



## Empleo del interferón contra el cáncer de piel

### Use of interferon against skin cancer

Karla Hernández Acosta<sup>1</sup>   José Manuel Valdés Fernández<sup>1</sup>  Doraiquis Acosta Medina<sup>2</sup>   
Merien Bello Ferro<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Facultad de Ciencias Médicas Mayabeque, Güines, Mayabeque, Cuba.

<sup>2</sup> Facultad de Ciencias Médicas Mayabeque. Policlínico Luis Li Trejent, Güines, Mayabeque, Cuba.

**Citar como:** Hernández Acosta K, Valdés Fernández JM, Acosta Medina D, Bello Ferro M. Empleo del interferón contra el cáncer de piel . Colum med.[Internet]. 2024 [citado: Fecha de acceso];Vol3: e180. Disponible en: <http://www.revcolumnamedica.sld.cu/index.php/columnamedica/article/view/180>

#### RESUMEN

**Introducción:** El cáncer de piel es una neoplasia frecuente a nivel mundial. El interferón es una sustancia natural que ayuda al sistema inmunitario a combatir enfermedades como esta, su uso terapéutico, ha sido evaluado en un gran número de investigaciones.

**Objetivo:** Describir los resultados del tratamiento con interferón para el cáncer de piel.

**Métodos:** Se realizó una búsqueda en Google académico, PubMed, MEDLINE y consultas de textos publicados en la Biblioteca Médica. Fueron evaluados artículos que se ajustaron al tema. Se estudiaron 50, de estos se referenciaron 33.

**Desarrollo:** El tratamiento del cáncer de piel no melanoma, con interferón muestra resultados favorables. Contribuye a la supervivencia con melanoma, es un procedimiento para la micosis fungoide y sarcoma de Kaposi.

**Conclusiones:** Los interferones son un tratamiento con buenos resultados estéticos para el tratamiento del cáncer de piel y mejoran la calidad de vida de los pacientes.

**Palabras clave:** Neoplasias cutáneas, oncología médica, interferones

#### ABSTRACT

**Introduction:** Skin cancer is a common neoplasm worldwide. Interferon is a natural substance that helps the immune system fight diseases like this; its therapeutic use has been evaluated in a large number of investigations.

**Objective:** To describe the results of interferon treatment for skin cancer.

**Method:** A search was carried out in Google Scholar, PubMed, MEDLINE and consults of texts published in the Medical Library. Articles that fit the theme were evaluated. 50 were studied, of these 33 were referenced.

**Development:** Treatment of non-melanoma skin cancer with interferon shows favorable results. It contributes to survival with melanoma, it is a procedure for mycosis fungoides and Kaposi's sarcoma.

**Conclusions:** Interferons are a treatment with good aesthetic results for the treatment of skin cancer and improve the life quality of patients.

**Keywords:** Skin Neoplasms, Medical Oncology, Interferons

Recibido: 16-03-2024 | Aceptado: 02-04-2024 | Publicado: 14-05-2024



## INTRODUCCIÓN

El cáncer de piel es la neoplasia maligna más común a nivel mundial y su incidencia ha aumentado en las últimas décadas. Se divide en dos grandes grupos: melanoma y no melanoma. En este último se encuentran el carcinoma basocelular (CBC) y el espinocelular (CEC), estos son los tumores malignos más frecuentes a escala mundial, además de otros poco comunes como los linfomas cutáneos y los tumores malignos de anexos o de células de Merkel.<sup>1</sup>

Se ha observado un incremento de su incidencia relacionado con el aumento de la esperanza de vida de la población y a la exposición a los factores de riesgo para dicha afección, la exposición solar.<sup>2</sup>

En el mundo se registran en el año de dos a tres millones de casos de cáncer de piel no melanoma y 160 000 de melanoma maligno. Una de cada seis personas padecerá una neoplasia cutánea maligna a lo largo de su vida. La incidencia varía según el área geográfica y las mayores incidencias se observan en las áreas de mayor exposición solar, como los países cercanos al Ecuador.<sup>3</sup> En Cuba, el cáncer de piel es el más frecuente en ambos sexos. En Mayabeque la tasa en el 2019 estuvo sobre los 472,1 por 100 000 habitantes para los hombres y de 435,3 por 100 000 para las mujeres.<sup>4</sup>

