado 1 (Leve):** Todo paciente con al menos un evento adverso y que para su eliminación refiera no haber necesitado tratamiento médico o tradicional.
- **Grado 2 (Moderado):** Todo paciente con al menos un evento adverso y que para su eliminación refiera haber necesitado tratamiento médico o tradicional.
- **Grado 3 (Severo):** Todo paciente con al menos un evento adverso que requiere hospitalización.
- **Grado 4 (Severo):** Todo paciente con al menos un evento adverso que represente peligro para la vida o discapacidad.
- **Grado 5 (Severo):** Muerte relacionada con el evento adverso.
- No presentan eventos adversos.

Escala de medición: números, porcentajes.

Aspectos éticos: Esta investigación cumplió con los principios éticos básicos de: respeto a las personas, beneficencia, no maleficencia, justicia y autonomía, según criterios bioéticos plasmados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. ⁽⁴⁵⁾ La no disposición de algún paciente para participar en el estudio no influyó de modo alguno en su relación con ningún miembro del equipo de investigación. Se les explicó que los datos obtenidos solo serían empleados con fines investigativos, de diagnóstico, tratamiento y asistenciales, respetando en todo momento la privacidad del paciente.

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.

Título de la investigación: Efectividad del HeberFERON en el tratamiento del CBC periocular.

La tabla 1 muestra la distribución de participantes según sexo de pertenencia y grupo de edades.

Se observó un predominio del grupo de edades de 60 años y más con 22 participantes, lo que representa el 73,4% del total. El sexo mayormente afectado fue el masculino con 17 pacientes lo cual representa el 56,7%.

Según Bordelois-Abdo, ⁽⁴⁶⁾ esto puede estar asociado al efecto acumulativo de la radiación ultravioleta sobre la piel fundamentalmente en personas del sexo masculino, quienes son los que ejercen en mayor medida profesiones con elevada fotoexposición, tales como la construcción y la agricultura. Sin embargo, se observa una tendencia a igualarse debido a la fotoexposición recreativa, actualmente empleada por mujeres en su mayoría.

Los resultados coinciden con los obtenidos por Kasumagic – Hlilovic y cols, ⁽⁴⁷⁾ quienes refieren que el 51,9% de los casos fueron hombres predominando este género en los tres años de estudio. La edad promedio fue de 66,4 años. Kiely ⁽⁴⁸⁾ en su estudio plantea que los pacientes diagnosticados con CBC fueron masculinos y la edad promedio fue de 74 años. Sin embargo, en relación al sexo Florinda Costea ⁽⁴⁹⁾, en un estudio realizado en Rumania, evidencia que predominó el sexo femenino. De igual manera, Fernández Gonzáles y cols ⁽⁵⁰⁾, en un estudio realizado en el Instituto Cubano de Oftalmología “Ramón Pando Ferrer”, reportan una mayor afectación en el sexo femenino (57,4 %). En cuanto a la edad ambos autores concuerdan que el grupo de mayor afectación es el de los mayores de 60 años.

Tabla 1. Población estudiada según edad y sexo:

Grupos de edad	Sexo				Total	
	Femenino		Masculino			
	No	%	No	%	No	%
30-39	1	7,6	0	0	1	3,3
40-49	1	7,6	3	17,65	4	13,3
50-59	0	0	3	17,65	3	10,0
60 años y más	11	84,6	11	64,7	22	73,4

Total	13	43,3	17	56,7	30	100
--------------	-----------	-------------	-----------	-------------	-----------	------------

La tabla 2 muestra la distribución de participantes según el fototipo de piel.

Se pudo apreciar un predominio del fototipo II con 12 participantes, lo que representa el 40% del total.

Los resultados están en consonancia con lo expresado por Gray Lovio y cols ⁽¹⁶⁾ quienes evidencian una correspondencia directa entre padecer cáncer de piel y los fototipos I y II fundamentalmente, esto debido a la capacidad mínima de bronceado, las quemaduras provocadas por la exposición solar prolongada que se traduce en daño directo a las células madres en la membrana basal de la epidermis el consiguiente desarrollo de lesiones. ⁽¹⁶⁾

Faura Berruga ⁽⁵¹⁾ destaca que dentro de los factores predisponentes para desarrollar CBC está tener fototipos de piel I y II, que se caracterizan por presentar reacciones al exponerse al sol.

En su estudio Bauer y cols ⁽⁵²⁾ afirman que los fototipos de piel más afectados fueron el I y II. No obstante precisan que factores como la alta exposición a los rayos UV en el medio laboral aumentó el riesgo de presentar CBC en los sitios expuestos independientemente del fototipo de Fitzpatrick q se presente.

Flórez Morales ⁽⁵³⁾ en una jornada de detección del cáncer de piel en Colombia obtuvo como fototipo predominante el II en el 46,7% de sus casos.

Sin embargo, en un estudio realizado en Camagüey, Cuba, por Ferrá Torres y cols ⁽⁵⁴⁾, encontraron un predominio del fototipo III en más de la mitad de los enfermos.

Tabla 2. Población estudiada según fototipos de piel:

Fototipos de piel.	No	%
Fototipo I	7	23,3
Fototipo II	12	40,0
Fototipo III	11	36,7
Total	30	100

La tabla 3 muestra la distribución de las lesiones de acuerdo a las formas clínicas encontradas en el examen oftalmológico y dermatoscópico de los pacientes.

Se puede observar que la forma clínica predominante fue la noduloulcerativa con 10 lesiones representando 33,3%. La menos representada fue la forma pigmentada con solo 2 lesiones la cual representó el 6,6%.

