



Efectividad del HeberFERON® en el tratamiento del carcinoma Basocelular en el dorso de la nariz zona H de la cara.

Dunia Sotolongo Díaz ¹

Mario Montes de Oca Álvarez ²

¹ Hospital Provincial General Docente Dr. Antonio Luaces Iraola, Ciego de Ávila, Cuba, Correo electrónico:
dunia76@infomed.sld.cu

² Hospital Provincial General Docente Dr. Antonio Luaces Iraola, Ciego de Ávila, Cuba Correo electrónico:
mmdeoca@gmail.com

Resumen:

Introducción: el carcinoma basocelular constituye la causa más común de neoplasias, sin distinción entre grupos raciales, etnias o edades.

Objetivo: evaluar la efectividad del HeberFERON® en el tratamiento del carcinoma basocelular en el dorso de la nariz zona H de la cara.

Métodos: se realizó un estudio pre-experimental de tipo antes y después en el Hospital Provincial General Docente de Ciego de Ávila, en el período julio de 2017 abril de 2019. Se trabajó con los 32 adultos que cumplieron con los criterios de inclusión. Se aplicaron dos esquemas de tratamiento con diferentes dosis y vías de administración. Se utilizaron las pruebas ji cuadrado, U de Mann-Whitney y Q de Cochran. Se cumplieron los principios éticos.

Resultados: la media general de edad fue 70 años (DT =16,0) con predominio del sexo masculino (59,40 %), la procedencia urbana (56,25 %), el fenotipo II de piel (53,10 %), la forma clínica y patrón dermatológico nodular, y el eritema como evento adverso. La respuesta clínica completa se observó en todas las formas y patrones histológicos, con predominio del nodular. La telangiectasia fue el hallazgo dermatoscópico más observado (100 %). Solo un paciente presentó persistencia parcial de la lesión al segundo año, sin relación con el número ni tipo de lesión.

Conclusiones: se demostró la efectividad terapéutica del HeberFERON® en pacientes con carcinoma basocelular del dorso de la nariz. En todas las formas clínicas y patrones histológicos estudiados, la respuesta clínica completa, la seguridad y tolerabilidad, fueron buenas.

Palabras clave: carcinoma basocelular/tratamiento farmacológico; neoplasias cutáneas/tratamiento farmacológico; interferón alfa-2; interferón gamma.

I. INTRODUCCIÓN

El cáncer de piel tiene una elevada incidencia en el mundo.⁽¹⁾ El carcinoma basocelular(CBC) es la neoplasia más común, sin distinciones entre grupos raciales, etnias o edades.⁽¹⁻³⁾ La incidencia de estos tumores se debe, entre otros aspectos, al incremento de la edad poblacional y a factores ambientales como la exposición a la luz solar, y la destrucción progresiva de la capa de ozono.⁽⁴⁾ Aún no está claro el papel del sistema inmunológico en los pacientes inmunocompetentes con cáncer de piel, pero la exposición a las radiaciones ultravioletas se reconoce como un factor crítico en la patogénesis del carcinoma basocelular.⁽⁵⁾

En Cuba, la tasa de incidencia de cáncer más elevada, tanto en hombres como en mujeres, corresponde al cáncer de piel.^(2,6) Entre los diferentes tipos de cáncer de piel, algunos estudios muestran que dentro de los carcinomas no melanocíticos, el basocelular es el más frecuente.⁽⁷⁻⁹⁾

En 90 % de los casos, las lesiones del carcinoma basocelular se localizan en la cabeza y el cuello. De forma general, la recurrencia del tumor llega hasta 12 % en la mayoría de las modalidades de tratamiento, con una correlación entre la tasa de recurrencia y el tamaño de la lesión.^(10,11)

Los carcinomas basocelulares extensos con implicaciones de riesgo estético y funcional, entrañan un reto en la consulta multidisciplinaria de cáncer de piel. En estos casos, la intervención quirúrgica causa gran pérdida de tejidos, lo que requiere acciones de reconstrucción estética considerables.^(10,11)

