

## **Carcinoma basocelular periocular tratado con una mezcla de interferones en la atención primaria**

### **Basal Cell Carcinoma Treated with a Mixture of Interferons in the Primary Care**

Meilyn Fernández Martori<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0001-5889-6303>

Yamirka Irina Rojas Pérez<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-4911-8910>

Samia Hernández Drake<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0002-6328-5838>

Silvio Faustino Soler Cárdenas<sup>4</sup> <https://orcid.org/0000-0003-4299-4472>

Jorge Bacallao Gallestey<sup>5</sup> <https://orcid.org/0000-0001-7961-9970>

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Matanzas, Policlínico Universitario Dr. Carlos J. Finlay. Colón, Matanzas, Cuba.

<sup>2</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Matanzas Policlínico Universitario Juan Gualberto Gómez. Los Arabos, Matanzas, Cuba.

<sup>3</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Matanzas Hospital Universitario Dr. Mario Muñoz Monroy. Colón, Matanzas, Cuba.

<sup>4</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Matanzas. Centro Provincial de Información Científica, Matanzas, Cuba.

<sup>5</sup>Centro de investigación y Referencia de Aterosclerosis. La Habana, Cuba

\* Autor para la correspondencia: [fmeilyn75@gmail.com](mailto:fmeilyn75@gmail.com)

## **RESUMEN**

**Introducción:** El carcinoma basocelular es el tumor maligno de mayor incidencia entre las neoplasias que afectan los párpados. Posee un alto potencial de destrucción local. El tratamiento quirúrgico, de elección entre las modalidades terapéuticas puede comprometer la estética y la función ocular.

**Objetivo:** Describir los resultados de la aplicación del HeberFERON en una serie de pacientes con diagnóstico de carcinoma basocelular periocular.

**Métodos:** Se realizó un estudio observacional, descriptivo y prospectivo. Se incluyeron 15 pacientes atendidos en la consulta de tumores cutáneos del policlínico Dr. Carlos J. Finlay del municipio Colón, Matanzas. Los mismos tenían diagnóstico por histopatología de carcinoma basocelular, con localización periocular y con un tamaño donde la cirugía resultaba inestética. La investigación se efectuó entre enero 2017 y diciembre 2023. Se evaluaron los pacientes en las semanas 0, 4, 8, y 16 después del tratamiento. Se administraron 10,5 millones de unidades internacionales de HeberFERON tres veces por semana perilesional e intradérmica hasta completar nueve dosis. Las variables fueron: edad, sexo, fototipo cutáneo, localización, tipo de tumor, diámetros mayor y menor, subtipo histológico, estadio clínico, tiempo de evolución, respuesta clínica y dermatoscópica al tratamiento

**Resultados:** Predominó el sexo masculino, el fototipo cutáneo II, la localización en párpado inferior, el subtipo histológico sólido, los tumores primarios y el estadio IA. Se alcanzó respuesta completa en un 46,7 % y respuesta parcial en un 20 %. La coincidencia de respuestas completas clínicas y dermatoscópicas ocurrió en un 71,2 %.

**Conclusiones:** El HeberFERON resultó una alternativa terapéutica para emplear en el carcinoma basocelular de localización palpebral.

**Palabras clave:** carcinoma basocelular y terapia; cáncer de piel no melanoma; interferón alpha-2; HeberFERON; interferones.

## ABSTRACT

**Introduction:** Basal cell carcinoma is the malignant tumor with the highest incidence among the eyelid's neoplasms. It has a high potential for local destruction. Surgical treatment, of choice among therapeutic modalities, can compromise aesthetics and eye function.

**Objective:** To describe the results of the application of HeberFERON in patients diagnosed with periocular basal cell carcinoma.

**Methods:** An observational, descriptive, and prospective study was carried out. 15 patients treated in the skin tumor clinic at the Dr. Carlos J. Finlay polyclinic in the Colon, Matanzas, were included. They had a diagnosis by histopathology of basal cell carcinoma, with periocular location, and with a size where surgery was unsightly. The investigation was conducted between January 2017 and December 2023. The patients were evaluated at weeks 0, 4, 8, and 16 after treatment. A dose of 10,5 million international units of HeberFERON was administered three times per week perilesional and intradermal to complete nine doses.

The variables were: age, sex, skin phototype, location, tumor type, histological subtype, clinical stage, time of evolution, clinical and dermatoscopic response to treatment

**Results:** Male sex, skin phototype II, lower eyelid location, solid histologic subtype, primary tumors, and stage IA, were more frequent. Complete response was achieved in 46.7% and partial response in 20%. The coincidence of complete clinical and dermatoscopic responses occurred in 71.2%.

