

Caracterización de pacientes con carcinoma basocelular tratados con HeberFERON

Characterization of patients with basal cell carcinoma treated with HeberFERON

Dra. C. Telma Margarita Ferrá-Torres ^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-0453-7839>

Dr. Edward Stive Sánchez-Rodríguez ¹ <https://orcid.org/0000-0003-3353-5506>

Dr. Yoddali Ballester-Caballero ² <https://orcid.org/0000-0002-3220-0694>

Dr. Karen Sallary-Gutiérrez ¹ <https://orcid.org/0000-0002-3159-1793>

¹ Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech. Servicio de Dermatología. Camagüey, Cuba.

² Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Hospital Amalia Simoni Argilagos. Servicio de Dermatología. Camagüey, Cuba.

*Autor para la correspondencia (email): ftelma.cmw@infomed.sld.cu

RESUMEN

Fundamento: el carcinoma basocelular es el cáncer cutáneo más frecuente. El tratamiento de elección es quirúrgico, existen otras terapéuticas. El HeberFERON es una formulación farmacéutica que contiene una mezcla de interferones alfa2b y Y en proporciones sinérgicas de actividad anti-tumoral.

Objetivo: caracterizar los pacientes con carcinoma basocelular tratados con HeberFERON.

Métodos: se realizó un estudio observacional descriptivo transversal. El universo lo constituyeron 22 pacientes con diagnóstico clínico e histológico de carcinoma basocelular, que asistieron a consulta de Dermatología del Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech de la provincia Camagüey, durante el periodo de estudio se administró 3,5 millones UI de HeberFERON, perilesional, tres veces por semana en días alternos, durante tres semanas, seguidos cada 15 días durante 13 semanas, con evaluación final a la semana 16. Las variables estudiadas fueron: sexo, fototipo cutáneo, localización, tamaño de las lesiones, subtipo clínico, ocupación laboral, respuesta clínica, efecto cos-

co SPSS v21. Los métodos empleados fueron estadística descriptiva con distribución de frecuencias absolutas y relativas. Los resultados se expusieron en tablas y gráficos.

Resultados: predominó el sexo masculino, fototipo cutáneo III en más de la mitad de los enfermos. Las lesiones en cara predominaron en más de las cuatro quintas partes de ellos, casi las dos terceras medían menos de dos centímetros. Prevalció el subtipo clínico nodular en la mitad de estos, igual que los trabajadores expuestos al sol. Todos tuvieron respuesta clínica favorable, con respuesta completa en los dos tercios, y parcial en un tercio, igual que el efecto cosmético aceptable. La mayoría presentó escalofríos como reacción adversa, seguida de fiebre.

Conclusiones: el HeberFERON resultó un medicamento eficaz y seguro para tratar el carcinoma basocelular; ofrece una alternativa en enfermos que no pueden ser sometidos a cirugía.

DeCS: INTERFERÓN ALFA-2/uso terapéutico; CARCINOMA BASOCELULAR/tratamiento farmacológico; CARCINOMA BASOCELULAR/cirugía; NEOPLASIAS BASOCELULARES/tratamiento farmacológico; INMUNOMODULACIÓN/efectos de los fármacos.

ABSTRACT

Background: basal cell carcinoma is the most frequent skin cancer. The treatment of choice is surgical, but there are other therapies. HeberFERON is a pharmaceutical formulation containing a mixture of interferon alpha2b and IFN- γ in synergistic proportions of anti-tumor activity.

Objective: to characterize patients with basal cell carcinoma treated with HeberFeron.

Methods: a transversal, observational, descriptive study was carried out in which 22 patients were clinically and histologically diagnosed with basal cell carcinoma, who attended a Dermatology consultation at the University Hospital "Manuel Ascunce Domenech", Camagüey, Cuba. 3.5 million IU of HeberFeron, was administered, near the lesion, three times a week on alternate days for three weeks, followed biweekly for 13 weeks, with final evaluation at week 16. The variables studied were: sex, skin photo-type, tumor site, size of lesions, clinical subtype, occupation, clinical response, cosmetic effect and adverse reactions. The information obtained was processed using the statistical package SPSS v21. The methods used were descriptive statistics with distribution of absolute and relative frequencies. The results were presented in tables and graphs.