La eliminación total del tumor es el objetivo del tratamiento, para esto se emplean distintas modalidades terapéuticas que pueden ser quirúrgicas o no. Dentro de las quirúrgicas se encuentran: la cirugía convencional, cirugía micrográfica de Mohs, esta permite eliminar el tumor y comprobar el diagnóstico y si la resección es completa. Dentro de las no quirúrgicas: el curetaje y electrodesecación, criocirugía, laser de CO2 radioterapia, terapia fotodinámica y tratamientos farmacológicos con Imiquimod y 5-Fluoracilo.<sup>5</sup>

Los Interferones (IFNs) son citoquinas fundamentales en la inmunidad innata y adaptativa del hospedero que ayuda al sistema inmunitario a combatir infecciones y enfermedades como el cáncer. Los interferones se describen por primera vez por Isaacs y Lindenmann, en el Instituto Nacional para la Investigación Médica, estos observan que los fluidos de los cultivos celulares infectados por virus contienen una proteína celular específica que puede reaccionar con las células para hacerlas resistentes a la infección por virus.<sup>6</sup>

El interferón, es una inmunoterapia que se puede administrar de forma parenteral, sobre todo cuando se presentan múltiples carcinomas y los resultados del proceso quirúrgico o estéticos estén comprometidos.<sup>5</sup>

Los IFNs son moléculas proteicas reguladoras del crecimiento celular, basados en sus propiedades antigénicas específicas. Se dividen en tipo I, II y III. Los INF I y II, alfa y beta son los de mayor actividad antiviral. En la actualidad se conocen más de 20 subtipos de IFNs, todos poseen actividad inmunorreguladora, antiproliferativa y antiviral.<sup>7</sup> Los niveles de expresión de IFNs y sus funciones están modulados de manera que protejan a las células huésped de probables toxicidades causadas por respuestas extremas.<sup>8</sup>

El HeberFERON, es una nueva fórmula que combina los interferones alfa y gamma producida por el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, en La Habana, Cuba, el cual ha demostrado elevada eficacia en el tratamiento de los carcinomas de piel.<sup>9</sup> Estos pueden ser el tratamiento antineoplásico ideal, ejercen un efecto apoptótico, además antiproliferativo, por mecanismos indirectos, activan linfocitos T citotóxicos, células NK.<sup>10</sup>

La propiedad de inhibir el crecimiento de las células tumorales a diferentes niveles del ciclo celular, así como sus efectos proapoptóticos a través de la inducción de componentes intracelulares que promueven la muerte celular programada (caspasas).<sup>6</sup> De los mecanismos indirectos se menciona que los IFNs tienen la propiedad de activar linfocitos T citotóxicos, células NK y monocitos y a través de esto, contribuir a la destrucción de células tumorales. Las reacciones adversas descritas para el interferón son dependientes de la dosis y reversibles. Su intensidad por lo general es leve o moderada.<sup>11</sup>

Por la elevada incidencia del cáncer de piel se hace necesario la búsqueda de nuevas alternativas para su tratamiento que sean eficaces y seguras, así este trabajo se realiza con el objetivo de describir los resultados del tratamiento con interferón para el cáncer de piel.

## MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica, durante tres meses, que utilizó como buscador de información científica a Google académico, PubMed, MEDLINE y consultas de textos publicados que se encontraron en Bibliotecas Médicas. Se emplearon como palabras clave: cáncer de piel, tratamiento del cáncer de piel, interferón, heberferón.

Fueron evaluados por su calidad científica, artículos de revisión y de investigación, tanto en idioma español como en inglés que en general tuvieron menos de cinco años de publicados y que se ajustaron al tema tratado. Todo esto permitió el estudio de 50 de ellos, de estos 33 fueron referenciados por cumplir con las condiciones necesarias y excluidos 17 por no entrar dentro del periodo de publicación o por no presentar

el rigor científico necesario para tener en cuenta como referencia para este artículo.