**Conclusions:** HeberFERON was a therapeutic alternative for use in basal cell carcinoma with palpebral location.

**Keywords:** basal cell carcinoma and therapy; non melanoma skin cancer; IFN alpha-2; HeberFERON; interferons.

Recibido: 20/02/2024

Aceptado: 28/06/2024

## Introducción

En Cuba el cáncer cutáneo constituye la expresión más frecuente del cáncer.<sup>(1)</sup> Entre un 10 y un 20 % de estas neoplasias se ubican en los párpados.<sup>(2,3,4)</sup> La zona periocular recibe una elevada carga de radiación ultravioleta, principal detonante de la oncogénesis. Entre el 80 y el 90 % de los tumores malignos localizados en este segmento facial corresponden a carcinomas basocelulares, aunque pueden presentarse otros de baja frecuencia.<sup>(3,4,5)</sup>

El carcinoma basocelular (CBC) palpebral se presenta, por lo general, como un nódulo rosado de bordes perlados con o sin ulceración central y telangiectasias. Se acompaña de dolor, madarosis y sangrado.<sup>(2,4)</sup>

Los sitios de compromiso periocular en orden decreciente son: párpado inferior, canto medial, párpado superior y el canto lateral.<sup>(2,4)</sup> Posee un crecimiento lento, con invasión local que puede incluir la órbita, con fijación masiva al hueso, limitación de la motilidad ocular, desplazamiento del globo ocular, epífora y ptosis.<sup>(4)</sup>

Para el diagnóstico confirmatorio se emplea el estudio histopatológico, aunque otros complementarios apoyan la clínica, como la microscopia confocal, la tomografía de coherencia óptica, el ultrasonido, la resonancia magnética y la dermatoscopia.<sup>(4,6)</sup> De las técnicas no invasivas, la dermatoscopia resulta la de mayor accesibilidad. Esta consta de

elementos sugestivos y la presencia de al menos uno sugiere el diagnóstico de CBC. Las estructuras diagnósticas son: vasos arboriformes, telangiectasias finas y cortas, nidos ovoides, glóbulos o puntos azul grisáceos, ulceraciones, pequeñas erosiones múltiples y áreas blanco-rojizas brillantes.<sup>(4,6)</sup>

El sistema de estadificación según el Comité Americano para el Cáncer (AJCC), en su octava versión del TNM (tumor, ganglios, metástasis), incluyó entre sus modificaciones la individualización para la localización en los párpados.<sup>(7)</sup>

El tratamiento de elección es la resección quirúrgica con bordes oncológicos de seguridad.<sup>(2)</sup> Otras alternativas son: curetaje y electrodesecación, crioterapia, láser, radioterapia, terapia fotodinámica, quimioterapia y los inhibidores de *hedgehog*.<sup>(2,4,6,8)</sup>

Cuando un tumor se presenta en esta área, es difícil tomar una decisión terapéutica por las limitaciones en la función y el compromiso de la estética. Ante este dilema, una formulación de interferones alfa 2b y gamma recombinantes fue registrado por el CECMED (Centro de Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos de Cuba)<sup>(9)</sup> en 2016 y su eficacia fue demostrada durante la etapa de ensayo clínico para el CBC en párpados.<sup>(10,11)</sup> Posterior a su comercialización, investigadores lo han empleado con resultados satisfactorios en esta localización.<sup>(12,13,14,15,16)</sup> Los especialistas resaltan entre los beneficios del HeberFERON la posibilidad de un tratamiento conservador que evita la cirugía reconstructiva, reduce el tumor o lo elimina en su totalidad, sin pérdida de la visión o de la estructura cosmética ocular. Con estos antecedentes y la experiencia de más de un quinquenio de su aplicación en un policlínico, se realizó la investigación con el objetivo de describir los resultados de la aplicación del HeberFERON en el carcinoma basocelular periocular en la atención primaria de salud.

## Métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y prospectivo, que incluyó 15 pacientes con diagnóstico histopatológico de carcinoma basocelular localizado en párpados. La investigación se desarrolló en el policlínico Dr. Carlos J. Finlay, Colón, Matanzas, durante el período enero de 2017 a diciembre de 2023. En todos los casos, la cirugía implicaba el compromiso de la estética y fue sustituida por el empleo del HeberFERON. La evaluación inicial incluyó los datos epidemiológicos, clínicos, examen físico, fotografías clínicas y dermatoscópicas. Se indicaron complementarios y todos los pacientes firmaron el

