

Seguridad del HeberFERON® en pacientes con carcinoma basal palpebral

Safety of HeberFERON in patients with basal cell eyelid carcinoma

Irene Rojas Rondón^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-1609-6804>

Lázaro Vigoa Aranguren¹ <https://orcid.org/0000-0001-7378-7666>

Yanelda García Vega² <https://orcid.org/0000-0001-5534-6090>

Iraldo Bello Rivero² <https://orcid.org/0000-0003-0154-9137>

Yaquelín Duncan Roberts² <https://orcid.org/0000-0001-5156-0364>

¹Instituto Cubano de Oftalmología “Ramón Pando Ferrer”. La Habana, Cuba.

²Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: irojas@infomed.sld.cu

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la seguridad del HeberFERON® en el tratamiento del carcinoma basal palpebral.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo en pacientes con carcinoma basal palpebral, a quienes se les aplicó HeberFERON® perilesional, de enero del año 2013 a enero de 2018. La muestra quedó constituida por 20 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. La dosis protocolizada fue de $3,5 \times 10^6$ UI, perilesional, dos veces a la semana por 5 semanas consecutivas. Las variables del estudio fueron: edad, sexo, color de la piel, localización del tumor, así como tipo y grado de evento adverso. Para todas las variables del estudio fueron calculadas las frecuencias absolutas y relativas.

Resultados: La población estudiada con carcinoma basal palpebral mostró mayor frecuencia entre los 60 y 79 años de edad (80 %) y las lesiones se

presentaron fundamentalmente en el párpado inferior (60 %). El eritema palpebral y el dolor en el sitio de la inyección constituyeron los eventos adversos oculares más frecuentes (95,0 y 70,0 % respectivamente) y se presentaron en el 95 % de los pacientes investigados. Los eventos adversos sistémicos (fiebre, artralgia y la cefalea) prevalecieron en el 100 % de los casos, en quienes el grado de severidad fue leve. **Conclusiones:** El HeberFERON® en el tratamiento del carcinoma basal palpebral es una buena alternativa no quirúrgica; es seguro y bien tolerado.

Palabras clave: Carcinoma basocelular; tratamiento no quirúrgico; quimioterapia; interferones; HeberFERON®.

ABSTRACT

Objective: Evaluate the safety of HeberFERON in the treatment of basal cell eyelid carcinoma.

Methods: A descriptive study was conducted of patients with basal cell eyelid carcinoma undergoing perilesional HeberFERON therapy from January 2013 to January 2018. The sample was composed of 20 patients meeting the inclusion criteria. The protocol dose was 3.5×10^6 UI perilesional twice a week for five consecutive weeks. The variables analyzed were age, sex, skin color and tumor location, as well as adverse event type and degree. Absolute and relative frequencies were estimated for all the study variables.

Results: The prevailing age group in the study basal cell eyelid carcinoma population was 60-79 years (80%). The most common lesion site was the lower eyelid (60%). Eyelid erythema and injection site pain were the most frequent ocular adverse events (95.0% and 70.0%, respectively), presenting in 95% of the study subjects. Systemic adverse events (fever, arthralgia and headache) prevailed in 100% of the cases studied, among whom the degree of severity was mild.

Conclusions: HeberFERON is a good non-surgical alternative for basal cell eyelid carcinoma. It is safe and well tolerated.

Key words: Basal cell carcinoma; non-surgical treatment; chemotherapy; interferons; HeberFERON.