## DESARROLLO

El cáncer de piel es un problema de salud mundial, que ha llevado a los científicos a la búsqueda de nuevas modalidades de tratamiento, entre ellas se encuentra el interferón. Se divide en dos grandes grupos: melanoma y no melanoma. En este último se encuentran el Carcinoma Basocelular (CBC) y el Carcinoma Espinocelular (CEC) que son los tumores malignos más frecuentes a escala mundial, existen otros poco comunes como: los linfomas cutáneos y los tumores malignos de anexos o de células de Merkel.<sup>12</sup>

Como factores predisponentes para el desarrollo del cáncer de piel se encuentran: la exposición solar o a la radiación, la edad, el sexo masculino, la piel clara o seca, la exposición a productos químicos (arsénico, alquitrán, carbón, parafina), inflamación o lesión de piel, tratamiento de psoriasis, tabaquismo, inmunidad comprometida, virus del papiloma humano y síndromes hereditarios como el síndrome de nevos basocelulares, xeroderma pigmentoso y albinismo, entre otros elementos.<sup>13</sup>

### Los carcinomas basocelulares y el empleo del interferón en su tratamiento.

El CBC, es una neoplasia maligna derivada de las células epidérmicas de los folículos pilosos o células no queratinizadas que se originan de la capa basal de la epidermis, es un tumor de invasión local, crecimiento lento, rara vez produce metástasis. Pueden ser desfigurantes e invadir el tejido que los rodea o no responder a las terapias y convertirse en avanzados, dando lugar a graves deformidades o pérdida de la función del órgano afectado.<sup>11</sup>

El carcinoma basocelular es el más común de todos los cánceres de piel está entre el 80 y 90 %. En los últimos tiempos se ha visto que aparece en edades más jóvenes. El tratamiento de elección es el quirúrgico. Pueden emplearse la radioterapia, quimioterapia y crioterapia, aunque la localización o variante clínica no siempre es posible.<sup>14</sup>

En el 90 % de los casos se localizan en la cabeza y en el cuello por tanto muchas veces implican un riesgo estético y funcional ya la intervención quirúrgica causa gran pérdida de tejidos.<sup>15</sup>

Cuando el CBC se localiza en los párpados y se trata mediante cirugía, puede causar afectaciones en el aspecto funcional del ojo. Si la lesión se extiende

hacia la órbita ocular o el hueso, puede ser necesario extirpar estructuras oculares o el ojo en su totalidad, así como parte de los huesos faciales si están afectados. Es necesario recordar que en las intervenciones quirúrgicas de estas lesiones hay que respetar los márgenes oncológicos recomendados, de tres a cuatro mm.<sup>11</sup>

Por este motivo se hace necesario la búsqueda de tratamientos efectivos contra el tumor y que permitan mantener la funcionalidad de la región. Aparecen de esa forma los estudios con interferón.

En 2009, se evalúa por primera vez la combinación de INFs alfa y gamma intra y perilesional en CBC agresivos, extensos, recurrentes y resistentes a otros tratamientos como: la cirugía, radioterapia y quimioterapia, con resultados satisfactorios.<sup>15</sup>

En el ensayo InCarbacel-II<sup>16</sup>, se compara el tratamiento con HeberFERON, en el carcinoma de células basales con tratamientos individuales con interferón, para evaluar si es posible la eficacia sinérgica. Los resultados muestran que los pacientes tratados con HeberFERON, tienen una mayor tasa de respuesta completa en comparación con los tratados con interferones individuales. También se encuentra que la terapia combinada produce un efecto más rápido, en comparación con el tratamiento con interferones individuales. Los resultados cosméticos en aquellos pacientes que responden a la terapia son favorables.<sup>17</sup>

Otra investigación<sup>18</sup> realizada en Cuba, en la que se emplea interferón alfa 2b en los subtipos de bajo riesgo clínico (superficial, nodular y pigmentado) un 70 % experimentan respuestas objetivas (respuesta completa 60 %, respuesta parcial 10 %), mientras que en los de alto riesgo (ulceroso, esclerodermiforme y ulcerocicatrizal) solo un 10 % muestran respuesta completa. Similares resultados se obtienen con los CBC a los que se aplica la combinación de interferones a dosis de 3,5 Millones de Unidades Internacionales (MUI).