consentimiento informado. La intervención terapéutica se realizó con HeberFERON a dosis de 10,5 MUI (millones de unidades internacionales), perilesional e intradérmico, tres veces por semana, por tres semanas, hasta completar nueve infiltraciones. La evaluación final se efectuó a las 16 semanas de tratamiento, cuando se compararon el tamaño tumoral y las fotos clínicas y dermatoscópicas. Las variables utilizadas fueron: edad, sexo, fototipo, localización específica periocular, tipo de tumor, subtipo histológico, estadio clínico, tiempo de evolución, respuesta clínica y dermatoscópica. Para el estadio clínico se utilizó el sistema de estadiaje TNM octava edición.<sup>(7)</sup> Para evaluar la respuesta clínica se utilizó el RECIST 1.1<sup>(17)</sup> (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*), criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos, que incluyó las categorías: respuesta completa (RC), respuesta parcial (RP), enfermedad estable (EE) y enfermedad progresiva (EP). La unión de las RC y RP constituyó el término de respuesta objetiva (RO). La respuesta dermatoscópica se realizó en los que alcanzaron respuesta clínica completa mediante la comparación de las imágenes final e inicial. Esta respuesta se clasificó en ausencia o presencia del tumor. Los elementos dermatoscópicos que identificaron la presencia del tumor fueron: vasos arboriformes, telangiectasias y estructuras pigmentadas (nidus, glóbulos o puntos azul-grisáceos, estructuras blanco-rosadas, ulceración y pequeñas erosiones múltiples). La información se recogió en una historia clínica y los datos se procesaron apoyados en el paquete estadístico SPSS versión 20.0, mediante medidas de tendencia central, frecuencias absolutas y relativas. Los resultados forman parte de un proyecto aprobado por las comisiones científicas y de ética del policlínico y la Universidad de Ciencias Médicas en Matanzas.

## Resultados

En la tabla 1 se exponen las características epidemiológicas de los 15 pacientes incluidos en el estudio. El rango de edades fue entre 52 y 93 años, con una media de 71 años. Predominó el sexo masculino (53,3 %) y el fototipo cutáneo II (53,3 %).

**Tabla 1** - Caracterización epidemiológica de los pacientes con carcinoma basocelular periocular

Variables	N = 15
<b>Edad</b>	
Media	71
Mediana	69

Rango	52-93
<b>Sexo n (%)</b>	
Masculino	8 (53,3)
Femenino	7 (46,7)
<b>Fototipo de piel n (%)</b>	
I	3 (20,0)
II	8 (53,3)
III	4 (26,7)

Las características clínicas e histopatológicas de los tumores perioculares se muestran en la tabla 2. En el párpado inferior se asentó más de la mitad de los carcinomas basocelulares (53,3 %) y 40,0 % afectaron el canto interno o medial. Prevalcieron los tumores primarios, con histología no agresiva y en estadio IA. La mediana del tiempo de evolución fue de 18 meses y la media de 31,5 meses.

**Tabla 2** - Caracterización clínica e histopatológica del tumor periocular en los pacientes

<b>Variabes</b>	<b>N = 15</b>
<b>Localización n (%)</b>	
Párpado inferior	8 (53,3)
Párpado superior	1 (6,7)
Canto interno	6 (40,0)
<b>Tipo de tumor</b>	
Primario	8 (53,3)
Recurrente	7 (46,7)
<b>Subtipo histológico</b>	
No agresivo *	9 (60,0)
Agresivo †	6 (40,0)
<b>Estadio clínico</b>	
IA	6 (40,0)
IB	3 (20,0)
IIA	5 (33,3)
IIB	1 (6,7)
<b>Tiempo de evolución (meses)</b>	
Media	31,5
Mediana	18

Rango

3-120

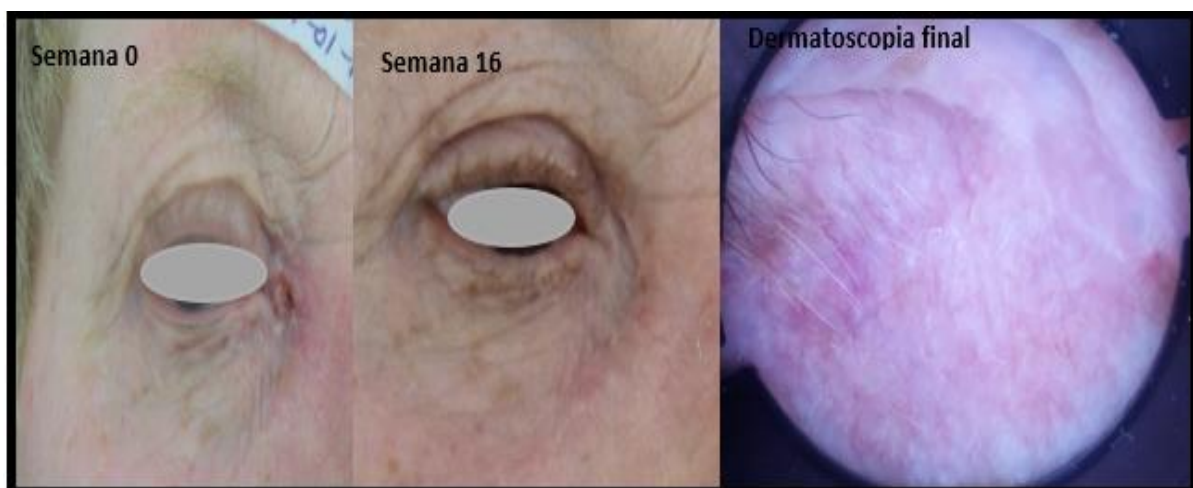
Nota: \*sólido † metatípico, esclerodermiforme, micronodular e infiltrante.