Recibido: 11/01/2021

Aceptado: 28/01/2021

Introducción

Los párpados están diseñados, en primera instancia, para proteger el globo ocular y se encuentran entre las áreas de la piel más expuestas a la luz solar. Su delgada piel es particularmente sensible a numerosos irritantes; uno de ellos es la radiación ultravioleta (RUV) y es, por tanto, propensa a desarrollar tumores malignos. El 10 % de los cánceres de piel afecta los párpados.^(1,2)

El cáncer no melanocítico más común en los párpados y las estructuras que los rodean es el carcinoma basocelular o carcinoma de células basales (CBC), el cual está presente en el 80-90 % de los pacientes. Le sigue en frecuencia el carcinoma de células escamosas (CCE) o carcinoma espinocelular (CEC), presente en un 4-10 % de los pacientes. En Cuba, la incidencia mayor corresponde a los CBC, que son más frecuentes en el sexo masculino, con una relación de 3 a 1.^(1,3)

Constituye un gran reto para el cirujano plástico ocular extirpar toda la lesión, con márgenes libres de tumor; a su vez, mantener las funciones del párpado y obtener buenos resultados estéticos.^(1,2,4,5) Terapias conservativas, no mutilantes, efectivas, para tratar estos tumores son una necesidad imperiosa.

El HeberFERON[®], una formulación de interferones (IFN) recombinantes alfa 2b y gamma, muestra una respuesta antitumoral en los CBC. Sus propiedades indican que esta formulación es otra alternativa razonable para tratar los tumores de piel, específicamente el carcinoma basocelular.

Los eventos adversos (EA) de los IFN pueden contribuir al no cumplimiento de los esquemas de tratamientos, con implicaciones negativas a la respuesta clínica. Los EA que ocurren durante el tratamiento con IFN han sido bien

descritos. Dentro de estos resaltan cuatro grupos: los efectos constitucionales, los neuro-psiquiátricos, los hematológicos y los hepáticos. Estos varían en grado, persistencia y en su manejo. Pueden clasificarse como agudos (decrecen con el tiempo) y crónicos. La severidad de muchos de los efectos adversos de los IFN está directamente relacionada con la duración del tratamiento.^(6,7)

La toxicidad aguda se caracteriza por el síndrome pseudogripal (fiebre, cefalea, escalofríos, mialgia, astenia, artralgia, y malestar general), que se manifiesta entre las 3 y 6 horas después de recibir el IFN. Con el tratamiento prolongado y sin interrupciones de la administración del IFN, se desarrolla tolerancia a estos síntomas.⁽⁸⁾

El mecanismo de la inducción de la fiebre es diferente para los IFN α y γ . El IFN α funciona intrínsecamente como un pirógeno y el aumento de la temperatura está relacionado con la interacción de este IFN con los receptores μ opioides en el hipotálamo.⁽⁹⁾ La administración de IFN γ estimula la secreción de otras citocinas como la IL-1,⁽¹⁰⁾ que es un pirógeno endógeno.⁽¹¹⁾

Esta sintomatología es el resultado de numerosas citocinas, dentro de las que se encuentran la IL-1, la IL-6, y el TNF- α (factor de necrosis tumoral), que actúan como parte de la respuesta inflamatoria. Estas citocinas son los principales pirogenos endógenos, los cuales activan los receptores de las neuronas termosensibles en el área preóptica del hipotálamo (centro de la fiebre en el cerebro), que no está protegido por la barrera hematoencefálica. Adicionalmente, IL-1 y TNF- α encienden la producción de prostaglandina E por las células gliales, las que pueden apagar el termostato central y llevar a la fiebre.⁽¹¹⁾

Entre los desórdenes hepáticos y hematológicos se destacan la elevación de las transaminasas y la ocurrencia de neutropenia, las que pueden ocurrir en los primeros días de tratamiento y se controla con el ajuste de dosis. También se detecta la disminución del conteo de eritrocitos, leucocitos y plaquetas.⁽¹⁰⁾

