

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Interferones una opción terapéutica moderna en el tratamiento de los carcinomas basocelulares

Interferons Modern Therapeutic Option in the Treatment of Basal Cell Carcinomas

Ernesto Pérez Leyva¹, Katherine Batista Ochoa², Odalis Pérez Guerra³, Iraldo Bello Rivero⁴, María Victoria Serrano Martínez⁵

1. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Asistente. Investigador Agregado. Facultad de Ciencias Médicas Mariana Grajales Coello. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Holguín. Cuba.
2. Especialista de primer Grado en Dermatología. Policlínico Universitario de la Familia Dr. Mario Gutiérrez Ardaya. Holguín. Cuba.
3. Licenciada en Enfermería. Policlínico Universitario de la Familia Dr. Mario Gutiérrez Ardaya. Holguín. Cuba.
4. Doctor en Ciencias Biológicas. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. La Habana Cuba.
5. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral y Farmacología. Instructor. Facultad de Ciencias Médicas Mariana Grajales Coello. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Holguín. Cuba.

RESUMEN

El carcinoma basocelular es la neoplasia maligna de piel de mayor frecuencia que afecta mayoritariamente a las personas de la raza blanca. Se relaciona etiológicamente el potencial efecto carcinogénico a la explosión acumulativa de los rayos ultravioletas y con el deterioro de la capa de ozono este fenómeno tiende a aumentar en los últimos años, por tanto, la búsquedas de alternativas de tratamiento eficaces y seguros constituye una prioridad para los sistemas de salud

como respuesta a este creciente problema de salud. Los interferones son productos biotecnológicos considerados modificadores de la respuesta biológica que por sus propiedades antiproliferativas y antiantigénicas se emplean en la terapéutica moderna del basotelioma. Se realizó una revisión en las principales base de datos, se seleccionaron 46 artículos que actualizan los aspectos, moleculares y estudios clínicos que justifican el empleo de la inmunoterapia y esencialmente los interferones como una estrategia eficaz y segura en el tratamiento de este tipo de neoplasia.

Palabras clave: carcinoma basocelulares, interferones, terapéutica.

ABSTRACT

Basocellular carcinoma is a skin malignant neoplasia that primarily affects white race people. Potential carcinogenic effect is etiologically related to the accumulative explosion of ultraviolet rays, with the deterioration of the ozone layer this phenomenon tends to increase in the last few years, thus the search of efficacious and safe alternative treatments constitutes a health system priority. Interferons are biotechnological products known to modify the biological response that, due to its antiproliferative and antiantigenic properties, are employed in modern therapy of basothelioma. A revision was carried out in the main databases, choosing 46 articles that update the molecular aspects and the clinical trials that justify the use of immune therapy, and essentially, the interferons, as a safe and efficacious strategy in the treatment of this type of neoplasia.

Keywords: basocellular carcinoma, interferons, therapy.

INTRODUCCIÓN

Sin lugar a dudas una de las mayores expectativas que tiene el hombre en la actualidad es la lucha por su supervivencia y el enfrentamiento de los elementos o condiciones que la amenazan. El cáncer es una de ellas. La más importante característica de una célula cancerosa es la pérdida del control del crecimiento, cuando las células malignas crecen en cultivos forman grumos, a diferencia de sus contrapartes normales que originan monocapas. Es evidente que estas no responden a las señales reguladoras que provocan el cese del crecimiento.

Las más notables alteraciones del núcleo aparecen en los cromosomas. Las células normales al dividirse mantienen su complemento cromosómico diploico, no así, las malignas, que presentan complementos aberrantes, una condición conocida como aneuploidia. Cuando se altera el complemento de cromosomas, se activa una vía de señalización, que conlleva a la autodestrucción de la célula o apoptosis¹.

Su elevada incidencia y mortalidad, unida al sufrimiento que provoca en los pacientes, convierten al cáncer en un serio problema de salud mundial y un reto para los servicios sanitarios. Todavía los tratamientos actuales como la quimioterapia y la radioterapia, presentan serios efectos indeseables. El cáncer se está investigando intensamente².

Los enfoques tradicionales para combatir esta enfermedad como la quimioterapia y las radiaciones no eliminan todas las células malignas. Esto requiere un nuevo esquema, actualmente en curso, que comprende cinco grupos de terapias: inmunoterapia, terapia genética, inhibición de las proteínas promotoras del crecimiento, reducción de la angiogénesis e inhibidores de las quinasas dependientes de las ciclinas o cdk31.