La respuesta al tratamiento evaluada a través de la clínica y la dermatoscopia se exhibe en la tabla 3. Diez pacientes presentaron una respuesta objetiva (66,7 %), siete con respuesta completa (46,7 %) y tres con respuesta parcial (20,0 %).

**Tabla 3** - Respuesta clínica y dermatoscópica en los pacientes de la serie

Respuesta al tratamiento	Categorías de respuestas	N (%)
Respuesta clínica N = 15	Respuesta objetiva (RO)	10 (66,7)
	Respuesta completa (RC)	7 (46,7)
	Respuesta parcial (RP)	3 (20,0)
	Enfermedad estable (EE)	5 (33,3)
Respuesta dermatoscópica en los pacientes con respuesta completa n = 7	Ausencia de estructuras	5 (71,4)
	Presencia de estructuras	2 (28,6)

De los sujetos con eliminación completa del tumor a la observación clínica, al examen con el dermatoscopio, en cinco de ellos no se identificaron elementos dermatoscópicos tumorales, mientras que en dos aún persistían estructuras sugestivas de carcinoma basocelular. (Figs. 1 y 2)



**Fig. 1** - Lesión en canto interno con respuesta completa clínica y dermatoscópica.



**Fig. 2** - Lesión en canto interno con respuesta completa clínica y no completa dermatoscópica.

## Discusión

De 2017 a 2023 fueron tratados 15 pacientes con carcinoma basocelular periocular. La media para la edad supera los estudios nacionales y foráneos revisados, en los que está por debajo de 70 años.<sup>(6,8,13,18,19)</sup> Esto puede ser explicado porque la edad del paciente menor fue 52 años, mientras que el mínimo de edad hallado en la literatura para este tumor se encuentra entre la tercera y cuarta década de vida.<sup>(2,6,18)</sup> Coincide la prevalencia en los hombres con algunos artículos cubanos,<sup>(6,13,15)</sup> mientras que otros concluyen que existe una tendencia a la afectación de la mujer al igual que en otras regiones del orbe.<sup>(2,8,12,18,19)</sup> Prevalce la afectación de los pacientes con fototipo cutáneo II, que corresponde a pieles claras con alta vulnerabilidad a las radiaciones ultravioletas.<sup>(6,8,13)</sup>

El párpado inferior fue la localización con mayor número de CBC de la serie. Este fenómeno también fue identificado por Rojas-Rondón y otros<sup>(12)</sup> en el 60 % de su muestra, quienes en su artículo hacen referencia de otros investigadores como Mak, Kale, Pfeiffer y Donaldson y otros, quienes obtuvieron similares resultados. Teorías como el aumento de reflexión de



la luz por la córnea y su incidencia en este segmento, así como la irritación de las lágrimas y la mayor exposición solar con respecto al superior que está protegido por la ceja, justifican su mayor incidencia.<sup>(12,20)</sup> Otros autores comparten similar conclusión en sus publicaciones, con un rango entre el 51 y el 80 %, en la que está incluida la investigación actual.<sup>(2,13,15,18,19)</sup> Con respecto al tipo de tumor, no existió una diferencia marcada entre las frecuencias de tumores primarios y recurrentes, aunque prevalecen los primeros. Se observó un porcentaje mayor de lesiones recurrentes con respecto a las series de Rojas-Rondón y otros (40 %), Sánchez-Linares y otros (22,5 %) y Vijay y otros (14 %).<sup>(6,13,19)</sup> La recurrencia es un factor de mal pronóstico. Vijay y otros<sup>(19)</sup> comentaron que los CBC recurrentes tienen mayores probabilidades de recidivas y asumen subtipos histológicos agresivos. En la serie que se presenta, más de la mitad de los recurrentes tienen histología: micronodular, metatípico y esclerodermiforme. Estudios que utilizaron Vijay y otros como referentes plantean que los márgenes de escisión de los CBC con estas características requieren que sea el doble que para los primarios y esto conduce a una cirugía mutilante. Además, confirmaron que la cirugía micrográfica de *Mohs* es el tratamiento de elección para lograr mejores tasas de curación y reduce las reintervenciones posteriores; sin embargo, su accesibilidad es baja.<sup>(19)</sup> El subtipo histológico se incluye entre los factores predictores de respuesta al tratamiento, elemento para la elección terapéutica. En la serie predomina el subtipo no agresivo representado por histologías sólidas (60 %), similar a lo hallado por Costea y otros,<sup>(18)</sup> Vijay y otros,<sup>(19)</sup> Mercut y otros, etc., a los que el último de estos hacen referencia en su artículo: Paavilainen y otros, Simon y otros, Wu y otros y Peer y otros.<sup>(21)</sup> El resto: esclerodermiforme, micronodular, infiltrante y metatípico, de comportamiento agresivo, son halladas por los mismos autores citados por Mercut y otros,<sup>(21)</sup> las que se comportan de modo semejante en sus estudios. Una representación de especialistas cubanos han publicado la presencia del subtipo sólido entre un 43 y el 80 % en sus casuísticas, seguidos del superficial, el infiltrante, el micronodular y el basoescamoso o metatípico.<sup>(6,8,13)</sup> En la serie que se investiga, un 40 % de los tumores tuvieron una histología agresiva y la tendencia con estas características es hacia la invasión perineural y la recurrencia.<sup>(18)</sup>

