

Medicent Electrón. 2017 jul.-sep.;21(3)

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE VILLA CLARA

ARTÍCULO DE REVISIÓN**Propiedades de los interferones y su acción antitumoral****Properties of interferons and their antitumor action**Namirys González Sánchez¹, Zoila Armada Esmores¹, Linnet Llópez Casanova²

1. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba. Correo electrónico: namirygs@infomed.sld.cu
2. Hospital Universitario Arnaldo Milián Castro. Santa Clara, Villa Clara. Cuba.

RESUMEN

Introducción: en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología de La Habana, Cuba, después de varios estudios realizados *in vitro* a los interferones, se obtuvo una formulación farmacéutica que contiene una mezcla de interferones alfa y gamma humanos, denominado HeberPAG, de actividad antiproliferativa, sinérgica, con efecto sobre el crecimiento de varias líneas celulares tumorales (carcinoma epidermoide de laringe, carcinoma de pulmón de células no pequeñas; cultivos primarios de carcinomas basocelulares, y otros). Se han demostrado otras propiedades, como la inhibición de la angiogénesis, la estimulación de la apoptosis y la inmunomodulación, que los hace ser ampliamente utilizados en las enfermedades de origen oncológico. Se le realizaron pruebas preclínicas que lo identificaron como un producto seguro para el uso en humanos y estudios clínicos donde se demuestra su aplicación intratumoral, perilesional, o ambas, con resultados satisfactorios y con efectos adversos de baja intensidad. La formulación fue optimizada y se obtuvo el CIGB-128-A con mayor potencia biológica que los interferones por separado.

Objetivo: profundizar en el estudio de los interferones.

Métodos: la búsqueda bibliográfica se realizó entre septiembre y noviembre del 2016. El 90 % de los artículos seleccionados fueron publicados en los últimos cinco años.

Conclusiones: con el CIGB-128-A se logró una respuesta clínica igual o superior a la del HeberPAG en el menor tiempo posible, lo que favorecerá la terapia de los pacientes con cáncer, susceptibles de ser tratados con el producto.

DeCS: interferones, agentes antineoplásicos.

ABSTRACT

Introduction: In the Center for Genetic Engineering and Biotechnology, Havana, Cuba, after carrying out several *in vitro* studies to interferons, there was obtained a pharmaceutical formulation,

named HeberPAG, containing a mixture of human alpha and gamma interferons of synergistic antiproliferative activity, with effect over the growth of some tumor cell lines (epidermoid carcinoma of the larynx, non-small-cell lung cancer, primary cultures of basal cell carcinoma and others). There have been proved other properties such as angiogenesis inhibition, apoptosis stimulation and immune-modulation, which make them widely used in oncologic diseases. It was subjected to preclinical tests which identified it as a safe product to be used in humans and clinical studies where it is proved its intratumoral, perilesional or both applications, with satisfactory results and adverse effects of low intensity. Formulation was optimized and CIGB-128-A was obtained with a higher biological potency than interferons separately.

Objective: to study the interferons more deeply.

Methods: bibliographic search was made from September to November, 2016. The 90 % of the selected articles were published in the last five years.

Conclusions: there was achieved with CIGB-128-A an equal or greater response than with HeberPAG in the shortest possible time, which will favor the therapy of cancer patients, susceptible to be treated with this product.

DeCS: interferons, antineoplastic agents.

INTRODUCCIÓN

Los interferones son un grupo de glicoproteínas que se producen naturalmente en el organismo de los mamíferos y poseen modos bioquímicos y celulares de acciones que han demostrado actividad en el tratamiento de numerosas y diversas enfermedades malignas.¹

La acción antitumoral de los interferones (IFN) está mediada, fundamentalmente, por la inhibición del crecimiento de las células tumorales y por la inducción de la apoptosis de estas (muerte celular programada). Los IFN pueden detener el crecimiento tumoral por diferenciación de la célula tumoral. También pueden actuar a nivel del ciclo celular donde el IFN- α tiene como blancos a los genes c-myc, pRB, cyclin D3 y cdc25A. Controlando la apoptosis, el IFN- γ puede ejercer un efecto antitumoral, el cual es dependiente del estado de diferenciación de las células y de los niveles de los receptores para IFN.^{1,2}