En ocasiones, después de la operación el paciente requiere radioterapia, la cual aumenta el riesgo de complicaciones. Aunque la intervención quirúrgica es el tratamiento de elección, se necesitan nuevas opciones terapéuticas con el fin de lograr altas tasas de curación, evitar las recidivas, alcanzar buenos resultados estéticos, y disminuir las discapacidades por esta causa.⁽¹¹⁾

A las consultas de Dermatología de las instituciones de salud de la provincia de Ciego de Ávila acude una cantidad cada vez mayor de pacientes con lesiones nuevas y recidivantes de carcinomas basocelulares de la piel. La incidencia no se precisa, pudiera estar relacionado a subregistros en el diagnóstico. Además, se constata que los pacientes después de las intervenciones quirúrgicas, sufren mutilaciones o deformidades estéticas.

En ese sentido, el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) cubano desarrolló una nueva fórmula que combina los interferones (IFNs) alfa y gamma en el producto HeberFERON®, con eficacia demostrada en el tratamiento de estos tumores.^(12,13) A partir de lo anterior expuesto, el CIGB realizó un Proyecto Nacional Fase IV para introducir el medicamento como tratamiento en el país en el carcinoma basocelular de localización en la zona H de la cara, en el que se incluyó la provincia de Ciego de Ávila.

Se valoró la necesidad de profundizar en la conducta evolutiva favorable de este tipo de tratamiento en pacientes con tumores malignos de la cara, para evitar que progresen a estadios más graves y sufran secuelas estéticas derivadas de las técnicas quirúrgicas.

El objetivo de la investigación es evaluar la efectividad del HeberFERON® en el tratamiento del carcinoma basocelular del dorso de la nariz, en pacientes atendidos en el Hospital Provincial Docente “Dr. Antonio Luaces Iraola” de Ciego de Ávila.

II. MÉTODO

Se realizó un estudio pre-experimental de tipo antes-después en pacientes atendidos en el Hospital Provincial Docente “Antonio Luaces Iraola” de Ciego de Ávila, en el periodo comprendido de julio de 2017 a abril de 2019.

A. *Universo*

Se trabajó con la totalidad del universo por cumplir con los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, conformado por 32 pacientes de edad adulta con diagnóstico clínico e histológico (mediante biopsia incisional), de carcinoma basocelular de localización en el dorso de la nariz.

B. *Criterios de Inclusión:*

Pacientes con diagnóstico de carcinoma basocelular localizado en el dorso de la nariz, que brinden por escrito su consentimiento para participar en el estudio,

2. Pacientes que hayan recibido o no tratamientos específicos previos.

C. *Criterios de exclusión:*

Embarazo, puerperio o mujeres lactando, hipersensibilidad al interferón u otras preparaciones utilizadas en el estudio, cualquier enfermedad crónica descompensada comprobada mediante el examen clínico, trastornos psiquiátrico severo u otra limitación que impida al paciente dar su consentimiento o dificulte su evaluación.

D. *Criterios de salida:*

Pacientes que no asistan con la regularidad exigida a las reconsultas evaluatorias.

E. *Métodos de obtención de la información*

Los datos de interés para la investigación se extrajeron de las historias clínicas individuales y se recogieron en una planilla creada por los autores. A todos los pacientes, previamente al inicio de la investigación, se les realizó un estudio hematológico de química analítica. Para controlar los sesgos de la investigación, las muestras obtenidas mediante biopsias incisionales se examinaron para el estudio anatomopatológico por un único especialista, con amplia experiencia profesional, así como la aplicación del HeberFERON.

F. *Métodos empíricos:*

La observación para determinar la evolución y remisión de las lesiones mediante el Dermatoscopio. Se realizó la medición de las lesiones con una regla milimetrada para establecer el tamaño de estas.