Inmunoterapia constituye una de las nuevas estrategias para combatir el cáncer: el sistema inmunológico es capaz de destruir materias extrañas, pero los cánceres derivan de nuestras células y el sistema inmune falla en eliminarlos. Hasta ahora, la mayoría de las estrategias son poco satisfactorias, aunque un protocolo parece promisorio³.

La inmunoterapia representa un enfoque innovador sobre las modalidades convencionales de tratamiento y a diferencia de ellas, educa al sistema inmune del hospedero a reconocer los antígenos expresados por las células anormales, que se vuelva activo y erradique los tumores. La capacidad del sistema inmune para "recordar" un antígeno previo, le puede conferir un potencial antitumoral duradero, capaz de activarse cuando remite la enfermedad⁴.

Las células inmunes responden a fragmentos de proteínas presentes en la superficie de las células presentadoras de antígenos o APCs. Un tipo particular de APC, las células dendríticas o DCs son efectivos en la estimulación del sistema inmune para responder al antígeno, con la producción de anticuerpos y linfocitos T reactivo. Aunque presentes en muy pequeñas cantidades en la sangre, las DCs inmaduras pueden proliferar en cultivos si son expuestas a proteínas tumorales.

De manera alternativa, estas células, se pueden inducir cuando se fusionan con células tumorales y se producen células híbridas. En ocasiones, se modifican genéticamente para expresar una proteína en las células cancerosas. Esto es más fácil con la infección de las células con un virus

que contiene el gen en cuestión. Bajo estas condiciones, las DCs producen la proteína en grandes cantidades y presentan sus fragmentos en su superficie. Una vez que han sido expuestas a las proteínas tumorales, las DCs se inyectan en el paciente para iniciar una respuesta inmune. Un riesgo de esta terapia es la autoinmunidad.

El cáncer de piel no melanocítico (CCNM) incluye el carcinoma basocelular (CBC) y el de células escamosas (CEC), el carcinoma basocelular (CBC) es el cáncer de piel más frecuente en el ser humano. Representa aproximadamente entre el 70 y el 80% de los cánceres cutáneos no melanoma en la población de color de piel blanca. Su tasa de incidencia se incrementa en el 20% en las últimas dos décadas e involucra a grupos etarios cada vez más jóvenes⁵.

Anualmente se diagnostican entre dos y tres millones de nuevos casos con CBC y CEC, se estima que entre el 40 y el 50% de toda la población habrá padecido al menos un tipo de cáncer cutáneo no melanoma al llegar a los 65 años. El número de pacientes supera a los afectados por cáncer de pulmón, mama, colon, recto, próstata, vejiga y todos los tipos de linfomas⁶⁻⁸, por lo que representa mundialmente un serio problema, tanto en términos de salud, social y el consecuente deterioro en la calidad de vida, así como económico y en países como los Estados Unidos el costo anual del tratamiento es de aproximadamente 500 millones de dólares⁹.

A pesar de que esta neoplasia cutánea maligna no exhibe altas cifras de mortalidad, se estima que mueren 66 000 personas por este tipo de enfermedad¹⁰.

Australia, con una incidencia de 726 casos por 100 000 habitantes es el país que presenta la mayor cantidad de enfermos a nivel global. En Europa, la incidencia del CCNM se incrementa del tres al seis por ciento cada año¹¹.

En España la tasa media es de 80-90 casos por 100 000 habitantes cada año. Bielsa y colaboradores informan una tasa de incidencia de 253 por 100 000 personas en una población mediterránea de España, cifras superiores a los datos reportados previamente¹².

En Inglaterra, se describen tasas de incidencia de alrededor de 138 por 100 000 habitantes, aumentos similares se encuentran en países nórdicos donde la tasa de incidencia varía de 39 a 90 por 100 000 habitantes, por otro lado, incrementos de menor magnitud se describen en Japón¹³, donde la incidencia se ha estimado en 16,5 por 100 000 habitantes mientras que en los Estados Unidos aumenta en el 200% en los pasados treinta años y en la actualidad corresponde a 150 casos por 100 000 habitantes y el cáncer es más común en la población blanca.