Aunque estas manifestaciones son frecuentes, se caracterizan por ser transitorias, dosis-dependientes, reversibles al cesar el tratamiento, y su magnitud puede reducirse con antiinflamatorios no esteroideo. En general, la severidad de los síntomas está directamente relacionada con la dosis y frecuencia de las administraciones, pero influye en gran medida la idiosincrasia propia de cada individuo. La toxicidad crónica que experimentan los pacientes a quienes se administra IFN incluye fatiga (70-100 % de los pacientes), anorexia (40-70 %) y síntomas neuro-psiquiátricos (hasta 30 %). Estos síntomas están relacionados con la dosis, son acumulativos y pueden empeorar con el tiempo.^(6,7,8,9,11) El objetivo de esta investigación fue evaluar la seguridad del HeberFERON® en el tratamiento del carcinoma basal palpebral.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo para evaluar la seguridad terapéutica del HeberFERON®, en pacientes con diagnóstico de carcinoma basal de los párpados con riesgos quirúrgicos e implicaciones estéticas, que asistieron a la consulta de Oculoplastia del Instituto Cubano de Oftalmología (ICO) "Ramón Pando Ferrer" en el período de enero 2013 a enero 2018.

Se incluyeron los pacientes mayores de 19 años, con diagnóstico clínico e histológico de carcinoma basal palpebral con tamaño tumoral mayor de 1 cm y menores de 4 cm; lesiones menores o igual a 1 cm, que por su localización (borde libre palpebral, canto interno) el tratamiento quirúrgico implica riesgo estético o funcional; carcinoma basal recidivado o con exéresis incompleta de cirugía previa y la voluntariedad del paciente de participar en el estudio.

A todos los pacientes se les realizó examen oftalmológico completo y se les aplicó el protocolo de diagnóstico para tumores malignos palpebrales, específicamente para el carcinoma basal. Se midieron variables como: edad (según clasificación de la ONU): 19-34, 35-44, 45-59, 60-79 y 80 años y más; sexo (femenino y masculino); color de la piel (blanca y no blanca); localización

del tumor (párpado inferior, borde libre del párpado inferior (BLPI), canto interno, párpado superior y canto externo); presencia (si o no) y grado de EA. Se clasificó el evento adverso según el grado: Grado: I (leve), II (moderado), III (grave), IV (peligro para la vida) y V (muerte).

A los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión del estudio se les aplicó el HeberFERON® (3,5 x 10⁶ UI) diluido en 1 mL de agua de inyección. La vía de administración fue perilesional, en régimen ambulatorio, con una frecuencia de dos veces por semana, durante cinco semanas consecutivas. La valoración clínica de la lesión tumoral se realizó a las 16 semanas de iniciado el tratamiento.

Como procedimiento para determinar la presencia, el tipo y la gravedad del EA, se realizó el examen físico e interrogatorio. La aparición de EA a largo plazo se evaluó a partir del momento en que el paciente finalizó el tratamiento (trimestralmente durante el primer año, semestral en el segundo). Para medir la seguridad del HeberFERON®, se determinó como buena seguridad si solo se presentó EA grado I y si el paciente no interrumpió el tratamiento por estos. Para la severidad del evento adverso se utilizó la clasificación CTCAE (Terminología de los Criterios Comunes para Eventos Adversos, versión 4.02:⁽¹²⁾

Grado I. Leve: Asintomático o síntomas leves; solo observación clínica; intervención no indicada.

Grado II. Moderado: Síntomas moderados; limita la actividad de la vida diaria para la edad; intervención indicada mínima, local o no invasiva.

Grado III. Grave o médicamente significativo pero no inmediatamente peligroso para la vida. Hospitalización o prolongación de hospitalización indicada; incapacidad; autocuidado restrictivo.

Grado IV: Consecuencias peligrosas para la vida; indicación de intervención urgente.

Grado V: Muerte relacionada con el evento adverso.⁽¹²⁾

Para disminuir o contrarrestar los EA se indicaron las medidas y prescripciones siguientes: Reposo relativo y no exposición indiscriminada al sol. En caso de presentarse edema o eritema palpebral en la región de administración del medicamento se indicaron fomentos frescos de agua hervida 3 veces al día e Ibuprofeno tabletas de 400 mg, 1 tableta cada 8 horas; este último se ajustó de acuerdo con la respuesta del paciente. Mantener tratamiento tópico (colirios) en caso de afección oftalmológica crónica (glaucoma, blefaritis, ojo seco, fundamentalmente). Se emplearon analgésicos: dipirona (tabletas de 300 y 500 mg) o paracetamol (tabletas de 400 mg cada 6 u 8 horas) los cuales se indicaron profilácticamente para aliviar el dolor y los síntomas pseudogripales (fiebre, cefalea, mialgias y artralgias) producidos por el IFN. Se indicaron antihistamínicos en caso de rash cutáneo o prurito; difenhidramina o dexclorfeniramina, tabletas de 25 mg y 4 mg respectivamente, una tableta cada ocho horas o Meclozine, tabletas de 12,5 y 50 mg, administrar una tableta cada 12 o 24 horas.