Según los datos del Registro Nacional del Cáncer de Cuba, los tumores de piel no melanoma (TPNM) son los más frecuentes del total de casos informados cada año, con algo más de 4 000 nuevos casos detectados, aunque se considera que la cifra debe ser mayor, al existir un subregistro.^{3,4}

El CIGB-128 (HeberPAG) es una formulación farmacéutica que contiene una mezcla de IFN- α 2br y IFN- γ , producidos en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB). El efecto independiente de los interferones puede ser potenciado con la combinación de los IFN- α y - γ basado en su efecto antiproliferativo sinérgico y otras propiedades, como la inhibición de la angiogénesis, la estimulación de la apoptosis y la inmunomodulación.^{4,5}

Considerando las acciones antitumorales identificadas para el HeberPAG[®] y el CIGB-128-A, la alta probabilidad de efecto antiangiogénico, y su impacto en la patogenia de la enfermedad que nos ocupa, los resultados clínicos precedentes y la insuficiencia en los tratamientos disponibles para esta enfermedad, se justifica la realización de este trabajo.

Dado el auge que han tomado las enfermedades cancerígenas y la importancia terapéutica que para ellas tienen los interferones, se hace prudente una revisión del tema, con el objetivo de profundizar en el estudio de los interferones para contribuir a su conocimiento.

MÉTODOS

La búsqueda bibliográfica se realizó entre septiembre y noviembre del 2016. Fueron identificados 26 estudios respecto al tema de revisión, de los cuales fueron seleccionados 20, que cumplieron los criterios siguientes: correspondencia con los términos de búsqueda, publicados en libros o

revistas con elevado nivel científico y que se refirieran a lo últimos 10 años. Se realizó un análisis crítico de toda la literatura encontrada. El 90 % de los artículos seleccionados fueron publicados en los últimos cinco años. Los de mayor actualización fueron los artículos de revistas digitales, disponibles en bases de datos regionales como Scielo, e internacionales como EBSCO y MEDLINE. Fueron empleados motores de búsqueda como google académico y clinicalkey, y se usaron como descriptores o palabras clave los términos: interferones, carcinomas, mezcla de interferones.

DESARROLLO

Existen tres tipos de Interferones: Tipo I (IFN- α e IFN- β), Tipo II (IFN- γ) y tipo III (IFN- λ). Los IFN- α y β tienen un mayor efecto antiproliferativo y antiviral y el IFN- γ , una actividad inmunorreguladora superior.^{1,2} Los IFN- α y γ ejercen sus funciones a través de caminos de señalización diferentes, pero relacionados. Estos caminos contemplan a los receptores de membrana específicos para cada uno de estos IFN, los que unen a las Janus-cinasas (JAK, proteínas activadoras de cinasas), los activadores de la transcripción y traductores de la señal (STAT, *Signal Transducers and Activators of Transcription*), que a su vez propagan la señal hacia el núcleo de las células donde se encuentran los genes que responden a estos dos IFN.²

Después de la activación de las JAK por fosforilación en tirosinas específicas, los STAT forman homo- y heterodímeros a través de fosforilaciones mutuas. Los dímeros de STAT-1 se unen a secuencias en los promotores de los genes inducibles por IFN- γ , llamadas secuencias activadas gamma (GAS). Los dímeros de STAT-1 y los heterodímeros de STAT-1/2 se unen a una proteína llamada p48 (IRF-9), miembro de la familia de los factores reguladores de IFN (IRF). El trímero resultante, llamado factor 3 estimulado por IFN (ISGF3), se une a los elementos reguladores estimulados por IFN (ISRE) situados en genes estimulables por IFN- α , que es distinto del GAS. Los ISRE controlan la expresión de los genes regulados por los IFN- α y $-\beta$ de algunos genes regulados por IFN- γ .²

Experiencias clínicas con el interferón en el tratamiento de las neoplasias

Una opción apropiada para los tumores es la inyección intratumoral, perilesional, o ambas, de los interferones. Su uso puede ser potenciado con la combinación de los IFN- α y $-\gamma$, basado en su efecto antiproliferativo sinérgico y otras propiedades, como la inhibición de la angiogénesis, la estimulación de la apoptosis y la inmunomodulación.

