
Multimed 2023; (27): e2512

Artículo Original

Efectividad del Heberferon en pacientes con queratosis actínica asociada a carcinoma basocelular

Effectiveness of Heberferon in patients with actinic keratosis associated
with basal cell carcinoma

Eficácia do Heberferon em pacientes com queratose actínica associada ao
carcinoma basocelular

Yduanis Dailín Fonseca Núñez^{I*}  <https://orcid.org/0000-0001-6837-5413>

Solem Rodríguez Rosales^{II}  <https://orcid.org/0000-0003-1914-6328>

Liliana Fuentes Gómez^{III}  <https://orcid.org/0000-0001-9334-4969>

Martha Delfina Mengana Medina^I  <https://orcid.org/0000-0003-3052-7666>

Irene Justina Ayala Rosales^I  <https://orcid.org/0000-0003-4039-6196>

^I Universidad de Ciencias Médicas de Granma. Hospital General Universitario Carlos Manuel de Céspedes. Bayamo. Granma, Cuba.

^{II} Policlínico Docente 13 de Marzo. Bayamo. Granma, Cuba.

^{III} Policlínico Docente Bayamo Oeste. Bayamo. Granma, Cuba.

* Autor para la correspondencia. E-mail: dailinfonsecanunez@gmail.com

RESUMEN



Esta obra de Multimed se encuentra bajo una licencia
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Las queratosis actínicas son neoformaciones dermatológicas planas oexofísticas, presentes mayormente en zonas fotoexpuestas, de evolución crónica y generalmente asintomáticas, siendo la expresión más temprana del carcinoma espinocelular, producidas por la exposición solar crónica en personas fundamentalmente de piel clara. Se realizó un estudio longitudinal prospectivo de intervención terapéutica. El universo estuvo constituido por 130 pacientes y la muestra por 116 pacientes diagnosticados con queratosis actínica que concomitaron con carcinoma basocelular que asistieron a la consulta de oncodermatología del Hospital Provincial Docente "Carlos Manuel de Céspedes" de Bayamo, en el período comprendido de enero 2019 a diciembre 2020; con el objetivo de evaluar la efectividad del tratamiento con HeberFERON® en la queratosis actínica asociada a carcinoma basocelular. Para valorar la asociación entre las variables se empleó el test de Chi Cuadrado de Mantel. Fue frecuente en el estudio el sexo masculino, las edades comprendidas entre 61 y 80 años, el fototipo cutáneo II de la clasificación de Fitzpatrick, que presentaron más de 20 lesiones de queratosis actínica, de localización frecuente en los antebrazos. El HeberFERON fue efectivo y se logró respuesta favorable al tratamiento desde el punto de vista clínico y por dermatoscopia. Los efectos adversos frecuentes tras la administración del HeberFERON® fueron la fiebre, seguido de malestar general y el dolor en el sitio de la inyección.

Palabras clave: Efectividad; Heberferon; Queratosis actínica; Carcinoma basocelular.

ABSTRACT

Actinic keratoses are flat dermatological neoformations or oexofistic, present mostly in photoexposed areas, of chronic evolution and generally asymptomatic, being the earliest expression of squamous cell carcinoma, produced by chronic sun exposure in people mainly fair-skinned. A prospective longitudinal study of therapeutic intervention was conducted. The universe consisted of 130 patients and the sample consisted of 116 patients diagnosed with actinic conkeratosis who concomitated with basal cell carcinoma who attended the oncodermatology consultation of the "Carlos Manuel de Céspedes" Provincial Teaching Hospital of Bayamo, in the



period from January 2019 to December 2020; with the objective of evaluating the effectiveness of treatment with HeberFERON® in actinic keratosis associated with basal cell carcinoma. To assess the association between the variables, the Mantel Chi-Square test was used. The male sex, ages between 61 and 80 years, cutaneous phototype II of the Fitzpatrick classification, which presented more than 20 lesions of actinic keratosis, of frequent location in the forearms, were frequent in the study. HeberFERON was effective and a favorable response to treatment was achieved from the clinical point of view and by dermoscopy. Common side effects following administration of HeberFERON® were fever, followed by malaise and pain at the injection site.

Keywords: Effectiveness; Heberferon; Actinic keratosis; Basal cell carcinoma.