Estos resultados coinciden con lo citado por Amaya Nieto ⁽³⁾ en su revisión donde expresa que el CBC nodular supone hasta el 50% de los casos y es el más frecuente de localización facial. Advierte además que la presencia de pigmento es un epifenómeno que se puede observar en cualquier variante clínica.

Autores ^(55, 56) afirman que la forma clínica que mayormente se encuentra es la nodular. Álvarez Castillo ⁽²⁾ concuerda con lo planteado al indicar que el tipo morfológico nodular representa del 50-54% de todos los CBC.

Díaz Plasencia ⁽⁵⁷⁾ difiere al reportar en su trabajo un predominio de la forma ulcerada la cual fue diagnosticada en el 53.8% de los casos estudiados. Además refiere que la forma nodular y el noduloulcerativa están dentro de las más observadas.

Tabla 3. Población estudiada según formas clínicas del CBC periocular:

Formas clínicas del CBC periocular	No	%
Nodular	8	26,7
Nóduloulcerativo.	10	33,3
Esclerodermiforme ó morfeico	3	10,0
Superficial	7	23,3
Pigmentado	2	6,6
Total	30	100

La tabla 4 muestra los hallazgos dermatoscópicos al examinar las lesiones.

Se aprecia que los hallazgos principales en el examen clínico dermatoscópico fueron el eritema y las telangiectasias, que se encontraron en todos los casos estudiados (30) seguido por los nidos ovoides los cuales fueron observados en un total de 11 lesiones (36,7%).

En la literatura existen muchos criterios con respecto a los hallazgos dermatoscópicos en los CBC. En su revisión Ofer Reiter ⁽⁵⁸⁾ refiere que los vasos arboriformes, la ulceración y los nidos ovoides grisáceos son los hallazgos más comunes en el CBC nodular, las telangiectasias, erosiones pequeñas y estructuras en forma de ruedas dentadas fueron más frecuentes en la forma superficial mientras que las áreas blancas en porcelana y vasos arboriformes son característicos en las formas morfeica e

infiltrante. Álvarez-Salafranca ⁽⁵⁹⁾ afirma que las características dermatoscópicas comunes de los CBC son las telangiectasias arboriformes con gran valor predictivo, mientras que Puig ⁽⁶⁰⁾ sostiene que es imprescindible observar dermatoscópicamente la ulceración, los nidos ovoides y vasos arboriformes para establecer el diagnostico clásico de CBC. Liopyris ⁽⁶¹⁾ encontró en su estudio que los vasos arboriformes, las telangiectasias finas las estructuras blanco brillantes estuvieron presentes en el mayor por ciento de los casos estudiados.

Tabla 4. Población estudiada según hallazgos dermatoscópicos:

Hallazgos dermatoscópicos	No (N=30)	%
Eritema	30	100
Telangiectasias	30	100
Ulceración (ABBR)	10	33,3
Nidos ovoides	11	36,7
Ruedas Dentadas	7	23,3

La tabla 5 muestra la respuesta clínica y la evolución dermatoscópica de las lesiones a la semana 16 de iniciado el tratamiento. Se puede apreciar que 22 pacientes (73,3%) presentaron una respuesta completa y seis tuvieron una respuesta parcial (20,0%). 22 pacientes tuvieron una evolución dermatoscópica favorable (73,3) mientras que 8 presentaron una evolución desfavorable con persistencia de signos dermatoscópicos sugestivos de lesión activa, lo cual no es indicativo de ineffectividad del tratamiento con HeberFERON ya que en la reducción parcial se observan aún persistencia de signos dermatoscópicos de lesión activa.

Los resultados coinciden con Cabrera Naranjo ⁽⁶²⁾, quien en su publicación describe una respuesta objetiva y evolución dermatoscópica favorable en el 93,7% de sus casos luego de 16 semanas tratamiento con HeberFERON. Rodríguez Fonseca y cols ⁽⁶³⁾ en un estudio realizado en el hospital docente clínico quirúrgico Dr. Miguel Enríquez en la Habana, Cuba, refieren como resultado la resolución clínica y dermatoscópica completa en el 91,83% de los casos tratados con HeberFERON, con una respuesta objetiva en el 95,91% de los casos.

López Pupo y cols ⁽⁶⁴⁾ en su trabajo informan que el 60% de los pacientes obtuvo resolución completa de las lesiones, mientras que en el 21,1% se logró una reducción del 30% o más de la lesión, con una respuesta objetiva en el 81,1% de los casos.

Sánchez Linares y cols ⁽⁶⁵⁾ en un estudio en la provincia de Sancti Spíritus, Cuba, obtuvieron una respuesta clínica y dermatoscópica completa en el 62,5% de los casos tratados y una respuesta objetiva en el 93,7% a las 16 semanas de comenzado el tratamiento con HeberFERON.

Negrín Cáceres y cols ⁽⁶⁶⁾ en su publicación, alcanzaron la resolución completa y de los signos dermatoscópicos de CBC en el 85.7% de los casos tratados con persistencia de lesión en el 14.3% de los casos.