HeberPAG (mezcla sinérgica de interferones)

El CIGB-128 (HeberPAG) es una formulación farmacéutica que contiene una mezcla de IFN- α 2br y γ producidos en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) de La Habana, Cuba.

Estudios preclínicos y clínicos con el HeberPAG

Durante ensayos *in vitro* de actividad antiproliferativa, se evaluó el efecto de la combinación de IFN- α y $-\gamma$ humanos obtenidos en el CIGB, sobre el crecimiento de varias líneas celulares tumorales (HEp-2, carcinoma epidermoide de laringe; NCI-H-125, carcinoma de pulmón de células no pequeñas; cultivos primarios de carcinomas basocelulares; y otros).⁶ Este efecto también se evaluó en una línea celular de glioma maligno (GL-5) establecida en nuestro centro.

Basado en la sensibilidad de las células tumorales estudiadas, al efecto antiproliferativo de la combinación de los IFN, se definió la proporción de los IFN para el CIGB-128 (patente cubana No 2005-0213) [Bello I. WO 2007/051431]. Más recientemente, el CIGB-128 demostró ser efectivo como inhibidor del crecimiento en estudios *in vitro* de la línea celular Ls174, proveniente de un adenocarcinoma de colon, y en la U-87, proveniente de un astrocitoma grado IV.⁷

Estos resultados se confirmaron posteriormente en un modelo animal para cáncer (ratones desnudos con implante de células humanas provenientes de un tumor de laringe, HEp-2). En este

modelo, el tratamiento con CIGB-128 por vía intratumoral retardó significativamente el crecimiento del tumor, con una media de volumen tumoral al final de la evaluación de $30,6 \text{ mm}^3$, mientras que en los grupos tratados con cisplatino o placebo fue de $63,7 \text{ mm}^3$ y $366,6 \text{ mm}^3$, respectivamente. Esto condujo a la prolongación de la supervivencia (SV) con una mediana del tiempo de SV de 24, 23 y 14 días en el grupo CIGB-128, cisplatino y placebo, respectivamente.⁶⁻⁸

Toxicología

El CIGB-128 (HeberPAG), previo al inicio de sus estudios clínicos, pasó las pruebas de toxicología establecidas que lo identifican como un producto seguro para el uso en humanos. Para la evaluación preclínica de esta formulación, se desarrollaron estudios de seguridad, entre los que se encontraban: tolerancia local en el sitio de inyección (Estudio EP/TX/17.06); toxicidad aguda (Estudio EP/TX/14.06) y a dosis repetidas (Estudio EP/TX/16.06) por vía intraperitoneal.⁹⁻¹¹

En todos los estudios se verificó la ausencia total de signos clínicos, en correspondencia con las observaciones macroscópicas realizadas, en las que no se evidenciaron daños en los órganos y tejidos inspeccionados. En el espectro de dosis empleado en cada diseño experimental y en la especie seleccionada, la combinación de los IFN- α 2br e IFN- γ r recombinantes, producidos en el CIGB, no es tóxica a nivel sistémico y resultó bien tolerada por vía parenteral.^{10,12,13}

También se realizó un estudio de toxicidad aguda por vía intracraneal (Estudio EP/TX/01.07). Los resultados obtenidos en este estudio fueron muy similares a los descritos en otros, realizados con anterioridad, y la evaluación histopatológica confirmó que la administración del producto no indujo cambios en la forma ni en la estructura celular de los órganos estudiados, lo que confirma que la combinación de IFN - α y - γ , en administración única por vía intracraneal, no es tóxica en el espectro de dosis empleado en ratas SD, y muestra un adecuado marco de seguridad para su empleo en estudios clínicos.^{11,13}

Estudios clínicos

Cuando se comparan los datos de intensidad de los efectos adversos (EA) provocados por el HeberPAG durante el tratamiento de los pacientes, con la información de seguridad del IFN- α 2b (Heberon alfa R), se observa que el HeberPAG tiende a generar más pacientes con EA, pero de menos intensidad que los que se observan para el IFN- α 2b.^{2,3}

El estudio InCarbacel I fue realizado con el HeberPAG; este es un estudio en fase I, en el que se evaluó la farmacocinética y farmacodinamia del producto.