RESUMO

As ceratoses actínicas são neoformações dermatológicas planas ou oexofísticas, presentes principalmente em áreas fotoexpostas, de evolução crônica e geralmente assintomáticas, sendo a expressão mais precoce do carcinoma espinocelular, produzido pela exposição solar crônica em pessoas principalmente de pele clara. Foi realizado um estudo longitudinal prospectivo de intervenção terapêutica. O universo foi composto por 130 pacientes e a amostra por 116 pacientes diagnosticados com conqueratose actínica que se concomitaram com carcinoma basocelular e que compareceram à consulta de oncodermatologia do Hospital Universitário Provincial "Carlos Manuel de Céspedes" de Bayamo, no período de janeiro de 2019 a dezembro de 2020; com o objetivo de avaliar a eficácia do tratamento com HeberFERON® na queratose actínica associada ao carcinoma basocelular. Para avaliar a associação entre as variáveis, foi utilizado o teste Qui-Quadrado de Mantel. O sexo masculino, com idades entre 61 e 80 anos, o fototipo cutâneo II da classificação de Fitzpatrick, que apresentou mais de 20 lesões de queratose actínica, de localização frequente nos antebraços, foram frequentes no estudo. O HeberFERON foi eficaz e uma resposta favorável ao tratamento foi alcançada do ponto de vista clínico e por dermatoscopia. Os efeitos secundários frequentes após a administração de HeberFERON® foram febre, seguida de mal-estar e dor no local da injeção.



Palavras-Chave: Efetividade; Heberferon; Queratose actínica; Carcinoma basocelular.

Recibido: 6/09/2021

Aprobado: 19/3/2023

Introducción

El proceso de envejecimiento poblacional cobra un mayor auge en la actualidad siendo cada vez mayor la cifra de individuos que superan los 60 años en relación a períodos previos. ⁽¹⁻³⁾

Las funciones de la piel van disminuyendo su correcta actividad con el paso de la edad. Entre ellas se encuentran el recambio celular, función de barrera, percepción sensorial, cicatrización, respuesta inmune, termorregulación, producción de sudor y sebo, la producción de vitamina D, todo lo cual aumenta la vulnerabilidad a lesiones y enfermedades, se lleva a cabo un aplanamiento de la unión dermoepidérmica; decrecimiento en la actividad enzimática de los melanocitos, lo cual favorece la sensibilidad a los rayos ultravioleta; disminución en la reparación del ADN, que favorece la carcinogénesis, entre otros. ⁽⁴⁻⁶⁾

Las radiaciones ultravioletas son las causantes de que se produzca un cambio molecular a nivel celular, que pueden dar lugar a una fotodermatosis. ^(7, 8)

Una de las afecciones asociadas al envejecimiento cutáneo, lo constituye la queratosis actínica (QA), que se define como neoformaciones planas y en ocasiones exofísticas, eritematosas, escamosas, infiltradas, casi siempre coexistentes en zonas fotoexpuestas, de evolución crónica y generalmente asintomáticas, siendo la expresión más temprana del espectro del carcinoma espinocelular producidas por la exposición solar crónica en personas fundamentalmente de piel clara. ⁽⁹⁾



Se presentan como lesiones únicas o múltiples, que varían en cuanto al diámetro de 0,5 a 3 cm, con cambios epidérmicos al tacto que van desde “papel de lija” hasta la hiperqueratosis franca en forma de “costra” o de “cuerno cutáneo”; se presentan en zonas fotoexpuestas como cara, piel cabelluda, orejas, cuello, “V” del escote, antebrazos y dorso de las manos; en mujeres también se ven en las piernas. ^(5, 6, 9)

Lo primero que se describe son cambios en la capa basal de la epidermis interfolicular. Las QA se producen por la acción persistente de la luz UV que es inmunosupresora y causa mutaciones en el ADN celular y en el gen p53. ^(6, 10)

Algunos estudios poblacionales sobre prevalencia de QA concluyen que son más frecuentes en ancianos de ascendencia caucásica, sometidos a una importante carga de radiación ultravioleta acumulada. Sin embargo, la prevalencia reportada en estos trabajos difiere mucho. En un estudio poblacional sobre 2061 pacientes de edad igual o mayor a 45 años en Holanda, se hallaron QA en un 49 % de los hombres (I.C. 95 % 46-52 %) y un 28 % de las mujeres (26-31 %); sin embargo, en otro estudio realizado en Italia se ha estimado la prevalencia general de QA en pacientes de 45 años o mayores en un 1,4 % (I.C. 95 % 1,2-1,8 %). ⁽¹¹⁻¹³⁾

