



PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Efectividad del HeberFERON como tratamiento en infecciones por virus del papiloma humano.

The effectiveness of HeberFERON in treating human papillomavirus infections.

Autores:

1. Dra. Mileivis Galardy Díaz. Residente de Segundo Año de la especialidad de Dermatología. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral.
2. Dra. Dunia Sotolongo Díaz. Dr.C. de Educación. Máster en Enfermedades Infecciosas. Especialista de Segundo Grado en Dermatología. Profesor Auxiliar. Investigador Auxiliar.

RESUMEN:

Los virus papiloma humano (HPV) pertenecen a la familia de los Papovaviridae y están ampliamente distribuidos en la naturaleza. Se han identificado más de 130 tipos. Pueden comprometer la piel y mucosas provocando lesiones benignas llamadas verrugas. Algunos tipos se asocian con el desarrollo de procesos malignos epiteliales. La institución ejecutora será Hospital Provincial Docente Antonio Luaces Iraola. La investigación se desarrollará de febrero del 2023 a julio del 2025 y se ejecutará en la provincia Ciego de Ávila. Son múltiples los estudios que avalan el efecto positivo de los interferones en pacientes con esta patología y que mejoran su sintomatología, obteniendo resultados en la calidad de vida de los pacientes. No obstante, no existen evidencias que avalen los resultados del HeberFERON en dicha enfermedad, de ahí la importancia de realizar este estudio.

Palabras clave: virus papiloma humano, infección de transmisión sexual, HeberFERON, inmunoterapia, condiloma genital, prevención del cáncer cervical.



INTRODUCCIÓN:

En la actualidad se estima que una de cada 100 personas va a consulta por lo menos una vez al año debido a una infección de transmisión sexual. Dentro de las infecciones por transmisión sexual (ITS) el virus del papiloma humano figura como la infección de origen viral más frecuente.¹⁻³ Alrededor de 630 millones de personas en todo el mundo podrían estar infectadas con el Virus del Papiloma Humano (VPH); lo que afecta en un mayor número a mujeres que a hombres. Cifras a nivel mundial muestran que entre el 50 y el 80 % de las mujeres sexualmente activas se infectan con el VPH, al menos una vez en la vida y que por lo general, el punto más alto de la infección por VPH coincide con el inicio de la vida sexual en las niñas y las mujeres jóvenes menores de 25 años.^{2, 5}

En los últimos 25 años el número de personas con infección por VPH aumentó 70%, según los datos de vigilancia de enfermedades de transmisión sexual del Centro para el Control de Enfermedades en 2011. Su incidencia ha aumentado en diversos países (Canadá, Estados Unidos, Reino Unido, Países Bajos y los países nórdicos) en el periodo previo a la implementación de los programas nacionales de vacunación frente al VPH (años 2007-2008).^{4,5} En la mayoría de los casos la infección es asintomática, sin predilección de sexo y puede pasar desapercibida. En otros, las manifestaciones clínicas pueden ser desde verrugas en los genitales externos (sobre todo en hombres) y condilomas (cuando afectan las mucosas) hasta el desarrollo de neoplasias intraepiteliales de cérvix, pene y ano, cuya incidencia también va en aumento. A su vez, los cánceres localizados en zonas genitales han aumentado su tasa anual en 3%, y los de la cavidad oral en 1%. Debido a lo anterior, diversos estudios han considerado y demostrado la presencia del virus de manera asintomática en hombres en edad reproductiva, y sólo 1% de ellos experimentará algún signo o síntoma clínico. Cuba forma parte de los países en ascenso de dicha enfermedad.

Está demostrado que el uso de HeberFERON como tratamiento alternativo o adyuvante de otros procedimientos (quirúrgicos o no) así como en lesiones de cualquier tamaño, de cualquier subtipo clínico y en cualquier localización, de alto riesgo (zona H de la cara) o localmente avanzadas (lesiones difíciles de tratar por presentar invasión local y/o proximidad a estructuras vitales produce cierta mejoría. La actual revisión analiza diversos esquemas de tratamiento



determinando la importancia de cumplir tratamiento con los mismos, logrando mejoría o remisión de los síntomas y beneficios a la salud a largo plazo.⁵

A pesar del desarrollo del sistema de salud en el país, no se han logrado las expectativas planteadas para disminuir la morbilidad que acarrea esta enfermedad y pudiera depender de varios factores: de los pacientes y su conducta de cumplimiento del tratamiento, de los profesionales de la salud o la disponibilidad de recursos, lo que conspira contra resultados favorables.⁶

En la literatura consultada no se encontraron estudios sobre la modalidad de tratamiento consistente en aplicaciones seriadas de HeberFERON realizadas en la provincia de Ciego de Ávila. De aquí la necesidad de llevar a cabo este proyecto para implementar un esquema de tratamiento factible, seguro y eficaz para mejorar la calidad de vida de las personas dolientes de esta enfermedad y disminuir los costos socioeconómicos producidos por la misma.