En los últimos 50 años, los países de América Latina y el Caribe, experimentan cambios demográficos y epidemiológicos, que favorecen el aumento absoluto de las personas que padecen la enfermedad. México, a través del Registro Nacional Histopatológico de Neoplasias Malignas, reporta que el cáncer de piel no melanoma, ocupa el primer lugar en frecuencia.

Cuba se sitúa actualmente, dentro de los países de América Latina y el Tercer mundo con mayor incidencia del cáncer de piel no melanoma. Según los datos que aparecen reflejados en el Registro Nacional del Cáncer de año 2009, esta neoplasia cutánea maligna se ubica en el primer lugar de la tabla general por cáncer para el sexo masculino, reportándose un total de 3 518 que exhibe una tasa de 62,5 por cada 100 000 habitantes ese año y el segundo lugar para el sexo femenino con 2 038 y una tasa de 50,6 por 100 000 habitantes, solo superado por el de mama y muestra cada año un incremento considerable.

Como consecuencias del cáncer de piel, un total de 386 individuos fallecieron, que ocupan la décimo tercera causa dentro de las localización de las tumoraciones en el año 2012, se coloca en ese mismo lugar en las causas de muerte en el sexo masculino y la décimo cuarta en el femenino, es a partir de la sexta década de vida en adelante, las edades en que más defunciones se producen¹⁴.

DESARROLLO

Estrategia de búsqueda de información

Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos de reconocido prestigio que ofrece Infomed en sus esenciales se visitó la biblioteca americana de medicina (Pubmed), mediante las siguientes palabras de tesoro: (*"Interferon-alpha/therapeutic use"[Mesh] OR "Interferon-beta/therapeutic use"[Mesh]*) AND (*"Skin Neoplasms"[Mesh] OR "Skin Neoplasms"[Mesh]*) y (*"Interferons"[Mesh]*) OR *"Interferon Type I"[Mesh]*) AND (*"Skin Neoplasms"[Mesh] OR "Skin Neoplasms"[Mesh]*). Se establecieron otras estrategias de búsqueda para la obtención de la información de acuerdo con los intereses del estudio, por otra parte, se utilizó el buscador "Google académico" para la búsqueda de otros trabajos no indexados en Pubmed; sobre todo lo referente a trabajos publicados en idioma Español, lo que permitió actualizar la información en el ámbito nacional e internacional. Se seleccionaron para la confección de esta revisión 46 artículos científicos y todas las búsquedas se efectuaron el 15 mayo de 2014.

Los CBC son tumores epiteliales malignos de localización cutánea, descritos por Jacob en 1 807, que surgen de células pluripotenciales de la zona basal de la epidermis y de la vaina radicular

externa del pelo a nivel del istmo inferior y de la protuberancia. Estas se relacionan con las radiaciones ultravioletas y en menor frecuencia con otras causas. Están involucradas mutaciones de distintos genes, entre las que se destaca la del gen supresor de tumor Patched en el cromosoma 9q 22¹⁵.

El aspecto clínico-patológico y el comportamiento biológico de los CBC, dependen de la interacción entre el epitelio y el estroma que lo rodea, Comienza con un nódulo perlado refringente, que puede seguir diversos patrones de crecimiento o desarrollo que le dan individualidades propias y constituyen las formas clínicas de la enfermedad: nodular perlada, ulcus rodens, plano cicatrizal, infiltrante y terebrante. Entre estos tipos clínicos el nodular es el más frecuente, pero en la práctica es difícil observar lesiones puras, pues estos patrones tienden a mezclarse para constituir las llamadas formas mixtas y cualquiera de ellas puede o no estar pigmentada¹⁶⁻²⁰.

Histológicamente puede clasificarse según criterios de Leveren: diferenciados e indiferenciados sólidos; semejante histológicamente a estructuras anexas epidérmicas que pueden ser capilares, glandulares o adenoideas y mixtos, que le dan o no, origen al tumor. Son de crecimiento lento y una vez instituido el tratamiento adecuado, el pronóstico es favorable. Excepcionalmente producen metástasis y no son considerados una amenaza para la vida de los pacientes, pero pueden causar significativa afectación psicológica, pues se ve involucrada la autoestima del paciente, ya que estos al destruir la piel y los tejidos circundantes, provocan una desfiguración estética significativa, especialmente en la cara, localización más frecuente del CBC, aunque, se describen en tronco y extremidades superiores, así como en palmas, plantas²¹⁻²³.



