

Tratamiento con HeberFERON® en el carcinoma basal palpebral

Treatment with HeberFERON® in Palpebral Basal Carcinoma

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

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

Iraldo Bello Rivero³ <https://orcid.org/0000-0003-0154-9137>

Yaquelin Duncan Roberts³ <https://orcid.org/0000-0001-5156-0364>

Meisy Ramos López¹ <https://orcid.org/0000-0002-8709-063x>

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

²Centro de Inmunología Molecular. La Habana, Cuba.

³Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. La Habana, Cuba.

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

RESUMEN

El carcinoma basal palpebral representa un 90 % de los tumores malignos oculares con una alta morbilidad. Su incidencia tiene un comportamiento diferente en las distintas partes del mundo y, por lo general, aumenta con la edad. El diagnóstico positivo se realiza por la evaluación histológica de la muestra mediante biopsia escisional. El tratamiento ideal es el quirúrgico, aunque existen otras opciones de tratamiento. El no quirúrgico tiene como objetivo la eliminación del tumor, así como evitar las complicaciones o las secuelas funcionales y estéticas por la cirugía. Se reconocen numerosas opciones dentro de la modalidad terapéutica no quirúrgica; imiquimod, 5-fluorouracilo, inhibidores de la vía de Hedgehog y los interferones. Diversos estudios han demostrado la utilidad de los interferones en monoterapia o como terapia combinada, en pacientes no susceptibles de actuaciones quirúrgicas. Por esta razón, se decidió revisar la literatura científica actual sobre la eficacia y seguridad del HeberFERON® en el tratamiento del carcinoma basal palpebral. Se

realizó una búsqueda actualizada teniendo en cuenta los descriptores correspondientes a las palabras clave relacionadas con la temática a investigar, en las bases de datos bibliográficas Medline (buscador PubMed), SciELO, Ebsco, Clinical Key y en Google Académico. Se recuperaron 35 artículos que su contenido respondía al tema de estudio.

Palabras clave: carcinoma basocelular; tratamiento no quirúrgico; quimioterapia; Interferones; HeberFERON®.

ABSTRACT

Palpebral basal carcinoma represents 90% of ocular malignant tumors with high morbidity. Its incidence has a different behavior in different parts of the world and generally increases with age. Positive diagnosis is made by histological evaluation of the specimen by excisional biopsy. The ideal treatment is surgical, although other treatment options are available. Non-surgical treatment is aimed at eliminating the tumor, as well as avoiding the complications or functional and esthetic sequelae of surgery. Numerous options are recognized within the non-surgical therapeutic modality; imiquimod, 5-fluorouracil, Hedgehog pathway inhibitors and interferons. Several studies have demonstrated the usefulness of interferons in monotherapy or as combination therapy in patients not amenable to surgery. For this reason, it was decided to review the current scientific literature on the efficacy and safety of HeberFERON® in the treatment of palpebral basal cell carcinoma. An updated search was carried out taking into account the descriptors corresponding to the key words related to the subject under investigation, in the bibliographic databases Medline (PubMed search engine), SciELO, Ebsco, Clinical Key and Google Scholar. Thirty-five articles were retrieved whose content corresponded to the subject of the study.

Keywords: basal cell carcinoma; non-surgical treatment; chemotherapy; Interferons; HeberFERON®.

Recibido: 09/11/2022

Aceptado: 13/01/2023

Introducción

El carcinoma basocelular (CBC) está presente en un 80-90 % de los pacientes. Es el tumor maligno de mayor poder destructor local y excepcionalmente metastatiza.^(1,2,3) El CBC es el cáncer de piel más común en el párpado. Representa más del 90 % de todos los tumores malignos oculares y aunque la mortalidad es baja, la morbilidad es muy alta.^(2,3,4)

Este tumor afecta a ambos sexos, sin embargo en hombres es más frecuente que en mujeres, con las mayores tasas de incidencia para todos los grupos de edades.^(4,5) Esta incidencia, de los tumores malignos palpebrales, varía en las distintas partes del mundo y, por lo general, aumenta con la edad. El mayor número de pacientes registrados se ha reportado en el grupo de 65 años de edad.^(1,2,3,4)