Se tomó la información directamente del paciente y de los informes de biopsia, la cual se registró en un formulario previamente diseñado y confeccionado al efecto por el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. También en dicho formulario se plasmó todo el seguimiento de los pacientes, así como todo lo concerniente a la ocurrencia de eventos adversos durante el tratamiento. Posteriormente se creó una base de datos construida en la aplicación EXCEL del sistema operativo WINDOWS 10, donde se automatizó la información en la planilla. El procesamiento de la información se realizó de forma automatizada. Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 22.0 (*Statistical Software for Social Sciences; IBM corporation*). Para todas las variables del estudio fueron calculadas las frecuencias absolutas y relativas.

El estudio fue aprobado por el comité de ética de la institución, y se realizó bajo estricto cumplimiento de los principios bioéticos, de acuerdo con lo establecido en el Sistema Nacional de Salud y previsto en la Ley No. 41 de Salud Pública, la declaración de Helsinki y sus últimas modificaciones, la asamblea Médica Mundial número 64, realizada en Brasil en el año 2013. Se les explicó a

todos los pacientes en qué consistía el estudio, los riesgos, los beneficios y los procedimientos. Todo quedó plasmado en el consentimiento informado, el cual firmaron los pacientes con total voluntariedad.

Resultados

La tabla 1 ilustra las características demográficas de los 20 pacientes estudiados. La mayoría de los pacientes (80,0 %) presentó edades entre 60 y 79 años. Existió un predominio de pacientes del sexo femenino en relación con los del sexo masculino (65,0 y 35,0 % respectivamente). El color de piel de mayor frecuencia fue el blanco (95,0 %).

Tabla 1 - Características demográficas de los pacientes estudiados

Variables demográficas		n	%
Edad (años)	35-44	2	10,0
	45-59	1	5,0
	60-79	16	80,0
	≥ 80	1	5,0
Sexo	Femenino	14	65,0
	Masculino	6	35,0
Color de la piel	Blanca	19	95,0
	No blanca	1	5,0
Total		20	100,0

El párpado inferior (PI) fue la localización con mayor número de pacientes 8 (40,0 %), seguido del borde libre palpebral inferior (20,0 %), el canto interno (15,0 %), el párpado superior y la vía lagrimal (10,0 % respectivamente), y el canto externo (5,0 %) (Tabla 2).

Tabla 2 - Pacientes según la localización del tumor

Localización	n	%
Párpado inferior	8	40,0
Borde libre del párpado inferior	4	20,0
Canto interno	3	15,0
Párpado superior	2	10,0
Vía lagrimal	2	10,0
Canto externo	1	5,0
Total	20	100,0

Los eventos adversos oculares más frecuentes, luego de aplicar el medicamento, se muestran en la tabla 3. Los EA oculares se presentaron en el 95 % de los pacientes investigados. El eritema palpebral y el dolor en el sitio de la inyección constituyeron los EA oculares más frecuentes (95,0 y 70,0 % respectivamente).

Tabla 3 - Eventos adversos oculares (locales)

Eventos adversos oculares		n	%
Con al menos un evento adverso ocular	Sí	19	95,0
	No	1	5,0
Tipo de evento adverso	Eritema palpebral	19	95,0
	Dolor en el sitio de la inyección	14	70,0
	Hematoma palpebral	1	5,0
Total		20	100,0

Todos los pacientes presentaron al menos un evento adverso sistémico (Tabla 4) La fiebre, la artralgia y la cefalea fueron los eventos adversos sistémicos que se presentaron con mayor frecuencia (100 %), el malestar general se manifestó en el 90,0 % de los tratados. El 100 % de los pacientes presentaron eventos adversos grado I (leves).

