

Resultados del uso de HeberFERON® en pacientes con carcinoma basocelular de alto riesgo en Matanzas

Results of the use of HeberFERON™ in patients with high-risk basal cell carcinoma in Matanzas

Dayana Bermúdez-Sañudo^{1*}  <https://orcid.org/0000-0002-7474-9642>

Yanet Monzón-Díaz²  <https://orcid.org/0000-0003-3639-1675>

Yisel Piña-Rodríguez²  <https://orcid.org/0000-0002-8200-1861>

Cristy Darias-Domínguez²  <https://orcid.org/0000-0001-5529-4999>

¹ Hospital Ginecobstétrico Docente Provincial José Ramón López Tabrane. Matanzas, Cuba.

² Hospital Universitario Clínico Quirúrgico Comandante Faustino Pérez Hernández. Matanzas, Cuba.

* Autor para la correspondencia: dayanabs88@yahoo.es

RESUMEN

Introducción: El cáncer de piel es la más frecuente de todas las neoplasias. Su incidencia mundial ha aumentado en proporción epidémica, y existe un predominio en países tropicales debido a la constante exposición solar. El carcinoma basocelular es el que más afecta a la población y predomina en hombres de más de 60 años. Existen



criterios para clasificar esta entidad en alto riesgo, basándose, sobre todo, en la localización y extensión de la lesión. Una opción novedosa y terapéutica de elección es el uso del HeberFERON®.

Objetivo: Describir la respuesta clínica al tratamiento con HeberFERON® en pacientes con carcinoma basocelular de alto riesgo en Matanzas, en el período de febrero de 2019 a julio de 2021.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio descriptivo prospectivo en pacientes atendidos en la Consulta Provincial de Tumores Periféricos, de Matanzas, que presentaron carcinoma basocelular de alto riesgo en el período mencionado.

Resultado: La población estuvo constituida por 55 pacientes, predominando los hombres y el grupo etario de 60 a 69 años. Las variantes ulceradas localizadas en la nariz constituyeron las formas clínicas agresivas de mayor incidencia.

Conclusiones: Imperaron las respuestas completas en tumores mayores de 2 cm, evitando cirugías mutilantes, con lo que se evidencia la seguridad y eficacia del HeberFERON®.

Palabras clave: carcinoma basocelular; alto riesgo; HeberFERON®.

ABSTRACT

Introduction: Skin cancer is the most frequent of all neoplasms. Its worldwide incidence has increased in epidemic proportions, and there is predominance in tropical countries due to constant sun exposition. Basal cell carcinoma is the one that most affects the population and predominates in men over 60 years of age. There are criteria to classify this entity as high risk, based, above all, in the location and extent of the lesion. A novel and therapeutic option of election is the use of HeberFERON™.

Objective: To describe the clinical response to treatment with HeberFERON™ in patients with high-risk basal cell carcinoma in Matanzas, from February 2019 to July 2021.

Materials and methods: Prospective, descriptive study was carried out in patients treated at the Provincial Clinic of Peripheral Tumors, of Matanzas, who presented high-risk basal cell carcinoma in the aforementioned period.

Results: The population consisted of 55 patients, predominating men and the age group from 60 to 69 years. The ulcerative forms located in the nose constituted the aggressive clinical forms of highest incidence.

Conclusions: Complete responses prevailed in tumors larger than 2 cm, avoiding mutilating surgeries, thus demonstrating the safety and efficacy of HeberFERON™.



Key words: basal cell carcinoma; high risk; HeberFERON™.

Recibido: 18/01/2023.

Aceptado: 21/08/2023.