En una investigación realizada por un autor<sup>18</sup> se muestran los resultados obtenidos con el uso del HeberFERON, en el carcinoma basocelular periocular y su aplicación perilesional, en la que la mayoría de los pacientes se elimina el tumor.

La localización palpebral es un sitio complejo para el tratamiento de este tipo de lesiones, por esto en el Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer", de enero de 2013 a enero de 2015, se realiza un estudio<sup>19</sup> en 10 pacientes con carcinoma basal palpebral, a quienes se les aplica HeberFERON

perilesional, se logra una buena respuesta clínica. Por tanto, se considera que este producto es una opción válida para estos pacientes.

El tratamiento del CBC tiene como objetivo la erradicación completa del tumor con resultados tanto funcionales como estéticos aceptables.<sup>20</sup> El tratamiento del carcinoma basal con interferón muestra resultados favorables, según lo reportado por los diferentes estudios en los cuales los autores se basan para emitir su criterio de que esta es una alternativa eficaz sobre todo en aquellos localizados en zonas en las que el tratamiento quirúrgico pueda producir mutilación como es el caso de los párpados.

#### **El carcinoma escamoso y el empleo del interferón en su tratamiento.**

El carcinoma espinocelular o escamoso (CEC), es un tumor maligno originado en los queratinocitos de la piel que se localiza en cualquier parte de la superficie cutánea, incluye el labio cutáneo y la semimucosa del bermellón, representa el 20 % de los casos con cáncer cutáneo no melanoma, se considera la segunda neoplasia más frecuente dentro de este grupo, tan solo superado por el carcinoma basocelular con una proporción de 4:1.<sup>21</sup>

Es invasor, destructor, infiltrante y puede causar metástasis, con estas características, se emplea el HeberFERON en su tratamiento, se observa una respuesta favorable, aunque no completa en todos los subtipos clínicos del carcinoma epidermoide por lo que el HeberFERON es una alternativa terapéutica.<sup>17</sup>

A pesar de que la cirugía convencional es el tratamiento de elección en la gran mayoría de los casos de CEC, <sup>22</sup> se opina que en aquellos casos de lesiones de gran tamaño o localizadas en zonas de difícil acceso quirúrgico, es recomendable el empleo del interferón.

#### **El Melanoma y el empleo del interferón en su tratamiento.**

El melanoma cutáneo es una enfermedad con alto grado de malignidad que afecta a la población de todo el mundo, está relacionado con la exposición a la radiación ultravioleta. Su diagnóstico precoz, eleva la sobrevida de las personas afectadas y favorece el resultado terapéutico. En él ocurre una transformación maligna de las células pigmentadas de la piel, los melanocitos. Es la quinta neoplasia maligna más común en hombres y la sexta en mujeres. <sup>23</sup>

El tratamiento de elección del melanoma es el quirúrgico. El único compuesto que ha mostrado algunos efectos terapéuticos positivos es el interferón alfa que en altas

dosis, aumenta de forma significativa el intervalo sin recaída con melanoma localizado, de riesgo elevado y con melanoma diseminado a los ganglios linfáticos regionales. <sup>23</sup>

Los tratamientos empleados en la actualidad son limitados en cuanto a su efectividad y dependen del estadio clínico del paciente en el momento del diagnóstico.

Se ha comprobado la hipótesis de que el tratamiento con interferón puede mejorar la supervivencia, con melanoma en alto riesgo de diseminación después de la extracción quirúrgica del tumor.<sup>24</sup>

En una investigación <sup>25</sup> se demuestra que el tratamiento con interferón alfa, en pacientes con melanoma resecado; pero con alto riesgo de recurrencia promueve una mejoría en la sobrevida de este.