Tabla 4 - Eventos adversos sistémicos

Eventos adversos sistémicos		n	%
Con al menos un evento adverso sistémico		20	100,0
Tipo de evento adverso	Fiebre	20	100,0
	Cefalea	20	100,0
	Artralgia	20	100,0
	Malestar general	18	90,0
	Astenia	5	25,0
	Mialgias	4	20,0
	Nauseas	2	10,0
	Anorexia	1	5,0
	Vómitos	1	5,0
Total		20	100,0

Discusión

Al analizar los pacientes objeto de estudio, el grupo de edad que presentó mayor número fue el de 60-69 años, según la clasificación de la ONU para grupo de edades. El resultado de la serie coincide con múltiples publicaciones consultadas.^(1,2,4,5)

Rojas Rondón y otros,⁽²⁾ en una serie de 269 pacientes, demuestra que casi la mitad de los implicados (46,6 %) presentaba edades entre 60 y 79 años. En el caso de los implicados con diagnóstico anatomo-patológico de CBC este porcentaje fue de 77,0 %.

En este trabajo existió un predominio del sexo femenino. Se ha señalado que el CBC predomina en pacientes del sexo masculino,^(1,2,4,5,13,14,15) aspecto relacionado con una mayor exposición solar por motivos ocupacionales y sociales. En Cuba, en el anuario estadístico del año 2018 se reporta un predominio de este género para todos los grupos de edades.⁽³⁾

Sin embargo, *Kale* y otros,⁽¹⁶⁾ *Pfeiffer* y otros⁽¹⁷⁾ y *Rojas Rondón* y otros⁽²⁾ encontraron en sus estudios una ligera superioridad del sexo femenino. Las diferencias en estas investigaciones se justifican por la gran demanda de las mujeres a las consultas con fines estéticos, lo que facilitó el hallazgo incidental de estos tumores, así como los cambios en la forma de vestir y en el estilo de vida de algunas mujeres.

De los estudios con la combinación de los IFN en Cuba^(13,14) en pacientes con CBC, hubo un 52,0 % de hombres y un 47,3 % de mujeres, a diferencia de lo encontrado en los pacientes que acudieron al ICO “Ramón Pando Ferrer” durante este estudio.

En esta investigación, la mayoría de los pacientes presentaban piel blanca. El resultado de la serie coincide con múltiples autores que abordan el tema,^(1,2,3,4,13,14,15) así como con los obtenidos en la población cubana con CBC tratada con esta formulación de IFN, donde se muestra un 93 % de pacientes de piel blanca.^(13,14) Esto se corresponde con lo que se reporta mundialmente para la patología de estos tumores donde la piel blanca muestra mayor sensibilidad a la radiación ultravioleta, principal agente promotor de estos tumores.^(1,2,4,5) El párpado inferior fue la localización con mayor número de pacientes en este trabajo, lo que coincide con la mayoría de las investigaciones publicadas.^(1,2,3,4,16,17,18,19)

Mak y otros⁽¹⁸⁾ publican que en 15 de los 27 pacientes investigados con CBC, la lesión se ubicó en el párpado inferior, mientras que en los 4 pacientes con CEC la distribución era 1:1, es decir, en dos de ellos se ubicaba en el párpado superior y en dos en el inferior. *Kale* y otros⁽¹⁶⁾ refieren en su estudio que la localización en el PI, predominó en un 58,2 %, excepto en aquellos pacientes que presentaron un CEC, en quienes fueron más frecuentes los tumores localizados en el párpado superior (59,0 %) en relación con los localizados en el párpado inferior (41,0 %). *Pfeiffer* y otros⁽¹⁷⁾ encuentran en los 200 casos estudiados con CBC que en el 51 % la lesión se ubicó en esta localización.