Fig. 1. Paciente con antecedentes de carcinoma basocelular

Nótese las múltiples deformidades que presenta en el rostro como consecuencia de las cirugías convencionales anteriormente realizadas, obsérvese las cicatrices e injertos que presenta, también presenta lesiones de Herpes Zóster oftálmico ([fig. 1](#)).



Fig. 2. Vista ampliada de la pirámide nasal

En esta vista se muestra el carcinoma basocelular nódulo globuloso en el dorso de la nariz de la misma paciente, pero se mide la lesión con pie de rey ([fig. 2](#)).

El arsenal terapéutico para el tratamiento de los CBC, actualmente es muy amplio, se utilizan diferentes métodos. Aunque apenas existen estudios donde se comparan la eficacia de los diferentes tratamientos, la cirugía y la radioterapia parecen ser los métodos más efectivos, es el tratamiento quirúrgico el procedimiento con la tasa más baja de recurrencia²³.

El tratamiento tiene como objetivo principal la eliminación completa de la lesión tumoral, con resultados cosméticos aceptables. Se encuentran disponibles modalidades terapéuticas quirúrgicas y no quirúrgicas. Las quirúrgicas contienen métodos excisionales como la cirugía convencional y la cirugía micrográfica de Mohs. La cirugía micrográfica de Mohs es el tratamiento de elección propuesto en la actualidad para tumores recurrentes, pobremente delimitados y que presentan un patrón histológico agresivo. También está indicado en tumores con topografía sugerente de alto índice de recurrencia, como es el área periorbitaria y centrofacial; ya que al realizar cortes de congelación horizontal y un mapeo estricto, permite el control de todos los márgenes de la lesión. Con este método se logran las cifras más altas de curación (97,5%).

También se utilizan procedimientos destructivos que incluyen la electrodesecación, curetaje, criocirugía y láser de dióxido de carbono. El margen de seguridad oncológico dependerá del tamaño del tumor, su localización y la variedad histológica²⁴.

En el grupo de los procedimientos no quirúrgicos se emplea la radioterapia, terapia fotodinámica, quimioterapia, 5-fluoruracilo tópico o intralesional, el uso de interferones y más recientemente el imiquimod, el empleo de medicamentos que inhiben la vía Hedgehog y extracto de nuez de anacardo²⁵⁻³⁰.

La elección del procedimiento terapéutico depende del tipo de tumor, las características del paciente y de los recursos disponibles. Los resultados estéticos dependerán de la pericia del operador³¹. En Cuba no existen todas las alternativas de tratamiento antes descritas, a continuación centraremos el análisis sobre las bases que sustentan el uso de los interferones en esta enfermedad.

Interferones como modificadores de la respuesta biológica

Los interferones (INFs) fueron descubiertos por Isaac y Lindenmann en 1957 en Londres³². Los INFs son tipos de citoquinas que se encuentran normalmente en el cuerpo, son las primeras citoquinas producidas en el laboratorio para el uso como modificadores de respuesta biológica.

Los INFs son moléculas proteicas reguladoras del crecimiento celular, basados en sus propiedades antigénicas específicas, los INFs pueden ser divididos en alfa, beta y gamma. En la actualidad se conocen más de 20 subtipos de INFs, todos poseen actividad inmunorreguladora, antiproliferativa y antiviral.

Su efecto inmunomodulador incluye la estimulación de la actividad lítica de las células NK, células T citotóxicas específicas y de macrófagos sobre células tumorales, la modificación de producción de anticuerpos por linfocitos B, la regulación de antígenos de histocompatibilidad (HLA) en las membranas celulares y la estimulación de la producción de INF-alfa ³³.

La acción directa antitumoral incluye efectos antiploriferativos, tóxicos y la unión de antígenos de superficies sobre la célula tumoral, mientras que la acción indirecta, activación del macrófago, células T, células NK y modulación de la producción de anticuerpos.

El papel biológico de estas moléculas se basa, en lo fundamental, en la actividad antiviral y antiproliferativa de los IFNs α y β así como en el efecto inmunomodulador del IFN γ ³⁴. El peso molecular (PM) de estas biomoléculas oscila entre 16 000 y 27 600 Dalton (Da), aunque cada uno de ellos está formado por 165 o 166 aminoácidos. Esta diferencia de PM está determinada por los diversos patrones de glicosilación u otras modificaciones post-transduccionales que presentan³⁵. Los IFNs α tienen fundamentalmente función antiviral y antiproliferativa, que difieren de acuerdo al subtipo (Zoon y col. 1986) ³⁶.