Se plantea que la radiación ultravioleta es el factor más importante involucrado en la patogénesis de este tipo de cáncer. Los rayos ultravioletas de tipo B, en el rango de 290 hasta 320 nm, son los más dañinos. Estas radiaciones promueven la carcinogénesis por varios mecanismos, que incluyen el daño directo al ácido desoxirribonucleico (ADN), en la expresión de genes supresores de tumor, el daño al sistema inmunitario debido a que las células de Langerhans decrecen en número y son menos efectivas en su papel como presentadoras de antígenos, el incremento de las células T supresoras y la disminución de las células asesinas.⁽⁴⁾

Otros factores de riesgo son la piel blanca, ojos azules y pelo rubio o rojo, la edad avanzada, la predisposición genética, inmunosupresión y otros no menos importantes como exposición a sustancias carcinogénicas como el arsénico, exposición a los rayos X, traumatismos mecánicos o térmicos, infecciones virales como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), así como úlceras crónicas.^(3,4)

El diagnóstico clínico puede ser desafiante para el médico. En esto influye el pequeño tamaño de la lesión, la variabilidad de presentación, la poca experiencia del especialista en la identificación de este tipo de neoplasias, entre otros. Otro método que facilita el reconocimiento clínico de estas lesiones es la dermatoscopia, esta permite el diagnóstico diferencial con otros tumores de piel benignos o malignos. Sin embargo, el estudio anatomopatológico de la muestra constituye el estudio ideal para este tumor.⁽⁴⁾

Los tratamientos disponibles para el tratamiento del CBC se pueden dividir en técnicas quirúrgicas y no quirúrgicas.^(1,2,3,4) La resección quirúrgica convencional es la técnica que más se emplea. Tiene las ventajas de poder realizarse en forma rápida, ser relativamente económica y obtener información histopatológica de control. La cirugía micrográfica de Mohs es el proceder de elección ya que los márgenes de la escisión pueden ser monitoreados microscópicamente.^(1,2,3,4)

Es un procedimiento invasivo que sacrifica cantidades variables de tejido sano, constituyendo una de sus principales desventajas. De esta forma, en la región periocular puede implicar la extirpación de amplias áreas de los párpados o de las vías lagrimales, cuya reconstrucción puede causar, en mayor o menor medida, alteraciones estético-funcionales como aspecto de parchado, cicatrices, triquiasis, retracción palpebral, epífora, ectropión, queratitis, úlceras corneales por exposición e incluso perforación ocular. Si la lesión se extiende hacia órbita o a hueso, puede ser necesario extirpar estructuras del ojo o el ojo en su totalidad, así como parte de los huesos faciales si se ven afectados y si fuera necesario combinar la cirugía con radioterapia.^(1,2,3,5,6,7)

La cirugía con todas sus variantes, el 5-fluorouracilo (5FU), el imiquimod, entre otros novedosos tratamientos como los inhibidores de la vía Hedgehog,⁽⁸⁾ el vismodegib y sonidegib constituyen el amplio grupo de tratamiento. A pesar de las múltiples opciones terapéuticas, un porcentaje de estas pueden recurrir con el tiempo, en el mismo lugar o en su proximidad, por lo que se debe realizar un seguimiento periódico después de la cirugía.

La recurrencia varía entre un 4-6 % luego de la primera escisión del tumor, y se incrementa a un 14,7 % después de la segunda operación, de esta forma se duplicaría el porcentaje en cada intento de cirugía. La recurrencia a los 5 años es del 5 %, aproximadamente para los primarios y del 15,4 % para los tratados previamente.^(1,2,3) Si el margen afectado es el lateral, la recurrencia es alrededor del 17 % y si el margen involucrado es el profundo, el riesgo de recurrencia es del 33 %.^(2,3) Esta situación hace necesario encontrar nuevas opciones terapéuticas con el fin de lograr altas tasas de curación, así como evitar la recurrencia tumoral, con

buen efecto estético y funcional. En este contexto, el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) produce el HeberFERON[®].⁽⁹⁾

