

HeberFERON, experiencia en la provincia de Matanzas

HeberFERON: experience in the province of Matanzas

Yisel Piña Rodríguez^{1*}

Yanet Monzón Díaz¹

José Jorge Piña Russinyol¹

Alina Alapon Guillarte¹

¹Hospital Universitario “Faustino Pérez”. Matanzas, Cuba.

*Autor para la correspondencia: jjrussinyol.mtz@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: El carcinoma basocelular es la neoplasia cutánea de mayor incidencia en la actualidad. Aunque se conoce su crecimiento lento y bajo potencial metastásico, es capaz de generar secuelas funcionales y estéticas importantes en el momento de ser tratada quirúrgicamente. El HeberFERON es una mezcla de interferones, que se encuentra hoy día en fase de extensión nacional como medicamento de nueva incorporación al cuadro básico nacional. Es un producto farmacológico alternativo que se emplea en el tratamiento el carcinoma basocelular.

Objetivos: Determinar la efectividad del HeberFERON en el tratamiento del carcinoma basocelular en la provincia de Matanzas.

Métodos: Se realizó un estudio observacional, descriptivo y longitudinal en los pacientes que acudieron a consulta con diagnóstico clínico e histológico confirmado de carcinoma basocelular, en el período de enero a diciembre del año 2018. El universo estuvo constituido por 114 pacientes, que se incluyeron en un esquema de tratamiento de 9 infiltraciones de HeberFERON (bulbos 3,5MUI), con una frecuencia de tres veces a la semana durante tres semanas. Se aplicaron los métodos estadísticos de cálculo de media y porcentajes. Los resultados se expusieron en tablas y gráficos.

Resultados: Predominaron los pacientes del sexo masculino, con fototipo II, y la edad media fue de 68 años. En 49,1 % de los pacientes se eliminó completamente el tumor.

Conclusiones: El HeberFERON, formulación de origen cubano y único de su tipo en el mundo, ha venido a revolucionar las opciones y algoritmos terapéuticos para el carcinoma basocelular. Es capaz de eliminar estas lesiones malignas sin tener que practicar cirugía y también se logran mejores resultados cosmetológicos.

Palabras clave: carcinoma basocelular; HeberFERON.

ABSTRACT

Introduction: Basal cell carcinoma is the skin neoplasm with the highest incidence at present. Despite its slow growth and low metastatic potential, basal cell carcinoma may leave important functional and esthetic sequelae when treated surgically. HeberFERON is a mixture of interferons whose use is currently being extended nationwide as a drug recently incorporated into the national basic drug chart. It is an alternative pharmacological product used to treat basal cell carcinoma.

Objectives: Determine the effectiveness of HeberFERON in the treatment of basal cell carcinoma in the province of Matanzas.

Methods: An observational longitudinal descriptive study was conducted of patients presenting with a confirmed clinical and histological diagnosis of basal cell carcinoma from January to December 2018. The study universe was 114 patients, who were included in a treatment scheme of 9 HeberFERON infiltrations (vials 3.5 MIU) three times a week for three weeks. Statistical analysis was based on mean and percentage estimation. Results were presented in tables and charts.

Results: Male patients of skin phototype II prevailed, and mean age was 68 years. The tumor was completely removed in 49.1% of the patients.

Conclusions: HeberFERON, a one-of-a-kind Cuban formulation, has revolutionized the therapeutic options and algorithms for the treatment of basal cell carcinoma. It is capable of eliminating those malignant lesions without surgery, while better esthetic results are also obtained.

Keywords: basal cell carcinoma, HeberFERON

Recibido: 18/12/2018

Aprobado: 29/12/2018

Introducción

El carcinoma basocelular (CBC) es el tumor maligno más frecuente de la piel. La prevalencia de esta neoplasia, que generalmente no metastiza, se incrementa con la exposición solar y después de la cuarta década de la vida. En la actualidad su incidencia marca cifras notorias, pues más de 2 millones de casos son diagnosticados cada año en EE.UU.⁽¹⁾ De estos, entre 0,18 y 3 % muestran complicaciones que van desde la destrucción tisular local hasta desfiguraciones cosméticas y funcionales importantes.⁽²⁾

La aparición del CBC está relacionada con factores genéticos, virales y ambientales, y existe un vínculo indisoluble entre la génesis del mismo y las radiaciones ultravioletas.^(3,4)

Según cifras del Registro Nacional de Cáncer de Cuba, los tumores de piel representan el 23,4 % del total de reportes de cáncer del país y en el año 2013 se reportaron 6912 carcinomas basocelulares, lo que representa el 67,7 % con respecto al total de casos.⁽⁵⁾

