

EFFECTIVIDAD DEL HEBERFERON EN EL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA BASO CELULAR

EFFECTIVENESS OF HEBERFERON IN THE TREATMENT OF CELLULAR BASED CARCINOMA

Autoras: Lianet Armas Morell¹

Dunia Sotolongo Díaz²

Institución: ¹Universidad de Ciencias Médicas de Ciego de Ávila,
Facultad Dr. José Assef Yara, Cuba

²Hospital Provincial Docente General de Ciego de Ávila
Dr. Antonio Luaces Iraola, Cuba

RESUMEN

La investigación se realiza por la necesidad de disminuir la cantidad de pacientes que presentan lesiones de la piel con diagnóstico de Carcinoma Baso Celular (CBC) mediante la prueba de nuevas alternativas de tratamiento como es el caso del HeberFERON, producto biotecnológico desarrollado por el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB). Este producto no ha sido probado en pacientes de la provincia Ciego de Ávila y se desconoce su efectividad. Se realizó la prueba del medicamento en pacientes que presentan lesiones en la cara con diagnóstico de CBC, donde especialistas, residentes y alumnos ayudantes de la especialidad de Dermatología, tuvieron como tarea evaluar la efectividad del HeberFERON observando la evolución de las lesiones que aparecen en el canto interno del ojo, en dorso y punta de la nariz y en otras localizaciones de la cara respectivamente, así como las manifestaciones de efectos adversos al fármaco y un residente de la especialidad de Cirugía Máxilo-Facial evaluó en otros pacientes la efectividad del medicamento administrado en lesiones de CBC en cualquier localización de la cara observando la evolución de lesiones y la respuesta clínica, estudiando la aparición de efectos adversos y los beneficios estéticos, realizando comparación con otro grupo de pacientes que presentan lesiones de este tipo y sometidos a tratamiento con las técnicas quirúrgicas convencionales, a través de un estudio de ensayo clínico fase IV controlado. Esta investigación forma parte de un proyecto institucional del Hospital Provincial Docente General de

Ciego de Ávila Dr. Antonio Luaces Iraola.

Palabras clave: Carcinoma Baso Celular, Ensayo clínico; HeberFERON.

ABSTRACT

The research is carried out by the need to reduce the number of patients who present with skin lesions diagnosed with Cellular Basin Carcinoma (CBC) by testing new treatment alternatives such as HeberFERON, a biotechnological product developed by the Center for Genetic Engineering and Biotechnology (CIGB). This product has not been tested in patients in the province of Ciego de Ávila and its effectiveness is unknown. The drug was tested in patients with lesions on the face with a diagnosis of CBC, where specialists, residents and assistant students of the Dermatology specialty, had the task of evaluating the effectiveness of HeberFERON observing the evolution of the lesions that appear in the internal singing of the eye, on the back and tip of the nose and in other locations of the face respectively, as well as the manifestations of adverse effects to the drug and a resident of the specialty of Maxillofacial Surgery evaluated in other patients the effectiveness of the medication administered in CBC lesions in any location of the face observing the evolution of lesions and the clinical response, studying the occurrence of adverse effects and aesthetic benefits, comparing with another group of patients who present such lesions and undergo treatment with the conventional surgical techniques, through a study of in clinical trial phase IV controlled. This research is part of an institutional project of the Provincial General Teaching Hospital of Ciego de Ávila Dr. Antonio Luaces Iraola.

Keywords: Basal cell carcinoma; Clinical trial; HeberFERON.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de piel presenta hoy una gran incidencia en el mundo, incluyendo el Carcinoma Basocelular (CBC), que constituye la causa más común de neoplasias sin distinguir entre etnias y edades (OMS, 2017). La incidencia de estos tumores se debe probablemente a un incremento en la edad poblacional, tendencia al incremento del uso de camas de bronceado y factores ambientales como la exposición a sol y la destrucción progresiva de la capa de ozono (Baron, Stevens, 2002). El papel que juega el Sistema inmunológico en

pacientes inmunocompetentes con cáncer de piel permanece menos claro, pero la exposición a las radiaciones ultravioletas si se reconocen como un factor crítico en la patogénesis del CBC (Gaspari, Sauder, 2003).