El interferón como alternativa terapéutica que disminuye la recurrencia y diseminación del melanoma cutáneo es muy positivo.

#### **La micosis Fungoide y el empleo del interferón en su tratamiento.**

Dentro de los linfomas cutáneos de linfocitos T, se encuentra la micosis fungoide con gran variedad de presentaciones clínicas que incluso simulan patologías cutáneas benignas. Es habitual que se presente en adultos, pero puede afectar tanto a niños como a adolescentes.<sup>26</sup>

En su terapéutica se emplean medicamentos tópicos con esteroides, quimioterapia, retinoides, radioterapia, fototerapia en estadios de parche y placas, tratamientos sistémicos dentro de los que se incluyen los interferones y retinoides.<sup>26</sup>

El National Cancer Institute muestra un estudio<sup>27</sup> donde se analizan 198 pacientes con micosis fungoide y se compara el tiempo hasta el siguiente tratamiento, obtenido con interferón  $\alpha$  convencional. El interferón  $\alpha$  proporciona un tiempo prolongado, de 8,7 meses entre un tratamiento y otro, la quimioterapia es menor de cuatro meses.

Otro autor<sup>28</sup> realiza un estudio donde concluye que el alfa-INF es eficaz en el tratamiento de la micosis fungoide. Las mejores respuestas son en las formas clínicas en placa y en los estadios I-II de la enfermedad. En un estudio<sup>16</sup> se realiza un ensayo clínico para evaluar el potencial del tratamiento con HeberFERON, el fármaco es bien tolerado y se demuestra que tiene el potencial de ser eficaz.

De acuerdo a lo reportado por distintos autores, el empleo del interferón en la micosis fungoide es también una alternativa para su tratamiento en estadios iniciales y evita la progresión de esta, por lo que se acepta su empleo.

### El sarcoma de Kaposi y el empleo del interferón en su tratamiento.

El Sarcoma de Kaposi (SK) es un tumor maligno de bajo grado derivado del endotelio vascular. Es más frecuente en hombres mayores de 50 años de edad y con serología positiva para el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Tiene un curso benigno y en escasas ocasiones es la causa del fallecimiento del paciente.<sup>29</sup>

El interferón recombinante  $\alpha$ -2a y el interferón recombinante  $\alpha$ -2b son los primeros fármacos aprobados para el tratamiento del SK. El interferón  $\alpha$  produce una tasa de respuesta objetiva del 40 % en pacientes con SK epidémico.

A pesar de que el 40 % de respuesta objetiva, pueda considerarse un porcentaje bajo, es un grupo de pacientes que presentan mejoría, por tanto, es una alternativa de tratamiento.

La monoterapia con dosis altas se usa poco en la actualidad y en su lugar, se administra el interferón en combinación con otros fármacos contra el VIH.<sup>30</sup>

### Eventos adversos descritos con el empleo del interferón en el cáncer de piel.

Durante el tratamiento con interferón en los pacientes con cáncer de piel, aparecen eventos adversos. Los más frecuentes son: eritema, dolor y ardor en el sitio de inyección, seguido de fiebre, cefalea, edema y eritema perilesional, en menor grado, mal estar general, artralgia y escalofríos. Estos eventos son de intensidad leve a moderada y responden bien al tratamiento sintomático.<sup>31</sup>

Estas mismas reacciones se presentan en los pacientes que utilizan el interferón en el tratamiento de la Covid-19.<sup>32</sup>

### Indicaciones aprobadas en Cuba para el uso del interferón en cáncer de piel.

El HeberFERON es una formulación que consiste en la combinación de IFNs  $\alpha$ 2br e IFN  $\gamma$ r, esta ha sido aprobada por el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED), de Cuba, en el año 2016, para el tratamiento perilesional e intralesional del carcinoma basocelular, sobre la base

de los resultados alentadores logrados hasta la fecha.<sup>11, 33</sup>

Esto no limita la administración de interferón en otros tipos de cáncer de piel, esto ha sido demostrado en los acápite anteriores.