DESARROLLO:

El virus del papiloma humano pertenece a la familia Papillomaviridae y al género Papillomavirus. Tiene un ADN circular de doble hebra con 7 900 pares de bases, asociado con histonas que forman un complejo similar a la cromatina. No posee envoltura. Su cápside icosaédrica está compuesta por 72 capsómeros.⁵⁻⁷ El vph penetra el queratinocito después de un microtrauma ocasionando que éste introduzca viriones en la capa basal del epitelio y así inicie la transcripción-replicación de su genoma por medio de inmunogenes que le permiten alterar el sistema inmune del hospedador.⁶

Existen varios géneros de VPH, de éstos, los que afectan a humanos son: Alpha-papillomavirus, Beta-papillomavirus y Gamma-papillomavirus. Se han descrito aproximadamente más de 200 genotipos de VPH, los cuales tienen afinidad por epitelios escamosos estratificados. Se estima que aproximadamente de 30 a 40 de éstos se pueden encontrar en las áreas genital y anal. El ADN del VPH se detecta en alrededor de 90% de los condilomas, con tipos 6 y 11 que representan el 95%.⁴⁻⁶ Las manifestaciones benignas como los condilomas o las verrugas genitales las producen los genotipos no oncogénicos, donde los tipos 6 y 11 son los más comunes, seguidos de los 42, 43 y 44.^{1,5} Las manifestaciones malignas, como neoplasias intraepiteliales o carcinoma de células escamosas invasoras,



son dadas por VPH oncogénicos como el 16 y el 18 (los más comunes en un 50% y los más relacionados con carcinomas de cérvix uterino en un 70%) asociados con displasias junto con tipos 31, 35 y 58. Los VPH cutáneos, entre ellos los tipos 1, 2, 3, 7 y 10, se ven principalmente en manos y pies, formando verrugas típicas de la infección.⁹

El diagnóstico se realiza mediante la exploración física y las características clínicas en la consulta médica. En la histología se pueden presentar distintas alteraciones histológicas, muchas de las cuales pueden coexistir. El cambio citológico característico es la atipia coilocítica o coilocitosis (atipia nuclear y vacuolización perinuclear). Otros cambios que se observan son papilomatosis (crecimiento vertical de las papilas dérmicas), acantosis, hiperqueratosis y paraqueratosis. Se considera que la presencia de papilomatosis y acantosis son suficientes para hacer diagnóstico histopatológico. El diagnóstico diferencial histológico se debe realizar con pólipos fibroepiteliales, pliegues de la mucosa vaginal distal o del introito, xantoma verruciforme, disqueratosis acantolítica, atipia celular asociada a cambios inflamatorios no específicos y neoplasia vulvar intraepitelial de tipo verrucoso.¹⁰⁻¹⁴

Técnicas de biología molecular: se usan para la detección y tipificación de HPV, especialmente cuando el diagnóstico clínico o histopatológico es dudoso. También se recurre a ellas para determinar la presencia de virus en las lesiones premalignas o malignas ya tratadas, lo cual constituye un factor de riesgo de recurrencia.

La elección del tratamiento depende de la localización, el tamaño, la cantidad y el tipo de verrugas, así como de la edad y la cooperación del paciente, sumados a la experiencia del médico. La existencia de numerosas modalidades terapéuticas refleja que ninguna es totalmente efectiva. La mayoría de los tratamientos apuntan a la destrucción de las verrugas.