G. *Variable en estudio*

Edad, sexo, lugar residencia, fototipo de piel, diagnóstico clínico, diagnóstico histológico, frecuencia de aplicaciones, respuesta clínica, diagnóstico dermatoscópico y eventos adversos.

H. *Aplicación y características del producto:*

Las vías de administración fueron perilesional, (intradérmica) e intramuscular y se administraron reconstituyendo 3 bulbo de HeberFERON con 1 ml de agua para inyección, con una dosis total de 9 dosis en las perilesionales y 14 en las intramusculares.

I. *Procesamiento estadístico*

Se utilizaron medidas de estadística descriptiva para el análisis de variables sociodemográficas, y la prueba de independencia basada en la distribución Ji cuadrado para evaluar si las variables categóricas eran independientes o estaban relacionadas con un nivel de significación de $p \leq 0,05$. Además, se aplicó la prueba U de Mann-Whitney para la comparación de medias en variables cuantitativas y en los casos de las variables que no siguieron una distribución normal; para las cualitativas se usó la Q de Cochran.

J. *Ética de la investigación*

El estudio se realizó de acuerdo a los principios éticos para las investigaciones biomédicas en seres humanos, establecidos en la Declaración de Helsinki.⁽¹⁴⁾ Se contó con la aprobación del comité de ética y consejo científico del Hospital Provincial General Docente Dr. Antonio Luaces Iraola, así como del CIGB como entidad reguladora e introductora del medicamento.

III. RESULTADOS

En el estudio predominó la media de edades de 70,0 años; el sexo masculino con 19 participantes (59,4%), con una media de edades de 70,1 años; el sexo femenino con 13 casos (40,6%), con una media de edades de 69,9 años. Los resultados relacionados con la variable sexo de los pacientes con carcinoma basocelular no se corresponden con otros estudios similares realizados por Drake-Sosa y cols.,⁽¹⁵⁾ en Las Tunas, y Nova y cols.,⁽¹⁶⁾ en los cuales hay predominio del sexo femenino. La edad promedio de los enfermos del presente estudio es, con ligeras diferencias, similar a la informada por Nova y cols.⁽¹⁶⁾ El predominio de pacientes residentes en áreas urbanas, coincide con los datos aportados por otro estudio cubano realizado en la ciudad de Guantánamo.⁽¹⁷⁾

Los resultados de esta investigación en relación a la variable sexo no se pudieron comparar con estudios realizados de HeberFERON debido a que los encontrados no revelan este dato como significativo.

La distribución de participantes según el lugar de residencia. Se pudo observar que predominó la zona urbana con 18 participantes lo que representa el 56,3% del total, mientras que los participantes residentes en el área rural ocuparon el 43,8%, con 14 casos que pertenecían a esta categoría.

Bordelois y Cols encontraron predominio de los pacientes con residencia urbana,⁽¹⁷⁾ lo cual coincide con este estudio, que pudiera deberse a que la población urbana recibe mayor información desde la

promoción de salud en la atención primaria sobre los riesgos de la exposición al sol y la aparición de lesiones en la piel.

En la distribución de pacientes según el fototipo de piel, se pudo observar que predominó del fototipo II con 17 pacientes (53,1%), seguido por el fototipo de piel III con 10 pacientes (31,3%).

En la bibliografía consultada se expone que el CBC presenta factores de riesgo para su desarrollo, como son la exposición a radiaciones ultravioleta, en piel con fototipos I y II (piel clara, cabello rubio o rojo, ojos claros), edad avanzada, exposiciones crónicas a arsénico o a radiaciones ionizantes, inmunosupresión y algunas alteraciones genéticas.⁽¹⁸⁾

Tabla 1 - Respuesta clínica con el esquema de nueve aplicaciones según las formas clínicas del carcinoma basocelular.