Tabla 5. Población estudiada según la respuesta clínica y evolución dermatoscópica de las lesiones:

Respuesta Clínica	16 semanas	
	No	%
Completa	22	73,3
Parcial	6	20,0
Enfermedad estable	2	6,7
Objetiva (Completa + Parcial)	28	93,3
Evolución Dermatoscópica	No	%
Favorable	22	73,3
Desfavorable	8	26,7
Total	30	100

La tabla 6 muestra el tipo de eventos adversos y grado de intensidad en los pacientes durante el periodo de tratamiento. Se pudo observar que el 100% de los casos presentó edema, eritema y dolor en el sitio de infiltración, fiebre y astenia, siendo el dolor y la fiebre efectos adversos de intensidad grado 2 en la mayoría de los casos, ya que requirieron tratamiento médico en el hogar. La presencia de fiebre, dolor y edema en el 100% de los casos, pudo estar relacionada con el estímulo que provoca el medicamento en el sistema inmune, precisamente en las células T citotóxicas, que se encargan de

atacar y destruir las células tumorales con la consiguiente liberación de mediadores químicos. ⁽³⁶⁾

Cabrera Naranjo ⁽⁶²⁾ advierte como principal efecto adverso el dolor en el sitio de infiltración, además tuvo un predominio de la fiebre, edema y eritema perilesional y astenia en la mayoría de sus casos. Todos se presentaron de intensidad leve a moderada con buena respuesta al tratamiento sintomático en el hogar. López Pupo y cols ⁽⁶²⁾ en su trabajo notifican que la mayoría de los pacientes presentó fiebre, astenia y artralgias, todos de leve intensidad y corta duración. De igual manera Sánchez Linares y cols ⁽⁶⁵⁾ indican la presencia de dolor y ardor en el sitio de infiltración, fiebre, cefalea, edema y eritema perilesional como principales efectos adversos.

Drake-Sosa ⁽⁶⁷⁾ en su estudio refiere que el 100% de los pacientes presentaron reacciones secundarias a la administración del HeberFERON, caracterizadas por manifestaciones de fiebre, malestar general y astenia que fueron desapareciendo gradualmente con la administración del medicamento. Igual resultado informó García Vega y cols ⁽⁶⁸⁾ que plantean como efectos adversos más frecuentes la fiebre, anorexia, eritema y edema perilesional, astenia y artralgia, todos ellos bien tolerados por los pacientes. Ferra Torres y su equipo ⁽⁵⁴⁾ señalan que las principales reacciones adversas encontradas fueron los escalofríos seguido de la fiebre.

Díaz Hernández ⁽⁶⁹⁾ en su trabajo puntualiza que solo se observaron eventos adversos de moderada intensidad que respondieron al tratamiento sintomático impuesto, sin especificar el tipo de evento adverso.

Castellano Maturell ⁽⁷⁰⁾ en su informe refiere que su caso tratado con HeberFERON no presentó efectos adversos por lo que no fue necesario administrar ningún tipo de tratamiento.

Según los resultados que se presentan en relación a la respuesta completa y parcial al tratamiento (93,3%), la evolución dermatoscópica, el tipo de evento adverso y la intensidad del mismo se plantea que el tratamiento con HeberFERON para el CBC fue efectivo y seguro en la mayoría de los pacientes estudiados. Similares resultados informaron otros autores. ^(54, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73)

Tabla 6. Población estudiada según el tipo e intensidad de eventos adversos al tratamiento aplicado:

Eventos adversos	No (N=30)	%
Dolor en el sitio de infiltración.	30	100

Edema/eritema en el sitio de infiltración.	30	100
Fiebre	30	100
Astenia	30	100
Dolores articulares	24	80
Dolores musculares	9	30
Anorexia	7	23,3
Somnolencia	1	3,3
Intensidad de eventos adversos	No	
	(N=30)	%
Grado 1	1	3,3
Grado 2	29	96,7

CONCLUSIONES

- Predominaron los adultos mayores y el sexo masculino, así como el fototipo de piel II.
- La forma clínica más frecuente fue la noduloulcerativa y dentro de los hallazgos dermatoscópicos mayormente observados se encontraron las telangiectasias y el eritema.
- La mayoría de los pacientes presentaron respuesta clínica objetiva con evolución dermatoscópica favorable luego de transcurridas 16 semanas de aplicada la primera dosis.
- Todos los pacientes manifestaron como efectos adversos fiebre, edema y eritema en el sitio de infiltración, dolor y astenia; de grado 2 en su mayoría.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Telich Tarriba JE, Monter Plata A, Víctor Baldín A, Apellaniz Campo A. Diagnóstico y tratamiento de los tumores malignos de piel. ACTA MÉDICA GRUPO ÁNGELES[Internet]. 2017[citado 12 Feb 2018];15(2):[aprox. 9 p.]. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S1870-72032017000200154&script=sci_arttext
2. Álvarez Castillo A, Rodríguez Alfaro JM, Salas Boza A. Revisión sistemática del carcinoma basocelular. Rev Médica Sinergia[Internet].2020[citado 12 Feb 2022];5(4): e483. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/483/843>
3. Amaya-Nieto LM, Sierra-Patiño LF, Pérez-Esteva HH. Actualización en carcinoma basocelular periocular: abordaje semiológico y diagnóstico diferencial. Ciencia Tecnol Salud Visual Ocular [Internet]. 2019 [citado 17 Ene 2020];17(1):45-56. Disponible en: <https://ciencia.lasalle.edu.co/cgi/viewcontent.cgi?article=1391&context=svo>
4. Organización Mundial de la Salud. De Australia a Brasil, los amantes de broncearse al sol deben tener cuidado. Bol OMS [Internet]. 2009 [citado 22 May 2020];47:[aprox. 4 p.]. Disponible en: <https://www.who.int/bulletin/volumes/87/8/09-030809/es/>
5. Remón-Reyes E, Barbán-Pernia J, Pérez-Fonseca M, Frías-Banqueris R, Hernández-Mariño LA. Tratamiento quirúrgico en paciente con carcinoma basocelular del párpado inferior. Presentación de un caso. Rev Med Multimed [Internet]. 2018 [citado 4 Feb 2019];22(2):457-465. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/multimed/mul-2018/mul182m.pdf>
6. Nova J, Patiño A, González A. Caracterización de la población con carcinoma basocelular en el Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta. CES Medicina[Internet].2014[citado 12 Feb 2022]28(2):177-184. Disponible en:http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-87052014000200003
7. Musah A, Gibson JE, Leonardi-Bee J, Cave MR, Ander EL, Bath-Hextall F. Regional variations of basal cell carcinoma incidence in the UK using The Health Improvement Network database (2004–10). British Journal of Dermatology[Internet].2013[citado 12 Feb 2022];169(5):1093-1099. Disponible en:https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/bjd.12446?casa_token=9jSnwmqK5HYAAAAA:fDKirm-506OXTowwPAmSyirz40sQiTwwUW4uQY0zpPxvRzfGkHWxgU3mYCMj_s4fafLOhtDuB5p6XxHYHQ