El uso de HeberFERON® está indicado en el tratamiento perilesional (intradérmico) o intralesional del carcinoma basocelular previamente confirmado por biopsia. Puede utilizarse como tratamiento alternativo o adyuvante de otros procedimientos (quirúrgicos o no) así como en lesiones de cualquier tamaño, de cualquier subtipo clínico y en cualquier localización, de alto riesgo (zona H de la



cara) o localmente avanzadas (lesiones difíciles de tratar por presentar invasión local y/o proximidad a estructuras vitales como ojos y cerebro).^{15, 16}

IFN alfa-2b

Todas las propiedades biológicas descritas para los interferones alfa en la literatura (antiviral, antiproliferativa e inmunomoduladora) han sido encontradas para el IFN- α 2b producido en el CIGB. Estos efectos biológicos son especie específica lo que hace difícil hacer evaluaciones pre-clínicas de efectividad en animales. Sin embargo, a dosis elevadas se ha identificado que este tipo de IFN genera actividad biológica en células heterólogas.

Esta especificidad depende, probablemente, de que la afinidad de los interferones alfa para los receptores en células heterólogas es muy baja. El IFN- γ 2b (CIGB) marcado con [125I] se une a receptores específicos en varias líneas celulares. Esta unión, como era de esperar, es desplazada competitivamente por varias preparaciones de interferones no marcados, alfa o beta, pero no por Interferón Gamma.¹⁵⁻¹⁸

Sin embargo, existe una interacción entre los receptores para los IFNs alfa y gamma dependiente de la presencia de ambos frente al complejo proteico formado por sus receptores, lo que se describe como una de las justificaciones para la potenciación del efecto de estos IFNs cuando se encuentran juntos.

El efecto antiviral del IFN- γ 2b (CIGB) ha sido comprobado en varios sistemas célula-virus, mostrando todas las propiedades de interferón alfa. El estado antiviral inducido por IFN- γ 2b (CIGB) en células sensibles in vitro comienza a los 30 minutos y alcanza su nivel máximo después de 6 horas de tratamiento. Se inhibe la replicación tanto de virus ADN como ARN. El IFN- γ 2b (CIGB) induce la enzima 2'5' oligoadenilato sintetasa en líneas celulares y en leucocitos de sangre periférica.¹⁵

Se ha demostrado que esta enzima está involucrada en el mecanismo de la acción antiviral de los interferones, al menos en algunos sistemas. Sus productos, los 2'-5' oligoadenilatos, activan una endonucleasa que cataliza la hidrólisis del ARN mensajero viral. Otro mecanismo invocado para la acción antiviral de los interferones es la inducción de una proteína quinasa dependiente de ARN de doble cadena, que puede inhibir la síntesis de proteínas virales por fosforilación del factor iniciación eIF-2. En el caso de los retrovirus, la replicación



viral no es inhibida pero si el ensamblaje de partículas virales. En células infectadas por virus Papiloma se ha demostrado que el IFN- γ 2br (CIGB), al igual que el interferón leucocitario natural, inhibe la expresión de genes virales.^{15,18}

IFN gamma

El IFN- γ r producido en el CIGB tiene todas las propiedades biológicas descritas para el interferón gamma en la literatura (antiviral, antiproliferativa, inmunomoduladora y antifibrótica). Estos efectos biológicos son especie específicos lo que hace difícil hacer evaluaciones pre-clínicas de efectividad en animales. Esta especificidad depende, probablemente, de que su afinidad para los receptores en células heterólogas es muy baja o casi nula. El IFN- γ r marcado con 125I se une a receptores específicos en varias líneas celulares. Esta unión, como era de esperar, no es desplazada competitivamente por varias preparaciones de interferones no marcados, alfa o beta, pero sí por gamma.^{20, 21}

El efecto inmunomodulador de los interferones incluye acciones sobre varios elementos del sistema inmune, tales como la estimulación de las actividades líticas de las células naturales asesinas, células T citotóxicas específicas y de macrófagos sobre células tumorales; modificación de la producción de anticuerpos por linfocitos B; regulación de la expresión de antígenos HLA en las membranas celulares y estimulación de la producción de interferón endógeno. Estos efectos han sido demostrados para el IFN- γ r (CIGB) y pueden jugar un papel relevante en sus acciones terapéuticas, particularmente la antitumoral.^{22,}