Forma clínica	Respuesta clínica				Total		p*
	Completa		Parcial		No.	%	
	No.	%	No.	%	No.	%	
Nodular	21	65,63	2	6,25	23	71,88	0,30
Nódulo ulcerado	2	6,25	1	3,13	3	9,38	7
Ulcerado	1	3,13	1	3,13	2	6,25	
Pigmentado	3	9,38	1	3,13	4	12,50	
Total	27	84,38	5	15,63	32	100,00	

*Ji cuadrado de Pearson

Fuente: Historia clínica individual

En la tabla 1 se representa la respuesta clínica con el esquema de nueve aplicaciones según las formas clínicas del carcinoma basocelular. Respecto al total de investigados, los 27 pacientes que recibieron el primer esquema de tratamiento tuvieron una respuesta clínica completa (84,38 %) y, dentro de ellos, predominó la forma clínica nodular (65,63 %). No existió asociación entre las formas y las respuestas clínicas al tratamiento. Esto quiere decir que el tratamiento de HeberFERON es efectivo para cualquier forma clínica del carcinoma basocelular. Resultados que coinciden con Drake y Cols.⁽¹⁵⁾, Castellano y Cols.⁽¹⁹⁾ Roque-Pérez y Cols.⁽²⁰⁾

Tabla 2 - Respuesta clínica con el esquema de nueve aplicaciones según los patrones histológicos

Patrones histológico	Respuesta clínica				Total		p*
	Completa		Parcial		No.	%	
	No.	%	No.	%	No.	%	
Nodular	21	65,63	2	6,25	23	71,88	0,181
Nódulo ulcerado	1	3,13	0	0,00	1	3,13	
Ulcerado	2	6,25	2	6,25	4	12,50	
Pigmentado	3	9,38	1	3,13	4	12,50	
Total	27	84,38	5	15,63	32	100,00	

*Ji cuadrado de Pearson

Los resultados del análisis de los patrones histológicos confirman la similitud con las formas clínicas, entre las cuales predominó el carcinoma nodular en 21, pacientes con respuesta clínica completa (65,63 %). No se encontró asociación entre el patrón histológico y la respuesta clínica al tratamiento. Se con-

firma la efectividad del HeberFERON en el tratamiento de todos los patrones histológicos del CBC. (tabla 2)

Resultados que coinciden con la literatura revisada, donde se muestra que el HeberFERON resultó efectivo para el tratamiento del carcinoma basocelular en los pacientes estudiados.⁽¹⁵⁾

Tabla 3 - Respuesta clínica al tratamiento con HeberFERON® según los esquemas de tratamiento.

Esquema de tratamiento	Respuesta clínica				Total		p*
	Completa		Parcial		No.	%	
	No.	%	No.	%	No.	%	
Primer esquema (nueve aplicaciones)	27	84,38	0	0,00	27	84,38	0,010
Segundo esquema (14 aplicaciones)	4	12,50	1	3,13	5	15,63	
Total	31	96,88	1	3,12	32	100,00	

*U de Mann-Whitney

En la tabla 3 se resume la sumatoria de los dos esquemas de tratamiento, donde 31 pacientes (96,88%) tuvieron respuesta clínica completa al tratamiento. De ellos, en el primer esquema de nueve aplicaciones se incluyeron 27 pacientes (84,38) los cuales tuvieron respuesta clínica completa. En el segundo esquema de tratamiento, se muestra que 4 pacientes (12,50 %) de los cinco incluidos, presentaron respuestas clínicas completas, y 1 (3,13 %) mostró respuesta parcial.

Es de destacar, que solo una pequeña parte (cinco pacientes) recibió el segundo esquema por vía intramuscular, debido a que las características clínicas de la piel y las lesiones no permitieron la administración intradérmica y perilesional.

Los resultados de la prueba estadística U de Mann-Whitney muestran la existencia de asociación entre la frecuencia de aplicaciones y los tipos de respuesta clínica manifestados por los pacientes al terminar los dos esquemas de tratamiento. Lo que sugiere que los esquemas de tratamientos establecidos por el CIGB, responden a la respuesta terapéutica de pacientes con carcinoma basocelular en el dorso de la nariz.