En la actualidad existen diversas alternativas terapéuticas para el manejo de este tumor, las cuales se seleccionan dependiendo de factores como la distribución anatómica de la lesión, el tamaño y las características individuales de cada paciente. Los métodos más empleados se dividen en dos grandes grupos: quirúrgicos (electrofulguración y curetaje, radioterapia, cirugía convencional, micrográfica de Mohs, criocirugía), y no quirúrgicos (quimioterapia tópica, terapia fotodinámica y la inmunoterapia específica con Imiquimod, Vismodegib y los interferones).⁽⁶⁾

Los interferones constituyen una valiosa herramienta en el tratamiento conservador del CBC. En la década del 80 las inyecciones intralesionales de Interferon (IFN) fueron reportadas como efectivas. Otros estudios coinciden en que el uso de IFN en el tratamiento del CBC y del carcinoma de células escamosas (CCE) ha mostrado una amplia gama de respuesta (60-100 %) con una tasa de recurrencia de hasta un 17 %.⁽⁷⁾

En el año 2016, el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) del polo científico de Cuba, obtiene el registro sanitario de una formulación farmacéutica única de su tipo en el

mundo, capaz de combinar en un solo vial una mezcla compuesta de IFNs $\alpha 2br$ e IFN- γr denominado HeberFERON. El mismo entró al cuadro básico nacional de medicamentos después de haber sido sustentado por varios estudios clínicos que arrojaron una respuesta objetiva de 95 %, sin recidivas durante el seguimiento, después de un año de finalizado el esquema de tratamiento.^(8,9)

En la provincia de Matanzas -desde las etapas de ensayo clínico del medicamento en el año 2012- ha sido empleado ampliamente y ha logrado muy buenos resultados en los pacientes tratados con esta formulación.

Teniendo en cuenta todo lo anterior presentamos el siguiente trabajo con el objetivo de determinar la efectividad del HeberFERON en el tratamiento del carcinoma basocelular en la provincia de Matanzas.

Métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y longitudinal en los pacientes que acudieron a consulta con diagnóstico clínico e histológico confirmado de carcinoma basocelular, en el período comprendido de enero a diciembre del año 2018.

El universo estuvo constituido por 114 pacientes, a quienes previo consentimiento informado, se les midió la lesión tomando como referencia el diámetro mayor. Se tomó fotografía clínica y dermatoscópica, y se indicaron hemograma completo y hemoquímica. Se incluyeron en un esquema de tratamiento dado por 9 infiltraciones de HeberFERON (bulbos 3,5MUI), y se aplican tres bulbos (10,5MUI) en cada sesión, de forma perilesional e intradérmica en cuatro puntos equidistantes de la lesión, con una frecuencia de tres veces a la semana durante tres semanas. Posteriormente se reevaluaron en la semana 16 donde se midió nuevamente la lesión, se realizó examen físico y dermatoscópico para definir si la respuesta había sido total (desaparición completa del tumor), parcial (disminución del diámetro del tumor), estable (no hubo modificación del tamaño del tumor) o progresión (aumento del diámetro de la lesión).

Se aplicaron las pruebas estadísticas de cálculo de porcentajes y de media. Los resultados se expusieron en tablas y gráficos.

Resultados

Predominó el sexo masculino con 66 pacientes, que representaron el 57,7 %. La edad media de los pacientes tratados fue de 68 años. El mayor número de pacientes tenían fototipo II (51), para un 45,4 %, seguidos de los de tipo III con 43 pacientes (38,1 %). En 78 pacientes el lugar de residencia era rural, para un 68,5 % del total (Tabla 1).

Tabla 1 - Distribución de los pacientes según características demográficas

Características demográficas	Cantidad	%
Sexo		
Femenino	48	42,3
Masculino	66	57,7
Edad		
Media	68 años	
Min/Max	38/93 años	
Fototipo (según escala de Fitzpatrick)		
I	18	15,5
II	51	45,4
III	43	38,1
IV	1	0,5
V	1	0,5
Lugar de residencia		
Urbano	36	31,5
Rural	78	68,5

(n=114)

En 56 pacientes se obtuvo una respuesta completa al tratamiento (49,1 %), seguidos por los 51 pacientes que tuvieron una respuesta parcial. En solo 2 casos se observó progresión de la enfermedad. Los subtipos clínicos nodular y ulcerado son los que mostraron mayor número de respuestas completas, con 26 y 15 pacientes, respectivamente (Tabla 2).