8. American Society of Clinical Oncology. Cáncer de piel (no melanomatoso): Estadísticas[Internet]. 2022[citado 12 Feb 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-cancer/cancer-de-piel-no-melanomatoso/estadisticas>
9. México. Estadísticas nacionales sobre el cáncer de piel[Internet]. 2020[citado 12 feb 2022]. Disponible en: <https://cancerenlapiel.com.mx/estadisticas-nacionales-sobre-el-cancer-de-piel/>
10. . Liga Colombiana contra el cáncer. Datos | Cáncer de Piel [Internet]. 2020[citado 12 Feb 2022]:[aprox. 5 pantallas]. Disponible en: <https://www.ligacancercolombia.org/educacion/datos-cancer-de-piel/>
11. López Pupo N, Manganelly Fonseca Y, Tablada Robinet ME, Jacas Portuondo AL, Girón Maturell Y. Utilidad del HeberFERON® en pacientes con carcinoma basocelular. Medisan[Internet]. 2021[citado 12 Feb 2022];25(6):1297-1308. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192021000601297#B4
12. Ylsa MB, Ortiz LQ. Incidencia del carcinoma basocelular y perfil clínicoepidemiológico de los enfermos del área de salud Sur del municipio Ciego de Ávila. MediCiego[Internet]. 2021[citado 12 Feb 2022];27(1):1939. Disponible en: <http://www.revmediciego.sld.cu/index.php/mediciego/article/view/1939/3735>
13. Hospital General Provincial Dr. Antonio Luaces Iraola. Base de datos de cáncer. Ciego de Ávila.2019.
14. Darias Domínguez C, Garrido Celis J. Carcinoma basocelular. Un reto actual para el dermatólogo. Rev Méd Electrón[Internet]. 2018 Ene-Feb [citado 12 Feb 2022];40(1):[aprox. 8 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242018000100017
15. Fernández Martell RM, Legrá Lezcano A, Sánchez Fernández CM, Dopico Toledo AP, González Carrillo L, González Romo R. Comportamiento del cáncer de piel en el Policlínico Universitario Héroes del Moncada, en Cárdenas. Rev Méd Elec[Internet]. 2016[citado 12 Feb 2022];38(3):324-333. Disponible en: <http://www.mediagraphic.com/pdfs/revmedele/me-2016/me163b.pdf>
16. Fotoeducación: información básica. Rev Cubana Med Gen Integral [Internet]. 2014[citado 12 Feb 2018];30(4):483. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/mgi/v30n4/mgi09414.pdf>
17. Rojas Rondón I, Agramontes Centelles IC, Rios Torres M. Afecciones Palpebrales. La Habana: Ciencias Médicas;2018.

18. Tumores malignos no melanocíticos de los párpados. Capítulo 9 En: Rojas Rondon I, Agramonte Centelles IC, Rio Torres M. Afecciones Palpebrales[CD]. 2018. p. 116-132.
19. González F, García A. Carcinoma basocelular periocular. Arch Soc Esp Oftalmol [Internet]. 2005 Mayo [citado 18 Oct 2018];80(5): 275-282. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-66912005000500004
20. Marecos RM, Guzmán Fawcett A, Mendoza G, Celías L. Cirugía micrográfica de Mohs: un enfoque completo. Rev DCMQ[Internet].2016[citado 30 oct 2018]; 14(1):42-47. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Karla_Chavez_Caraza/publication/301555974_onocimientos_y_habitos_sobre_fotoproteccion_en_un_grupo_de_estudiantes_de_medicina_y_medicos_del_area_metropolitana_de_Monterrey/links/5719a60d08aed8a339e7045a/onocimientos-y-habitos-sobre-fotoproteccion-en-un-grupo-de-estudiantes-de-medicina-y-medicos-del-area-metropolitana-de-Monterrey.pdf#page=44
21. Andrews. Dermatología Clínica. Nevus, neoplasias y quistes epidérmicos. Vol. II. Madrid, España: Mc Graw Hill Interamericana; 2014. p. 820-29.
22. Fitzpatrick's, Wolff K, Richard A. Atlas en Color y Sinopsis de Dermatología Clínica. 7ta ed. Madrid, España: Mc Graw Hill Interamericana; 2013. p. 240-46.
23. Fernández Martori M, Cabrera Corrales M, García Gómez R. Precisión del diagnóstico dermatoscópico para el carcinoma basocelular en el Servicio de Dermatología. Policlínico Colón-Este. 2012. Gaceta Méd Espirituana[Internet].2014[citado 12 Feb 2022];16(3):01-12. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1608-89212014000300008
24. Dres NR, Telfer GB, Morton CA. Guía para el manejo del carcinoma basocelular. British J Dermatol[Internet].2008[citado 12 Feb 2022];159:35-48. Disponible en: <https://www.intramed.net/contenido.asp?contenidoID=55614>
25. ¿Cuál es la exactitud de la citología exfoliativa (citología por "raspado de la piel") para el diagnóstico del carcinoma basocelular y otros tipos de cáncer de piel en adultos?[Internet]. Cochrane Database of Systematic Reviews; 2018[citado 12 Feb 2022];(Issue 12). Disponible en: https://www.cochrane.org/es/CD013187/SKIN_cual-es-la-exactitud-de-la-citologia-exfoliativa-citologia-por-raspado-de-la-piel-para-el
26. Barly LR, De la Paz Peña S, Lozada MB, González JVS. Comportamiento del cáncer de piel no melanoma en Puerto Padre. Rev Elec Zoilo E. Marinello Vidaurreta [Internet]. 2014[citado 12 En 2022];39(6):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.ltu.sld.cu/revista/index.php/revista/article/view/38/20>