INTRODUCCIÓN

Desde el inicio de la humanidad se ha venerado al Sol por las funciones que desempeña para conservar la vida en la Tierra. Además de sus bondades, se conocen diferentes efectos nocivos que provocan los rayos ultravioletas en la salud, que constituyen un espectro muy amplio de entidades que pueden ser desde casi imperceptibles, como una telangiectasia, hasta los diferentes tipos de cáncer de piel. Esta neoplasia es la más común en los seres humanos, abarcando casi un tercio del total de las mismas. Para su estudio se divide en dos grandes grupos: melanoma maligno y cáncer cutáneo no melanoma. Este último incluye, entre otros, los carcinomas espinocelulares y basocelulares, siendo estos cinco veces más frecuentes; su incidencia tiende al aumento en los últimos años.⁽¹⁾

El carcinoma basocelular (CBC), también conocido como epiteloma basocelular, basalioma, es un tumor epitelial maligno de localización cutánea, que surge de células pluripotentes de la zona basal de la epidermis y de la vaina radicular externa del pelo a nivel del istmo inferior y de la protuberancia. Su nombre se debe a que está formado por células muy semejantes a las de la capa basal de la epidermis y de los anexos cutáneos.^(2,3)

Su etiopatogenia está condicionada por factores intrínsecos: genético (presencia del gen Patched 1 y entidades heredofamiliares como Gorling-Goltz, síndrome de Bazex, nevo sebáceo de Jaddasohn), raza blanca (fototipos I, II y III), sexo masculino, inmunosupresión, dermatosis previas (esfélides, léntigos actínicos, cicatrices por quemaduras) y antecedentes patológicos personales y familiares de CBC u otras neoplasias de piel. Los factores extrínsecos incluyen la exposición a radiaciones ultravioletas, ionizantes, agentes químicos tales como arsénico, mostaza nitrogenada, clorofeno e hidrocarburos, tratamientos PUVA, uso de camas bronceadoras, tabaquismo.^(3,4)

De acuerdo a las características clínicas e histopatológicas del tumor, puede clasificarse en bajo, mediano y de alto riesgo. Se consideran factores tumorales de alto riesgo: tamaño mayor a 2 cm, localización en sitios especiales (nariz, párpados, pabellón auricular, surco nasogeniano, cuero cabelludo, labios). Variedades clínicas agresivas: esclerodermiforme, terebrante, ulcerada y subtipos histológicos agresivos: micronodular, infiltrante, basoescamoso o metatípico, esclerodermiforme, márgenes clínicos imprecisos, recurrencias (tratamientos previos) y metastásicos. Cuando el carcinoma se presenta en zonas de alto riesgo, se evidencia un mayor índice de



recurrencia tumoral y de posibilidades de invasión a estructuras adyacentes y subyacentes. En estas áreas existen distintos factores como son la mayor densidad de nervios y de glándulas sebáceas, además de que la dermis se encuentra más cercana al pericondrio, periostio y músculo, lo que favorece que el tumor desarrolle extensiones laterales y profundas más importantes. El gran aumento del número de CBC de altos riesgos anuales ha sido un problema importante que va aumentando su incidencia, al igual que los costos del tratamiento y seguimiento a los pacientes que lo padecen, ya que causan gran morbilidad.^(5,6)

El arsenal terapéutico para estas neoplasias es amplio, existiendo métodos quirúrgicos y no quirúrgicos. La cirugía es considerada el tratamiento de elección de los CBC por dos motivos principales: permite obtener los mayores porcentajes de curaciones comparados con otros y facilita el control histológico de los márgenes de la lesión. El hecho de que un carcinoma basocelular sea considerado de alto riesgo, rompe con la regla de oro de la terapéutica, y en muchas ocasiones, dadas estas características, es imposible que sea resecado.⁽⁶⁾

Una valiosa herramienta en el tratamiento conservador del CBC la constituye la inmunoterapia. Dentro de este grupo figuran el Vismodegib y Sonidegib, medicamentos muy efectivos, pero debido a su alto costo se dificulta ofrecer esta alternativa a todos los pacientes que los requieran. Con el fin de sustituirlo y poder manejar este tipo de neoplasia, el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) de Cuba, desarrolló un nuevo producto cuyo objetivo principal es “eliminar y reducir los tumores de la piel no melanomas, cuya administración brinda un elevado control de la enfermedad, sobre todo evitando complejas cirugías y mutilaciones. Se trata del HeberFERON[®], que está constituido desde el punto de vista químico por la combinación de interferones alfa y gamma humanos recombinantes. La acción de este es mucho más potente que la que se obtiene utilizando algunos de sus compuestos por separado.^(7,8)