El sistema de estadificación TNM para los párpados en la octava edición<sup>(7,21)</sup> combina el criterio del tamaño con la presencia o no de la invasión al párpado. Predominan en la muestra los tumores menores de 10 mm y los que no invaden el borde libre o espesor palpebral. Sin embargo, Rojas-Rondón y otros<sup>(6)</sup> hallaron en su serie que la mitad de los tratados tenían lesiones mayores de 20 mm, aunque no precisaron la invasión. Los pacientes atendidos por Rojas-Rondón procedían del Instituto Nacional de Oftalmología de la capital,

lo que justifica la complejidad de las neoplasias incluidas en la muestra. Por su parte, Mercut y otros,<sup>(21)</sup> atendieron 92 casos provenientes de los servicios de cirugía plástica y oftalmología, y todas las lesiones pertenecieron a las categorías tumorales T1 o T2, que correspondieron con neoplasias de 20 mm o menos, similar a lo observado en la serie que se investiga. Aunque la variable estadiaje no ha sido estudiada por los investigadores nacionales, el diámetro mayor, criterio incluido en el TNM ha sido evaluado, pero sin homogeneidad. Gómez-Martínez y otros<sup>(15)</sup> lo describieron como una variable cualitativa y el 92 % de las lesiones fueron menores de 30 mm, que corresponden con estadios IIA o inferiores. Negrín-Cáceres y otros<sup>(8)</sup> estudiaron la media del diámetro mayor y fue 17,4 mm y García-Vega y otros<sup>(10)</sup> analizaron la mediana, que fue 10 mm. En todas las investigaciones consultadas prevalecen los CBC en estadios iniciales, excepto la de Rojas-Rondón y otros.<sup>(6)</sup> Con respecto al tiempo de evolución, por lo general valorado con la media y los límites mínimo y máximo, el límite inferior de menor estadía de los cuatro estudios cubanos fue cinco meses y en la serie fue de tres. De los límites superiores comparados, el mayor fue 36 meses, mientras que en esta serie fue 120 meses. Esto evidencia que los carcinomas evaluados tuvieron un rango más amplio en evolución y esto coincidió con Vijay y otros,<sup>(19)</sup> quienes atendieron pacientes desde los cinco meses de aparición de la lesión hasta 40 años. Un metaanálisis realizado en Polonia,<sup>(22)</sup> sustentó que el CBC posee una media de crecimiento de 0,7 mm/mes. Esto permite deducir que el diámetro de los tumores de 12 meses de estadía debe tener una longitud de al menos 12 mm. Sin embargo, demostraron que las tasas de crecimiento también dependen del subtipo histológico y la localización. Los tumores agresivos en áreas de alto riesgo, en especial periocular, poseen una velocidad de crecimiento superior a la estándar. Sin embargo, al tener en cuenta estos fundamentos, los tumores tratados eran poco agresivos en su mayoría y presentaron un crecimiento lento. Casi una decena de artículos declaran la eficacia y efectividad del HeberFERON en el CBC.<sup>(5,6,7,8,10,11,13,14,15,16)</sup> Los interferones poseen múltiples mecanismos antitumorales que justifican su aplicación en esta neoplasia, entre ellos: la supresión de la proliferación celular, el aumento de la fagocitosis por macrófagos, la inhibición de la angiogénesis y el aumento de la respuesta inmune celular de linfocitos T. Como referente del uso intralesional del interferón se reporta su eficacia con respuestas completas entre el 67 y el 80 % en las series publicadas. Se ha empleado en oftalmología para carcinomas escamosos palpebrales y de la superficie ocular, sarcoma de *Kaposi* y en melanomas conjuntivales.<sup>(23)</sup> Nava-Castañeda y otros<sup>(24)</sup> compararon tres grupos de pacientes tratados con interferón en colirio tópico, intralesional y la combinación de tratamiento tópico y quirúrgico. El grupo que no tuvo

recurrencia fue el tratado con tres MUI semanales hasta la resolución de la enfermedad. El que usó el colirio a un MUI hasta un mes después de la eliminación clínica del tumor recurrió un 5 % y el que empleó el colirio antitumoral previo y posterior a la cirugía, recidivó el 8 %. El rango de respuesta clínica del HeberFERON en Cuba para el CBC es del 71 al 100 %. Con respecto a las respuestas completas, lo encontrado (46,7 %) se acerca a lo referido en los citados artículos que está entre un 48 y el 89 %. La respuesta parcial fue en un 20 % de los sujetos y está en el intervalo de la bibliografía consultada (11 a 35 %). La heterogeneidad en las respuestas se debe a múltiples factores dependientes del tumor, del paciente y de las condiciones del tratamiento.