Mecanismos de acción y efectos biológicos de los IFNs

Los eventos que median entre la unión de cada uno de los IFNs a su receptor y la activación de los genes que caracterizan cada una de las respuestas, se han dilucidado en los últimos años. La señal desde la membrana citoplasmática al núcleo, se transmite a través de proteínas citosólicas que al fosforilarse se asocian y se convierten en factores de transcripción que activan determinados conjuntos de genes, capaces de responder a los distintos tipos de IFNs (Darnell y col., 1995) ³⁷.

La actividad antiviral se debe a la inducción de genes, entre los que se encuentra el que codifica para la enzima 2'-5'oligoadenilato sintetasa, que cataliza la formación de oligómeros de adenilato capaces de activar una endorribonucleasa que escinde el Ácido Ribonucleico (ARN) mensajero

(Pestka y col., 1987)³⁸. Otro de los genes que se inducen es el que codifica para la proteína quinasa P68 que se autofosforila en presencia de ARN de doble cadena y fosforila el factor de iniciación de la transcripción en eucariontes eI F-2α. Esto provoca la inhibición de la síntesis de proteínas (Pestka y col., 1987).

En cuanto a su actividad antiproliferativa, no está aún bien dilucidado el mecanismo por el cual los IFNs ejecutan esta acción. No obstante, se conoce que inhiben la producción de elementos necesarios para el proceso de división celular y de algunos aminoácidos esenciales para la subsistencia de las células (Yoshida y col., 1981; Sekar y col., 1983)^{39,40}.

Además, modulan la expresión de protooncogenes a nivel celular (Einat y col., 1985). Debido a estas propiedades, los IFNs han tenido un gran uso en la terapéutica, por lo que constituyen uno de los principales materiales biotecnológicos que se producen en el ámbito mundial (Borden y col., 1997)⁴¹.

Se observa que desde finales de la década del 80 inició los estudios de este fármaco como terapia en el CBC, un incremento de las investigaciones sobre ese campo se produce en los años 90; son las investigaciones más relevantes que avalan la eficacia y seguridad del tratamiento con interferones los siguientes ensayos clínicos: Cornell 1990, Edwards 1990, Alpsy 1996, Rogozinski 1997⁴²⁻⁴⁶, esta alternativa de tratamiento con el surgimiento de otras técnicas de avanzada a nivel mundial queda desplazada y es también uno de los motivos que justifica los pocos trabajos publicados en los últimos años sobre esta temática.

Recientemente un reciente estudio en Cuba abierto, prospectivo (Anasagasti 2009) evalúa por primera vez la combinación de INFs alfa y gamma intra y perilesionalmente en CBC agresivos, extensos, recurrentes y resistentes a otros tratamientos (cirugía, radioterapia, quimioterapia) utilizan la pauta de 3 veces semanal durante 3 semanas y realización de biopsia cutánea a las 13 semanas de finalizar el tratamiento. Se incluyeron 12 CBC, de los cuales 47% presentan eliminación completa del tumor, en 40% de los casos se obtuvo una reducción del 30% del tumor y 13% permanecieron estables a los 38 meses de seguimiento.

Actualmente se ensaya esta combinación en todo el país, en la provincia Holguín es sitio clínico de la investigación el estudio en este campo despierta especial interés en la comunidad científica sobre todo en nuestro país, donde ya vimos que no todas las técnicas están disponibles en nuestro arsenal terapéutico, pero sí donde desde hace varias décadas se desarrolla este excelente producto biotecnológico que es el interferón y hoy es líder en los estudios clínicos para

determinar la efectividad de los mismos en las enfermedades oncoproliferativa, en especial el carcinoma basocelular ([fig. 3](#)) y ([fig. 4](#))



Fig. 3. Evolución clínica satisfactoria de la paciente

La paciente fue tratada con Interferón alfa 2 B recombinante humano, con la dosis de 3 millones de unidades tres veces a la semana durante tres semanas perilesional, nótese los excelentes resultados estéticos que se obtuvieron luego del tratamiento ([fig. 3](#)).