En el estudio InCarbacel II, se comparó el efecto del tratamiento de la combinación de los IFN (CIGB-128) con respecto a los IFN - α 2b y γ - por separado en pacientes con carcinomas basocelulares de varios subtipos. En este estudio se observó una respuesta objetiva de un 90,0 %, 57,9 % y 95,0 %, con el tratamiento con IFN- α 2br, IFN- γ r y CIGB 128, respectivamente. Las respuestas completas del grupo tratado con CIGB-128 se observaron aproximadamente un mes antes que en el resto de los grupos. Este nuevo tratamiento pudiera disminuir el tiempo y el número de aplicaciones (inyecciones) con respecto al uso de IFN- α 2br. En el seguimiento evolutivo al año de finalizado el tratamiento, no se observó ninguna recidiva ni se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en el desarrollo o intensidad de los efectos adversos.³

En el InCarbacel III se realizó un estudio de dosis con el HeberPAG en pacientes con diagnóstico clínico-histológico positivo de CBC.¹⁴⁻¹⁷

Estudio In CCNM-1 (código: IG/IAI/NNM/0101): Aplicación intralesional del CIGB-128 en el tratamiento de los epitelomas de la piel avanzados, recurrentes o sin respuesta a tratamientos previos. Fue un estudio prospectivo abierto en un solo centro y no controlado, con el objetivo primario de explorar la eficacia y seguridad.¹⁸⁻²⁰

En el estudio InCarbacel V, la formulación HeberPAG fue optimizada para lograr una mayor estabilidad, lo que ha implicado el cambio de excipientes y de concentración de la albúmina. Esta formulación ha sido caracterizada en estudios *in vitro*, modelos animales, pasado las pruebas de toxicología, y se encuentra disponible para los estudios clínicos.⁵

La nueva formulación CIGB-128-A solo se diferencia del HeberPAG en sus excipientes, pues mantiene los mismos principios activos fabricados en el CIGB y en las mismas condiciones y concentraciones.⁵

Estudio Sofía: Se evaluaron la farmacocinética y la farmacodinamia en las formulaciones CIGB-128 y CIGB-128-A, con una dosis de 20 millones de UI, en voluntarios sanos.²¹⁻²³

Seguridad con el uso del HeberPAG

Un informe de seguridad, que incluye toda la información perteneciente a los estudios referidos, muestra que de los 149 pacientes con información, 129 (86,6 %) presentaron alguna reacción adversa. Se informaron 58 EA diferentes en 129 pacientes. De manera global, los más frecuentes (> 10,0 %) fueron: fiebre (64,4 %), escalofríos (49,7 %), artralgia (35,6 %), cefalea (32,2 %), astenia (29,5 %), malestar general (24,8 %), anorexia (21,5 %), edema y eritema perilesional (17,4 %), mialgias (14,1 %), náuseas (12,1 %) y diarreas (10,7 %). La mayor proporción de estos EA se corresponde con los rangos de dosis entre 3,5 y 10,5 MUI.²⁴⁻²⁸

Todos estos estudios han mostrado un excelente perfil de seguridad, totalmente tolerable del HeberPAG para los pacientes tratados con carcinomas en diferentes órganos diana.