Son muy frecuentes los reportes de recurrencia de CBC, comportándose hasta un 12% en la mayoría de las modalidades de tratamiento, existiendo una correlación entre la tasa de recurrencia y el tamaño de la lesión, así como la localización facial; hasta un 90% de los casos ocurre en cabeza y cuello (Walling y Cols, 2004).

El cáncer en Cuba se encuentra entre las primeras causas de muerte y el cáncer de piel presenta la tasa más elevada de incidencia para ambos sexos mostrando una tasa de 62.6 por 100 000 habitantes (MINSAP. 2014).

Según los datos que aparecen reflejados en el Anuario Estadístico de Salud de Cuba (MES, 2016) y en el Registro Nacional del Cáncer (2011), el de piel presenta la tasa más elevada de incidencia tanto para el sexo masculino como para el femenino, siendo el Carcinoma Basocelular (CBC) el más frecuente (Melgares, Pardo, Salazar, Silveira, 2013). La cirugía es el tratamiento de elección de estos.

A las consultas de Dermatología del Hospital General Docente Provincial Antonio Luaces Iraola de Ciego de Ávila acuden cada día una cantidad cada vez más en ascenso de enfermos que presentan lesiones nuevas y recidivantes de Carcinoma Baso Celular de la piel, notándose además la alta tasa de pacientes que por la localización de estas lesiones sufren mutilaciones estéticas por lo que se necesitan nuevas alternativas de tratamiento que contrarresten esta situación.

Los CBC extensos con implicaciones de riesgo estético y funcional, son un gran reto para el cirujano, la cirugía en estos casos genera gran pérdida de tejidos, lo que demanda una Cirugía Plástica considerable. En ocasiones, es necesario combinar la cirugía con radioterapia, sumándose además las múltiples complicaciones de esta última terapia. Esta situación hace necesario encontrar nuevas opciones terapéuticas con el fin de lograr altas tasas de curación, evitar las recidivas, alcanzar un buen resultado estético, así como disminuir la discapacidad por esta causa.

Tomando en cuenta la necesidad de hallar nuevas variantes terapéuticas para el tratamiento de los CBC con implicaciones de riesgo estéticos y funcionales, la eficacia demostrada de la combinación de los Interferones (IFNs) alfa y gamma en el tratamiento de estos tumores se desarrolló por el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) una nueva formulación el HeberFERON que combina a estos interferones.

Se decide entonces aplicar este medicamento en los pacientes con diagnóstico de Carcinoma Basocelular de la cara que acuden a los servicios de Dermatología y Cirugía Máxilo- Facial del Hospital General Docente Provincial Antonio Luaces Iraola, para explorar la efectividad del tratamiento intra y perilesional, el tiempo de respuesta y la ocurrencia de recidiva, la manifestación de los posibles efectos adversos y beneficios estéticos en comparación con la exéresis de estas lesiones mediante la criocirugía y la cirugía convencional.

La poderosa razón que justifica e induce a profundizar en el comportamiento evolutivo en este tipo de terapia en pacientes con tumores malignos de la cara es la posibilidad de impedir que progresen a estadios más graves de la enfermedad, así como evitar la aparición de secuelas estéticas cuando se utilizan las técnicas quirúrgicas en este tipo de pacientes y mejorar la calidad de vida de los mismos. Lo anterior justifica el objetivo general de este estudio encaminado a demostrar la efectividad del HeberFERON como alternativa de tratamiento al Carcinoma Baso Celular de la cara en pacientes de la provincia Ciego de Ávila. Para ello se hace necesario evaluar la respuesta clínica del uso del HeberFERON en estos pacientes con Carcinoma Baso Celular; determinar la proporción de pacientes que presentan recidivas finalizado el tratamiento; identificar la ocurrencia de cualquier otra enfermedad relacionada a la aplicación del producto después de finalizado el tratamiento; evaluar el efecto cosmético del tratamiento en los pacientes tratados y valorar la aceptación del tratamiento por el paciente, los familiares y la comunidad médica, que constituyen objetivos específicos de la investigación.