La respuesta clínica al finalizar el primer ciclo de tratamiento, fue similar a la informada en el documento que resume las características del producto HeberFERON®, publicado por el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos⁽²¹⁾ y a los resultados de una investigación similar realizada por Sánchez-Linarez y cols.⁽²²⁾

En el presente estudio los pacientes curados solo presentaron una lesión tumoral, y las muestras del estudio histopatológico evolutivo realizado después de las 16 semanas de seguimiento, fueron negativas. Estos resultados coinciden con los encontrados por Anasagasti-Angulo y cols.,⁽²³⁾ quienes constataron una respuesta clínica completa rápida, junto con un amplio margen de seguridad para la aparición de recidivas en pacientes con carcinomas basocelulares localmente avanzados, después de la aplicación de HeberFERON® administrado mediante infiltración perilesional.

Drake-Sosa y cols.,⁽¹⁵⁾ reportaron que las lesiones muy grandes curan parcialmente y requieren la repetición del tratamiento, u otra conducta terapéutica, para lograr su curación total. En ese estudio también se hace referencia al amplio margen de seguridad del HeberFERON®, cuando se logra una curación total del tumor. Resultados que no coinciden con esta investigación.

Tabla 4 - Seguimiento clínico por esquemas del tratamiento según patrones dermatoscópicos.

Patrones dermatoscópicos N =32	Inicio		Esquemas del tratamiento				p*
	No.	%	Primero (final de las nueve aplicaciones)		Segundo (final de las 14 aplicaciones)		
			No.	%	No.	%	
Telangiectasias ramificadas	32	100,00	5	15,63	1	3,13	0,000
Nido ovoide grande	24	75,00	3	9,38	0	0,00	0,022
Glóbulos múltiples	12	37,50	0	0,00	0	0,00	0,018
Ulceración	3	9,38	2	6,25	0	0,00	0,097
Rueda dentada	1	3,13	0	0,00	0	0,00	0,368

*Q de Cochran

Al considerar la respuesta clínica según los patrones dermatoscópicos (tabla 5), se observó que todos los pacientes presentaron telangiectasias ramificadas al inicio de los dos esquemas de tratamiento. En cinco (15,63 %) de los que recibieron el primero, se mantuvieron al finalizar las nueve aplicaciones. Este patrón solo perduró en uno de los pacientes (3,13 %) que recibió el segundo. La tercera parte (75,00 %) de los incluidos en el primer esquema tenía nidos ovoides grandes al inicio. Solo a tres (9,38 %) les quedaron al finalizar el tratamiento. Los 12 pacientes (37,50 %) que tenían patrones dermatoscópicos de glóbulos múltiples, presentaron respuestas completas al finalizar el primer esquema de tratamiento.

El patrón de ulceración se presentó en tres pacientes (9,38 %). Solo en dos (6,25 %) perduró al finalizar el primer esquema de tratamiento. El patrón de rueda dentada solo se presentó en un paciente que mostró una respuesta completa al final del primer esquema de tratamiento. Las proporciones iniciales de las telangiectasias ramificadas, el nido ovoide grande y los glóbulos múltiples disminuyeron significativamente al comparar las evaluaciones al final del primer y segundo esquemas de tratamiento, lo que no ocurrió en los casos de ulceración y patrones de rueda dentada.

En la literatura revisada no se encontraron estudios para comparar los patrones dermatoscópicos presentes en esta investigación, después del uso del HeberFERON. Esto pudiera estar dado a la falta de un Dermatoscopio personificado para corroborar la presencia de dichos patrones, propios del carcinoma basocelular, o a que no fue interés investigar esta variable, tal como se presenta en esta investigación.