En Cuba, su incidencia decrece a partir de 1986 y desde 1993 hasta el presente, se reinicia su crecimiento anual. Geográficamente, se verifica una mayor incidencia hacia las provincias centrales y orientales del país, por características climáticas, entre otros, con un número aproximado de 54,5 por 100 000 habitantes ^(14, 15)

Un estudio realizado en Holguín en marzo de 2009 sobre la aplicación de crema de Vimang en queratosis actínica, reveló predominio del sexo femenino en las edades comprendidas entre 30 y 55 años, el fototipo de piel I fue el más afectado en esta enfermedad y pocas veces, los II y III.

Existen varias opciones de tratamiento dependiendo del paciente, sus preferencias, sus comorbilidades y de la lesión, si está aislada o se abarca un campo, el grado de la lesión, su localización, la cantidad de lesiones y tratamientos previos. Actualmente con la administración del HeberFERON® a pacientes con CBC, se ha podido observar la mejoría clínica y dermatoscópica de otras lesiones a distancia del tumor, fundamentalmente las queratosis actínicas.

Estos efectos pudieran estar relacionados a que la QA, se considera un CCE in situ y con la administración del HeberFERON® se logra un efecto anti proliferativo, inhibidor de la angiogénesis, estimulador de la apoptosis y la inmunomodulación, que puede lograr la desaparición del tumor o reducirlo.

En el mecanismo exacto de acción de los IFNs se invocan la supresión de la proliferación celular, aumento de la fagocitosis por los macrófagos, inhibición de la replicación viral, inhibición de la angiogénesis y el aumento de la respuesta inmune celular de linfocitos T.

Con este estudio se evaluará la efectividad del HeberFERON como nueva alternativa terapéutica y no invasiva para las queratosis actínicas asociadas a carcinoma basocelular.

Métodos

Se realizó un estudio longitudinal prospectivo de intervención terapéutica, en pacientes diagnosticados de queratosis actínica que concomitaron con carcinoma basocelular, que asistieron a la consulta de oncodermatología del Hospital Provincial Docente "Carlos Manuel de Céspedes" de Bayamo, en el período comprendido de enero 2019 a diciembre 2020.

El universo estuvo constituido por 130 pacientes y la muestra quedó constituida por 116 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y de exclusión, con diagnóstico de queratosis actínica que concomitaba con carcinoma basocelular.

Se estudiaron variables como: edad, sexo, antecedentes personales, fototipo cutáneo, localización y número de lesiones, respuesta clínica, respuesta dermatoscópica, ciclos de tratamiento y efectos adversos.

Para realizar la investigación se procedió a la aplicación de sesiones de tratamiento con HeberFERON, el cual se presenta en polvo liofilizado para inyección. Teniendo como vía de administración la perilesional. Se aplicaron entre uno a tres ciclos en dependencia de la respuesta



terapéutica. Estos ciclos de tratamiento tuvieron 16 semanas entre cada uno, pasado este tiempo se reevaluó a los pacientes y comenzó otro ciclo.

Con los datos recolectados se confeccionó una matriz previa codificación utilizando el paquete estadístico SPSS versión 13. Los resultados se presentan en tablas y se utilizan las estadísticas descriptivas (medidas de tendencia central y dispersión) con un valor de $p = 0,05$

Se aplicó desde el punto de vista estadístico la prueba Chi-cuadrado de independencia para determinar la existencia de asociación entre las variables que participan en el estudio, a través de programas computacionales con un nivel de confianza de 0.05.

Los datos obtenidos fueron comparados con otros resultados alcanzados tanto en el ámbito nacional como internacional.

Resultados

En los pacientes atendidos por QA que concomitaron con carcinoma basocelular, fue frecuente el sexo masculino (78 pacientes; 67,24 %); en las edades comprendidas entre 61 y 80 años (68 pacientes; 58,62 %), resultados que se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Caracterización de la muestra según variables sociodemográficas.

Variable	No	%
Sexo		
Femenino	38	32,76
Masculino	78	67,24
Edad		
<40 años	4	3,44
41-60 años	27	23,28
61-80 años	68	58,62
≥81 años	17	14,66

Fuente: Historias clínicas.