MATERIALES Y MÉTODOS

La investigación desarrollada se clasifica como de Investigación-Desarrollo. Se realiza un estudio de ensayo clínico en fase 4 controlado, prospectivo, abierto,

para establecer la efectividad del tratamiento con HeberFERON en los pacientes con Carcinoma Baso Celular en la provincia Ciego de Ávila de julio de 2017 a abril de 2019 y que cumplen los criterios de inclusión.

El HeberFERON es un producto biotecnológico de fabricación cubana patentado por el registro público cubano de ensayos clínicos con el código del registro público: RPCEC00000164, el cuál se encuentra en fase IV de ensayo clínico.

Este producto viene en envases de 10 y 25 bulbos 2R de HeberFERON, y están compuestos por Interferón gamma, humano recombinante 0.5×10^6 UI, Inteferón alfa 2b, humano recombinante 3.0×10^6 UI como principios activos. Las vías de administración son perilesional, (intradérmica) e intramuscular. Las inyecciones se administran con una frecuencia de 3 veces a la semana en días alternos durante 3 semanas consecutivas, se re evalúa al paciente a las 16 semanas.

Entre los efectos adversos más frecuentes se describen, fiebre, escalofríos, artralgias, mialgias, astenia, alergia, prurito, pérdida de peso, trombocitopenia, leucopenia (CIGB, 2013).

El universo de estudio estuvo integrado por todos los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de CBC, pertenecientes a las áreas de salud de la provincia de Ciego de Ávila.

Se realizó un muestreo aleatorizado con todos los pacientes de las áreas de salud de la provincia de Ciego de Ávila que cumplían los criterios de inclusión y exclusión para determinar grupo experimental (HeberFERON) y grupo control (cirugía).

Criterios de Inclusión

1. Pacientes con diagnóstico de Carcinoma baso celular localizado en el dorso de la nariz que hayan recibido o no tratamientos específicos previos.
2. Pacientes que brinden por escrito su consentimiento para participar en el estudio, según criterios bioéticos plasmados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.

Criterios de exclusión

1. Embarazo, puerperio o mujeres lactando.

2. Hipersensibilidad al interferón u otras preparaciones utilizadas en el estudio.
3. Cualquier enfermedad crónica descompensada comprobada mediante el examen clínico.
4. Antecedentes de isquemias cerebrales transitorias.
5. Enfermedad epiléptica de difícil control.
6. Signos de afectación de la médula espinal.
7. Sicklemia o anemia drepanocítica.
8. Trastornos hematológicos severos, comprobado por complementarios de laboratorios (hemoglobina menor de 10 g/dL en las mujeres y 11 g/dL en los hombres.
9. Enfermedades con compromiso metabólico (hepatopatías, nefropatías, pancreatopatías, colagenopatías) referidas por el paciente y comprobadas mediante el examen clínico y de laboratorio.
10. Estado general muy comprometido (caquexia, pacientes graves, enfermedades debilitantes).
11. Trastorno psiquiátrico severo u otra limitación que impida al paciente dar su consentimiento o dificulte su evaluación.
12. Dificultad para el acceso al tratamiento por lejanía del centro hospitalario

Como único criterio de salida se tiene que el paciente no asista con la regularidad exigida a las reconsultas evaluatorias.

Para controlar los sesgos que puede tener la investigación en el caso de los investigadores se realizan encuentros para capacitar y establecer los procedimientos uniformes y con la misma secuencia, en la selección de los pacientes. Se controla periódicamente el avance de la investigación, con el debido registro de las dificultades que aparezcan, así como las medidas de solución de estos problemas. Además de incorporar las posibles modificaciones en la ejecución de la investigación.

Métodos de obtención de información:

Métodos del nivel teórico:

- Histórico-lógico: Se utilizó en la elaboración de la fundamentación teórica de la investigación, para describir la evolución del problema hasta la

actualidad, así como para facilitar las reflexiones acerca de los resultados de otras investigaciones que ayuden a completar las experiencias y enriquecerlas con un pensamiento lógico más profundo.

- Analítico sintético: Para llegar a la esencia del problema, contribuyendo así a elaborar conclusiones etiológicas de acuerdo a los datos aportados por los métodos empíricos.
- Inducción-deducción: A partir de un análisis específico se realizará una generalización del procesamiento teórico que sustenta la defensa de lo planteado.
- Hipotético-Deductivo: Para deducir la hipótesis como respuesta al problema de la investigación.