El HeberFERON[®] tiene sus ventajas debido a la actividad inmunomoduladora y a su potente efecto antiproliferativo, por lo que se ha empleado de forma segura en diferentes hospitales de Cuba. En sus inicios denominado CIGB-128 A, este producto se usó en varios casos con CBC y mostró excelentes resultados.^(8,9)

Puesto que esta entidad constituye un importante problema de salud con gran alcance social, dadas las implicaciones psicológicas, estéticas y funcionales que la cirugía pueda causar, y debido a la ausencia de estudios anteriores en neoplasias de alto riesgo en la provincia de Matanzas, se llevó a cabo esta investigación, con el objetivo de describir la respuesta clínica al tratamiento con HeberFERON[®] en pacientes con carcinoma basocelular de alto riesgo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo prospectivo en pacientes con diagnóstico clínico de carcinoma basocelular de alto riesgo, que acudieron a la Consulta Provincial de



Tumores Periféricos, en el Hospital Universitario Clínico Quirúrgico Comandante Faustino Pérez Hernández, de Matanzas, entre febrero de 2019 y julio de 2021.

El universo estuvo constituido por 55 pacientes con el mencionado diagnóstico, con indicación terapéutica de HeberFERON[®]. Se incluyeron en este estudio los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico clínico e histopatológico de carcinoma basocelular de alto riesgo: tumores de más de 2 cm, recidivante, con variante clínica agresiva con o sin tratamientos previos. Se excluyeron gestantes, puérperas y lactantes, pacientes con enfermedades del tejido conectivo, pacientes con alergia conocida a los interferones y a sus derivados, y pacientes sin examen dermatoscópico y/o biopsia de la lesión.

Se operacionalizaron las siguientes variables: edad, sexo, formas clínicas de alto riesgo, tipo de respuesta al tratamiento y mutilaciones. Los datos fueron en una base de datos y se aplicaron como técnicas estadísticas las medidas de resumen tipo números absolutos y el porcentaje como método estadístico, acorde al diseño de la investigación.

Se evaluó por primera vez al paciente en consulta multidisciplinaria de tumores periféricos, donde se realizó examen físico, se indicaron exámenes complementarios (hemoquímica) y biopsia. En una segunda consulta se recibió al paciente con los resultados de los exámenes indicados; si las cifras se encontraban dentro de los parámetros normales se incluyeron en el estudio y se inició el tratamiento con HeberFERON[®].

Este medicamento se presenta en bulbos de 3,5 ml, y se utilizarán 10,5 millones de unidades en cada aplicación, diluidos en 1 ml; se administró intralesional, 3 veces a la semana (lunes, miércoles y viernes) durante 3 semanas. Posterior a ello se mantuvo en período de evolución hasta la semana 16, donde se reevaluaron exámenes complementarios antes mencionados, respuesta clínica y dermatoscópica al tratamiento. Se recogió toda la información en la historia clínica de cada paciente.

RESULTADOS

La tabla 1 muestra la distribución de pacientes según edad y sexo, en la que predominó el sexo masculino, con un total de 29, lo que representa un 52,7 %. Las mujeres representaron el 47,3 % de la población estudiada, con un total de 26. Respecto a los grupos etarios se constató un predominio de los pacientes entre 60 y 69 años, con 19, para un 34,5 %.