En la tabla 2 se constata la distribución de pacientes según variables clínicas; el 46,55 % correspondió al fototipo cutáneo II de la clasificación de Fitzpatrick. El 87,93 % de los pacientes presentaron más de 20 lesiones (n=102); siendo frecuente la localización en antebrazos (59 pacientes; 50,86%), seguida de la cara (26 pacientes; 22,41 %).

Tabla 2. Caracterización de la muestra según variables clínicas.

Variable	No	%
Fototipo cutáneo		
I	25	21,55
II	54	46,55
III	35	30,17
IV	2	1,73
Cantidad de lesiones		
1-20	14	12,07
≥20	102	87,93
Localizaciones predominantes de las queratosis actínicas		
Cuero cabelludo	5	4,31
Cara	26	22,41
"V" del escote	14	12,07
Antebrazos	59	50,86
Dorso de las manos	12	10,35

Fuente: Historias clínicas.

La tabla 3 muestra la respuesta al tratamiento que incluye la clínica y la dermatoscopia como elementos para medir la efectividad del medicamento, presentaron una respuesta parcial 74 pacientes para un 63,79%, seguido de una respuesta completa de 38 pacientes para un 32,76%.

Tabla 3. Evaluación de la respuesta al tratamiento con HeberFERON®.



Respuesta al tratamiento	Ciclo de tratamiento						Respuesta dermatoscópica	
	1er		2do		3er			
	No	%	No	%	No	%	No	%
Respuesta completa (RC)	38	32,76	0	0	0	0	38	32,76
Respuesta parcial (RP)	74	63,79	74	94,87	0	0	74	63,79
Enfermedad estable (EE)	4	3,45	4	5,13	4	100	4	3,45
Progresión de la enfermedad (PE)	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Total	116	100,00	78	100,00	4	100,00	116	100,00

Fuente: Historias clínicas.

Los efectos adversos frecuentes tras la administración del HeberFERON® fueron la fiebre (68 pacientes; 58,62 %); malestar general (19 pacientes; 16,38 %) y el dolor en el sitio de la inyección (13 pacientes; 11,21 %); resultados que se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4. Efectos adversos al tratamiento con HeberFERON®.

Efecto adverso	No	%
Fiebre	68	58,62
Mialgia	3	2,58
Malestar general	19	16,38
Cefalea	3	2,59
Vómito	2	1,72
Artralgia	4	3,45
Escalofrío	3	2,59
Dolor óseo	1	0,86
Dolor en el sitio de inyección	13	11,21

Fuente: Historias clínicas.

Discusión



La queratosis actínica (QA) es motivo de consulta frecuente tanto en atención primaria como en atención especializada. Supone el tercer o cuarto motivo más frecuente de consulta en dermatología, llegando a representar hasta un 5-6 % de los pacientes atendidos.⁽¹³⁾

Además, se ha observado que esta prevalencia ha ido en aumento en los últimos 10 años, en comparación con otras dermatosis, y se prevé que seguirá aumentando por la mayor esperanza de vida y por los cambios de hábitos de exposición solar acontecidos desde mediados del siglo pasado.⁽¹³⁾

La mayor prevalencia en hombres que en mujeres se explica de manera parcial por la mayor exposición solar, generalmente sin fotoprotección, durante los trabajos al aire libre. En determinadas situaciones laborales los empleados se exponen a importantes cantidades de radiación UV natural, como en el caso de trabajadores de la construcción, agricultores, campesinos, granjeros, ganaderos o guardas forestales.^(2,4,7) Los resultados de la presente investigación coinciden con lo reportado por el Dr. Lázaro Roque Pérez, que encontró un predominio del sexo masculino, representado en el 61,5 % de los pacientes de su estudio.⁽¹²⁾

La edad es el factor de riesgo más relevante dentro del grupo de los factores relacionados con la susceptibilidad individual. Todos los estudios epidemiológicos apuntan a una mayor prevalencia de QA a medida que la población es de edades más avanzadas con tasas de prevalencia inferiores al 10 % en la tercera década de la vida, que contrastan con valores de más del 80 % a partir de la séptima década de la vida. En el Hospital "Dr. Miguel Enríquez" de La Habana, predominaron los hombres, con la edad máxima más común que fue de 96 años; según lo reportado por Robert Alejandro Rodríguez Fonseca.⁽³⁾