La respuesta dermatoscópica posterior al tratamiento con HeberFERON ha sido poco estudiada. Sánchez-Linares y otros, Sotolongo-Díaz y otros, Rojas-Rondón y otros, Jiménez-Barbán y otros y Estévez-Álvarez y otros realizaron sus aportes al respecto. En la muestra de Sánchez-Linares y otros,<sup>(13)</sup> la respuesta clínica y dermatoscópica coincidió en todos los pacientes. Sotolongo-Díaz y otros<sup>(25)</sup> identificaron cinco estructuras. Las proporciones iniciales de tres de ellas disminuyeron en comparación con el resto. Rojas-Rondón y otros,<sup>(5)</sup> Jiménez-Barbán y otros,<sup>(11)</sup> así como Estévez-Álvarez y otros<sup>(16)</sup> evaluaron por dermatoscopia los pacientes con respuestas completas y concluyeron que existían casos en los que la coincidencia no ocurrió en el 100 %. Expertos foráneos comparten opiniones similares con el empleo de otros tratamientos tópicos.<sup>(26,27)</sup> La dermatoscopia constituye una herramienta para evaluar la respuesta terapéutica. La presencia de restos tumorales es predictora de recidivas. Su identificación temprana orienta hacia el empleo de combinaciones terapéutica e incluso la cirugía.

En conclusión, el HeberFERON resultó una alternativa terapéutica para emplear en el carcinoma basocelular de localización palpebral.

### **Aporte científico**

Se reporta por primera vez la evaluación dermatoscópica en busca de restos tumorales cuando se declara la respuesta completa clínica del paciente con carcinoma basocelular tratado con HeberFERON. Se aportan evidencias de una alternativa terapéutica a emplear en la atención primaria de salud para esta variante de tumor periocular, ubicación de alto riesgo, con frecuencia mutilante y por lo común atendido por oftalmólogos.

## Referencias bibliográficas

1. Ministerio de Salud Pública (CUB). Sección Independiente de Control del Cáncer. Prevención, diagnóstico y tratamiento del cáncer de piel. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2023 [acceso 20/02/2024]. Disponible en: <http://www.bvscuba.sld.cu/libro/prevencion-diagnostico-y-tratamientodel-cancer-de-piel/>
2. Fernández-González O, Vigoa-Aranguren L, Rojas-Rondón I, Hernández-Perugorría A, Abreu-Perdomo FA. Características clínicas y patológicas del carcinoma basocelular palpebral. Revista Cubana Oftalmología. 2021 [acceso 20/02/2022];34(1):e991. Disponible en: <http://revoftalmologia.sld.cu/index.php/oftalmologia/article/view/991/869>
3. Buján-Bonino C, Rodríguez-Blanco I, Sánchez-Aguilar D, Hugo A, Vázquez-Veiga HA, Flórez A. Topical and Intralesional Immunotherapy for the Management of Skin Cancer in Special Locations: Lips and Eyelids. Cancers. 2023 [acceso 20/05/2022];15:5018. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10604909/>
4. Amaya LM, Sierra LF, Pérez HH. Actualización en carcinoma basocelular periocular: abordaje semiológico y diagnóstico diferencial. Cienc Tecnol Salud Vis Ocul. 2019 [acceso 20/10/2022];17(1):44-56. Disponible en: <https://ciencia.lasalle.edu.co/svo/vol17/iss1/4/>
5. Rojas-Rondón I, Duncan-Roberts Y, Gómez-Cabrera CG, Ramírez-García LK, Vigoa-Aranguren L, Hernández-Rodríguez R, *et al.* Administración del HeberFERON en el carcinoma basocelular palpebral a propósito de 2 casos. Bionatura. 2016 [acceso 02/03/2023];1(2). Disponible en: <http://www.revistabionatura.com>
6. Rojas-Rondón I, Vigoa-Aranguren L, García-Vega Y, Bello-Rivero I, Duncan-Robert Y. Respuesta clínica del tratamiento con HeberFERON en pacientes con carcinoma basal palpebral. Revista Cubana de Oftalmología. 2021 [acceso 22/02/2024];34(1):e1139. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/oft/v34n1/1561-3070-oft-34-01-e1139.pdf>
7. Skin Tumors. Classification Malignant Tumor. En: Brierley JD, Gospodarowics MK y Wittekind C. TNM. UICC. 8ª. ed. USA: Wiley Blackwell; 2017 [acceso 20/02/2022]. Disponible en: <https://www.wiley.com/en-us/TNM+Classification+of+Malignant+Tumours,+8th+Edition-p-9781119263579>
8. Negrín-Caceres Y, Cabrera-Romero AC, Cárdenas-Monzón L, Ferrer-Pérez A, Batista-Hernández NE. Tratamiento del carcinoma basocelular periocular con una combinación sinérgica de interferones alpha-2b y gamma. Rev Mex Oftalmol. 2018 [acceso 20/10/2022];92(3):136-43 Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmexoft/rmo-2018/rmo183d.pdf>