## CONCLUSIONES

Los interferones son un tratamiento con buenos resultados estéticos para el tratamiento del cáncer de piel y mejoran la calidad de vida de los pacientes.

## APORTE CIENTÍFICO

Este trabajo aporta a la comunidad científica internacional un mayor conocimiento sobre el Interferón, el cual es una alternativa de tratamiento ante los distintos tipos de cáncer de piel.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. García D, Cruz R, Rimblas C, Menéndez M, Samada TL. Caracterización clínico epidemiológica de pacientes con tumores epiteliales cutáneos no melanoma. MEDISAN [Internet]. 2019 [citado 12 de abril del 2023];23(2):260. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30192019000200260&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192019000200260&lng=es).
2. Álvarez A, Alfaro JM, Salas A. Revisión sistemática del carcinoma basocelular. Rev. méd. sinerg. [Internet] 2020 [citado 12 de abril del 2023] ;5 (5):483 Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/483>.
3. Giniebra G, Rivera R, Gorrín Y. Comportamiento del carcinoma espinocelular en Pinar del Río. Folia Dermatológica Cubana [Internet]. 2023 [citado 15 Abr 2024]; 16 (2) [Aprox. 14p] Disponible en: <https://revfcd.sld.cu/index.php/fdc/article/view/248>
4. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud, 2019[Internet]. La Habana: MIN- SAP; 2020[citado 9 de mayo del 2023] Disponible en: <https://files.sld.cu/bvscuba/files/2020/05/Anuario-Electr%c3%b3nico-Espa%c3%b1ol-2019-ed-2020.pdf>.
5. Castellano G, Nápoles DD, Niebla R, Berenguer M, Sánchez JE. HeberFERON(r) en el tratamiento del carcinoma basocelular. Informe de caso. Rev 16 de abril [Internet]. 2019 [citado 12de abril del 2023]; 58(271): [aprox. 3p]. Disponible en: [www.rev16deabril.sld.cu/index.php/16\\_04/article/view/776](http://www.rev16deabril.sld.cu/index.php/16_04/article/view/776)
6. Peña BO, Romero AR, Rincón B. Importancia de los interferones tipo I en la respuesta inmune antiviral contra el Virus del Papiloma Humano. Rev. Univ. Ind.