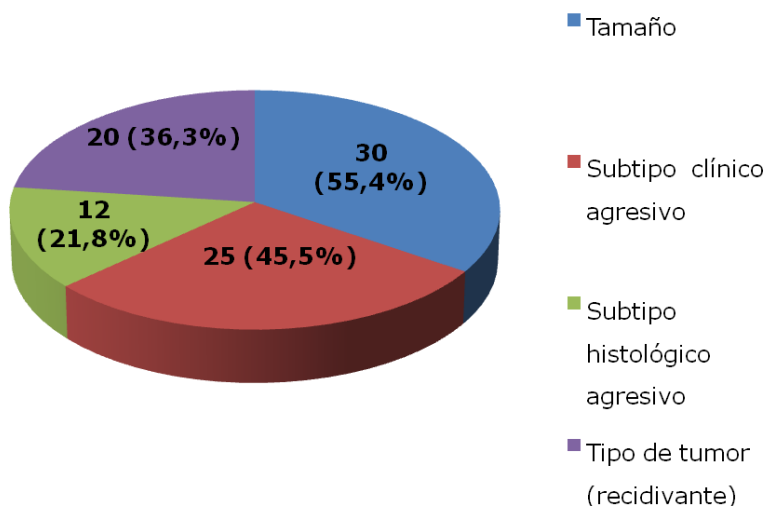
Tabla 1. Grupos de edad de pacientes con CBC de alto riesgo según sexo

Grupos de edad	Sexo				Total	
	Femenino	%	Masculino	%	No.	%
30-39	1	3,8	-	-	1	1,8
40-49	1	3,8	-	-	1	1,8
50-59	4	15,4	8	27,6	12	21,8
60-69	11	42,3	8	27,6	19	34,5
70-79	5	19,4	9	31	14	25,5
80-89	3	11,5	2	6,9	5	9,1
90 y más	1	3,8	2	6,9	3	5,5
Total	26	47,3	29	52,7	55	100

El tamaño de la lesión es un importante factor pronóstico y definitorio de alternativas terapéuticas de los CBC, por lo que está considerado como criterio de alto riesgo un tumor que exceda los 2 cm de diámetro.

En el gráfico 1 se observan los criterios de alto riesgo que se trabajaron, de los cuales se evidenció un predominio del tamaño (n = 30), para un 55,4 %, seguido de los subtipos clínicos agresivos (esclerodermiforme, ulcerado y terebrante), que mostraron un total de 25 pacientes, que representan el 45,5 % del total.





Gráf. 1. Criterios de alto riesgo.

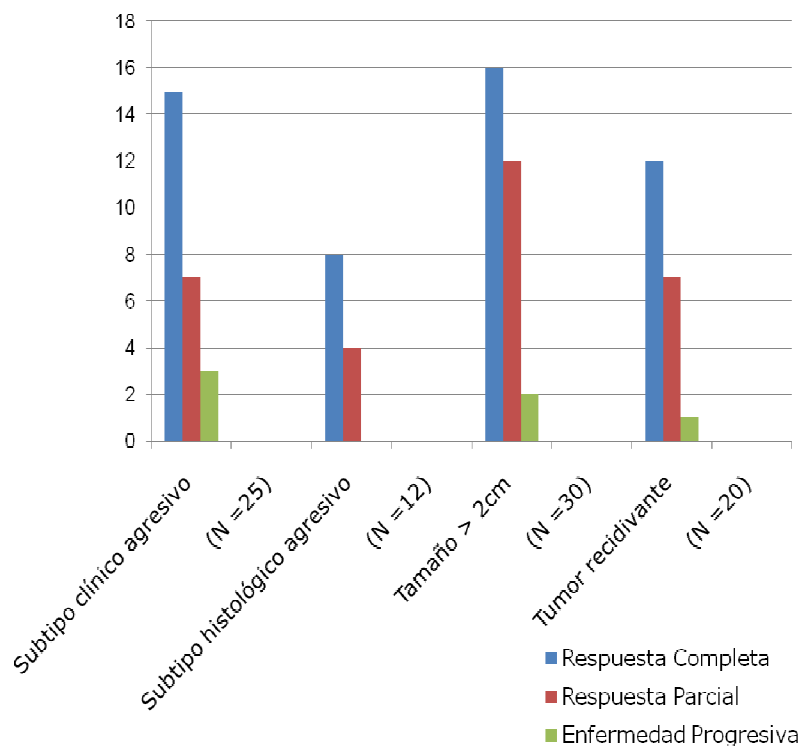
La tabla 2 muestra la relación entre el subtipo clínico agresivo según sitio anatómico. Predominaron los tumores ulcerados (n = 17), para un 68 %, que están localizados en la nariz (n = 10), que representan un 40 %.