El riesgo relativo de presentar QA es 14,1 veces superior en aquellos sujetos con fototipos claros en comparación con aquellos de piel oscura.^(10, 12)

El fototipo de piel más afectado en la investigación fue el II, esto difiere de otros investigadores como Dra. Telma Margarita Ferrá-Torres,⁽¹⁴⁾ Florez Morales I⁽¹⁵⁾ ya que el fototipo cutáneo I en la población sujeta a estudio no es muy frecuente; el fototipo cutáneo III también presenta susceptibilidad al daño lumínico y a los cambios inmunológicos carcinogénicos producidos por las

radiaciones ultravioletas.^(2,16) Actualmente se les recomienda a estos pacientes con riesgo elevado de padecer la enfermedad, disminuir la exposición mantenida al sol y de otras fuentes de radiaciones ultravioletas por ser este el principal factor de riesgo externo modificable.^(11, 12)

Las enfermedades asociadas que prevalecieron fueron la hipertensión arterial y la diabetes mellitus, coincidiendo con estudios realizados por Giniebra Marín GM⁽²⁾ y colaboradores, que explican que estas patologías aparecen por la mayor frecuencia de comorbilidades en edades avanzadas de la vida.

Las QA suelen ser múltiples y en la población estudiada presentaron más de 20 QA 102 pacientes correspondientes al grupo etario de 61 a 80 años, para un 87.93 %, coincidiendo por lo reportado por MC. Núñez Borda.^(17,18)

Las QA se localizan en zonas expuestas a la luz solar: cara, "V" del escote, antebrazos, dorso de las manos, cuello, pabellones auriculares, cuero cabelludo en varones con calvicie y con menor frecuencia, en las piernas de las mujeres, aunque pueden aparecer en cualquier zona de la superficie corporal con una exposición crónica a la radiación ultravioleta. Dentro de la cara, la frente, las mejillas, la nariz son las zonas donde se acumula mayor número de lesiones.⁽¹²⁻¹⁴⁾

Resultados estos que coinciden con lo encontrado en la investigación.

Hoy en día aún no se conoce a profundidad los mecanismos implicados en la transformación a CEIC de una QA; se sabe que muchas QA persisten sin cambios durante largos períodos, otras involucionan espontáneamente, aunque entre el 15 y el 53 % de estas recidivan dentro de los 12 meses siguientes y algunas se transforman en CEIC. Teniendo en cuenta estos preceptos fisiopatológicos es lo que justifica el empleo del HeberFERON® en el tratamiento de la QA.

Su efecto inmunomodulador incluye la estimulación de la actividad lítica de las células NK, células T citotóxicas específicas y de macrófagos sobre células tumorales, la modificación de producción de anticuerpos por linfocitos B, la regulación de antígenos de histocompatibilidad (HLA) en las membranas celulares y la estimulación de la producción de INF-alfa.^(2, 4, 7)

El papel biológico de estas moléculas se basa, en lo fundamental, en la actividad antiviral y antiproliferativa de los IFNs α y β así como en el efecto inmunomodulador del IFN γ . Los IFNs α



tienen fundamentalmente función antiviral y antiproliferativa, que difieren de acuerdo al subtipo, lo que justifica los efectos producidos en la respuesta al tratamiento.

Los eventos que median entre la unión de cada uno de los IFNs a su receptor y la activación de los genes que caracterizan cada una de las respuestas, se han dilucidado en los últimos años. La señal desde la membrana citoplasmática al núcleo, se transmite a través de proteínas citosólicas que al fosforilarse se asocian y se convierten en factores de transcripción que activan determinados conjuntos de genes, capaces de responder a los distintos tipos de IFNs. ^(2, 4, 7)

La respuesta clínica, dermatoscópica e histopatológica en los tratados con HeberFERON® es registrada por varios autores y cuando los pacientes curan parcialmente se corresponde con los que tienen lesiones muy grandes que requieren repetir tratamiento o tomar otra conducta terapéutica como la cirugía.