- Santander. Salud [Internet]. 2021 [citado 01 de mayo del 2023]; 53: 503. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0121-08072021000100503&lng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-08072021000100503&lng=en).
7. Gomes AM. Interferón para tratamiento de Covid-19. Resumen de evidencia científica Rev. Pon. Univ. Catol. Ec. [Internet]. 2020 [citado 01 de octubre del 2023]. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/340680412\\_Interferon\\_para\\_tratamiento\\_de\\_COVID-19](https://www.researchgate.net/publication/340680412_Interferon_para_tratamiento_de_COVID-19).
8. Veja J, Álvarez A, Ventura K, Fernández A, Nodal S Tratamiento con HeberFERON® del carcinoma basocelular en la Atención Primaria de Salud en Cuba. Rev Cubana Med Gen Integr [Internet]. 2021 [citado 1 de diciembre del 2023]; 37(2):1340. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21252021000200020&lng=es.%20%20Epub%2001-Jun-2021](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252021000200020&lng=es.%20%20Epub%2001-Jun-2021)
9. Dirección de Investigaciones Clínicas. Informe Periódico de Seguridad del HeberPAG® 2013. La Habana: Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología; 2013.
10. Urquiza YU, Chacón L, Díaz MI. Efectos del interferon alfa- 2b recombinante en colaboradores. Centro, Diagnóstico Integral San Carlos, Aragua, 2020. Segundo Congreso Virtual de Ciencias Biomédicas en Granma, Manzanillo. [Internet]. 2020 [citado 2 de diciembre del 2023] Disponible en: <https://cibamanz2021.sld.cu/index.php/cibamanz/cibamanz2021/paper/viewFile/57/53>.
11. Sánchez-Linares JP, Martínez JJ, Román M, Pérez C, Bello I. Carcinoma basocelular del rostro tratado con HeberFERON. Gac Méd Espirit [Internet]. 2019 [citado 20 de abril del 2023]; 21(2):[aprox. 11 p]. Disponible en: <scielo.sld.cu/pdf/gme/v21n2/1608-8921-gme-21-02-87.pdf>
12. Sotolongo D, Vidal G, Bello I, Montes de Oca M, Nájara JC, Armas L. Efectividad del HeberFERON® en el tratamiento del carcinoma basocelular del dorso de la nariz. Rev. mediciego [Internet]. 2021 [citado 01 de junio del 2023]; 27(1): 2234. Disponible en: <https://revmediciego.sld.cu/index.php/mediciego/article/view/2234>.
13. Acosta D, Boyeros D, García L. Caracterización clínica de pacientes con carcinoma basocelular. Medimay [Internet]. 2023 [citado 15 Abr 2024]; 30 (3): [aprox. 5 p.]. Disponible en: <https://revcmhabana.sld.cu/index.php/rcmh/article/view/2046>
14. Roque L, González M, Pérez N. D. Algunas características del cáncer de piel en pacientes del municipio Sagua la Grande. Medicentro Elect. [Internet]. 2020 [citado 16 de mayo del 2023]; 24(1):165-173. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30432020000100165&lng=es.como](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30432020000100165&lng=es.como)
15. Anasagasti A, García Y, Barcelona S, et al. Tratamiento de carcinomas basocelulares y espinocelulares avanzados, recurrentes y resistentes a tratamientos previos con una formulación de IFNs con propiedades sinérgicas. Estudio prospectivo y abierto. BMC Cancer [Internet]. 2009 [citado 01 de junio del 2023]; 9:262. Disponible en: Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2724551/>
16. Bello I. A Synergistic immunotherapy for skin cancer. Health and Medicine. [Internet] 2017 [citado: 14 de mayo del 2023]. Disponible en: <http://www.scientia.global/professor-iraldo-bello-rivero-synergistic-immunotherapy-skin-cancer/>
17. Fernández M, Soler SF, Amador Y, Bello I, Durán K. Carcinoma epidermoide de piel tratado con HeberFERON®. Rev. Med. Electrón. [Internet]. 2022 [citado 27 de septiembre del 2023]; 44(2):357-374. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1684-18242022000200357](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242022000200357)
18. Negrín Y, Cabrera AC, Cárdenas L, Ferrer A, Batista NE. Tratamiento del carcinoma basocelular periocular con una combinación sinérgica de interferones alpha-2b y gamma. Rev Mex Oftalmol [Internet]. 2018 [citado 25 de septiembre del 2023]; 92(3):136-143. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmexoft/rmo-2018/rmo183d.pdf>
19. Rojas I, Vigoa L, García Y, Bello I, Duncan Y. Respuesta clínica del tratamiento con HeberFERON (en pacientes con carcinoma basal palpebral. Rev Cubana Oftalmol [Internet]. 2021 Mar [citado 01 de octubre del 2023]; 34(1):1139. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21762021000100013](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21762021000100013)
20. Batista M, Arzuaga E, González S, Pérez E. Tratamiento no quirúrgico, quirúrgico y reconstructivo del carcinoma basal de párpados. Revista Cubana de Oftalmología [Internet]. 2021 [citado 3 de septiembre del 2023]; 34(3):[Aprox 16p] Disponible en: <https://revoftalmologia.sld.cu/index.php/oftalmologia/article/view/1066>
21. Téllez M. Caracterización de pacientes con carcinoma epidermoide cutáneo. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta [Internet]. 2021 [citado