Tabla 2 - Relación entre el subtipo clínico y la respuesta al tratamiento

Subtipo clínico	Respuesta al tratamiento	No. de pacientes
Nodular	Completa	26
	Parcial	7
	Estable	2
	Progresión	1
Ulcerado	Completa	15
	Parcial	24
	Progresión	1
Pigmentado	Completa	3
	Parcial	2
	Estable	2
Morfeico	Completa	6
	Parcial	8
Superficial	Completa	6
	Parcial	1
Otros	Parcial	9
	Estable	1
Total	Completa	56
	Parcial	51
	Estable	5
	Progresión	2

El 49,1 % de los pacientes se eliminó completamente el tumor, mientras que el 44,3 % fue parcial. Cinco pacientes presentaron una respuesta estable (4,5 %) y solo 2 mostraron progresión de la enfermedad (1,7 %). Del total de pacientes, en 112 se observó un control de la enfermedad (98,2 %) (Tabla 3).

Tabla 3 - Distribución de los pacientes según la respuesta clínica al tratamiento

Pacientes según respuesta clínica	No. / %
Respuesta completa (RC)	56 / 49,1
Respuesta parcial (RP)	51 / 44,3
Respuesta objetiva (RO)	107 / 93,8
Enfermedad estable (EE)	5 / 4,5
Control de la enfermedad (CE)	112 / 98,2

Progresión	2 / 1,7
Total	114 / 100

$$RO = (RC+RP); CE = (RC+RP+EE)$$

Como indicador de impacto se evitaron 61 mutilaciones y el sitio más beneficiado con esta terapia fue la nariz con 48,5 % de aplicaciones (Fig.1).

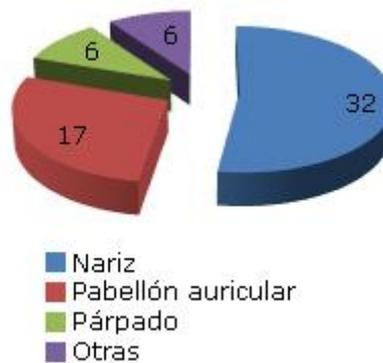


Fig. - Indicaciones terapéuticas de mutilación evitadas por el tratamiento con HeberFERON.

Todos los pacientes estudiados presentaron eventos adversos leves relacionados con la administración del medicamento. El más frecuente fue la fiebre en 87 pacientes (76,3 %), seguido del edema en el sitio de la aplicación en 82 pacientes (71,9 %).

Discusión

En el presente estudio la población más afectada se encuentra en la séptima década de vida, pero hay que destacar que también se incluyeron pacientes de menos de 40 años de edad. La literatura revisada coincide con que este tumor tiene una mayor prevalencia en pacientes de la tercera edad, pero actualmente el aumento dramático de los tumores en personas jóvenes ha puesto en alerta a las autoridades de salud.^(10,11)

Hubo un predominio del sexo masculino y de casos procedentes del área rural. Ambas variables son condicionantes para que se realicen trabajos fuertes al aire libre sin tener precepción del riesgo que genera la exposición mantenida a las radiaciones solares.⁽³⁾

En cuanto al fototipo cutáneo, el tipo II fue el predominante, coincidiendo con la literatura, donde se describe que la piel blanca constituye un factor de riesgo para el desarrollo del carcinoma basocelular (CBC).⁽¹¹⁾ La historia de exposición a la radiación solar, particularmente la radiación ultravioleta, en correlación inversa a la disminución de la pigmentación en la piel, es generalmente considerada como el principal factor de riesgo para el CBC.^(11,12)

Al analizar la relación entre el subtipo clínico y la respuesta al tratamiento, se aprecia que las variantes nodular y ulcerada son las más frecuentes, y a su vez las que muestran mayor número de respuestas completas al uso del HeberFERON. Por el contrario, dos pacientes mostraron progresión de la enfermedad después de concluido el ciclo de 16 semanas. Algunos autores plantean que, a pesar de los excelentes resultados que muestra el uso del medicamento, existe la posibilidad de no alcanzar una respuesta clínica, principalmente cuando las características del tumor impiden la correcta difusión del fármaco.^(7,9) Además, hay que destacar que ambos pacientes presentaban enfermedades concomitantes del sistema hematológico, condición que puede haberlos predispuesto a obtener la respuesta deseada.