Teniendo en cuenta que los pacientes incluidos tenían diagnóstico de carcinoma basocelular que concomitaron con queratosis actínica, a partir de las acciones farmacológicas de los interferones y la fisiopatología de la QA, con el empleo del fármaco se logró respuesta clínica y dermatoscópica favorable de las QA, resultados basados en la práctica médica habitual y la experiencia de los profesionales del centro hospitalario al tratar a la población en estudio. Hasta ahora no existen publicaciones similares debido a la reciente incorporación del fármaco en el mercado. En la experiencia de la administración del medicamento a la población estudiada se constataron caídas de cuernos cutáneos y de QA hipertróficas, desaparición de QA clásicas y pigmentadas, aclaramiento de la pigmentación de la piel producto al daño solar crónico, mejorando de forma ostensible la apariencia física de los pacientes y brindándoles a los mismos, una nueva opción terapéutica para el tratamiento de las QA.

Los efectos adversos luego de la administración del HeberFERON® se presentan en la mayoría de los pacientes tratados, son clasificados como leves a moderados y responden al tratamiento sintomático, sin necesidad de abandonar el tratamiento, además con las restantes aplicaciones van desapareciendo gradualmente estos efectos. Los más frecuentes son, fiebre, malestar general,

dolor en el sitio de la inyección, astenia, anorexia, escalofríos y en menor frecuencia, náuseas, vómitos y dolor muscular.

Esto indica que la administración sinérgica de IFNs alcanza un perfil de seguridad similar a otras presentaciones farmacéuticas en el mercado, lo que, unido a los efectos clínicos de la combinación de los mismos, sugiere que la misma es segura y que es posible su empleo en diseños terapéuticos similares y esquemas de tratamiento prolongados, con el propósito de ofrecer a estos pacientes una opción terapéutica eficaz y segura. ⁽⁸⁻¹⁰⁾

El HeberFERON® es una opción terapéutica con doble función, cura al paciente del tumor, mantiene y mejora su estética facial lo cual evita mutilaciones y deformidades del rostro, esto es importante porque la QA asociada a carcinoma basocelular es más frecuente en zonas expuestas como la cara donde la cirugía puede provocar la pérdida de tejido y ser causa de cicatrices e imperfecciones.

Conclusiones

Se logró una respuesta favorable desde el punto de vista clínico y dermatoscópico con la administración del HeberFERON en pacientes con queratosis actínica asociada a carcinoma basocelular.

Referencias bibliográficas

1. Cabrera Naranjo DL, Sánchez Linares V, Román Simón M, Rondón Madrigal E, Bello Rivero I. Carcinoma basocelular tratado con HeberFERON, seguimiento clínico, histológico y ecográfico. Reporte de caso. Gac. Méd. Espirit. 2020; 22(3): 119-28.
2. Giniebra Marín GM, Gorrín Díaz Y, Rivera Rivadulla R, Linares Cánovas LP. Dermatitis más frecuentes en ancianos de Pinar del Río. Rev Ciencias Médicas. 2020; 24(1): 115-22.



-
3. Rodríguez Fonseca RA, de la Rosa Santana JD, López Wilson A, Santiesteban Puerta S, Cabrera Pérez CR. Tratamiento con HeberFERON(r) en pacientes con carcinoma basocelular del Hospital Clínico Quirúrgico "Dr. Miguel Enríquez", La Habana. 2018. Gac méd estud. 2020; (2): 122-32.
 4. 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. 2019; 58(271): 25-8.
 5. Roque Pérez L, González Escudero M. HeberFERON: solución efectiva para el carcinoma basocelular. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. [Internet]. 2019 [citado 12/02/2019]; 44(3): [aprox. 9 p.]. Disponible en: <file:///C:/Users/Curso/Downloads/1713-4869-1-PB.pdf>
 6. Noels E, Lugtenberg M, Van Egmond S, Droger S, Buis P, Nijsten T, et al. Insight into the management of actinic keratosis: a qualitative interview study among general practitioners and dermatologists. Br J Dermatol. 2019; 181(1): 96–104.
 7. Álvarez Castillo A, Rodríguez Alfaro JM, Salas Boza A. Revisión sistemática del carcinoma basocelular. Rev. méd. sinerg. 2020; 5(5): e483.
 8. Kafle PA, Hamal D, Sahu S, Poudyal P, Kafle SU. Clinico-pathological Analysis of Malignant Eyelid and Adnexal Tumors Presenting to A Tertiary Eye Hospital of Eastern Nepal. BJHS 2019; 4(3): 840-4.
 9. Janda M, Horsham C, Vagenas D, Loescher LJ, Gillespie N, Koh U, et al. Accuracy of mobile digital teledermoscopy for skin self-examinations in adults at high risk of skin cancer: an open-label, randomised controlled trial. Lancet Digit Health. 2020; 2(3): e129-e37.
 10. Sánchez Linares V, Cifuentes Suarez JP, Martínez Cuervo JJ, Román Simón M, Pérez García C, Bello Rivero I. Carcinoma basocelular del rostro tratado con HeberFERON. Gac Méd Espirit. 2019; 21(2): 87-97.
 11. Maturell GC, Pastoriza DD, Chávez RN, Gouarnaluses MB, Sánchez Álvarez JE. HeberFERON® en el tratamiento del carcinoma basocelular. Informe de caso. 16 de Abril. 2019; 58(271): 25-8.
 12. Roque Pérez L, González Escudero M, Pérez Acosta ND. Algunas características del cáncer de piel en pacientes del municipio Sagua la Grande. Medicentro Electrónica. 2020; 24(1): 165-73.