²³

Se inhibe la replicación tanto de virus ADN como ARN. El IFN- γ r (CIGB) induce la enzima 2'5'oligoadenilato sintetasa en líneas celulares y en leucocitos de sangre periférica. Se ha demostrado que esta enzima está involucrada en el mecanismo de la acción antiviral de los interferones, al menos en algunos sistemas. Sus productos, los 2'-5' oligoadenilatos, activan una endonucleasa que cataliza la hidrólisis del ARN mensajero viral. Otro mecanismo invocado para la acción antiviral de los interferones es la inducción de una proteína quinasa dependiente de ARN de doble cadena, que puede inhibir la síntesis de proteínas virales por fosforilación del factor iniciación eIF-2.^{15, 23}

En el caso de los retrovirus la replicación viral no es inhibida pero sí el ensamblaje de partículas virales. El IFN- γ r (CIGB) estimula la expresión de HLA-



DR en la línea celular Colo 205 y esa expresión es inhibida por el receptor soluble recombinante para el IFN gamma humano.

HeberFERON® (CIGB-128-A)

CIGB-128-A es una nueva formulación farmacéutica que contiene la combinación de los IFN- γ 2br y - γ r en las mismas concentraciones que en la formulación que le precede (CIGB-128). 15

La valoración de los resultados de la terapéutica con HeberFERON es fundamental para demostrar la mejoría que se logra con este procedimiento en los pacientes afectados virus papiloma humano.

Actualmente, el tratamiento y control de los síntomas del virus del papiloma humano es difícil, existen múltiples revisiones sistemáticas y ensayos clínicos controlados comparados con placebo y farmacoterapia, en los cuales se demuestra la eficacia de determinados medicamentos sin embargo, hay pocos reportes sobre el uso de HeberFERON el impacto del tratamiento en la calidad de vida del paciente.

HIPÓTESIS

La aplicación del HeberFERON provocará la disminución o remisión de los síntomas provocados por la infección del virus del papiloma humano, así como la severidad de estos con una adecuada eficacia y seguridad.

METODOLOGÍA

Universo de estudio.

El universo está constituido por pacientes con diagnóstico de infección por virus del papiloma humano pertenecientes a la consulta dermatología del Hospital Provincial Antonio Luaces Iraola de la provincia de Ciego de Ávila, sin distinción de raza o sexo en edades comprendidas entre 18 y 60 años, quedando conformada la muestra a través de un muestreo probabilístico simple aleatorio por 60 pacientes que de manera voluntaria deseen participar en la investigación, se trabajó con un porcentaje estimado de $p=0.5$, un error de un 5% y un nivel de confianza de un 95%



Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de infección por virus del papiloma humano.
- Pacientes en rango de edad comprendido entre 18 y 60 años
- Firmar el consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

- Pacientes en período gestacional.
- Pacientes sensibles al proceder.
- Pacientes analfabetos o con diagnóstico de retraso mental.

Criterios de eliminación

- Solicitud por el paciente.
- Pérdida del seguimiento.

Formas de controlar los sesgos:

Los sesgos que pudiera tener la investigación serán controlados de la siguiente manera:

Sesgo del Investigador: Se realizará un encuentro con los investigadores para capacitar y establecer los procedimientos, uniformes y con la misma secuencia, en la selección de los pacientes. Se controlará periódicamente el avance de la investigación, con el debido registro de las dificultades que puedan aparecer, así como las medidas de solución de estos problemas. Además de incorporar las posibles modificaciones en la ejecución de la investigación.

Técnicas para obtención de la información.

Métodos teóricos.

- Histórico-lógico: Se estudiarán los antecedentes históricos de la temática tanto en el plano internacional como en el nacional. La cronología en la revisión permitirá describir la evolución del problema con el paso del tiempo y las publicaciones de estudios de forma paulatinas.
- Análisis-síntesis: Se conceptualizará el fenómeno estudiado teniendo en cuenta las publicaciones de otros autores. El análisis se realizará desde lo general a lo particular. Se compararán los resultados obtenidos y se llegará a consensos que permitan abordar la temática



- Inducción-deducción: La información recogida mediante los métodos empíricos será interpretada y contrastada con otros estudios, lo que permitirá elaborar juicios propios.

Métodos empíricos.

Observación científica: La información se recogerán mediante una planilla de recolección de datos que se llenará a partir de la autovaloración del paciente. Todas las variables serán recogidas por el residente y la tutora a frente de la investigación.

Los datos para la investigación se tomarán de las Historias Clínicas de los pacientes y de los resultados del diagnóstico clínico.