El HeberFERON[®] es una formulación de interferones (IFN) recombinantes alfa 2b y gamma. Esta combinación de IFN muestra una respuesta antitumoral más fuerte que los IFN individuales. Además, posee un sinergismo antiproliferativo que actúa en las líneas celulares de varios tumores, basado en la expresión y activación de varios genes reguladores de la actividad tumoral.^(9,10,11,12)

El HeberFERON[®] se utiliza en pacientes no candidatos a cirugía, cuando esta pudiera resultar desfigurante o constituir un riesgo para conservar la función de los anexos oculares. Se han comunicado tasas de respuesta completa del 50-80 %. Las desventajas de este tratamiento sería la necesidad de múltiples inyecciones intra o perilesionales, además puede causar síntomas parecidos a la gripe.^(9,10,11) Sin embargo, esta alternativa no quirúrgica muestra cada vez más relevancia y se convierte en una importante opción de tratamiento en aquellos pacientes no susceptibles de actuaciones quirúrgicas.

Sus propiedades indican que esta formulación es otra alternativa razonable para tratar algunas enfermedades oncológicas, los tumores de piel, específicamente el CBC, sin interferencias de la farmacocinética o la toxicidad adicional. Algunos estudios recientes han demostrado su eficacia antitumoral así como su seguridad.^(9,10,11,12)

La poderosa razón que promueve e induce a profundizar en este tipo de terapia en pacientes con tumores malignos de los párpados es la posibilidad de ampliar los conocimientos sobre esta nueva opción de tratamiento e impedir complicaciones como la recurrencia tumoral, complicaciones corneales, malposiciones palpebrales y deformidades faciales. Así como, evitar otras conductas más agresivas (enucleación, exenteración) que se utilizan con frecuencia en estos pacientes, disminuir la discapacidad visual por esta causa y, por supuesto, mejorar su calidad de vida. Por esta razón, se decidió revisar la literatura científica actual para conocer sobre la eficacia y seguridad del HeberFERON[®] en el tratamiento del carcinoma basal palpebral.

Métodos

Se realizó una búsqueda teniendo en cuenta los descriptores correspondientes a las palabras clave relacionadas con la temática a investigar: carcinoma basocelular, tratamiento no quirúrgico del CBC, quimioterapia, interferones, HeberFERON[®]. en las bases de datos bibliográficas disponibles en Infomed; PubMed Medline, SciELO, Ebsco, Clinical Key así como Google Académico y se recuperaron 35 artículos que su contenido responden al tema de estudio.

HeberFERON[®] como una opción prometedora para el tratamiento del cáncer

Los interferones son una familia de glicoproteínas con propiedades antitumorales y antivirales descubiertas en 1957. Teóricamente, la ventaja del IFN alfa puede estar dada por su efecto inmunomodulador y su potente actividad antiproliferativa. Además de los efectos inmunes del IFN alfa 2b, se ha demostrado que este tiene mayor actividad antiproliferativa que el IFN gamma en algunas células de origen escamoso y sus combinaciones (HeberFERON[®]) han mostrado mayores efectos antiproliferativos que solos.⁽⁹⁾

Los IFN forman parte de las inmunoterapias empleadas en la actualidad en el manejo del CBC. Este medicamento estimula los macrófagos, las células asesinas y la citotoxicidad mediada por linfocitos, lo que genera una respuesta inmune antitumoral.^(6,9,11,12)

Aunque la literatura sobre esta opción terapéutica no es muy amplia, se han publicado excelentes resultados con su administración, pues consigue reducción o regresión total de la lesión y puede ser utilizada en tumores primarios y recidivantes. Se presenta en bulbos de $3,5 \cdot 10^6$ UI y el período de tratamiento es variable en dependencia del esquema de tratamiento escogido.^(5,7,9)

En 2005, los esfuerzos realizados por los investigadores del HeberFERON[®] se “coronaron” con la presentación de la patente. Desde ese momento, los estudios clínicos distinguen al HeberFERON[®] como una opción prometedora para el tratamiento del cáncer.⁽⁹⁾