-
13. Pérez LR, Cruz DP, Pérez AB. Efectividad del HeberFERON® en el tratamiento del carcinoma basocelular desde la atención primaria de salud. *Medicentro (Villa Clara)*. 2020; 24(1): 165-73.
 14. Marrero González G, Ricardo-Mora E, Ramírez-Hidalgo Y, Peña-Pérez OR, Álvarez-Yabor VD. Efectividad del HeberFERON en el tratamiento del carcinoma basocelular. *Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta*. [Internet]. 2021 [citado 4/04/2023]; 46(1). Disponible en: <http://revzoilomarinellosldcu.com/index.php/zmv/article/view/256>
 15. Ferrá-Torres TM, Sánchez-Rodríguez ES, Ballester-Caballero Y, Sallary-Gutiérrez K. Caracterización de pacientes con carcinoma basocelular tratados con HeberFERON. *AMC*. 2020; 24(2): e7136.
 16. Flórez-Morales I, Bertel-Rodríguez D, Correa-Londoño LA, Velásquez-Lopera 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*. 2018; 31(4): 362-70.
 17. Drake-Sosa DV, Rojas-Barlys L. HeberFERON en pacientes con carcinoma basocelular tratados en el municipio Puerto Padre, Las Tunas. *Rev. Electrón. Zoilo* [Internet]. 2018 [citado 17/01/2020]; 43(6): [aprox. 5 p.]. Disponible en: http://www.revzoilomarinellosldcu.com/index.php/zmv/article/download/1573/pdf_531
 18. Núñez Borda JG. Prevalencia, Características Clínicas e Histopatológicas del Carcinoma Basocelular en Pacientes Tratados en el Servicio de Dermatología del Hospital Base Carlos Alberto Segúin Escobedo Essalud-Arequipa de Enero del 2008 a Diciembre del 2019 [Tesis]. Arequipa: Universidad Católica de Santa María; 2019. [citado 17/05/2023]. Disponible en: <https://renati.sunedu.gob.pe/handle/sunedu/3361023>

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.



Contribución de autoría

Conceptualización - Ideas, formulación o evolución de los objetivos y metas generales de la investigación. Dra. Yudianis Dailín Fonseca Núñez.

Curación de datos - Actividades de gestión para anotar (producir metadatos), depurar datos y mantener los datos de la investigación (incluido el código de software, cuando sea necesario para interpretar los propios datos) para su uso inicial y su posterior reutilización. Dr. Solem Rodríguez Rosales.

Análisis formal - Aplicación de técnicas estadísticas, matemáticas, computacionales u otras técnicas formales para analizar o sintetizar datos de estudio. Dra. Liliana Fuentes Gómez.

Investigación y Metodología - Realización de la investigación, recolección de datos/evidencia. Dra. Martha Delfina Mengana Medina.

Software - Programación, desarrollo de software, diseño de programas informáticos, implementación del código informático y de los algoritmos de apoyo, pruebas de los componentes de código existentes. Dra. Irene Justina Ayala Rosales.

Yo, Yudianis Dailín Fonseca Núñez, en nombre de todos los coautores declaro la veracidad del contenido del artículo: Efectividad del Heberferon en el tratamiento de la queratosis actínica asociada a carcinoma basocelular.