27. Cancer.Net. American Society of Clinical Oncology. Efectos secundarios de la radioterapia[Internet]. 2020[citado 12 feb 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atenci%C3%B3n-del-c%C3%A1ncer/c%C3%B3mo-se-trata-el-c%C3%A1ncer/radioterapia/efectos-secundarios-de-la-radioterapia>
28. Castro J, Cabrera H, Grassi C. Tratamiento de carcinoma basocelular con terapia fotodinámica sistémica. Rev Colomb Cancerol[Internet]. 2012[citado 12 Feb 2022];16(3):154-161. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-cancerologia-361-pdf-S0123901512700124>
29. Marquet Ryan AC. Eficacia de la terapia fotodinámica en el tratamiento del carcinoma basocelular y factores clínicos pronósticos asociados. Estudios prospectivos de 71 pacientes[Internet]. España: Universidad de Alcalá; 2017[citado 12 Feb 2022]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=252451>
30. Moreno Arias GA, Eng Luna A, Alvarado Delgadillo A, Camps-Fresneda A. Terapia fotodinámica. Med Cutan Iber Lat Am[Internet]. 2007[citado 12 Feb 2022];35(6):255-268. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cutanea/mc-2007/mc076b.pdf>
31. Moredo Romo E, Moreira Preciado M, Pérez López A. Uso de los interferones en Dermatología: experiencia con el alfa-interferón en la micosis fungoide. Rev Cubana Farmacia[Internet]. 2004[citado 12 Feb 2022];38(2):1-1. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75152004000200007&script=sci_arttext&lng=en
32. Vega Gonzalez LG. Carcinoma basocelular. Tratamiento con interferon alfa 2b intralesional. Dermatol Cosmética MédQuirúrg[Internet]. 2016[citado 12 Feb 2022];14(2):102-107. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=66742>
33. González Sánchez N, Armada Esmores Z, Llópiz Casanova L. Propiedades de los interferones y su acción antitumoral. Medicentro[Internet]. 2017[citado 12 Feb 2022];21(3):192-198. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medicentro/cmc-2017/cmc173b.pdf>
34. Díaz García AM, Felipe Gómez AM. Las investigaciones en el área de la bionanotecnología en Cuba. Rev UNAM[Internet]. 2017[citado 12 Feb 2022];10(19):37-71. Disponible en: <http://www.revistas.unam.mx/index.php/nano/article/view/62392/55409>
35. Jiménez Barbán Y, Vega Pupo C, Vila Pinillo D, Fernández Ychaso G, Arias Núñez V, Bello Rivero I. Uso de HeberPAG en carcinoma basocelular periocular. Rev Cubana Oftalmol[Internet]. 2014[citado 12 Feb 2022];27(3):482-489. Disponible en:

- http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-21762014000300014&script=sci_arttext&lng=en
36. CECMED. Ministerio de Salud Pública de Cuba. Resumen de las características del producto EberFeron[Internet].2017[citado 12 Feb 2022]:[aprox. 12 pantallas]. Disponible en:http://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/rcp/biologicos/rcp_heberferon_0.pdf
37. Centro de ingeniería genética y biotecnológica. HeberFERON[Internet].2018[citado 12 feb 2019]. Disponible en: <https://www.cigb.edu.cu/product/heberferon/>
38. HeberFERON: un aporte cubano a la batalla contra el cáncer (+Video)[Internet]. CubaDebate; Feb 2021[citado 12 Feb 2022]. Disponible en: <http://www.cubadebate.cu/noticias/2021/02/04/heberferon-un-aporte-cubano-a-la-batalla-contra-el-cancer-video/>
39. Bello Rivero I. HeberFERON: del laboratorio al cuadro básico de medicamentos. En: VII Taller Nacional de Cirugía Plástica Ocular y I Encuentro Para la Extensión del HeberFERON: 28 y 29 de junio de 2017. Cuba: La Habana; 2017.
40. Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos. Combinación de Interferones en los Carcinoma basocelulares (Estudio InCarbacel-IV) [Internet]. 2013 [citado 20 Ene 2022]. Disponible en: <http://registroclinico.sld.cu/ensayos/RPCEC00000164-Sp>.
41. Ramírez Cavieres C, Toledo Guerra M, Paredes Lemp M. Manual de técnicas de enfermería en administración de fármacos[Internet]. Chile: Centro de Formación técnica Santo Tomás;2014[citado 14 Ene 2022] Disponible en: https://www.google.com.cu/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiunaaSoLffAhWir1kKHb7tBEEQFjAAegQICRAC&url=http%3A%2F%2F repositorio.santotomas.cl%3A1801%2Fwebclient%2FDeliveryManager%3Fcostum_att_2%3Ddownload%26pid%3D1764&usq=AOvVaw0jKnog6w--2L51MUVU2tp
42. Rojas Rondón I, Vigoa Aranguren L, García Vega Y, Bello Rivero I, Duncan Roberts Y. Respuesta clínica del tratamiento con HerberFERON (en pacientes con carcinoma basal palpebral. Rev Cubana Oftalmol[Internet]. 2021[citado 20 Ene 2022]; 34(1):[aprox. 8 p.]. Disponible en:http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21762021000100013
43. Altamura D, Menzies S, Argenziano G, Zalaudek I, Soyer P, Sera F, et al. Dermatoscopy of basal cell carcinoma: Morphologic variability of global and local features and accuracy of diagnosis. J Am Acad Dermatol [Internet]. 2016[citado 12 Feb 2022];62(1):67-75. Disponible en: [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(09\)00664-1/pdf](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(09)00664-1/pdf)