Se evidencia en el estudio, que el HeberFERON abre nuevos horizontes para el tratamiento de carcinomas basocelulares, cuando la cirugía genera mutilaciones que traen consigo secuelas funcionales y estéticas que comprometen el equilibrio biopsicosocial del individuo. En cuanto a la respuesta alcanzada se logró una respuesta objetiva elevada (93,8 %), por lo que se puede inferir que esta formulación si no logra eliminar completamente el tumor, disminuye su diámetro, para posterior a ello aplicar otra variante terapéutica que consiga la cura total de la enfermedad.

Con respecto a los eventos adversos, estos son tolerables por los pacientes, donde la mayor frecuencia de los mismos se corresponde con los relacionados al síndrome pseudogripal, seguido de los eventos en el sitio de la inyección.⁽¹³⁾ En el estudio los eventos más frecuentes estuvieron dados por fiebre (76,3 %), edema y eritema perilesional (79 %) y anorexia (25 %). No se reportó ningún evento adverso grave, ni hubo ninguna alteración de los parámetros de la química sanguínea, ni en los pacientes con desórdenes hematológicos incluidos en el estudio, previa valoración del hematólogo de asistencia. Este comportamiento coincide con estudios revisados al respecto.^(7,9)

Conclusiones

El HeberFERON, formulación de origen cubano y único de su tipo en el mundo, ha venido a revolucionar las opciones y algoritmos terapéuticos para el carcinoma basocelular.

Es capaz de eliminar estas lesiones malignas sin tener que practicar cirugía y también se logran mejores resultados cosmetológicos.

Referencias bibliográficas

1. Lear J, Corner C, Dziewulski P, Fife K, Ross G, Varma S. Challenges and new horizons in the management of advanced basal cell carcinoma: a UK perspective. *Br J Cancer*. 2014;111(8):1476-8.
2. Kauvar A, Cronin T, Roenigk R, Hruza G, Bennett R. Consensus for Non melanoma Skin Cancer Treatment: Basal Cell Carcinoma, Including a Cost Analysis of Treatment Methods. *Dermatol Surg*. 2015;41(5):550-71.
3. Marzuka A, Book S. Basal Cell Carcinoma: Pathogenesis, Epidemiology, Clinical features, Diagnosis, Histopathology, and Management. *Yale journal of Biology and Medicine*. 2015;167-79.
4. Zhang H, Ping XL, Lee PK. Rol of PTCH and P53 gens in early-onset basal cell carcinoma. *Am J Pathol*. 2001;158(2):381-5.
5. Registro Nacional de Cáncer. La Habana: Instituto de Oncología y Radiobiología; 2014.
6. Trakatelli M, Morton C, Nagore E. Update of the European guidelines for basal cell carcinoma management. *European Journal of Dermatology*. 2014;24(3):312-29.
7. García-Vega Y, Anasagasti-Angulo L, Valenzuela-Silva C, Navarro-Mestre M, Maribeth-Ordóñez S, Acosta-Medina D, et al. Retrospective Study of Periocular Non Melanoma Skin Cancer Treated with the Combination of IFN alpha2b and Gamma (HeberPAGR). *J Clin Exp Ophthalmol*. 2015;6:478.
8. Bello-Rivero I, García-Vega Y, Valenzuela-Silva C. Development of a new formulation of interferons (HEBERPAGR) for BCC treatment. *J Cancer Res Ther*. 2013;1(10):235-43.
9. Anasagasti Angulo L, García Vega Y, Barcelona 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;9:262-74.
10. Han Anne MD. Photoaging. *Dermatol Clin*. 2014;32:291–9.

11. García Martín E, Fernández Tirado FJ. Periocular basal cell carcinoma treatment tendencies. Arch Soc Esp Oftalmol. 2010;85:261-2.
12. Stern RS. PUVA Follow-Up Study. The risk of squamous cell and basal cell cancer associated with psoralen and ultraviolet A therapy: a 30-year prospective study. J Am Acad Dermatol. 2012;66(4):553-62.
13. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. Informe periódico de seguridad HeberPAG. La Habana: CIGB; 2015.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de ningún tipo con la elaboración de este documento.

Contribución de los autores

Yisel Piña Rodríguez (seguimiento de los pacientes desde su inclusión en el estudio, aplicación del medicamento, organización de la información y revisión final del artículo)

Yanet Monzón Díaz (aplicación del medicamento, seguimiento de pacientes en consulta, revisión de historias clínicas, recolección de la información y redacción del artículo).

José Jorge Piña Russinyol (aplicación del medicamento a los pacientes y seguimiento de los mismos en consulta).

Alina Alapon Guillarte (recolección de información bibliográfica para la confección del artículo).