Donaldson y otros⁽¹⁹⁾ estudiaron 51 pacientes con CEC y en el 60,8 % la lesión se ubicó en el párpado inferior.

El aumento de la incidencia de las lesiones en el párpado inferior se explica por las cualidades ópticas de reflexión total de la superficie de la córnea, que proyecta la luz solar hacia el párpado inferior. Otra teoría que se señala es la posible irritación que producen las lágrimas, concentradas en su mayoría en el párpado inferior. La menor afectación del párpado superior puede responder a la protección ante las radiaciones solares que realiza la ceja sobre este.^(1,2,3,4)

En esta publicación no se reportaron eventos adversos grado II ni III, resultado similar a lo reportado en la literatura.^(13,14,20,21) El eritema y el dolor palpebral en el sitio de la inyección fueron los EA oculares más frecuentes relacionados con el sitio de la inyección.

Con respecto a los EA locales, *Bello Rivero* y otros⁽¹³⁾ muestran una frecuencia de eritema y de edema en el sitio de la inyección (17,4 %), inferior a lo observado en esta serie, donde se detecta el eritema palpebral en el 95 % de los pacientes inyectados.

Negrín Cáceres y otros⁽²⁰⁾ y *Fernández Martori* y otros,⁽²¹⁾ en sus series de 7 y 19 pacientes con cáncer de piel avanzado tratados con HeberFERON[®], mostraron el eritema perilesional como EA local más frecuente con 51,7 y 100 % respectivamente. En la serie que se analiza, la totalidad de los pacientes presentaron eventos adversos sistémicos grado I (leves). Estos signos y síntomas pertenecen al síndrome pseudogripal que acompaña la aplicación del medicamento en estudio; todos desaparecieron con la aplicación del tratamiento sintomático.

Anasagasti Angulo y otros,⁽¹⁴⁾ en 16 pacientes con cáncer de piel avanzado, con un seguimiento por 3 años, declaran que los principales EA atribuibles al HeberFERON[®] fueron la fiebre (64,4 %), los escalofríos (49,7 %) y la artralgia

(35,6 %). En menor frecuencia se refirieron a la cefalea, la astenia, el malestar general y la anorexia, entre otros.

Bello Rivero y otros⁽¹³⁾ agrupan los resultados de varios ensayos clínicos, realizados en atención primaria, secundaria y terciaria. Estos datos de seguridad se corresponden con 155 pacientes tratados con la combinación de los IFN, en los que el 68 % tenían CBC en la cara. De forma similar a nuestros resultados en los CBC palpebrales, los EA sistémicos más frecuentes detectados fueron fiebre (64,4 %), escalofríos (49,7 %), artralgia (35,6 %), dolor de cabeza (32,2 %), astenia (29,5 %), malestar general (24,8%), anorexia (21,5 %), mialgias (20,0 %). Estos datos evidencian que la vía de administración palpebral parece promover mayor frecuencia de los EA sistémicos y locales del HeberFERON. En general, estos eventos son atribuibles a los IFN y fueron de categoría leve, tolerable y prevenible con antipiréticos.

Otros tratamientos que se ofrecen a pacientes con CBC avanzados son el vismodegib⁽²²⁾ o el sonidegib,⁽²³⁾ y los inhibidores selectivos de la vía del sistema de señalización del hedgehog (HH), involucrados en la estimulación del crecimiento de los CBC espontáneos. Su actividad antitumoral contra el carcinoma basocelular se informó por primera vez en el año 2009. Desde entonces, fue autorizado por la FDA para tratar el carcinoma basocelular metastásico y el localmente avanzado con recidiva o para pacientes que no son candidatos para la cirugía o la radioterapia. La media de duración del tratamiento (entre 9 y 12 meses), los múltiples eventos adversos y su alto costo constituyen las principales desventajas de estos.^(23,24,25)