44. García Vega Y. HeberFERON®. Presentación, usos y forma de aplicación. Manejo de Eventos Adversos. En: VII Taller Nacional de Cirugía Plástica Ocular y I Encuentro Para la Extensión del HeberFERON: 28 y 29 de junio de 2017. Cuba: La Habana; 2017.
45. [Asamblea Médica Mundial Helsinki: Finlandia, Asamblea Médica Mundial Tokio: Japón, Asamblea General Edimburgo: Escocia. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial\[Internet\]. 2000\[citada 12 Feb 2022\];\[aprox. 5 pantallas\]. Disponible en: \[https://icmer.org/wp-content/uploads/2019/Etica/declarac_Helsinki_investigacs_medicas_serres_hum.pdf\]\(https://icmer.org/wp-content/uploads/2019/Etica/declarac_Helsinki_investigacs_medicas_serres_hum.pdf\)](#)
46. Bordelois-Abdo JA, Lagos-Ordoñez KJ, López-Mateus M. Cáncer de piel no melanoma en adultos mayores de hogares de ancianos, Guantánamo 2017-2019. Rev Inf Cient [Internet]. 2020 [citado 30 Jul 2022];99(3). Disponible en: <http://www.revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/2926>
47. Kasumagic-Halilovic E, Hasic M, Ovcina-Kurtovic N. A clinical study of basal cell carcinoma. Med Arch [Internet]. 2019 [citado el 5 abril de 2022];73(6):394–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5455/medarh.2019.73.394-398>
48. Kiely JR, Patel AJK. A retrospective study of 694 Basal Cell Carcinoma excisions to quantify deep margin documentation and clearance compared to histological type and surgical margin. J Plast Reconstr Aesthet Surg [Internet]. 2019 [cited 2022 Apr 5];72(11):1805–12. Available from: [https://www.jprasurg.com/article/S1748-6815\(19\)30277-3/fulltext](https://www.jprasurg.com/article/S1748-6815(19)30277-3/fulltext)
49. Costea CF, Turliuc MD, Sava A, Dimitriu G, Dumitrescu GF, Dancă C, et al. Periocular basal cell carcinoma: demographic, clinical, histological and immunohistochemical evaluation of a series of 39 cases. Rom J Morphol Embryol. 2019[citado 5 Dic 2021];60(1):77-86. Disponible en:<http://www.rjme.ro/RJME/resources/files/600119077086.pdf>
50. Fernández González O, Vigoa Aranguren L, Rojas Rondón I, Hernández Perugorri A, Abreu Perdomo FA. Características clínicas y patológicas del carcinoma basocelular palpebral. Rev Cubana Oftalmol[Internet]. 2021[citado 5 Dic 2021];34(1):[aprox. 9 p.]. Disponible en:http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-21762021000100006&script=sci_arttext&tlng=pt
51. Faura Berruga C, Urrego Rivera FL, Diagnóstico diferencial del carcinoma basocelular pigmentado. Rev clínica Medic Familia [Internet]. 2015[citado 12 Feb 2022];8(2):166-170. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=169641406014>
52. Bauer A, Haufe E, Heinrich L, Seidler A, Schulze HJ, Elsner P, et al. Basal cell carcinoma risk and solar UV exposure in occupationally relevant anatomic sites: do

- histological subtype, tumor localization and Fitzpatrick phototype play a role? A population-based case-control study. J Occup Med Toxicol [Internet]. 2020 [citado 12 Feb 2022];15(1):28. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12995-020-00279-8>
53. Flórez Morales I, Bertel Rodríguez D, Correa Londoño LA, Velásquez López MM. Reporte de la experiencia de la Sección de Dermatología de la Universidad de Antioquia en la quinta jornada de detección de cáncer de piel, Asocolderma. 2016. Iatreia [Internet]. 2018[citado 12 Feb 2022];31(4):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/iat/v31n4/0121-0793-iat-31-04-00362.pdf>
 54. Ferrá Torres TM, Sánchez Rodríguez ES, Ballester Caballero Y, Sallary Gutiérrez K. Caracterización de pacientes con carcinoma basocelular tratados con HeberFERON. Arch méd Camagüey [Internet]. 2020 [citado 21 Feb 2022]; 24 (2): e7136. Disponible en: <http://revistaamc.sld.cu/index.php/amc/article/view/7136>
 55. Avial AD, Alabau JI, Sanz MR. (2022). Carcinoma basocelular. Atalaya Médica Turolense [Internet]. 2022[citado 12 Feb 2022]; (23): 48-49. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/8372748.pdf>
 56. Morales Duarte KE, Leal RA. Diagnóstico del carcinoma basocelular pigmentado [Internet]. Alerta - Rev Científica Instit Nac Salud [Internet]. 2020 [citado 12 Feb 2022];3(1):18-22. Disponible en: <https://alerta.salud.gob.sv/diagnostico-del-carcinoma-basocelular-pigmentado/>
 57. Díaz Plasencia J, Pereda-Baltodano O. Cuadro clínico, recurrencia y sobrevida en carcinoma basocelular Folia Dermatológica Peruana [Internet]. 1999[citado 12 Feb 2022];10(2-3):[aprox. 9 p.]. Disponible en: https://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/folia/vol10_n2-3/carcinomab.htm
 58. Reiter O, Mimouni I, Dusza S, Halpern AC, Leshem YA, Marghoob AA. Dermoscopic features of basal cell carcinoma and its subtypes: A systematic review. J Am Acad Dermatol [Internet]. 2021[citado 12 Feb 2022];85(3):653-664. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31706938/>
 59. Álvarez-Salafranca M, Ara M, Zaballos P. Dermatoscopia del carcinoma basocelular: revisión actualizada. Actas Dermo-Sifiliográficas [Internet]. 2021[citado 12 Feb 2022];112(4):330-338. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001731020305147>
 60. Puig S, Cecilia N, Malvehy J. Dermoscopic criteria and basal cell carcinoma. G Ital Dermatol Venereol [Internet]. 2012[citado 12 Feb 2022];147(2):135-40. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22481576/>
 61. Liopyris K, Navarrete-Dechent C, Yélamos O, Marchetti MA, Rabinovitz H, Marghoob AA. Clinical, dermoscopic and reflectance confocal microscopy characterization of