Tabla 2. Subtipo clínico agresivo según sitio anatómico (n = 25)

Subtipo clínico según sitio anatómico	Ulcerado		Esclerodermiforme		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Párpados	1	5,8	-	-	1	4
Orejas	2	11,8	1	12,5	3	12
Labios	2	11,8	-	-	2	8
Nariz	8	47	2	25	10	40
Mejilla	2	11,8	2	25	4	16
Región temporal	2	11,8	3	37,5	5	20
Total	17	68	8	32	25	100



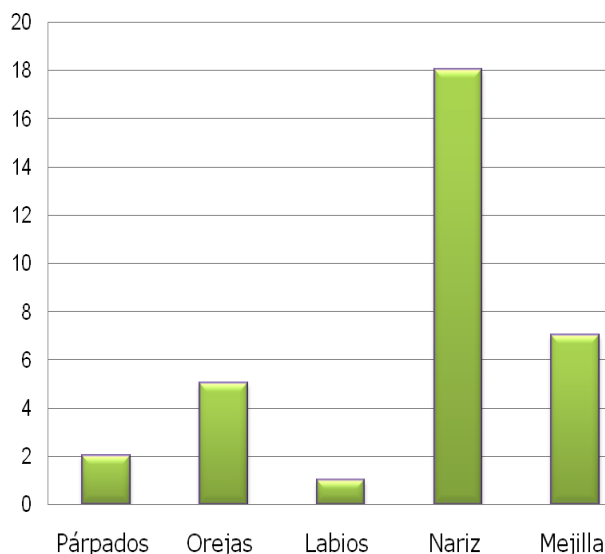
El gráfico 2 evidencia que en todos los criterios de alto riesgo evaluados predominaron las respuestas completas: el mayor número de pacientes presentó una lesión cuyo tamaño fue mayor de 2 cm, con un total de 16, lo que representa un 53,3 %, seguido del subtipo clínico agresivo (n = 15), 60 %, siendo los menos evidenciados los correspondientes al subtipo histológico agresivo (n = 8), 66,7 %.



Gráf. 2. Tipo de respuesta según criterio de alto riesgo.

El análisis de la interacción de variables como las mutilaciones y el sitio anatómico, arrojó como resultado un total de 33, evitadas de acuerdo a los criterios de estas. La nariz fue el sitio más favorecido, con 18, para un 54,6 %, seguido de las mejillas (n = 7), lo que representa el 21,2 %. (Gráfico 3)





Gráf. 3. Mutilaciones evitadas según sitio anatómico.

DISCUSIÓN

Esta investigación refleja que los pacientes de la séptima década de la vida fueron los más afectados, hallazgo que coincide con la literatura revisada, puesto que el riesgo de padecer CBC y otros tipos de cánceres epiteliales de piel, aumenta a medida que se envejece, debido a la acumulación de exposición solar crónica en el transcurso de tiempo, además de una disminución de las defensas inmunológicas ante las radiaciones.^(10,11)

Predominó el sexo masculino, con un 52,7 %. Este resultado puede explicarse por el tipo de actividad que realizan los hombres, que en su mayoría son labores fotoexpuestas, además de otros factores ocupacionales como exposición al asfalto, alquitrán, parafina cruda, aceites minerales, solventes orgánicos e inorgánicos, arsénico inorgánico, 3-metilcolantereno y la antralina, que parecen aumentar el riesgo a padecer esta neoplasia, así como el tabaquismo.^(3,4,12,13)