Estos tratamientos orales con concentraciones de las drogas entre 200 y hasta 800 mg muestran EA, como espasmos musculares en el 49-67 % de los pacientes, lo que llevó con frecuencia a la detención de la administración del producto. También es común observar, con el empleo de estas drogas, la alopecia y la disgeusia.⁽²³⁾

Blanco y otros⁽²⁵⁾ informan los resultados del estudio STEVIE, fase II, en una serie de 1 215 pacientes con CBC de alto riesgo, en quienes aplicaron vismodegib. Se detectó el 98 % de EA y el 54 % para los grados I-II. Más de la mitad de los acontecimientos adversos corresponden a los espasmos musculares, seguidos de la alopecia y la disgeusia con 61,5 y 54,6 % respectivamente. De esta misma forma, reportan que el número de fallecidos durante el estudio representa el 9,1 % (110 pacientes); el 5,8 % por EA, el 2,2 % por progresión de la enfermedad y el 1 % por otras causas.

Los resultados de la aplicación de HeberFERON[®] en el carcinoma basal palpebral, demuestran el éxito de este tratamiento, siempre que se cumplan los cuidados necesarios para su administración, que incluye un personal especializado. La formulación produce una respuesta favorable, con diferentes esquemas de tratamiento, y se tolera bien, con la presencia de eventos adversos leves. En este contexto el HeberFERON es eficaz y se convierte en una opción válida para los pacientes con diagnóstico de CBC de los párpados con riesgo quirúrgico e implicaciones estéticas.

El HeberFERON[®] constituye una alternativa no quirúrgica que muestra cada vez más relevancia, ya sea en monoterapia o como terapia combinada, en aquellos pacientes no susceptibles de actuaciones quirúrgicas, con un alto nivel de seguridad con respecto al uso de los IFN y, sobre todo, de otros productos como los inhibidores del hedgehog.

Referencias bibliográficas

1. Rojas Rondón I, Agramonte Centelles IC, Río Torres M. Afecciones palpebrales. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2018.
2. Rojas Rondón I, Mendoza Pérez M, Rodríguez Masó S. Concordancia entre el diagnóstico clínico y el anatomopatológico de los tumores malignos del párpado. Rev Cubana Oftalmol. 2019;27(1):79-90.

3. Ministerio de Salud Pública. Anuario estadístico de Salud 2018. La Habana: Dirección de Registros Médicos y Estadística de Salud; 2019.
4. Telich JE, Monter A, Baldín A, Apellaniz A. Diagnóstico y tratamiento de los tumores malignos de piel. *Acta Med Grupo Ang*. 2017;15(2):154-60.
5. Wu Peggy A, Stern Robert S, Robinson June K, Corona R. Epidemiology, pathogenesis, and clinical features of basal cell carcinoma. *Up To Date*; 2019 [acceso: 08/01/2021]. Disponible en:
<https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathogenesis-and-clinical-features-of-basal-cell-carcinoma>
6. Jonasch E, Frank G. Interferon in Oncological Practice: Review of Interferon Biology, Clinical Applications, and Toxicities. *The Oncol*. 2001;6:34-55.
7. Behler CM, Vittinghoff E, Lin F, Chung RT, Peters MG, Robbins GK, et al. Hematologic toxicity associated with interferon-based hepatitis C therapy in HIV type 1 coinfecting subjects. *Clin Infect Dis*. 2007;44(10):1375-83.
8. Vial T, Descotes J. Clinical toxicity of the interferons. *Drug safety*. 1994;10:115-50.
9. Wang YX, Xu WG, Sun XJ, Chen YZ, Liu XY, Tang H, Jiang CL. Fever of recombinant human interferon-alpha is mediated by opioid domain interaction with opioid receptor inducing prostaglandin E2. *J Neuroimmunol*. 2004;156(1-2):107-12.
10. Vilcek J, Gray PW, Rinderknecht E, Sevastopoulos CG: Interferon gamma: a lymphokine for all seasons. In: Pick E, editor. *Lymphokines*. Academic Press; 1984:1-32.
11. Duff GW, Durum SK. The pyrogenic and mitogenic actions of interleukin-1 are related. *Nature*. 1983;304(5925):449-51.
12. EE.UU. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versión 4.02. DHHS; 2009 [acceso: 08/01/2021]. Disponible en:
https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/Archive/CTCAE_4.02_2009-09-15_QuickReference_5x7.pdf
13. Bello Rivero I, García Vega Y, Valenzuela Silva C, Bello Álvarez C, Vázquez Blomquist D, López Saura P. Development of a new formulation of interferons. (HEBERPAG) for BCC treatment. *J Cancer Res Ther*. 2013;1(10):235-43.