CONCLUSIONES

El presente trabajo constituyó el comienzo de muchos otros que permitirán conocer con profundidad aspectos importantes de los interferones, para comprender mejor su utilidad en las enfermedades de origen oncológico y la instauración de nuevos y mejores tratamientos sobre estas bases.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses en el presente artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bello-Álvarez C, Vázquez-Blomquist D, Miranda J, García Y, Novoa LI, Palenzuela D, *et al.* Regulation by IFN- α /IFN- γ co-formulation (HeberPAG®) of genes involved in interferon-STAT-pathways and apoptosis in U87MG. *Curr Top Med Chem* [internet]. 2014 [citado 10 ene. 2015];14(3):[aprox. 8 p.]. Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24304312
2. Bello-Alvarez C. Quantification of mRNA in malignant glioma (U-87 cell line) in vitro model treated with the combination of interferon alpha2b and gamma IFNs [tesis]. Havana University: CIGB; 2011.
3. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, Dirix L, Lewis KD, John D. Hainsworth JD, *et al.* Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* [internet]. 2012 [citado 10 ene. 2015];366:[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1113713>
4. Anasagasti-Angulo L, García-Vega Y, Barcelona-Pérez S, López-Saura P, Bello-Rivero I. Treatment of advanced, recurrent, resistant to previous treatments basal and squamous cell skin carcinomas with a synergistic formulation of interferons. Open, prospective study. *BMC Cancer* [internet]. 2009 Jul. 30 [citado 11 abr. 2015];9:[aprox. 13 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2724551/>
5. Bello-Rivero I, García-Vega Y, Valenzuela-Silva C, Bello-Alvarez C, Vázquez-Blomquist D, López-Saura P, *et al.* Development of a new formulation of interferons (HEBERPAG) for BCC treatment. *J Cancer Res Ther* [internet]. 2013 Dec. [citado 11 abr. 2015];1(10):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://www.nobleresearch.org/Doi/10.14312/2052-4994.2013-36>

6. Garcia-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 IFN alpha 2b and gamma (HeberPAG). *J Clin Exp Ophthalmol* [internet]. 2013 [citado 11 abr. 2015];6:[aprox. 10 p.]. Disponible en: <https://www.omicsonline.org/open-access/retrospective-study-of-periocular-non-melanoma-skin-cancer-treated-with-the-combination-of-ifn-alpha2b-and-gamma-heberpag-2155-9570-1000478.php?aid=62943>
7. Vázquez-Blomquist D, Fernández JR, Miranda J, Bello C, Silva JA. Selection of reference genes for use in quantitative reverse transcription PCR assays when using interferons in U87MG. *Mol Biol Rep.* 2012;39:11167-75.
8. Rudin CM. Vismodegib. *Clin Cancer Res.* 2012;18:3218-22.
9. García-Vega Y, García-García I, Collazo-Caballero SE, Santely-Pravia EE, Cruz-Ramírez A, D Tuero-Iglesias Á, *et al.* Pharmacokinetic and pharmacodynamic characterization of a new formulation containing synergistic proportions of interferons alpha-2b and gamma (HeberPAG(R)) in patients with mycosis fungoides: an open-label trial. *BMC Pharmacol Toxicol* [internet]. 2012 Dec. 28 [citado 11 abr. 2015];13:[aprox. 10 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3633053/>
10. Flohil SC, Seubring I, van Rossum MM, Coebergh JW, de Vries E, Nijsten T. Trends in Basal cell carcinoma incidence rates: a 37-year Dutch observational study. *J Invest Dermatol* [internet]. 2013 Nov. 29 [citado 17 abr. 2015];133:[aprox. 6 p.]. Disponible en: http://ac.els-cdn.com/S0022202X15361698/1-s2.0-S0022202X15361698-main.pdf?_tid=4c6fa9f8-4f8c-11e7-afc2-00000aacb361&acdnat=1497285145_95d925037b93939e2e6906ed54d0b46b
11. Eisemann N, Waldmann A, Katalinic A. Epidemiology of Breast Cancer – Current Figures and Trends. *Geburtshilfe Frauenheilkd* [internet]. 2013 Feb. [citado 17 abr. 2015];73(2):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3858992/>
12. 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 [citado 10 dic. 2016];27(3):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/oft/v27n3/oft14314.pdf>
13. US Food and Drug Administration. Product-Specific Guidances for Generic Drug Development: Active Ingredients starting with 'V' [internet]. United States of America: FDA; 2012 [citado 11 abr. 2015]. Disponible en: <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm081338.htm>
14. Smith V, Walton S. Treatment of facial basal cell carcinoma: a review. *J Skin Cancer* [internet]. 2011 [citado 19 jul. 2015];2011(2011):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/jsc/2011/380371/>
15. Dlugosz A, Agrawal S, Kirkpatrick P. Vismodegib. *Nat Drug Discov.* 2012;11:437-8.
16. Eiseman N, Waldmann A, Geller AC, Weinstock MA, Greinert R, Breitbartn EW, *et al.* Non-Melanoma Skin Cancer Incidence and Impact of Skin Cancer Screening on Incidence. *J Invest Dermatol* [internet]. 2014 [citado 10 ene. 2015];134(1):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022202X15364460>
17. Breitbart EW, Waldmann A, Nolte S, Capellaro M, Greinert R, Volkmer B, *et al.* Systematic skin cancer screening in Northern Germany. *J Am Acad Dermatol* [internet]. 2012 Feb. [citado 10 ene. 2015];66(2):[aprox. 11 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22074699>
18. Katalinic A, Waldmann A, Weinstock MA. Does skin cancer screening save lives? An observational study comparing trends in melanoma mortality in regions with and without screening. *Cancer.* 2012;118:5395-402.
19. Kraywinkel K, Wolf U, Katalinic A. Malignant neoplasms of the skin-epidemiology and screening programme. *Umwelt und Mensch Informations dienst (UMID). UV-Strahlung.* 2012; 2(Themenheft):30-4.
20. Hayano SM, Whipple KM, Korn BS, Kikkawa DO. Principles of Periocular Reconstruction following Excision of Cutaneous Malignancy. *J Skin Cancer* [internet]. 2012 [citado 10 ene.