Medios de Medición a utilizar en el estudio:

Nº	Denominación (Según catálogo)	Verificado		Apto para el uso	
		Si	No	Si	No
1	Regla de medición	X		X	
2	Lupa	X		X	

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

1.- Variable Dependiente:

2.- Variable independiente

A: De interés primario: Disminución de síntomas de infección por VPH.

B: De interés secundario: Persistencia/empeoramiento de la sintomatología.

Variable	Tipo	Operacionalización		Indicador
		Escala	Descripción	



Edad	Cuantitativa continua	18-30 31-39 40-49 50-59 60 y más.	Según años cumplidos.	Valor absoluto y medias.
Sexo	Cualitativa nominal dicotómica	Femenino Masculino	Según sexo biológico de pertenencia.	Valor absoluto y porcentaje.
Infección por Virus Papiloma Humano	Cualitativa nominal dicotómica	Clínica	SI NO	Valor absoluto y porcentaje.
Presencia de lesiones cutáneas	Cualitativa nominal dicotómica	SI NO	Según síntomas	Valor absoluto y porcentaje
Localización de las lesiones	Cualitativa Nominal Politómica	Genitales externos. Pliegues inguinales Región perianal Raíz de muslo. Otra (glúteos, pubis)	Según localización de la lesión	Valor absoluto y porcentaje
Mejoría clínica.	Cualitativa nominal dicotómica	SI NO	A partir del uso de HeberFERON mejoría observada por el paciente.	Valor absoluto y porcentaje
Presencia de eventos adversos clínicos	Cualitativa Nominal Dicotómica	SI NO	En base a la aparición de reacciones adversas	Valor absoluto y porcentaje



Tipo de evento adverso	Cualitativa Nominal Politómica	Fiebre, Escalofríos Artralgias Mialgias Astenia Prurito Pérdida de peso	Según efecto adverso descrito.	Valor absoluto y porcentaje
------------------------	--------------------------------------	---	--------------------------------	-----------------------------

Métodos de procesamiento de la información y técnicas a utilizar:

Mediante el programa Microsoft Excel del paquete Office 2018, se conformará una base de datos con para el vaciamiento de las planillas de recolección; para su posterior procesamiento con el programa SPSS® versión 26.0 para Windows. Se emplearán métodos de estadística descriptiva para datos cualitativos y cuantitativos (cifras absolutas, por ciento). Se trabajará con la prueba de Ji-cuadrado para evaluar las diferencias entre los grupos de estudio, se aplicará la corrección de Yates en los casos que lo requieran. Se considerará una $p < 0,05$ como significativa y se trabajará con una confiabilidad del 95%. Se calculará el Riks Ratio y su intervalo de confianza.

Aspectos Éticos:

Para la realización de este estudio se tendrán en cuenta los principios éticos que rigen las investigaciones biomédicas (Declaración de Helsinki) y que se aplican en nuestro país (Autonomía, Beneficencia, No Maleficencia y Justicia).^{24, 25} Los pacientes serán debidamente informados de los propósitos de la investigación y expresarán mediante el consentimiento informado su disposición a incorporarse al estudio. El protocolo de investigación será presentado, revisado y aprobado por el Comité Ético del Hospital Provincial General Docente "Dr. Antonio Luaces Iraola" de Ciego de Ávila.

Anexo 1:



CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA

Hospital Provincial Docente. Antonio Luaces Iraola

TÍTULO DEL PROTOCOLO:

INVESTIGADORES: Dra. Mileivis Galardy Díaz , Dra. Dunia Sotolongo Díaz.