Results: male sex, cutaneous photo-type III, predominated in more than half of the patients. Face lesions predominated in more than four fifths of them, and almost two thirds measured less than two centimeters. The nodular clinical subtype prevailed in half of these, just like workers exposed to the sun. All had a favorable clinical response, with a complete response in two thirds, and partial in a third, as well as an acceptable cosmetic effect. Most presented chills as an adverse reaction, followed by fever.

Conclusions: the HeberFERON was an effective and safe medicine to treat basal cell carcinoma, and offer an alternative in patients who cannot be operated on.

DeCS: INTERFERON ALPHA-2/therapeutic use; CARCINOMA, BASAL CELL /surgery; CARCINOMA, BASAL CELL/drug therapy; NEOPLASMS, BASAL CELL/drug therapy; IMMUNOMODULATION/drug effects.

Recibido: 16/10/2020

Aprobado: 24/02/2020

Ronda: 1

INTRODUCCIÓN

El cáncer de piel es una de las neoplasias más frecuentes en la población humana, ⁽¹⁾ y dentro de ellas el cáncer cutáneo no melanoma (CCNM) es la variedad más común en las personas caucásicas, ⁽²⁾ de estos, el carcinoma basocelular (CBC) es el que se presenta con mayor frecuencia, y ocupa alrededor de un 80 % del total; ^(3,4) su incidencia va en aumento. ⁽⁵⁾

El carcinoma basocelular, también llamado epiteloma basocelular, es un tumor de lento crecimiento que deriva de las células no queratinizadas de la capa basal epidérmica, y suele desarrollarse en áreas fotoexpuestas de individuos con fototipo claro, entre la tercera y sexta década de la vida. ⁽⁶⁾ La mayoría son asintomáticos, pero puede existir invasión en las capas profundas, recurrencias, metástasis regionales y a distancia. ⁽⁷⁾ Si no se trata, el tumor progresa hasta invadir el tejido subcutáneo, el músculo e inclusive el hueso. Por lo general, es un tumor de crecimiento lento que produce invasión local más que metástasis.

La causa es multifactorial, con factores intrínsecos como la edad, el fototipo cutáneo y elementos ambientales, ⁽⁸⁾ el factor ambiental de riesgo más conocido es la radiación ultravioleta, principalmente la exposición aguda e intermitente. ⁽³⁾

Se han descrito varias modalidades para el tratamiento del CBC, que de manera amplia se subdividen en dos categorías: quirúrgicas y no quirúrgicas. ⁽⁸⁾

Griffin L et al. ⁽⁹⁾ señalan que la cirugía ha sido el tratamiento de elección, ofreciendo excelentes resultados curativos y cosméticos, otras modalidades no quirúrgicas de tratamiento incluyen la destrucción física (radioterapia, curetaje y crioterapia), destrucción térmica (terapia fotodinámica), tópica (5-fluoracilo), terapia inmunomoduladora (imiquimod tópico). Se señala además un inhibidor selectivo de la vía de señalización Hedgehog (vismodegib). ⁽⁴⁾ También en la terapia modificadora de la respuesta inmune se encuentran los interferones, cuya eficacia ha sido demostrada. ⁽¹⁰⁾

Ninguno de estos tratamientos es totalmente efectivo y todos son susceptibles de fallar en algunos casos. Por estas razones, resulta conveniente disponer de un tratamiento farmacológico alternativo que pudieran ser más conveniente para algunos enfermos.

El HeberFERON es una formulación farmacéutica que contiene una mezcla de interferón alfa b2b e interferón en proporciones sinérgicas de actividad anti-tumoral. ⁽¹⁰⁾

García Vega Y et al. ⁽¹¹⁾ afirman que el HeberFERON es un medicamento seguro y efectivo para el tratamiento del CCNM periocular.

Bello Rivero I et al. ⁽¹⁰⁾ apuntan que el HeberFERON está indicado para el tratamiento del carcinoma basocelular, y como adyuvante de otros tratamientos, quirúrgicos o no, comentan que pueden ofrecer una alternativa en aquellos enfermos a los que no se les puede realizar una cirugía.

Por lo antes expuesto, se decidió realizar el estudio con el fin de caracterizar los pacientes afectados de carcinoma basocelular tratados con HeberFERON en la institución.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional descriptivo transversal con el objetivo de caracterizar los pacientes con carcinoma basocelular tratados con HeberFERON, en la consulta de Dermatología del Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech de la provincia Camagüey, desde 1ro de septiembre de 2016 al 31 de diciembre de 2017.