14. Anasagasti Angulo L, García Vega Y, Pérez S, López Saura P, Bello Rivero I. Treatment of advanced, recurrent, resistant to previous treatments basal and squamous cell skin carcinomas with a synergistic formulation of interferons. Open prospective study. *BMC Cancer*. 2009;9:262. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2407-9-262>
15. Anasagasti Angulo L, García Vega Y, Collazo S, Jiménez Barban Y, Tijerino Arrieta E, Ballester Caballero Y. HeberFERON, formulation based on IFNs alpha2b and gamma for the treatment of non-melanoma skin cancer. *AMJ*. 2017;10(6):509-15.
16. Kale SM, Patil SB, Khare N, Math M, Jain A, Jaiswal S. Clinicopathological analysis of eyelid malignancies. A review of 85 cases. *Indian J Plast Surg*. 2012;45(1):22-8.
17. Pfeiffer MJ, Pfeiffer N, Valor C. Descriptive study on basal cell eyelid carcinoma. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2015;90(9):426-31.
18. Mak ST, Wong AC, Io I, Tse R. Malignant eyelid tumors in Hong Kong 1997-2009. *Jpn J Ophthalmol*. 2011;55(6):681-5.
19. Donaldson MJ, Sullivan TJ, Whitehead KJ, Williamson RM. Squamous cell carcinoma of the eyelids. *Br J Ophthalmol*. 2002;86(10):1161-5.
20. Negrín Cáceres Y, Cabrera Romero AC, Cárdenas Monzón L, Ferrer Perez A, Batista Hernández NE. Synergistic effect of combined IFN- Alpha-2b and Gamma treatment for pericular Basal Cell Carcinoma. *Rev Mex Oftalmol*. 2018;92(3):136-43.
21. Fernández Martori M, Bello Rivero I, Duncan Roberts Y. Treatment of Basal Cell Carcinoma with Interferons Alpha-2b and Gamma in Primary Care. *Med Rev*. 2018;20(1):11-7.
22. Chang AL, Lewis KD, Arron ST, Migden MR, James A, Solomon JA, et al. Safety and efficacy of vismodegib in patients aged ≥ 65 years with advanced basal cell carcinoma. *Oncotarget*. 2016;7(46):76118-24.
23. Silapunt S, Chen L, Migden MR. Hedgehog pathway inhibition in advanced basal cell carcinoma: latest evidence and clinical usefulness. *Ther Adv Med Oncol*. 2016;8(5):375-82.

24. Bernia E, Llombart B, Serna Guillén C, Bancalori B, Nagore E, Requena C, et al. Experiencia con vismodegib en carcinoma basocelular avanzado en centro oncológico. *Actas Dermosifiliogr.* 2018;109(9):813-20.
25. Ciudad Blanco C. Eficacia de vismodegib en pacientes con carcinoma de células basales de alto riesgo. *Brit J Dermatol.* 2014;171(1):1066-72.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Irene Rojas Rondón: Conceptualización, investigación, administración del proyecto, validación, redacción borrador original, revisión y edición.

Iraldo Bello Rivero: Conceptualización, curación de datos, análisis formal, administración del proyecto, validación, redacción, revisión y edición.

Yanelda García Vega: Análisis formal, supervisión.

Yaquelín Duncan Roberts: Investigación, metodología, redacción, revisión y edición.

Lázaro Vigoa Aranguren: Metodología, supervisión, validación.