Fig. 4. Vista lateral ampliada de la lesión

A las 13 semanas de haber concluido el tratamiento, nótese la desaparición clínica de la lesión y los resultados estéticos favorables ([fig. 4](#)).

CONCLUSIONES

El empleo de los interferones en las neoplasias de piel es una de las propuestas recientes de la comunidad científica a favor de la utilización de los modificadores de la respuesta biológica en el tratamiento de las enfermedades oncoproliferativas en especial el basotelioma.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Karp G. Cell and Molecular Biology. Concepts and Experiments. 3 ed. New York: John Wiley and Sons; 2002.
2. Erler JT, Bennewith KL, Nicolau M, Dornhofer N, Kong C, The Le Q, *et al.* Lysyl oxidase is essential for hypoxia-induced metastasis. *Nature*. 2006 [citado 15 may 2014]; 440(7088): 1222-1226. Disponible en: <http://www.nature.com/nature/journal/v440/n7088/full/nature04695.html>
3. Miguel Soca PE, Almaguer Herrera A, Ponce de León D, Sales Márquez H, Pérez Rodríguez H. El cáncer una enfermedad genética. *CCM*. 2007 [citado 15 may 2015]; 11(3). Disponible en: <http://www.cocmed.sld.cu/no113/n113rev1.htm>
4. Emens LA. Survivin cancer. *Cancer Biol Thera*. 2004 [citado 8 sep 2014]; 3(2): 180-183. Disponible en: <http://www.landesbioscience.com/journals/cbt/emens3-2.pdf>
5. Coleman King S, Chen S. Analyzing the Cost of Preventing Nonmelanoma Skin Cancer. *J Invest Derm*. 2009 [citado 30 oct 2015]; 129(12):2745-2746. Disponible en: <http://www.jidonline.org/article/S0022-202X%2815%2934171-3/abstract>
6. Prado de Carvalho M, de Oliveira Filho RS, Carvalho Gomes H, Francescato Veiga D, Juliano Y, Masako Ferreira L. Autoestima en pacientes con carcinomas de piel. *Rev Col Bras Cir*. 2007 [citado 15 may 2015]; 34(6):361-366. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-69912007000600002&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
7. Lukaszuk L M, Cidral Muniz E, Leite Da Veiga M, Iribas J L. Aspectos epidemiológicos del cáncer no melanoma de piel en un servicio de dermatología de la ciudad de Santa Fe-Argentina 2007. *Rev Argent Dermatol*. 2008; 89(1):30-36.

8. Bulliard JL, Panizzon RG, Levi F. Epidemiology of epithelial skin cancers. *Rev Med Suisse*. 2009[citado 2 nov 2015]; 5(200):884-888. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19438088>
9. World Health Organization. From Australia to Brazil: sun worshippers beware. *Bull World Health Organ*. 2009[citado 7 Jul 2014]; 87(8):574-575. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2733274/>
10. Goset KP, Lorca BJ, Riveros TR. Radioterapia en Cáncer no Melanoma. *Rev Chilena Dermatol*. 2008; 24(3):218-221.
11. Hansen C, Wilkinson D, Hansen M, Soyer HP. Factors contributing to incomplete excision of nonmelanoma skin cancer by Australian general practitioners. *Arch Dermatol*. 2009[citado 15 may 2015]; 145(11):1253-1260. Disponible en: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=712273>
12. Bielsa I, Soria X, Esteve M, Ferrándiz. Population-based incidence of basal cell carcinoma in a Spanish Mediterranean area. *Br J Dermatol*. 2009 [citado 18 sep 2014]; 161(6):1341-1346. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2133.2009.09468.x/abstract>
13. Bath-Hextall F, Leonardi-Bee J, Smith C, Meal A, Hubbard R. Trends in incidence of skin basal cell carcinoma. Additional evidence from a UK primary care database study. *Int J Cancer*. 2007[citado 25 ago 2014]; 121(9):2105-2108. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.22952/abstract>
14. Brash DE. Sunlight and the onset of skin cancer. *Trends Genet*. 1997[citado 15 de may 2014]; 13(10):410-414. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168952597012468>
15. Madan V, Hoban P, Strange RC, Fryer AA, Lear JT. Genetics and risk factors for basal cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2006 [citado 25 de jul 2014]; 154(Supl 1):5-7. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2133.2006.07229.x/abstract>
16. Ortonne JP. From actinic keratosis to squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2002; 146(1):20-23.