El universo de estudio estuvo constituido por 22 pacientes que acudieron a la consulta de Dermatología con el diagnóstico clínico e histológico de carcinoma basocelular.

Se excluyeron las mujeres embarazadas, puérperas o lactando; pacientes con enfermedades crónicas descompensadas, signos de afectación medular, trastornos hematológicos severos e hipersensibilidad al interferón o excipientes de la preparación u otras preparaciones utilizadas en el estudio. A todos los enfermos se les realizó hemograma con diferencial, coagulograma, química sanguínea y cituria antes del tratamiento, y a la cuarta semana de evaluación. Se les administró 3,5 millones de unidades internacionales (UI) perilesional, tres veces por semana en días alternos durante tres semanas consecutivas, de forma ambulatoria. Terminada las aplicaciones del producto los pacientes fueron seguidos de forma quincenal hasta la semana 16 de culminado el tratamiento, en la que se realizó la evaluación final.

Los pacientes se evaluaron desde el punto de vista clínico antes de iniciar el tratamiento semanal durante las tres semanas que recibieron tratamiento y quincenal en los tres meses posteriores al culminar el mismo, con una evaluación final a las 16 semanas que incluyó la evaluación clínica de la respuesta al tratamiento de la lesión, según criterios de *responce evaluation criteria in solid tumor* (RESIST): ⁽¹²⁾ respuesta completa (RP) cuando la lesión desaparece de manera total; respuesta parcial (RP), reducción de al menos el 30 % de la suma de los diámetros mayores; enfermedad progresiva (EP), al menos el 20 % en la suma de los diámetros mayores y enfermedad estable (EE), reducción no suficiente para clasificar como repuesta parcial.

Así como el efecto cosmético que fue evaluado como excelente, ninguna complicación; aceptable, una complicación estética o funcional que no persistió los 180 días de realizado el proceso; desfavorable, una o más complicaciones estéticas o funcionales que persistieron a 180 días de realizado el proceder. Luego se siguieron a los pacientes cada tres meses durante un año, así como el efecto cosmético. Luego se siguieron a los pacientes cada tres meses durante un año.

La información obtenida fue procesada mediante el paquete estadístico SPSS v21. Los métodos empleados fueron estadística descriptiva de distribución de frecuencias absolutas y relativas. Los resultados del estudio se expusieron en tablas y gráficos.

RESULTADOS

Predominó en ambos sexos el fototipo de piel III con 13 pacientes (59,1 %), seguido del fototipo II en ocho casos (36,4 %), ambos constituyeron el 95,5 % del total, con predominio del sexo masculino con 15 enfermos (68,1 %) (Tabla 1).

Se observó una mayor frecuencia de la localización en cara con 18 enfermos (81,9 %), la mayoría de ellas de tamaño menor a 2 cm (63,5 %) (Tabla 2).

Predominó el subtipo clínico nodular en 11 pacientes (50,0 %), y de los que trabajaban o trabajaron con exposición solar, con 19 (86,4 %) (Tabla 3).

La respuesta clínica al tratamiento fue completa en 15 pacientes (68,1%), y el resto con respuesta parcial 7 (31,9%), para una respuesta objetiva en todos los enfermos (100 %) (Gráfico 1).

Los resultados cosméticos fueron excelentes en 15 enfermos, (68,1%). No se reportó ningún caso con efecto cosmético desfavorable (Gráfico 2).

Las principales reacciones adversas fueron los escalofríos en 19 pacientes (86,4 %), seguido de la fiebre en 16 casos (72,7 %) (Tabla 4).

Tabla 1. Distribución de pacientes según fototipo cutáneo y sexo

Fototipo cutáneo	Sexo				Total	
	Femenino		Masculino			
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Tipo I	0	0	1	4,5	1	4,5
Tipo II	3	13,7	5	22,7	8	36,4
Tipo III	4	18,2	9	40,9	13	59,1
Total	7	31,9	15	68,1	22	100

Tabla 2. Distribución de pacientes según tamaño y localización de las lesiones

Localización de las lesiones	Tamaño de lesión				Total	
	Menor a 2 cm		Mayor o igual a 2 cm			
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Cara	13	59	5	22,9	18	81,9
Cuero cabelludo	1	4,5	1	4,5	2	9
Miembros superiores	0	0	2	9,1	2	9,1
Total	14	63,5	8	36,5	22	100

Tabla 3. Distribución de pacientes según subtipo clínico de la lesión y ocupación laboral

Subtipo clínico de la lesión	Ocupación laboral				Total	
	Trabaja o trabajó con exposición solar		Trabaja o trabajó sin exposición solar			
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Nodular	10	45,5	1	4,5	11	50
Superficial	3	13,6	2	9,1	5	22,7
Nódulo ulceroso	4	18,3	0	0	4	18,3
Pigmentado	1	4,5	0	0	1	4,5
Ulceros cicatrizal	1	4,5	0	0	1	4,5
Total	19	86,4	3	13,6	22	100



Gráfico 1. Respuesta clínica.