9. CECMED. HEBERFERON® (Interferón alfa 2b hu-rec + Interferón gamma hu-rec). La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2022 [acceso 29/08/2023]. Disponible en: <https://www.cecmec.com/registro/rcp/biologicos/heberferonr-interferon-alfa-2b-hu-rec-interferon-gamma-hu-rec?fbclid=IwAR311qZInNQ1L6vEbgaWUiHr-404Pih16o08-KSnXCh5ax3zbqpC06n6vk>
10. García-Vega Y, Anasagasti-Angulo L, Valenzuela-Silva C, Navarro-Mestre M, Maribeth-Ordoñez S, Bello-Rivero, *et al.* Retrospective Study of Periocular Non Melanoma Skin Cancer Treated with the Combination of IFN alpha2b and Gamma (HeberPAG). *Clinical & Experimental Ophthalmology*. 2015 [acceso 20/05/2022];6(5):478. Disponible en: <http://www.longdom.org/open-access-pdfs/retrospective-study-of-periocular-non-melanoma-skin-cancer-treated-with-the-combination-of-ifn-alpha2b-and-gamma-heberpag-2155-9570-1000478.pdf>
11. Jiménez-Barbán Y, Vega-Pupo C, Vila-Pinillo D, Fernández-Ychaso G, Arias-Nuñez V, Bello-Rivero I. Uso del HeberPAG en carcinoma basocelular periocular. *Rev Cubana Oftalmol.* 2014 [acceso 20/04/2021];27(3). Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/oft/v27n3/oft14314.pdf>
12. Rojas-Rondón I, Vigoa-Aranguren L, García-Vega Y, Bello-Rivero I, Duncan-Roberts Y. Seguridad del HeberFERON en pacientes con carcinoma basal palpebral. *Revista Cubana de Oftalmología*. 2021 [acceso 20/02/2024];34(1):e1131. Disponible en: <http://revoftalmologia.sld.cu/index.php/oftalmologia/article/view/1131/874>
13. Sánchez-Linares V, Ríos-Rodríguez ME, Román-Simón M, Pérez-García CD, Díaz-Hernández Y, Bello-Rivero I. HeberFERON en el carcinoma basocelular periocular. Serie de casos. *Gac. Méd. Espirit.* 2021 [acceso 23/02/2024];23(1):35-45. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/gme/v23n1/1608-8921-gme-23-01-35.pdf>
14. Sánchez-Linares V, Martínez-Fando B, Carpio-Muñoz E, Durán-Marrero K, Brito-García E, Bello-Rivero I. HeberFERON en el tratamiento de pacientes con carcinoma basocelular en zona de alto riesgo. *Revista Cubana de Medicina General Integral*. 2023 [acceso 23/02/2024];39(3):e2693. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/mgi/v39n3/1561-3038-mgi-39-03-e2693.pdf>
15. Gómez-Martínez N, Gómez-Martínez N. Respuesta al tratamiento con HeberFERON desde el diagnóstico de enfermería en pacientes con neoplasia basocelular. *Revista Cubana de Enfermería*. 2018 [acceso 23/02/2024];34(3):687-95. Disponible en: <http://revenfermeria.sld.cu/index.php/enf/article/view/2497/379>