García García y otros,⁽¹²⁾ en un estudio de caracterización de farmacocinética y farmacodinamia con HeberFERON[®] con nueve voluntarios sanos, que recibieron $24,5 \times 10^6$ UI por vía intramuscular, demostraron que los niveles de concentraciones (neopterin suero, beta2-microglobulin y 2'-5' oligo-adelinato sintetasa) se elevaron a las 48 horas. La actividad enzimática de 2'-5 oligo-adelinato sintetasa aumentó a partir de las seis horas y se mantuvo elevada hasta 120 horas. La dosis empleada fue segura y no se registraron eventos adversos (EA) graves. Estas propiedades indican que el HeberFERON[®] es un buen candidato para tratar algunas enfermedades oncológicas, sin interferencias de la farmacocinética o toxicidad adicional. La formulación fue bien tolerada y la mayoría de las reacciones adversas fueron fiebre, dolor de cabeza, artralgia y linfopenia ligera.

La primera investigación clínica (InCarbacel-II, 2001) de la combinación de IFN alfa 2b del recombinante y gamma (CIGB-128) muestra el análisis de 60 pacientes con CBC. Un estudio aleatorizado, controlado, a doble ciego, se trataron los pacientes durante tres semanas con una dosis de 1,75 MUI. En este estudio, se compara el IFN alfa 2b, el gamma y su combinación. Esta combinación confirma un número mayor (42 %) de respuestas completas (RC), con respecto al IFN alfa 2b (33 %). Las primeras RC se observaron un mes más temprano en el grupo de la combinación. Un segundo estudio (InCarbacel-II, 2002) se realizó con 16 pacientes con CBC avanzado, con las lesiones entre 2 - 21 centímetros de extensión. En ese estudio, la RC fue de un 47 % y una respuesta parcial (RP) del 40 %.⁽⁹⁾

En el ensayo clínico InCarbacel-III, Bello y otros⁽⁹⁾ publicaron que el 60 % de los pacientes presentaba una RC, confirmada por la histología, en los grupos de dosis más altas (7,0 y 10,5 millones de UI de HeberFERON[®], respectivamente), durante el seguimiento de 4 años, solo el 0,03 % presentó recidiva de la lesión. También se demostró una disminución de la aparición de nuevas lesiones en cinco veces, si se compara con lo que se publica para este tipo de pacientes, en el que un 40 % desarrolló un segundo CBC.

Anasagasti y otros,⁽¹⁰⁾ reportan que en 16 pacientes con cáncer de piel avanzado tratados con HeberFERON[®], un 47 % de presentó respuesta completa y un 40 % respuesta parcial con buenos resultados estéticos y funcionales; en un 13 % el

tumor se mantuvo estable. En los pacientes con respuestas parciales o estables combinaron el tratamiento médico y el quirúrgico. En el seguimiento por tres años, los autores declararon solamente una recidiva tumoral en el grupo de pacientes con respuesta completa. Entre los EA principales atribuibles al HeberFERON® están la fiebre (64,4 %), escalofríos (49,7 %) y artralgia (35,6 %). En menor frecuencia se refieren la cefalea, astenia, malestar general, anorexia, eritema entre otros.

En un estudio retrospectivo con 21 pacientes con cáncer de piel no melanoma, *García Vega* y otros⁽¹¹⁾ utilizaron un esquema de tratamiento de $0,875 \times 10^6$ UI a 27×10^6 UI de la combinación de los IFN alfa 2b y gamma. Con un tiempo de seguimiento de 16,5 meses, informando un 47,6 % de respuesta completa y una respuesta parcial del 23,8 % para un 71,4 % de respuesta objetiva. Todos los pacientes desarrollaron al menos un EA y el más frecuente la fiebre (66,7 %), seguido de escalofríos (57,1 %). Los autores proponen esta alternativa, como una opción útil en los pacientes con cáncer de piel superficial no melanoma, cuando otras terapias han fallado o no han sido posible.

En años posteriores, *Fernández*,⁽¹³⁾ en su serie de 19 pacientes tratados en la atención primaria de salud con 3,5 MUI de combinación de IFN, muestran a las 16 semanas de tratamiento una respuesta objetiva del 76 %, con un 38 % de respuesta completa. Con eventos adversos leves, el malestar general predominó en el 80 % de los investigados, la cefalea con un 71,4 %, la pérdida del apetito con un 66,6 %, mientras que en menor frecuencia se notifican fiebre, dolores articulares y musculares. En su investigación la recurrencia tumoral se presenta al año de seguimiento en un 10 % de los pacientes. Los autores concluyen que, a pesar de la baja dosis empleada en este estudio, la formulación fue bien tolerada y produjo una respuesta favorable en el CBC, tanto clínica como histológica.