Gráfico 2. Efectos cosméticos.

Tabla 4. Distribución de pacientes según presencia de reacciones adversas al medicamento

Reacciones adversas	Nº	%
Escalofríos	19	86,4
Fiebre	16	72,7
Malestar general	5	22,7
Artralgia	5	22,7
Cefalea	4	18,2
Edema y eritema perilesional	3	13,6
Náuseas	2	9,1

DISCUSIÓN

En México, de los pacientes estudiados por Vega Gonzales LG, ⁽⁸⁾ el fototipo cutáneo que predominó fue el III, al igual que en la investigación, sin embargo, en su estudio siguió en orden de frecuencia el fototipo de piel IV, y solo hubo un fototipo II.

Florez-Morales I et al. ⁽⁵⁾ en una jornada de detección de cáncer de piel en Colombia, encontraron que el fototipo cutáneo que predominó fue el II (46,7 %), seguido del fototipo III (36,7 %).

García-Vega Y et al. ⁽¹¹⁾ hallaron que del total de pacientes estudiados portadores de CCNM, el 90,5 % tenían la piel blanca.

En el estudio predominó el sexo masculino, al igual que lo encontrado por Bernia E et al. ⁽⁴⁾ sin embargo, Alonso Canul ME et al. ⁽¹³⁾ observaron una relación mujer: hombre de 1:0,9 mientras que Chanussot Depress C et al. ⁽¹⁾ comentan que el CBC afectó por igual a hombres y mujeres.

En México, en el Hospital General de Pemex de Veracruz los investigadores encontraron que la mayoría de las lesiones asentaban en cara, con una mayor incidencia en nariz y mejillas, ⁽¹⁾ al igual que Vega Gonzales LG. ⁽⁸⁾

Adachi K et al. ⁽¹⁴⁾ en Japón, hallaron que en las cuatro-quinta partes de la población estudiada, las lesiones asentaban en cabeza o cuello, pero que en los enfermos con CBC múltiples era menor esta localización que en los CBC solitarios, mientras que el tronco estaba más afectado.

En la serie de pacientes de Vega Gonzales LG, ⁽⁸⁾ el tamaño promedio fue de 1,8 cm y en la de Adachi K et al. ⁽¹⁴⁾ oscilaba entre 10,2 y 19 mm en los CBC solitarios.

Alcalá Pérez D et al. ⁽³⁾ señalan que los CBC mayores de 3 cm, de diámetro tiene un riesgo metastásico de 1,9 %, y los mayores de 10 cm, cerca de 50 %.

La forma clínica más frecuente fue la nodular, lo que coincide con otros autores. ^(8,14)

Castañeda Gamera P et al. ⁽¹⁵⁾ en un artículo acerca de cáncer de piel como problema actual, comentan que alrededor del 70 % de los CBC ocurre en la cara y como antecedente etiológico princi-

pal está la radiación solar, dentro de estos la forma nodular representa alrededor del 60 % de los casos, se presenta en la cara como una neo formación exofítica por lo general de aspecto rosado, afirmaciones similares reportan otros investigadores como Garza Chapa JI et al. ⁽¹⁶⁾

Florez-Morales I et al. ⁽⁵⁾ apreciaron que el 48,4 % de los pacientes desarrollaban actividades al sol, 44,9 % trabajaban al aire libre, 36 % habían vivido o vivían en el campo y en el 7,9 % se consignó el uso de cámaras bronceadoras. Los autores comentan que debido al cambio climático y la exposición solar sin los debidos cuidados, el cáncer de piel está en aumento, y que por esto muchos países vienen implementando campañas educativas que inculcan hábitos para protegerse de los daños solares, el autoexamen y la consulta oportuna al dermatólogo, apuntan que la detección temprana del cáncer de piel redundaría en beneficios para el paciente, con disminución de costos para el sistema de salud.