Tabla 5 - Eventos adversos según esquemas de tratamiento

Evento adverso	ad-	Esquemas del tratamiento				Total		p*
		Primero (nueve aplicaciones) (n =27)		Segundo 14 aplicaciones (n =5)		No.	%	
		No.	%	No.	%			
Eritema		27	100,00	5	100,00	32	100,00	-
Fiebre		24	88,89	5	100,00	29	90,63	1,000
Astenia		23	85,19	5	100,00	28	87,50	0,854
Escalofrío		17	62,96	5	100,00	22	68,75	0,264
Dolores articulares	ar-	17	62,96	5	100,00	22	68,75	0,264
Anorexia		14	51,85	0	0,00	14	43,75	0,098
Vómitos		3	11,11	1	20,00	4	12,50	1,000
Otros		6	22,22	1	20,00	7	21,88	1,000

*Ji-cuadrado de Pearson

El eritema fue el evento adverso que predominó en todos los pacientes que recibieron el primer esquema de tratamiento. En orden de frecuencia le siguieron: la fiebre (88,89 %) y la astenia (85,19 %). De igual modo, estos eventos adversos predominaron en la totalidad (100,00 %) de los pacientes que se les aplicó el segundo esquema, al igual que los escalofríos y los dolores musculares. (tabla 6)

El evento adverso menos presente en los enfermos, tanto en el primer como en el segundo esquema, fue el vómito (11,11 % y 20,00 %, respectivamente). No existió asociación entre el tipo de evento adverso y la frecuencia de aplicación del medicamento.

En relación con las reacciones adversas al tratamiento, Fernández-Martori y cols.⁽²⁴⁾ utilizaron HeberPAG® (un similar para el tratamiento del carcinoma basocelular), y observaron manifestaciones generales como fiebre, artralgias y mialgias en los pacientes tratados. Estos efectos secundarios son similares a los observados en los pacientes incluidos en esta investigación.

De igual manera, Drake y cols.⁽¹⁵⁾ identificaron en todos los pacientes que recibieron el medicamento, reacciones secundarias caracterizadas por fiebre, malestar y decaimiento. Sin embargo, después de aplicada la primera dosis del fármaco, no se manifestaron en las restantes aplicaciones. Estos autores confirman también, al igual que los resultados de este estudio, que a los dos años de tratamiento no habían aparecido recidivas de las lesiones en los pacientes tratados con HeberFERON®.

La limitación de esta investigación radica en que solo se trató un determinado número de pacientes que presentaban carcinomas basocelulares en una sola localización el dorso de la nariz de la zona H de la cara. Se necesitan estudios que incluyan un mayor número de enfermos con otras localizaciones de esa zona para la confirmación de la respuesta clínica encontrada en esta investigación.

El aporte de esta investigación radica, además de incrementar las evidencias científicas sobre la efectividad terapéutica del HeberFERON®, en sustentar los resultados de este producto biotecnológico cubano como opción terapéutica para evitar las deformaciones y mutilaciones oncológicas nasales.

IV. CONCLUSIONES

Se demostró la efectividad terapéutica del HeberFERON® en pacientes con carcinoma basocelular en el dorso de la nariz de la zona H de la cara, con respuesta clínica completa en todas las formas y patrones histológicos estudiados, y buenas seguridad y tolerabilidad. Entre los enfermos estudiados, la media general de edad fue 70 años, predominaron el sexo masculino, la procedencia urbana, el fenotipo II de piel, la forma clínica y el patrón dermatológico nodular, y el eritema como evento adverso. Solo una pequeña parte recibió el segundo esquema por vía intramuscular, debido a que las características clínicas de la piel y las lesiones no permitieron la administración intradérmica y perilesional. La telangiectasia fue el hallazgo dermatoscópico más observado como resultado negativo al finalizar los esquemas de tratamiento. Se necesitan estudios que incluyan un mayor número de enfermos con otras localizaciones para la confirmación de la respuesta clínica encontrada en esta investigación.

V. REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Cáncer [Internet]. WHO;2022 [citado 16 Mar 2022]. [aprox. 4 p.]. Disponible en: <https://deportes.utem.cl/wp-content/uploads/2016/11/04-Estadisticas-Sanitarias-Mundiales-2014-OMS.pdf>

2. Registro Nacional del Cáncer. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Último reporte, 2017.
3. Álvarez Castillo A, Rodríguez Alfaro JM, Salas Boza A. Revisión sistemática del carcinoma basocelular. *Rev Médica Sinergia* [Internet]. 2020[citado 16 Mar 2022];5(5): 483-483. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/sinergia/rms-2020/rms205j.pdf>
4. Baron ED, Stevens SR. Sunscreens and immune protection. *Br J Dermatol* [Internet]. Jun 2002 [citado 30 Ene 2022];146(6):933-7. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1046/j.1365-2133.2002.04844.x>
5. Gaspari AA, Sauder DN. Immunotherapy of basal cell carcinoma: evolving approaches. *Dermatol Surg* [Internet]. Oct 2003 [citado 16 Mar 2022];29(10):1027-1034. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1046/j.1524-4725.2003.29295.x>
6. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario Estadístico de Salud 2020 [Internet]. La Habana; 2021[citado 16 Mar 2022]. Disponible en: <http://files.sld.cu/bvscuba/files/2021/08/Anuario-Estadistico-Espa%C3%B1ol-2020-Definitivo.pdf>
7. Pérez DA. Contreras FP, Gutiérrez JF. Carcinoma basocelular agresivo. *Dermatología Cosmética, Médica Quirúrgica*[Internet]. 2018[citado 14 Mar 2019]; 16(2):134-137. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cosmetica/dcm-2018/dcm182e.pdf>
8. Avial AD, Alabau JI, Sanz MR. Carcinoma basocelular [Internet]. 2018 [citado 12 Jun 2019]. [aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://comteruel.es/ojs/index.php/atalaya/article/download/356/391>
9. Ruiz-González JF, Guevara-Gutiérrez E, Hernández-Torres M, Ledesma GS, Tlacuilo-Parra A. Riesgo de recurrencia y de nuevas neoplasias cutáneas malignas en sujetos mexicanos con carcinoma basocelular. *Cir Cir*[Internet].2019[citado 12 Jun 2019];86(5):417-22. Disponible en: <https://scholar.archive.org/work/zxoo3um3ond7bfqng7y7czekbi/access/wayback/http://www.cirugiaycirujanos.com/files/4214bx175-circir-5-p-417-422.pdf>
10. González-García JL, Santos-Silva D, Abreu-Perdomo FA, Melgares-Ramos MA, Valdivia-Bregado YT. Aplicación de técnicas reconstructivas en el manejo de los pacientes con tumores malignos del párpado inferior. *Rev Cubana Oftalmol* [Internet]. Jun 2016 [citado 16 Mar 2022];29(2):229-40. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/oft/v29n2/oft05216.pdf>
11. Kim DP, Kus KJ, Ruiz E. Basal cell carcinoma review. *Hematol Oncol Clinics* [Internet]. 2019[citado 20 Mar 2022];33(1):13-24. Disponible en: <https://www.cyberderm.net/secure-uploads/attachments/ckobm0yua00c7r42bqx3hh48h-3-2-6-1-bcc-kim-2019-review.pdf>
12. Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos. Combinación de Interferones en los carcinomas basocelulares (Estudio InCarbacel-IV) [Internet]. La Habana: RPCEC; 2013 [citado 20 Mar 2022]. Disponible en: <http://registroclinico.sld.cu/ensayos/RPCEC00000164-Sp>
13. Rojas-Rondón I, Duncan-Roberts Y, Gómez-Cabrera CG, Ramírez-García LK, Vigoa-Aranguren L, Hernández-Rodríguez R, et al. Administración del HeberFERON en el carcinoma basocelular palpebral a propósito de 2 casos. *Bionatura* [Internet]. 2016 [citado 20 Mar 2022];1(2):71-4. Disponible en: <http://www.revistabionatura.com/files/Administracion-del-HeberFERON-en-el-carcinoma-basocelular.pdf>
14. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la AMM. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Ratificada en la 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013. Helsinki: 18ª Asamblea Mundial; 1964 [citado 30 Ene 2016]. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/comunicados/HELSINSKI_2013.pdf