En el año 2017, *Anasagasti* y otros,⁽¹⁴⁾ analizaron los resultados de varios ensayos clínicos, en los que se estudiaron más de 200 pacientes con el diagnóstico histológico de cáncer de piel no melanoma tratados con la combinación de IFN, en instituciones cubanas de salud en diferentes niveles de atención médica; primario, secundario y terciario. En todos los estudios el HeberFERON® fue administrado, peri- o intralesional, tres veces por semana, durante tres semanas. Las respuestas

clínicas e histológicas se evaluaron por RECIST (1.0), tres meses después de finalizado el tratamiento. La formulación promovió un número más rápido y superior de respuestas completas que con IFN separados (InCarbacel-II estudio). La investigación mostró respuestas completas del 46,7 % en CBC localmente avanzado después de la aplicación. En este artículo los pacientes con CBC o carcinoma epidermoide periocular presentan un 71,4 % de respuesta objetiva, con un perfil de seguridad bueno, estos investigadores de igual forma ratifican los beneficios del tratamiento.

Negrín y otros,⁽⁶⁾ en un estudio experimental en el 2018, también con HeberFERON® en el CBC, con un esquema de tratamiento de 10,5 millones de UI, tres veces a la semana por tres semanas consecutivas, con un tiempo de seguimiento de hasta 18 meses, mostraron como resultados; un comportamiento decreciente tumoral en función del tiempo. Alcanzaron una respuesta objetiva (RC+RP) de un 85,7 %. Estos no declararon recidiva tumoral, en el período de seguimiento de los pacientes. El eritema palpebral predominó en un 100 % de los pacientes, un 71,4 % presentó fiebre, seguido por escalofríos, astenia y anorexia con 57,1 %, respectivamente; mientras que en menor frecuencia hacen referencia a las náuseas y dolores musculares. La totalidad de los pacientes estudiados presentaban EA leves que desaparecieron con medicación oral y sin abandonar el tratamiento. Asimismo, mostraron un alto grado de satisfacción.

Bello y otros,⁽⁹⁾ del mismo modo, agruparon los resultados de varios ensayos clínicos que se habían realizado en atención primaria, secundaria, terciaria, y demostraron que la combinación de ambos IFN (alfa 2b y gamma) resulta ser un fármaco seguro. Los EA son reversibles y dependientes de la dosis. La vía perilesional, con la dosis propuesta para el CBC, reduce el riesgo de EA de mayor grado. Otros autores también han comunicado la baja incidencia de recidiva con el uso de este medicamento.^(7,15,16)

El análisis de estos estudios que aplican la combinación de los INF 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.

Las propiedades; antiproliferativa, inmunomoduladora y antiangiogénica, contribuyen a disminuir la vascularidad que rodea a estos tumores. La acción antitumoral de los IFN está mediada fundamentalmente por la inhibición del crecimiento de las células tumorales y por la inducción de la apoptosis de estas (muerte celular programada), a través de la interacción ligando-receptor CD 95, un mecanismo que puede ser reforzado por su sinergia, por aumento del receptor CD 95.^(6,9,11,12,16) 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.

Consideraciones finales

Según los estudios que utilizan e investigan el HeberFERON®, este constituye una alternativa no quirúrgica que muestra cada vez más relevancia, ya sea en monoterapia o como terapia combinada, en aquellos pacientes no candidatos a la cirugía. Demuestran que presenta bajas tasas de recurrencia, excelente respuesta antitumoral, así como resultados estéticos y funcionales satisfactorios, a pesar de sus inconvenientes. Queda la recomendación de realizar estudios futuros con resultados de seguimiento a largo plazo y muestras más representativas que permitan mayor información basadas en evidencia.

Es indispensable que los oftalmólogos conozcan el cáncer cutáneo palpebral, métodos diagnósticos, características anatomopatológicas, así como las múltiples opciones de tratamiento. El comportamiento del CBC depende no solo de la variedad histológica, sino que su evolución puede ser diferente en cada paciente.