Bello Rivero I et al. ⁽¹⁰⁾ formularon el HeberFERON, que es una formulación farmacéutica que contiene una mezcla de IFNs alfa2b e IFN-γ en proporciones sinérgicas de actividad anti-tumoral. El efecto sinérgico se logra al administrar dos o más fármacos que dan como resultado efectos combinados, que resultan ser mayores que aquellos que podrían haberse alcanzado si alguno de los medicamentos se administrara solo. Ellos encontraron una respuesta clínica completa en el 47 % de los pacientes, el 40 % tuvo una respuesta parcial, para una repuesta objetiva de 87 %, y en el 13 % la enfermedad se mantuvo estable.

García-Vega Y et al. ⁽¹¹⁾ obtuvieron una respuesta completa en el 47,6 % de los pacientes y una respuesta parcial en el 23,8 % en enfermos con CCNM periocular tratados con HeberFERON, de los cuales el 85 % eran CBC, para una respuesta conjunta de 71,4 %.

Vega Gonzales LG. ⁽⁸⁾ con el interferón alfa2b obtuvo una respuesta favorable en el 87,2 % de los pacientes y comenta que las variantes clínicas que mejor responden al tratamiento son la nodular y la esclerodermiforme.

Bernia E et al. ⁽⁴⁾ con el empleo del vismodegib alcanzaron una respuesta completa en el 41 % de los pacientes y una respuesta parcial en el 45 % de ellos, con una respuesta conjunta de 86 %.

Los resultados estéticos fueron excelentes en el 68,1 %, lo que concuerda con lo expresado por Jiménez B et al. ⁽¹⁷⁾ en que más allá de tratar las afecciones que es la principal prioridad dentro de la atención médica, el HeberFERON contribuye a mejorar la estética del paciente con este tipo de afecciones; por tanto, en su conjunto, permite mejorar la calidad de vida de los enfermos.

Bello Rivero I et al. ⁽¹⁰⁾ en el ensayo InCarbacel II, compararon el tratamiento con HeberFERON del CBC con los tratamientos con interferón individual, para evaluar si la eficacia sinérgica era posible. Encontraron que más pacientes tratados con HeberFERON respondieron a la terapia, en comparación a los tratados con interferones individuales, incluida una tasa de respuesta completa del 42 % en el grupo de tratamiento con HeberFERON. También encontraron que la terapia de combinación produjo un efecto más rápido y prolongado, en comparación con los interferones individuales. Los pacientes que respondieron a la terapia se quedaron con excelentes resultados cosméticos, en comparación con la cirugía y los procedimientos reconstructivos asociados.

Las principales reacciones adversas fueron los escalofríos en 19 pacientes (86,4 %), seguido de la fiebre con 16 casos (72,7 %), al igual que lo encontrado por otros investigadores, ^(10,11) los que también reportaron en menor porcentaje artralgias, cefalea, astenia, malestar general, anorexia, eritema y edema perilesional, mialgias y diarrea, entre otros, los que fueron bien tolerados.

Vega Gonzales LG, ⁽⁸⁾ con el interferón alfa2b, manifiesta que todos los pacientes presentaron dolor en el sitio de la inyección y un síndrome pseudogripal, el cual se controló con paracetamol y no fue necesario suspender ningún tratamiento.

Con el empleo del vismodegib, Bernia E et al. ⁽⁴⁾ observaron efectos adversos, los más frecuentes fueron disgeusia, alopecia y calambres musculares, todos de carácter leve según expresaron; pero que fue necesario interrumpir de manera temporal el tratamiento en cinco pacientes (22,7 %), sobre todo por disgeusia y ageusia.