17. Dlugosz A, Merlino G, Yuspa SH. Progress in cutaneous cancer research. J Invest Dermatol Symp Proc. 2002[citado 25 jun 2015]; 7(1): 17-26. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022202X15529199>
18. Giannetti L, Consolo U, Magnoni C, Lo Muzio L. Apoptosis: Escaping strategies in human skin cancer (Review). Oncol Rep [citado 16 de mar 2015]; 11(2):401-405. Disponible en: <https://www.spandidos-publications.com/or/11/2/401>
19. Rodust PM, Stockfleth E, Ulrich C, Leverkus M, Eberle J. UV-induced squamous cell carcinoma: a role for antiapoptotic signalling pathways. Br J Dermatol. 2009 [citado 16 de mar 2015]; 161(Supl 3):107-115. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2133.2009.09458.x/abstract>
20. Hernández Gil SJ, Buendía EA, Serrano OS. Patrones de exposición solar y tipos de cáncer de piel. Epidemiología y bioestadística. Piel. 2006; 21(10):472-476.
21. Buljan M, Bulat V, Situm M, Mihić LL, Stanić-Duktaj S. Variations in clinical presentation of basal cell carcinoma. Acta Clin Croat. 2008[citado 16 mar 2015]; 47(1):25-30. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18714644>
22. Kirkham N. Tumors and Cysts of the epidermis. En: Elder DE, Elenitsas R, Johnson B, Jaworsky C. Lever's histopathology of the skin. 9^{na} ed. Philadelphia: Lippincott Wilkins; 2006.p.617-654.
23. Seretis K, Thomaidis V, Karpouzis A, Tamiolakis D, Tsamis I. Epidemiology of surgical treatment of nonmelanoma skin cancer of the head and neck in Greece. Dermatol Surg. 2010; 36(1):15-22.
24. Torezan L, Mautari Niwa AB, Festa Neto C. Terapia fotodinâmica em dermatologia: princípios básicos e aplicações. An Bras Dermatol. 2009[citado 20 ago 2014]; 84(5):445-459. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962009000500002&lng=en&nrm=iso
25. Barrera MV, Herrera E. Tratamiento quimioterápico tópico de la queratosis actínica y el cáncer cutáneo no melanoma: situación actual y perspectivas. Actas Dermosifiliogr. 2007 [citado 20 ago 2014]; 98(8):556-562. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001731007701333>

26. Danopoulou I, Korfitis C, Koliarakis N, Trafalis DT. Rapid improvement of extensive non-melanoma skin cancers with combination of 13-cis-retinoic acid and radiotherapy: report of three cases. *J BUON*. 2009[citado 16 mar 2015]; 14(3):515-517. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19810148>
27. Brockmeyer NH, Poffhoff A, Bader A, Hochdorfer B, Schlottmann R, Rasokat H, *et al*. Treatment of skin cancer with interferon alfa-2b in HIV infected patients. *Eur J Med Res*.2006 [citado 28 oct 2015]; 11(1):27-32. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16504957>
28. Love WE, Bernhard JD, Bordeaux JS. Topical imiquimod or fluorouracil therapy for basal and squamous cell carcinoma: a systematic review. *Arch Dermatol*.2009 [citado 30 oct 2015]; 145(12):1431-1438. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20026854>
29. Aguayo Leiva IR, Rios-Bucetay L, Jaen-Olasolo P. Tratamiento quirúrgico vs no quirúrgico en el carcinoma basocelular. *Actas Dermosifiliogr*.2010 [citado 30 oct 2015]; 101(8):683-692. Disponible en: <http://www.actasdermo.org/es/tratamiento-quirurgico-vs-no-quirurgico/articulo/S0001731010002796/>
30. Bin Yap FB. Clinical characteristics of basal cell carcinoma in a tertiary hospital in Sarawak, Malaysia. *Int J Dermatol*. 2010[citado 10 may 2014]; 49(2):176-179. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-4632.2009.04342.x/abstract>
31. Ross C, Tingsgaard P, Jorgensen H, Vejlsgaard GL. Interferon treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Eur J Haematol*. 1993[citado 16 may 2014]; 51(2):63-72. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0609.1993.tb01595.x/abstract>
32. García García I, González Delgado CA, Valenzuela Silva C, Hernández Bernal F, Ferrero-Bibilonia J, Soto Hernández R, *et al*. Bioequivalence of two recombinant interferon alpha-2b liquid formulations in healthy male volunteers. *Drugs R D*. 2004[citado 29 oct 2015]; 5(5):271-280. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.2165/00126839-200405050-00003>
33. Labdo JE, Gibson KD, Sun S, Pestka S. Some species of human leukocyte interferon are glycosylated. *Arch Biochem Biophys*.1984 [citado 29 Oct 2015]; 232(1):422-426. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6588921>