Métodos del nivel empírico:

Observación: para el diagnóstico empleando un Dermoscopio Heine Delta 20. Todas las lesiones serán examinadas por el mismo patólogo con experiencia profesional en el diagnóstico de esta lesión.

Medición: para establecer el tamaño de las mismas y determinar la dosis a emplear.

Experimentación: para probar el medicamento HeberFERON combinando este proceder con la criocirugía y las técnicas quirúrgicas convencionales para comparar resultados.

Los datos para la investigación se tomaron de las Historias Clínicas de los pacientes, de los resultados del diagnóstico clínico, corroborado con hallazgos dermatoscópicos y confirmado con el criterio de la verdad el diagnóstico histopatológico.

Métodos de procesamiento de la información y técnicas utilizados.

Los resultados obtenidos se procesaron mediante el programa SPSS versión 18.0 para Windows XP, la información se resume en frecuencias absolutas y relativas. Los resultados se reflejan de forma tabular y gráfica para facilitar su análisis e interpretación, comparándolos con otros autores, así como arribar a conclusiones y recomendaciones. Para el procesamiento de la información se utilizó además para hacer los cálculos de las técnicas estadísticas, el programa EPIDAT versión 3.1 para calcular los riesgos.

Para variables categóricas, se realizó la prueba de independencia con estadígrafo χ^2 de Pearson y para variables dicotómicas, se utilizó la Corrección por continuidad de Yates para verificar si existen diferencias estadísticamente significativas entre las variables contrastadas fijando un nivel de significación de 0,05 y por tanto una confiabilidad del 95%.

Para variables ordinales y cuantitativas llevadas a rangos, en dos muestras independientes, se utilizó la prueba U de Mann-Whitney.

Se plantearon las hipótesis estadísticas que sustentan la realización de las pruebas donde:

H0: Hipótesis nula, de no diferencias o de no asociación.

H1: Hipótesis alternativa, plantea que las diferencias o la asociación es significativa estadísticamente.

Si $p > 0.05$. No existen evidencias significativas para rechazar la hipótesis nula, por lo que se plantea no diferencias o no asociación.

Si $p \leq 0.05$. Se rechaza la hipótesis nula y se acepta la alternativa.

Aspectos éticos

A todos los pacientes evaluados se les solicitó por escrito su conformidad para participar en el estudio informándoles acerca de la importancia de la investigación. Los instrumentos son anónimos y confidenciales. Se realizaron las coordinaciones correspondientes para garantizar la calidad de la información.

RESULTADO Y DISCUSIÓN

Para el logro de los resultados que se explican a continuación fue necesario, en el proceso de investigación, desarrollar las siguientes acciones:

- a. Seleccionar los pacientes que entrarían en el estudio según criterios establecidos.
- b. Capacitar a los profesionales que participarían en la aplicación del medicamento.
- c. Aplicar el medicamento HeberFERON en los pacientes seleccionados.

- d. Evaluar la efectividad del medicamento HeberFERON en pacientes con lesiones en la cara diagnosticadas de Carcinoma Basocelular en la provincia Ciego de Ávila.

Discusión de los Resultados

Se han obtenido resultados parciales de la investigación a partir de las siguientes estrategias desarrolladas:

1. Se realizó una pesquisa para evaluar los casos que realmente son tributarios de Heberferon.
2. Se creó una consulta para la administración del Heberferon a los pacientes evaluados en la consulta multidisciplinaria de cáncer cutáneo.
3. Se crearon programas audiovisuales y en la prensa digital para brindar conocimiento a la población sobre el cáncer cutáneo y el Heberferon como tratamiento alternativo eficaz.

A partir de las estrategias anteriores se tomó una muestra de 34 pacientes a los cuales se les realizó la evaluación clínica. Las características demográficas de los pacientes: 19 (56 %) son del sexo masculino y 15 (44 %) del femenino; 33 (97 %) son mayores de 50 años y 1 (3%) menor de 50 años; 21 (70%) padecen enfermedades crónicas y 13 (30%) no padecen estas enfermedades; la localización de la lesión en 23 (67%) de los casos era en cara y en 11 (33%) de ellos era de localización múltiple.