15. Drake-Sosa DV, Rojas-Barllys L. HeberFERON en pacientes con carcinoma basocelular tratados en el municipio Puerto Padre, Las Tunas. Rev. electrón. Zoilo [Internet]. 2018 [citado 17 Ene 2020];43(6):[aprox. 5 p.]. Disponible en: http://www.revzoilomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/download/1573/pdf_531
16. Nova-Villanueva JA, Patiño A, González AF. Caracterización de la población con carcinoma basocelular en el Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta. CES Med [Internet]. 2014 [citado 4 Abr 2017];28(2):177-84. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/cesm/v28n2/v28n2a03.pdf>
17. Bordelois-Abdo JA, López-Mateus M, Fernández-Ramírez I, Lagos-Ordóñez KJ. Caracterización del paciente adulto mayor con diagnóstico probable de cáncer de piel. Rev. inf. cient. [Internet]. Feb 2019 [citado 23 Abr 2019];97(4):7-16. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ric/v98n1/1028-9933-ric-98-01-7.pdf>
18. Gandhi SA, Kampp J. Skin cancer epidemiology, detection and management. Med Clin North Am [Internet]. 2015 [citado 7 Feb 2018]; 99(6): 1323-1335. Disponible en: https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0025712515001017.pdf?locale=es_ES
19. Castellano Maturell G, Nápoles Pastoriza DD, Niebla Chávez R, Berenguer Gouarnaluses M, Sánchez Álvarez JE. HeberFERON® en el tratamiento del carcinoma basocelular. Informe de caso. 16 de Abril [Internet]. 2019 [citado 12 Feb 2019];58(271):25-28. Disponible en: http://www.rev16deabril.sld.cu/index.php/16_04/article/download/776/336
20. Roque-Pérez, L., & González-Escudero, M. (2019). HeberFERON: solución efectiva para el carcinoma basocelular. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta [Internet]. 2019 [citado 12 Feb 2019];44(3):[aprox. 9 p.]. Disponible en: http://revzoilomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/viewFile/1713/pdf_589
21. Ministerio de Salud Pública (Cuba). Resumen de las características del producto HeberFERON® [Internet]. La Habana: CECMED; 2016 [citado 3 23 Abr 2019]. Disponible en: https://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/rcp/biologicos/rcp_heberferon_0.pdf
22. Sánchez-Linares V, Rodríguez-Montagne D, Cifuentes-Suárez JP, Román-Simón M, Pérez-García C, Bello-Rivero I. Síndrome de Gorlin-Goltz. A propósito de un caso. Gac Méd Espirit [Internet]. Dic 2018 [citado 28 Feb 2019];20(3):136-45. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/gme/v20n3/1608-8921-gme-20-03-136.pdf>
23. Anasagasti-Angulo L, García-Vega Y, Collazo S, Jiménez-Barbán Y, Tijerino-Arrieta E, Ballester-Caballero Y, et al. HeberFERON, formulation based on IFNs alpha2b and gamma for the treatment of non-melanoma skin cancer. AMJ [Internet]. 2017 [citado 14 Jun 2018];10(6):509-15. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Yanelda_Garcia/publication/318191920_HeberFERON_formulation_based_on_IFNs_alpha2b_and_gamma_for_the_treatment_of_non-melanoma_skin_cancer/links/5a58ca64aca2727d60814ca3/HeberFERON-formulation-based-on-IFNs-alpha2b-and-gamma-for-the-treatment-of-non-melanoma-skin-cancer.pdf
24. Fernández-Martori M, Bello-Rivero I, Duncan-Roberts Y. Treatment of basal cell carcinoma with interferons alpha-2b and gamma in primary care. MEDICC Rev [Internet]. 2018 [citado 7 Feb 2018];20(1):11-17. Disponible en: <https://www.scielosp.org/pdf/medicc/2018.v20n1/11-17/en>