Nombre _____ del

Paciente:_____

—

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender en que consiste el mismo. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Paredes CVT, Campos M, Pozas N, Sardá A, Walker K. Distribución de genotipos de virus papiloma humano de alto riesgo en mujeres y hombres atendidos en una red asistencial privada en la Región Metropolitana, Chile. Revista Chilena de Infectología. [Internet] 2024 [citado 2 feb 2024];41(1): [aprox 4p]. Disponible en: <https://www.revinf.cl/index.php/revinf/article/view/1903>
2. Ili C, López J, Reyes ME, Viscarra T, Buchegger K, Zanella L, et al. Detección e integración del virus del papiloma humano de alto riesgo en lesiones pre-neoplásicas en mujeres del sur de Chile: un estudio transversal. Revista Chilena de Infectología. [Internet] 2024[citado 2 feb 2024]; 41(1): [aprox 5p]. Disponible en: <https://www.revinf.cl/index.php/revinf/article/view/1943>
3. Ramos AE. Prevalencia de la infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH) y posibles factores de riesgo en pacientes diagnosticados con cáncer de orofaringe de tres países de América del Sur: Universidad Nacional de Colombia. [Internet] 2019 [citado 2 feb 2024]; 16(1): [aprox 4p]. Disponible en: <https://repositorioacademico.upc.edu.pe/handle/10757/671320>
4. Tixe-Toalombo PA, Naranjo-Naranjo DE. Virus del papiloma humano como factor etiopatogénico en el desarrollo de cáncer oro faríngeo: Revisión Bibliográfica. MQRInvestigar. [Internet] 2024[citado 2 feb 2024];8(1): [aprox 17p]. Disponible en: <http://www.investigarmqr.com/ojs/index.php/mqr/article/view/884>
5. Faraji, F., Rettig, E. M., Tsai, H. L., El Asmar, M., Fung, N., Eisele, D. W., & Fakhry, C. The prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal cancer is increasing regardless of sex or race, and the influence of sex and race on survival is modified by human papillomavirus tumor status. Cancer. [Internet] 2019[citado 2 feb 2024]; 125(5): [aprox 8p]. Disponible en: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.31841>
6. Rivera R, Aguilera J, Larraín A. Epidemiología del virus papiloma humano (HPV). Revista chilena de obstetricia y ginecología. [Internet] 2002 [citado 2



feb 2024]; 67(6): [aprox 6p]. Disponible en:
https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-75262002000600013&script=sci_arttext&tlng=en

7. Galvez Flores V, Labrin Ruiz AD, Ruiz Orlandini PS, Tejada Cabrera CAY, de los Angeles Rimac Gonzales A, Iglesias Osos S, et al. Conocimientos sobre la infección por el virus papiloma humano en una universidad del norte de Perú. Progaleno. [Internet] 2021[citado 2 feb 2024]; 6(3): [aprox 9p]. Disponible en:
<https://revprogaleno.sld.cu/index.php/progaleno/article/view/214>

8. Jaled M, Moreno HC. Virus papiloma humano (HPV) Parte II-clínica y terapéutica. Dermatología Argentina. [Internet] 2010 [citado 2 feb 2024]; 16(2): [aprox 7p]. Disponible en:
<https://repositorio.unbosque.edu.co/handle/20.500.12495/6360>

9. Moraga Llop FA, editor Diez años de vacunación frente al virus del papiloma humano. De la dermatología a la oncología a través de la infectología. Anales de Pediatría.[Internet] 2018 [citado 2 feb 2024]; 4(2): [aprox 5p]. Disponible en:
https://www.aepap.org/sites/default/files/documento/archivos-adjuntos/doc_gpi_vph_def_abril_2019.pdf

10. Erazo Luna E, Velásquez Lopera M. Respuesta inmunológica al virus del papiloma humano. Dermatología Revista Mexicana. [Internet] 2019 [citado 2 feb 2024]; 63(1): [aprox 4p]. Disponible en:
<https://openurl.ebsco.com/EPDB%3Aqcd%3A10%3A4552954/detailv2?sid=ebsco%3Aplink%3Ascholar&id=ebsco%3Aqcd%3A135950171&crl=c>

11. Aguinaga Inurriaga AE, López PR, Padilla MR. Virus del papiloma humano y condilomatosis anogenital. Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica. [Internet] 2020 [citado 2 feb 2024]; 18(3): [aprox 13p]. Disponible en:
<https://www.mediagraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=96623>

12. Brito Chávez M, Mena Pérez R. Epitelioma cuniculatum asociado al virus papiloma humano. Presentación de caso. Revista Habanera de Ciencias



Médicas. [Internet] 2020 [citado 2 feb 2024];19(3): [aprox 10p]. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1729-519X2020000300005&script=sci_arttext&lng=en

13. Romero P, Ramírez E, Muñoz M, Muñoz P, González C, Orellana C, et al. Lesiones anogenitales por Virus Papiloma Humano. Estudio de prevalencia en niños, niñas y adolescentes no vacunados. Andes pediátrica. [Internet] 2023[citado 2 feb 2024]; 94(1): [aprox 15p]. Disponible en:
https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S2452-60532023000100029&script=sci_arttext