- 27 Sep 2023]; 46 (2) [Aprox. 7p] Disponible en: <https://revzoilomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/2632>
22. Infante M C, González M E, Jaén Li, del Valle S. Melanoma cutáneo: algunas consideraciones actuales. MEDISAN [Internet]. 2019 [citado 27 de septiembre del 2023]; 23(1):146-164. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30192019000100146&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192019000100146&lng=es).
23. Castro A, Florez V, Salazar M, García R, Laborí P. Recidivas del cáncer cutáneo no melanoma tratado con cirugía convencional. Acta Médica [Internet]. 2021 [citado 15 de mayo del 2023]; 22(3) Disponible en: <https://revactamedica.sld.cu/index.php/act/article/view/119>
24. Valdés K, Felipe A, Chao Pereira. Melanoma amelanótico diseminado. Rev cubana med [Internet]. 2021 [citado 1 de octubre del 2023]; 60(1):1331. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75232021000100017](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232021000100017)
25. González VE, Roque L, Pedraza E, Rodríguez LL, González M. Factores pronósticos de mortalidad en pacientes con melanoma maligno cutáneo. Rev. Finlay [Internet]. 2021 [citado 27 de septiembre del 2023]; 11(1): 10-22. Disponible en: <https://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/868>
26. Bethesda, MD. PDQ® sobre el tratamiento para adultos. PDQ Tratamiento de la micosis fungoide (incluso el síndrome de Sézary): National Cancer Institute [Internet]. 2023. [citado 27 de septiembre del 2023 ] Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/linfoma/pro/tratamiento-micosis-fungoide-pdq>.
27. Alacán L, Figueredo M, Rodríguez A. Micosis fungoide en estadio tumoral, a propósito de un caso. Folia Dermatológica Cubana [Internet]. 2021 [citado 27 de septiembre del 2023]; 14 (1) [Aprox 9p]. Disponible en: <https://revfdc.sld.cu/index.php/fdc/article/view/197>.
28. Bologna JL, Schaffer J, Cerroni L. Dermatología. 4 ed. Barcelona: Elsevier; 2019. p. 2127-37
29. Miranda J, Suárez M, Franco A. Sarcoma de Kaposi clásico. Medicentro Electrónica [Internet]. 2022; [citado 27 de septiembre del 2023] 26(4): 976-984. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30432022000400976&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30432022000400976&lng=es).
30. Bethesda, MD. DQ® sobre el tratamiento para adultos. PDQ Tratamiento del sarcoma de Kaposi.: National Cancer Institute. [Internet] 2023. [citado 27 de octubre del 2023] Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/sarcoma-de-tejido-blando/pro/tratamiento-kaposi-pdq>.
31. Drake DV, Rojas L. HeberFERON en pacientes con carcinoma basocelular tratados en el municipio Puerto Padre, Las Tunas. Rev Electr Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta [Internet]. 2018 [citado 24 de noviembre del 2023];43(6). Disponible en: [http://revzoilomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/1573/pdf\\_531](http://revzoilomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/1573/pdf_531).
32. Cala L, Peña K, Urquiza Y, Cabrera I, Cala R. Reacciones adversas asociadas al interferón alfa 2b recombinante en pacientes sospechosos y confirmados de COVID-19. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta [Internet]. 2022 [citado 26 de septiembre del 2023]; 47 (1) [Aprox 5p] Disponible en: <https://revzoilomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/2996>.
33. Anasagati L, García Y, Collazo S, Jiménez Y, Tijerino E, Ballester Y, et al. HeberFERON, formulation based on IFNs alpha2b and gamma for the treatment of non-melanoma skin cancer. AMJ [Internet]. 2017 [citado 16 de mayo del 2023];10(6):509-515. Disponible en: <https://org/10.21767/AMJ.2017.3013>

## DECLARACIÓN DE AUTORÍA

**KHA:** conceptualización, investigación, redacción del borrador original, revisión y edición.

**JMVF:** conceptualización, investigación, redacción del borrador original, revisión y edición.

**DAM:** investigación, redacción del borrador original, revisión y edición.

**MBF:** investigación, redacción del borrador original, revisión y edición.

## CONFLICTOS DE INTERÉS

No existe conflicto de intereses por parte de los autores