Dentro de los criterios de alto riesgo estudiados se evidenció un predominio del tamaño, aspecto que las autoras justifican dado que el mayor número de pacientes se encuentran entre 60 y 69 años, población vulnerable, temerosa en ocasiones y con dudas sobre la búsqueda de atención médica especializada, ya que aun cuando algunos recibieron varias opciones terapéuticas no obtuvieron una respuesta adecuada y cuando acuden a consulta ya el diámetro del tumor aumentó significativamente. Otro acápite de alto riesgo evaluado lo constituyó el subtipo clínico agresivo según sitio anatómico, en el que predominaron los tumores ulcerados localizados en la nariz. Esta



es la estructura más prominente de la cara, motivo por el cual es asiento de este tipo de neoplasias, debido a la intensa fotoexposición, lo que lleva a mutaciones acumuladas por la incidencia solar con la activación de oncogenes e inactivación de genes supresores de tumores.^(14,15)

En cuanto a las respuestas al tratamiento, se evidenció que en todos los criterios de alto riesgo evaluados predominaron las respuestas completas; el mayor número de pacientes presentaron una lesión cuyo tamaño fue mayor de 2 cm, demostrando la eficacia del fármaco que se administró, lo que además prevé la aparición de recurrencia y metástasis, consecuencias directas de neoplasias con este diámetro, mostrando coincidencias con otros autores.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾

Dado el éxito de la terapéutica administrada, se evitaron 33 mutilaciones según los criterios para ello, ya fuera por tamaño o distribución, donde la nariz resultó el sitio más conservado, dato que coincidió con resultados alcanzados por varios galenos de todo el país.⁽¹⁸⁻²⁰⁾

El HeberFERON[®] es una alternativa de la inmunoterapia cubana que ha sido utilizada con eficacia y seguridad en carcinomas basocelulares de alto riesgo, evitando grandes cirugías mutilantes y brindando al paciente excelentes resultados estéticos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gil-Sánchez MP, Bernard Alonso I, Lera Imbuluzqueta JM, et al. Protocolo diagnóstico de la fotosensibilidad. *Medicine [Internet]*. 2014 [citado 15/03/2019]; 11(48): 2864-9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304541214707085>
2. De la Rosa Santana JD, Rodríguez Fonseca RA, López Wilson A, et al. Tratamiento con Heberferon[®] en pacientes con carcinoma basocelular. *Hospital Clínico-Quirúrgico Dr. Miguel Enríquez, La Habana. Gaceta Médica Estudiantil [Internet]*. 2020 [citado 15/03/2019]; 1(2): 122-32. Disponible en: <https://revgacetaestudiantil.sld.cu/index.php/gme/article/view/30>
3. Arenas Guzmán R. *Dermatología. Atlas, diagnóstico y tratamiento*. 7^a ed. Ciudad de México: Mc Graw Hill Interamericana; 2019. p. 814-20.
4. Kang S, Amagai M, Bruckner AL, et al. *Fitzpatrick's Dermatology*. 9na ed. Vol. 1. New York: McGraw-Hill Education; 2019. p 1884-901.
5. Alcalá Pérez D, Carmona Contreras FP, González Gutiérrez JF. Carcinoma basocelular agresivo. *Dermatología Cosmet [Internet]*. 2018 [citado 15/03/2019]; 16(2): 134-7. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=80694>