16. Estévez-Álvarez Y, Jiménez-Barbán Y, Lazo-Morales E, Davas-Andrade Y, Pérez-Pacheco AI. HeberPAG y carcinoma basocelular periocular: serie de casos con evolución a 5 años en La Habana, Cuba. *Oftalmol Clin Exp*. 2023 [acceso 23/02/2024];16(2):e132-e147. Disponible en: [http://www.researchgate.net/publication/371983569\\_HeberPAGR\\_y\\_carcinoma\\_basocelular\\_periocular\\_serie\\_de\\_casos\\_con\\_evolucion\\_a\\_5\\_anos\\_en\\_La\\_Habana\\_Cuba](http://www.researchgate.net/publication/371983569_HeberPAGR_y_carcinoma_basocelular_periocular_serie_de_casos_con_evolucion_a_5_anos_en_La_Habana_Cuba)
17. Flores A, Morán J, Martínez S, Betancourt ND, Jiménez J. Criterios de Evaluación en Tumores Sólidos 1.1 (RECIST 1.1) en pacientes con cáncer primario y/o metastásico o enfermedad metastásica recurrente. *Rev S Científica*. 2018 [acceso 20/10/2022];16(1). Disponible en: <http://www.investigacionyposgrado.uadec.mx/site/wp-content/uploads/2020/07/2018-Criterios-de-Evaluaci%C3%B3n-en-Tumores-S%C3%B3lidos-1.1-RECIST-1.1-en-pacientes-con-C%C3%A1ncer-Primario-yo-Metast%C3%A1sico-o-Enfermedad-Metast%C3%A1sica-Recurrente.pdf>
18. Costea CF, Turliuc MD, Sava A, Dimitriu G, Dumitrescu GF, Danca C, *et al*. Periocular basal cell carcinoma: demographic, clinical, histological and immunohistochemical evaluation of a series of 39 cases. *Rom J Morphol Embryol*. 2019 [acceso 20/05/2022];60(1):77-86. Disponible en: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31263830/>
19. Vijay V, Alam Sh, Subramanian N, Krishnakumar S, Biswas J, Mukherjee B Periocular Basal Cell Carcinoma: 20-Years' Experience at a Tertiary Eye Care Center of South India. *Oman J Ophthalmol*. 2020 [acceso 20/05/2022];13(3):129-35. Disponible en: <http://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33542600/>
20. 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 23/02/2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathogenesis-and-clinical-features-of-basal-cell-carcinoma>
21. Mercuri IM, Tănăsie CA, Ilia LC, Simionescu C, Stepan A, Ciurea M, Mercuri R. Histopathological Features of the Eyelid Basal Cell Carcinomas. *Curr Health Sci J*. 2020 [acceso 20/04/2022];46(2):167-72. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC32874689/>
22. Fijałkowska M, Bonczar M, Jastrzębski I, Ostrowski P, Antoszewski B, Kozie M. Growth rate of basal cell carcinoma: a meta-analysis and systematic review. *Adv Dermatol Allergol*. 2023 [acceso 23/02/2024];XL(2):220-4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10258709/>

23. Leis-Dosil VM, Prats-Caelles I, Rubio-Flores C. Colirio de interferón y carcinoma basocelular palpebral. *Cartas Científico-Clínicas*. 2014 [acceso 23/02/2024];105(2):207-8 Disponible en: <http://www.actasdermo.org/es-pdf-S0001731013001002>
24. Nava-Castañeda A, Hernández-Orgaz J, Garnica-Hayashi L, Ansart A, Matus G, Tovilla-Canales JL, *et al*. Management of Ocular Surface Squamous Neoplasia with Topical and Intralesional Interferon Alpha 2B in Mexicans. *Nepal J Ophthalmol*. 2018 [acceso 23/02/2024];10(20):143-50. Disponible en: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31056557/>
25. Sotolongo-Díaz D, Vidal-Suárez G, Bello-Rivero I, Montes de Oca-Álvarez M, Nájara-Pérez JC, Armas-Morell L. Efectividad del HeberFERON® en el tratamiento del carcinoma basocelular del dorso de la nariz. *Revista Médica Electrónica MediCiego*. 2021 [acceso 20/10/2022];27:e2234. Disponible en: <https://revmediciego.sld.cu/index.php/mediciego/article/view/2234/3737>
26. Aróstegui-Aguilar J, Hervella-Garcés M, Yanguas-Bayona JI, Azcona-Rodríguez M, Martínez de Espronceda-Ezquerro, Sarriugarte Aldecoa-Otalora J. Criterios dermatoscópicos como predictores de ausencia de respuesta a tratamiento con imiquimod en carcinomas basocelulares superficiales. *An. Sist. Sanit. Navar*. 2019 [acceso 20/10/2022];42(3):303-07. Disponible en: <http://www.scielo.isciii.es/pdf/asisna/v42n3/1137-6627-asisna-42-03-303.pdf>
27. Navarro-Bielsa A, Cerro-Muñoz P, Almenara-Blasco M, Gracia-Cazaña T, Gilaberte Y. Dermoscopic Structures Predictive of Response to Photodynamic Therapy in Basal Cell Carcinoma. *Acta Derm Venereol*. 2023 [acceso 20/10/2023];103:4838. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10032338/>

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

### Contribución de los autores

*Conceptualización:* Meilyn Fernández Martori, Yamirka Irina Rojas Pérez, Silvio Faustino Soler Cárdenas.

*Curación de datos:* Meilyn Fernández Martori, Yamirka Irina Rojas Pérez, Samia Hernández Drake, Silvio Faustino Soler Cárdenas.

*Análisis formal:* Silvio Faustino Soler Cárdenas.

*Investigación:* Meilyn Fernández Martori.

*Metodología:* Meilyn Fernández Martori, Silvio Faustino Soler Cárdenas.

*Supervisión:* Jorge Bacallao Gallestey *Validación:* Jorge Bacallao Gallestey.

*Validación:* Jorge Bacallao Gallestey.

*Visualización:* Meilyn Fernández Martori.

*Redacción – Borrador original:* Meilyn Fernández Martori.

*Redacción – revisión y edición:* Yamirka Irina Rojas Pérez, Samia Hernández Drake, Silvio Faustino Soler Cárdenas, Jorge Bacallao Gallestey.