- facial basal cell carcinomas presenting as small white lesions on sun-damaged skin. Br J Dermatol[Internet]. 2019[citado 12 Feb 2022];180(1):229-230. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6771429/>
62. Cabrera Naranjo DL, Sánchez Linares V, Román Simón M, Rondón Madrigal E, Bello Rivero I. Carcinoma basocelular tratado con HeberFERON, seguimiento clínico, histológico y ecográfico. Reporte de caso. Gac Méd Espirit [Internet]. 2020 Dic [citado 12 Feb 2022]; 22(3): 119-128. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1608-89212020000300119&lng=es
 63. Rodríguez-Fonseca R, de-la-Rosa-Santana J, López-Wilson A, Santiesteban-Puerta S, Cabrera-Pérez C. Tratamiento con HeberFERON® en pacientes con carcinoma basocelular del Hospital Docente Clínico Quirúrgico “Dr. Miguel Enríquez”, [Internet]. La Habana: Gaceta Médica Estudiantil; 2020 [citado 12 Feb 2022];1 (2) :[aprox. 10 pantallas]. Disponible en: <http://www.revgacetaestudiantil.sld.cu/index.php/gme/article/view/30>
 64. López Pupo N, Manganelly Fonseca Y, Tablada Robinet ME, Jacas Portuondo AL, Girón Maturell Y. Utilidad del HeberFERON® en pacientes con carcinoma basocelular. Medisan[Internet]. 2021[citado 12 Feb 2022];25(6):1297-1308. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1029-30192021000601297&script=sci_arttext&lng=en
 65. Sánchez Linares V, Cifuentes Suarez JP, Martínez Cuervo JJ, Román Simón M, Pérez García C, Bello Rivero I. Carcinoma basocelular del rostro tratado con HeberFERON. Gac Méd Espirit[Internet]. 2019 [citado 23 En 2022]; 21 (2): 87-97. Disponible en: <http://revgmepirituana.sld.cu/index.php/gme/article/view/%201992/html>
 66. Negrín Cáceres Y, Cabrera Romero AC, Cárdenas Monzón L, Ferrer Pérez A, Batista-Hernández NE. Tratamiento del carcinoma basocelular periocular con una combinación sinérgica de interferones alpha-2b y gamma. Rev Mex Oftalmol [Internet]. 2018 [citado 15 Ene 2022];92(3):136-43. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/ec92/47dc68263e7dd07bce68b887b87022448f1e.pdf>
 67. Drake-Sosa DV, Rojas-Barlys L. HeberFERON en pacientes con carcinoma basocelular tratados en el municipio Puerto Padre, Las Tunas. Rev Elect Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta[Internet]. 2018[citado 12 Feb 2022]; 43(6):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://revzoilomarinellosld.cu/index.php/zmv/article/view/1573>
 68. García Vega Y, Anasagasti Angulo L, Valenzuela Silva C, Navarro Mestre M, Maribeth Ordoñez S, Acosta Medina D, et al. Retrospective study of periocular non