- 2015];2012(2012):[aprox. 6 p.]. Disponible en:
<https://www.hindawi.com/journals/jsc/2012/438502/>
21. The Surgeon General's Call to Action to Prevent Skin Cancer. Skin Cancer as a Major Public Health Problem [internet]. Washington (DC): US Department of Health and Human Services; 2014 [citado 12 abr. 2015]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK247164/>
 22. Samarasinghe V, Madan V. Non-melanoma skin cancer. J Cutan Aesthet Surg [internet]. 2012 Mar. 27 [citado 4 sep. 2015];5(1):[aprox. 8 p.]. Disponible en:
<http://www.jcasonline.com/article.asp?issn=0974-2077;year=2012;volume=5;issue=1;spage=3;epage=10;auiast=Samarasinghe>
 23. Langagergaard V, Garne JP, Vejborg I. Existing data sources for clinical epidemiology: the Danish Quality Database of Mammography Screening. Clin Epidemiol. 2013;5:81-8.
 24. American Academy of Dermatology. Skin Cancers [internet]. United States of America: AAD; 2011 [citado 12 abr. 2015]. Disponible en: <https://www.aad.org/media/stats/conditions/skin-cancer>
 25. Waldmann A, Nolte S, Weinstock MA. Skin cancer screening participation and impact on melanoma incidence in Germany—an observational study on incidence trends in regions with and without population-based screening. Br J Cancer. 2012;106:970-4.
 26. Schnoor M, Waldmann A, Eberle A. Colorectal cancer incidence in Germany: stage-shift 6 years after implementation of a colonoscopy screening program. Cancer Epidemiol. 2012;36:417-20.
 27. Development Core Team. A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria: Foundation for Statistical Computing; 2013.
 28. Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of non-melanoma skin cancer. Br J Dermatol [internet]. 2012 May [citado 17 abr. 2015];166(5):[aprox. 12 p.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2133.2012.10830.x/full>

Recibido: 29 de noviembre de 2016

Aprobado: 10 de enero de 2017

Namirys González Sánchez. Universidad de Ciencias Médicas. Santa Clara, Villa Clara. Cuba.
 Correo electrónico: namirysgs@infomed.sld.cu