CONCLUSIONES

El HeberFERON resultó ser un medicamento eficaz y seguro para el tratamiento del carcinoma basocelular, ofrece una alternativa en aquellos enfermos a los que no se les puede realizar una cirugía.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chanussot Depress C, Arenas R, Vega Memije M. Cánceres de piel más frecuentes en el Hospital General de Pemex de Veracruz. *Dermatología CMQ*. 2014;12(1):13-17.
2. Gómez Cisneros P, Tschén J. Carcinoma de células escamosas limitado a la tinta roja de un tatuaje. *Dermatología CMQ*. 2015; 13(1):37-39.
3. Alcalá Pérez D, Carmona Contreras FP, González Gutiérrez JF. Carcinoma basocelular agresivo. *Dermatología CMQ*. 2018; 16(2):134-137.
4. Bernia E, Llombart B, Serra-Guillén B, Bancalari E, Nagore E, Requena C, et al. Experiencia con vismodegib en carcinoma basocelular avanzado en un centro oncológico. *Actas dermosifiliogr*. 2018;109(9):813-820.
5. Florez Morales I, Bertel Rodríguez D, Correa Londoño LA, Velásquez López MM. Reporte de la experiencia de la Sección de Dermatología de la Universidad de Antioquia en la quinta jornada de detección de cáncer de piel, Asocolderma 2016. *Iatreia [Internet]*. 2018 [citado 14 Oct 2019];31(4): [aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/iat/v31n4/0121-0793-iat-31-04-00362.pdf>
6. McCalmont TH. The shape of basal cell carcinoma. *J Cutan Pathol*. 2014;41(3):283-5.
7. Lohuis PJ, Joshi A, Borggreven PA, Vermeeren L, ZupanKajcovski B, Al-Mamgani A, et al. Aggressive basal cell carcinoma of the head and neck, challenges in surgical management. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016;273(11):3881-89.
8. Vega Gonzales LG. Carcinoma basocelular. Tratamiento con interferón alfa2b intralesional. *Dermatología CMQ*. 2016;14(2):100-105.

9. Griffin LL, Ali FR, Lear JT. No melanoma skin cancer. Clin Med (Lond) [Internet]. 2016 [citado 14 Oct 2017];16(1):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.clinmed.rcpjournals.org/content/16/1/62.long>
10. Bello Rivero I, García Vega Y, Valenzuela Silva C, Bello Álvarez C, Vázquez Blomquiat D, López Saura P. Development of a new formulation of interferons (HBERPAG) for BCC treatment. J Res Ther. 2013;1(10):235-243.
11. García Vega Y, Anasagasti Angulo L, Valenzuela Silva C, Navarro Mestre M, Maribeth Ordoñez S, Acosta Medina D, et al. Retrospective study of periocular non melanoma skin cancer treated with the combination of INF alpha2b and Gamma (HeberPAG). J Clin Exp Ophthalmol. 2015;6(5):1-8.
12. Eisenhauer E, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz L, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009;45(2):228-47.
13. Alonso Canul ME, Eljure López N, Calderón Rocher C, Rubio Zapata H, Proy Trujillo H, Plasencia Gómez A, et al. Cáncer de piel en Yucatán: un estudio epidemiológico de 10 años. Dermatología CMQ. 2015;13(1):7-39.
14. Adachi K, Yoshida Y, Noma H, Goto H, Yamamoto O. Characteristics of multiple basal cell carcinomas: The first study on Japanese patients. J Dermatol. 2018;45(10):1187-1190.
15. Castañeda Gamera P, Juliana Eljure Téllez J. El cáncer de piel, un problema actual. Rev Fac Med UNAM [Internet]. 2016 [citado 30 Nov 2019];59(2):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2016/un162b.pdf>
16. Garza Chapa JI, Vázquez Martínez O, Garza Rodríguez V, Vázquez Herrera NE, Espinoza González N, Ocampo Candiani J. Neoformación oxofítica en el hombro derecho. Dermatol Rev Mex [Internet]. 2016 Mar [citado 30 Nov 2019];60(2):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/derrevmex/rmd-2016/rmd162k.pdf>
17. Jiménez Barbán Y, Vega Pupo C, Vila Pinillo D, Fernández Ychaso G, Arias Núñez V, Bello Rivero I. Uso de HeberPAG en carcinoma basocelular periocular. Rev Cubana Oftalmol [Internet]. 2014 Sep [citado 30 Nov 2019];27(3):[aprox. 8 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21762014000300014&lng=es

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

DECLARACIÓN DE AUTORÍA

I. Telma Margarita Ferrá-Torres (Concepción y diseño del trabajo. Análisis e interpretación de datos. Redacción del manuscrito. Revisión crítica del manuscrito. Asesoría ética, asesoría estadística. Aprobación de su versión final).

II. Edward Stive Sánchez-Rodríguez (Recolección/obtención de resultados. Análisis e interpreta-

ción de datos. Revisión crítica del manuscrito. Aprobación de su versión final).

III. Yoddali Ballester-Caballero (Análisis e interpretación de datos. Asesoría ética, asesoría estadística. Aprobación de su versión final).

IV. Karen Sallary-Gutiérrez (Aporte de material de estudio).