- melanoma skin cancer treated with the combination of INF alpha2b and Gamma (HeberPAG). J Clinic Exp Ophthalmol[Internet]. 2015[citado 12 Feb 2022];6(478):2. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Yanelda-Garcia/publication/284208975_Retrospective_Study_of_Periocular_Non_Melanoma_Skin_Cancer_Treated_with_the_Combination_of_IFN_alpha2b_and_Gamma_HeberPAG/links/5a58c4130f7e9b5fb383f098/Retrospective-Study-of-Periocular-Non-Melanoma-Skin-Cancer-Treated-with-the-Combination-of-IFN-alpha2b-and-Gamma-HeberPAG.pdf
69. Díaz Hernández MJ. Uso del HeberFERON® en un paciente VIH/sida con carcinoma basocelular. Mediciego[Internet]. 2020[citado 12 Feb 2022];26(2):e848. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/mediciego/mdc-2020/mdc2021.pdf>
 70. Castellano Maturell G. HeberFERON® en el tratamiento del carcinoma basocelular. Informe de caso. 16 de Abril[Internet]. 2019[citado 12 Feb 2022]; 58 (271): 25-28. Disponible en:<https://www.medigraphic.com/pdfs/abril/abr-2019/abr19271q.pdf>
 71. Marrero-González G, Ricardo-Mora E, Ramírez-Hidalgo Y, Peña-Pérez OR, De Jesús Álvarez-Yabor V. Efectividad del HeberFERON en el tratamiento del carcinoma basocelular. Rev electrón "Dr, Zoilo E, Mar Vidaurreta" [Internet]. 2021 [citado 12 Jun 2022];46(1):2564. Disponible en: <http://revzoilomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/2564>
 72. Sotolongo-Díaz D, de Oca-Álvarez MM, Arévalo-Pérez L. Serie de tres casos con carcinoma basocelular en el dorso de la nariz tratados con HeberFERON®. Mediciego[Internet]. 2020[citado 12 Feb 2022];26(1):1-11. Disponible en: <http://www.revmediciego.sld.cu/index.php/mediciego/article/view/1626>
 73. Martinez-Suares, Claudia & Roben-Aguilar, Yutdelis & Reyes-Acosta, Osvaldo & Garcia, Yanelda & Vega Abascal, Jorge & Sanchez-Linares, Vladimir & Díaz, Dunia & Pina-Rodriguez, Yisel & Fernandez-Martori, Meilyn & Betancourt-Perez, Amelia & Jimenez-Lamas, Merida & Ballester-Caballero, Yoddali & Perez-Morgado, Rogelio & Curbelo-Alonso, Marlen & Molina-Abad, Anadieska & Martinez-Borrego, Rolando & Maturell-Peraza, Janny & Pulido-Garcia, Lucelia & Lopez-Pupo, Natacha & Rivero, Iraldo. (2021). Basal cell carcinoma treated with HeberFERON. A real world retrospective study. 10.1101/2021.09.24.21263710. https://www.researchgate.net/publication/354911991_Basal_cell_carcinoma_treated_with_HeberFERON_A_real_world_retrospective_study

Anexos:

Anexo 1: Consentimiento Informado.

Al amparo de lo establecido en el artículo 63, inciso 14 del Reglamento Organizativo del Hospital Provincial general docente "Dr. Antonio Luaces Iraola", que establece la obligación del médico de asistencia o en función directa de la atención médica, de informar al paciente y sus familiares, de los riesgos inherentes a los procedimientos a realizar y obtener su consentimiento por escrito: consignado a este efecto lo siguiente:

- 1) **Síntesis de la investigación, cirugía o proceder invasivo:** Estimado paciente, usted ha sido diagnosticado con carcinoma basocelular, un tumor de piel. Por este motivo asiste a consulta.
Su médico le está invitando a participar en un estudio de evaluación y seguimiento a pacientes con su mismo padecimiento, que utilicen el HeberFERON, un medicamento producido en Cuba que contiene interferones alfa y gamma.
- 2) **Objetivo:** Eliminar la lesión o reducirla sin efectos adversos graves.
- 3) **Métodos que se empelarán:** Se aplican medidas para evitar las infecciones y tratar los efectos adversos que puedan aparecer. El medicamento será inyectado alrededor del tumor, tres veces a la semana durante tres semanas. Usted será evaluado en consultas programadas y el efecto final del tratamiento será informado 16 semanas luego de iniciado el tratamiento.
- 4) **Posibles riesgos para el paciente:** Fiebre, escalofríos, dolores en los huesos, dolores en los músculos, cansancio, inapetencia, picor, edema y enrojecimiento en el sitio donde se inyectará el medicamento, entre otros. Estos efectos son reversibles y generalmente no requieren tratamiento o responden bien al tratamiento sintomático.
- 5) **Beneficios para el paciente:** Seguimiento más riguroso de su evolución, recibir un tratamiento novedoso y nuevo para su enfermedad, eliminar el tumor o disminuir su tamaño con un mínimo de secuelas estéticas, mejorar su calidad de vida.

Aclaraciones:

- El paciente puede retirarse de la investigación o no aceptar la cirugía o el proceder cuando considere pertinente, sin consecuencias para su atención médica posterior.
- La institución y el médico tendrán previstas las medidas necesarias por si ocurriera alguna situación adversa para la salud del paciente durante su participación.
- Los datos del paciente solo serán manejados por el personal médico.

- 6) El paciente o su familiar refiere estar: **Conforme:** _____ **Inconforme:** _____

Se podrá contactar con: _____ Parentesco: _____

Dirección: _____

Tel. _____

Nombre y apellidos del paciente: _____ Firma: _____

Nombre y apellidos del médico: _____ Firma y cuño: _____

Anexo II.

Planilla de recogida de datos

Fecha:

Datos Generales:	
Nombre: _____	
Edad: _____ Sexo: _____ Teléfono: _____	
Dirección Particular: _____	
Municipio: _____ Provincia: _____	

Fototipo de piel: ____ I ____ II ____ III ____ IV ____ V ____ VI Formas Clínicas: ____ Nodular ____ Nóduloulcerativo ____ Esclerodermiforme ____ Superficial ____ Pigmentado ____ Otros Hallazgos dermatoscópicos: ____ Telangiectasias ____ Glóbulos múltiples ____ Nido grande ovoide ____ Rueda dentada ____ Ulceración ____ Vasos arborizantes ____ Hojas de maple ____ Vasos truncados ____ Estructuras blancobrilantes (crisálidas)	Respuesta clínica: ____ Completa ____ Parcial ____ Estable ____ Enfermedad Progresiva Evolución dermatoscópica: ____ Favorable ____ Desfavorable Evento adverso: ____ Fiebre ____ Escalofrío ____ Astenia ____ Anorexia ____ Dolor en el sitio de infiltración ____ Edema/Eritema en el sitio de infiltración ____ Dolores articulares ____ Otros. Intensidad de eventos adversos al tratamiento aplicado ____ Grado 1 ____ Grado 2 ____ Grado 3 ____ Grado 4 ____ Grado 5
--	--