Respuesta al Tratamiento

Recuperación Completa: 4 pacientes, a las 16 Semanas para un 12 %

Recuperación Parcial: 29 entre las 10 y 14 semanas, para un 85 %

Enfermedad Estable: 1 entre las 10 y 14 semanas para un 3 %

Enfermedad en Progresión: 0

Tratamientos previos: 26 para un 76 %.

A partir del desarrollo de esas acciones el resultado principal obtenido fue la demostración de la efectividad del medicamento HeberFERON para el tratamiento del CBC conociendo la evolución de las lesiones en pacientes con este diagnóstico donde se administró el fármaco y valorando los posibles efectos adversos y los beneficios estéticos que se derivan de esta práctica.

CONCLUSIONES

Los resultados parciales de la investigación dirigida a demostrar la efectividad del HeberFERON en el tratamiento del Carcinoma Baso Celular permiten afirmar que:

1. La respuesta clínica del uso del HeberFERON en pacientes de la provincia de Ciego de Ávila con Carcinoma Baso Celular puede ser evaluada de positiva.
2. El efecto cosmético del tratamiento en los pacientes tratados es efectivo.
3. Existe buena aceptación del tratamiento por el paciente, los familiares y la comunidad médica.

BIBLOGRAFÍA CONSULTADA

BARON, ED, STEVENS, SR: «Sunscreens and immune protection». Br J Dermatol [Internet]. 2002. [citado 30 Abr 2017];146:933-937. Disponible en <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-2133.2002.04844.x/abstract;jsessionid=9BF9F18FA46D2BDB8EDF2D9751169192.f04t02>

EGUÍA F, RIO M, CAPOTE, A.: *Manual de Diagnóstico y Tratamiento en Oftalmología*, Ed. Ciencias Médicas, La Habana. 2009.

GASPARI, AA, SAUDER, DN: «Immunotherapy of Basal Cell Carcinoma: Evolving Approaches», Dermatol Surg [Internet]. 2003. [citado 30 Abr 2017]; 29(10):1027-1034. Disponible en: <http://insights.ovid.com/pubmed?pmid=12974699>

Informe Periódico de Seguridad del HeberPAG. Dirección de Investigaciones Clínicas. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, 2013..

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA: «Anuario Estadístico de Salud 2014», [Internet]. La Habana 2015. [citado 30 Abr 2017]: 11. Disponible en: <http://www.sld.cu/sitios/dne/>

MELGARES, MA... ET AL.: «Comportamiento de los tumores malignos de los párpados en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología». La Habana. Revista Cubana Oftalmología [Internet]. 2013. [citado 30 Abr 2017]; 26 (2). Disponible en: <http://www.revofthalmologia.sld.cu/index.php/oftalmologia/article/view/47/html>

OMS: «*Estadísticas sanitarias mundiales*», [Internet]. 2014 [citado 30 Abr 2017]. Disponible en: http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2014/fr/.

REGISTRO NACIONAL DEL CÁNCER Sección independiente para el control del cáncer (SICC). Último reporte, 2011.

REGISTRO PÚBLICO CUBANO DE ENSAYOS CLÍNICOS: «Combinación de Interferones en los Carcinoma basocelulares (Estudio InCarbacel-IV)»,. [Internet]. 2013. [citado 20 abril de 2017]. Disponible en: <http://registroclinico.sld.cu/ensayos/RPCEC00000164-Sp>.

ROJAS RI, ...ET AL.: «Tratamiento quirúrgico de las afecciones palpebrales en pacientes adultos mayores», Rev. Cubana Oftalmol [Internet]. 2013. [citado 30 Abr 2017]; 26(1). Disponible en: <http://www.revofthalmologia.sld.cu/index.php/oftalmologia/article/view/172/html>.

WALLING, OW. ...ET AL.: «Aggressive basal cell carcinoma: Presentation, pathogenesis, and management», Cancer and Metastasis Reviews [Internet]. 2004. [citado 30 Abr 2017]; 23:389-402. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15197337>