6. Pérez Fleites D, Betancourt Pérez A, Martín Pozo Y. Carcinoma basocelular de alto riesgo, respuesta al tratamiento combinado con HeberFeron y radioterapia superficial. Presentación de un caso. Acta Méd Centro [Internet]. 2020 [citado 14/10/2021]; 14(4):569-75. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S2709-79272020000400569&script=sci_arttext&tlng=en
7. Sanmartín O, Llombart B, Carretero Hernández G, et al. Sonidegib in the treatment of locally advanced Basal Cell Carcinoma. Actas Dermosifiliogr. 2021; 112(4):295-301. Citado en PubMed; PMID: 33197438.
8. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. Instructivo HerberFERON. La Habana: Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología; 2018.
9. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. Estudio fase IV de extensión nacional del uso del HeberPAG en pacientes con carcinoma baso celulares para evaluar efectividad y seguridad a nivel poblacional. La Habana: Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología; 2016.
10. Darias Domínguez C, Garrido Celis J. Carcinoma basocelular. Un reto actual para el dermatólogo. Rev Méd Electrón [Internet]. 2018 [citado 14/10/2021]; 40(1):172-82. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242018000100017
11. Chafloque Barrios JA. Aspectos epidemiológicos y clínico-patológicos de neoplasia maligna de piel no melanoma en pacientes atendidos en el Hospital Regional Lambayeque. Enero 2015-julio 2016 [tesis en Internet]. Lima: Universidad de San Martín de Porres; 2018 [citado 14/10/2021]. Disponible en: <https://renati.sunedu.gob.pe/handle/sunedu/2853511>
12. Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. Dermatology. 4ª ed. Amsterdam: Elsevier Health; 2018. p. 1884-92.
13. Falabella Falabella R, Victoria chaparro J, Barona Cabal MI. Dermatología: fundamentos de medicina. 8ª ed. Medellín: Corporación para Investigaciones Biológicas; 2017. p. 346-50.
14. Morales Navarro D, Barreto Orozco V. Reconstrucción nasal tridimensional por exéresis de carcinoma basocelular en paciente geriátrico. Rev Cubana Estomatol [Internet]. 2019 [citado 14/10/2021]; 56(2):e2021. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75072019000200010&script=sci_arttext&tlng=pt
15. Piña Rodríguez Y, Mozón Díaz Y, Piña Russinyol JJ, et al. HeberFERON, experiencia en la provincia de Matanzas. Folia Dermatol Cuban [Internet]. 2019 [citado 14/10/2021]; 13(1):146. Disponible en: <https://revfdc.sld.cu/index.php/fdc/article/view/146>



16. Sánchez Linares V, Cifuentes Suárez JP, Martínez Cuervo JJ, et al. Carcinoma basocelular del rostro tratado con HeberFERON. Gac Méd Espirit [Internet]. 2019 [citado 14/10/2021]; 21(2):87-97. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1608-89212019000200087&script=sci_arttext&lng=en
17. Bello Rivera I. Carcinoma basocelular de alto riesgo y avanzados. Opciones terapéuticas. Matanzas: XXV Jornada Provincial de Dermatología; 2019.
18. Pérez Fleites D, Betancourt Pérez A, Martín Pozo Y. Carcinoma basocelular de alto riesgo, respuesta al tratamiento combinado con HeberFeron y radioterapia superficial. Presentación de un caso. Acta Méd Centro [Internet]. 2020 Dic [citado 14/10/2021]; 14(4):569-75. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2709-79272020000400569&lng=es
19. Sotolongo-Díaz D, Montes de Oca-Álvarez M, Arévalo-Pérez L. Serie de tres casos con carcinoma basocelular en el dorso de la nariz tratados con HeberFERON®. MediCiego [Internet]. 2020 [citado 14/10/2021]; 26(1):1-11. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=98825>
20. Castellano Maturell G, Nápoles Pastoriza DD, Niebla Chávez R, et al. HeberFERON® en el tratamiento del carcinoma basocelular. Informe de caso. 16 de Abril [Internet]. 2019 [citado 05/09/2021]; 58(271):25-28. Disponible en: https://rev16deabril.sld.cu/index.php/16_04/article/view/776

Conflicto de intereses

Las autoras declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribución de autoría

Dayana Bermúdez-Sañudo: conceptualización, investigación, metodología, visualización y redacción.

Yanet Monzón-Díaz: investigación y recursos.

Yisel Piña-Rodríguez: redacción y revisión.

Cristy Darias-Domínguez: redacción y revisión.



CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Bermúdez-Sañudo D, Monzón-Díaz Y, Piña-Rodríguez Y, Darías-Domínguez C. Resultados del uso de HeberFERON® en pacientes con carcinoma basocelular de alto riesgo en Matanzas. Rev Méd Electrón [Internet]. 2023 Sep.-Oct. [citado: fecha de acceso]; 45(5). Disponible en:

<http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/5124/5684>