34. Darnell JE, Kerr IM, Stark GR. Jak-stat pathways and transcriptional activation in response to interferons and other intracellular signaling proteins. *Science*. 1994 [citado 15 ago 2015]; 264(5164):1415-1421. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Jak-Stat+Pathways+and+transcriptional+activation+in+response+to+interferons+and+other+extracellular+signaling+proteins>
35. Pestka S, Langer JA, Zoon KC, Samuel CE. Interferons and their actions. *Annu Rev Biochem*. 1987 [citado 29 oct 2015]; 56:727-777. Disponible en: <http://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.bi.56.070187.003455>
36. Yoshida R, Imanishi J, Oku T, Kishida T, Hayaishi O. Induction of pulmonary indoleamine 2-3 dioxigenase by interferon. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1981 [citado 20 ago 2014]; 78(1):129-132. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC319004/>
37. Sekar V, Atmar VJ, Joshi AR, Krim M, Kuchn GD. Inhibition of ornithine decarboxylase in human fibroblast cells by type I and type II interferons. *Biochem Biophys Res Com*. 1983 [citado 25 ene 2014]; 114(3): 950-954. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6412711>
38. Einat M, Resnitzky D, Kimchi A. Inhibitory effects of interferon on the expression of genes regulated by platelet-derived growth factor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1985 [citado 18 jun 2014]; 82(22):7608-7612. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Inhibitory+effects+of+interferon+on+the+expression+of+genes+regulated+by+platelet+derived+growth+factor>
39. Bordens R, Grossberg S E, Trotta PP, Nagabhushan TL. Molecular and biologic characterization of recombinant interferon-alpha 2b. *Semin. Oncol*. 1997 [citado 28 Oct 2015]; 24(3):41-51. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9208872>
40. Bath-Hextall FJ, Perkins W, Bong J, Williams HC. Interventions for basal cell carcinoma of the skin. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 [citado 18 dic 2014]; 24(1). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17253489>
41. Cornell RC, Greenway HT, Tucker SB, Edwards L, Ashworth S, Vance JC, et al. Intralesional interferon therapy for basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 1990 [citado 28 ago 2014]; 23(4):694-700. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2229497>

42. Edwards L, Tucker SB, Perednia D, Smiles KA, Taylor EL, Tanner DJ, *et al.* The effects of an intralesional sustained-release formulation of interferon alfa-2b on basal cell carcinoma. Arch Dermatol.1990 [citado 16 ene 2014]; 126(8):1029-1032. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2383027>
43. Alpsy E, Yikmaz E, Basaran E, Yazar S. Comparison of the effects of intralesional interferon alfa-2a, 2b and the combination of 2a and 2b in the treatment of basal cell carcinoma. J Dermatol. 1996 [citado 28 dic 2014]; 23(6):394-396. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8708151>
44. Anasagasti Angulo L, García Vega Y, Barcelona Perez 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 [citado 19 ago 2015]; 9:262. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2724551/>
45. Buechner S, Wernli M, Bachmann F, Harr T, Erb P. Intralesional interferon in basal cell carcinoma: how does it work? Recent Results Cancer.2002 [citado 18 ene 2014]; 160:246-250. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12079220>
46. Fenton S, Kennedy S, Moriarty P. The role of interferon alpha 2b as an adjunctive treatment in the management of aggressive basal cell carcinoma of the eyelids. Acta Ophthalmol Scand. 2002 [citado 28 oct 2015]; 80(6):674-675. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1034/j.1600-0420.2002.800623.3.x/full>

Recibido: 1 de septiembre de 2014

Aprobado: 28 de octubre de 2015

Dr. *Ernesto Pérez Leyva*. Facultad de Ciencias Médicas Mariana Grajales Coello. Holguín. Cuba.
Correo electrónico: eperez@ucm.hlg.sld.cu