14. Molina DAC, Carrera MP, Ordóñez SM, Jaramillo PAC, Concha AMG, Lozada JDF, et al. Utilidad de la vacuna contra el virus del papiloma humano en el cáncer de piel no melanoma. Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica. [Internet] 2021 [citado 11 feb 2024]; 19(1): [aprox 3p]. Disponible en:
<https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=99023>

15. Alfonso-Trujillo I, del Rocío Telenchano-Cabay A, Cruz-León Y, Muñoz-Quiceno D, Jovanny Jojoa-Muñoz J, Rosa Gutiérrez-Rojas Á. Eficacia y seguridad de HeberFERON® en el tratamiento del condiloma acuminado. Dermatología Revista Mexicana. [Internet] 2021 [citado 11 feb 2024]; 65(6): [aprox 5p]. Disponible en:
<https://openurl.ebsco.com/EPDB%3Aqcd%3A4%3A4553332/detailv2?sid=ebsco%3Aplink%3Ascholar&id=ebsco%3Aqcd%3A154306272&crl=c>

16. Pupo NL, Fonseca YM, Robinet MET, Portuondo ALJ, Maturell YG. Utilidad del HeberFERON® en pacientes con carcinoma basocelular. Medisan. [Internet] 2021[citado 11 feb 2024]; 25(06): [aprox 11p]. Disponible en:
<https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=111316>

17. Piña Rodríguez Y, Piña Russinyol JJ, Piña Rodríguez JJ, Castro Morillo AM, Darías Domínguez C. Dermatoscopia para establecer márgenes quirúrgicos mínimos Rev. méd. electrón. [Internet] 2018 [citado 11 feb 2024]; 40 (1): [aprox 8p]. Disponible en:



http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242018000100012

18.Wu PA. Epidemiology, pathogenesis, and clinical features of basal cell carcinoma. UpToDate. [Internet] 2018 [citado 11 feb 2024]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathogenesis-and-clinical-features-of-basal-cell-carcinoma?search=epidemiology-pathogenesis-and-clinicalfeatures-of-basal-cell-carcinoma&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

19.Rodríguez Fonseca RA, de la Rosa Santana JD, López Wilson A, Santiesteban Puerta S, Cabrera Pérez CR. Tratamiento con HeberFERON(r) en pacientes del Hospital Clínico Quirúrgico "Dr. Miguel Enríquez", La Habana. Gac méd estud. [Internet] 2020 [citado 12 feb 2024]; 1 (2): [aprox 10p]. Disponible en: <http://www.revgacetaestudiantil.sld.cu/index.php/gme/article/view/30>

20.Cuba. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2020. [Internet]. La Habana: MINSAP. [Internet] 2021[citado 11 feb 2024]. Disponible en: <https://salud.msp.gob.cu/wp-content/Anuario/Anuario-2020.pdf>

21.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. [Internet] 2020 [citado 11 feb 2024]; 22 (3): [aprox 9p].Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/espirituana/gme-2020/gme203n.pdf>

22.Bello Rivero I, Garcia Vega Y, Duncan Roberts Y, Vazquez Blomquistc D. HeberFERON, a new formulation of IFNs with improved pharmacodynamics: Perspective for cancer treatment. Semin Oncol. [Internet] 2018 [citado 11 feb 2024]; 45 (1-2): [aprox 7p]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30318081/>

23.Piña Rodríguez Y, Monsón Díaz Y, Piña Russinyol JJ, Alapon Guillarte AA. HeberFERON, experiencia en la provincia de Matanzas. Folia Dermatológica Cubana. [Internet] 2019 [citado 11 feb 2024]; 13(1): [aprox 6p]. Disponible en: <https://revfcdc.sld.cu/index.php/fdc/article/view/146/168>



24. Asociación Médica Mundial. Unidad de Ética: Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. [Internet] 2004 [citado 11 feb 2024]. Disponible en: <http://www.wma.net/s/ethicsunit/helsinki.htm>

25. Hernández Muñoz L. Ética y bioética para profesionales de la salud. Selección de lecturas. [Internet] La Habana: Editorial de Ciencias Médicas. 2011 [citado 11 feb 2024]. Disponible en: <http://www.sld.cu/s/filesserver/eticaybioetica.htm/file001.pdf>