El especialista en cirugía plástica ocular siempre debe individualizar al paciente y ofrecer el mejor tratamiento disponible. La prevención y el diagnóstico oportuno constituyen la principal estrategia para disminuir la incidencia de cáncer de piel. Es prioritario concientizar a la población en el uso de medidas preventivas para evitar esta afección.

Referencias bibliográficas

1. Iljin A, Zieliński T, Antoszewski B, Sporny S. Clinicopathological analysis of recurrent basal cell carcinoma of the eyelid. *Postepy Dermatol Alergol.* 2016;33(1):42-6. DOI: [10.5114/pdia.2015.48039](https://doi.org/10.5114/pdia.2015.48039)
2. Telich JE, A Monter A, Baldín A, Apellaniz A. Diagnóstico y tratamiento de los tumores malignos de piel. *Acta med Grupo Angeles.* 2017 [acceso 22/10/2022];15(2):154-60 Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-72032017000200154
3. 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 [acceso 22/10/2022];27(1):79-90. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21762019000400007
4. Rojas Rondón I, Agramonte Centelles IC, Río Torres M. Afecciones palpebrales. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2018.
5. Ministerio de Salud Pública. Anuario estadístico de Salud 2018. La Habana: Dirección de Registros Médicos y Estadística de Salud; 2019.
6. Negrin Caceres 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 [acceso 22/10/2022];92(3):136-43 Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenl.cgi?IDARTICULO=85741>
7. Rojas Rondón I, Duncan Roberts Y, Ramirez GarcíaL K, Gómez Cabrera CG. Administración del HeberFERON en el carcinoma basocelular palpebral. A propósito de 2 casos. *Revista Bionatura.* Ecuador. 2016 [acceso 22/10/2022];1(2):71-4 Disponible en: <https://revistabionatura.com/files/Administracion-del-HeberFERON-en-el-carcinoma-basocelular.pdf>
8. 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. DOI: [10.1177/1758834016653605](https://doi.org/10.1177/1758834016653605)

9. Bello Rivero I, García Vega Y, Valenzuela Silva C, Bello Alvarez C. Journal of Cancer Research & Therapy Review. 2013;1(10):235-43. DOI: [10.14312/2052-4994.2013-36](https://doi.org/10.14312/2052-4994.2013-36)
10. Anasagasti-Angulo L, Garcia-Vega Y, Barcelona-Perez S, Lopez-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>
11. García García I, Hernández González I, Díaz Machado A, González Delgado CA, Pérez Rodríguez S, García Vega Y, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characterization of a novel formulation containing co-formulated interferons alpha2b and gamma in healthy male volunteers. BMC Pharmacology and Toxicology. 2016 [acceso:22/10/2022];17(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27923408>
12. 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 IFN alpha2b and Gamma (HeberPAG). J Clin Exp Ophthalmol. 2015 [acceso 22/10/2022];6:5. DOI: [10.4172/2155-9570.1000478](https://doi.org/10.4172/2155-9570.1000478)
13. Fernandez-Martori M, Bello-Rivero I, Duncan-Roberts Y. Treatment of Basal Cell Carcinoma with Interferons Alpha-2b and Gamma in Primary Care. MEDICC Rev. 2018;20(1):11. DOI: [10.37757/MR2018.V20.N1.4](https://doi.org/10.37757/MR2018.V20.N1.4)
14. 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):509-515. DOI: [10.21767/amj.2017.3013](https://doi.org/10.21767/amj.2017.3013)
15. Jiménez Barbán Y, Vega Pupo C, Vila Pinillo D, Fernández Ychaso G, Arias Nuñez V, Bello Rivero I. Use of HeberPAG in periocular basocellular carcinoma: a case presentation. Rev Cubana Oftalmol. 2014 [acceso 24/10/2022];27(3):482-9 Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/oft/v27n3/oft14314.pdf>

16. Drake-Sosa DV, Rojas-Barlys L. HeberFERON en pacientes con carcinoma basocelular tratados en el municipio Puerto Padre. Las Tunas. Rev. Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. 2018 [acceso 24/10/2022];43(6). Disponible en: <http://www.revzoilomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/1573>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.