



## ARTÍCULO ORIGINAL

### Heberferón como tratamiento alternativo en pacientes con carcinomas basocelulares en la región facial

Heberferon an alternative treatment in basal cell carcinomas in the facial region

**Damian Soto-Castillo** <sup>1</sup> , **Yamirka Ramírez-Hidalgo** <sup>1</sup>, **Danilo Córdova-González** <sup>1</sup>, **Elianis Gómez-Velázquez** <sup>1</sup>, **Lucien Gregoria Bory-Porras** <sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de las Tunas. Hospital General Docente Dr. Ernesto Guevara de la Serna. Las Tunas, Cuba.

<sup>2</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Hospital General Abel Santamaría Cuadrado. Pinar del Río, Cuba.

**Recibido:** 30 de marzo de 2023

**Aceptado:** 09 de mayo de 2023

**Publicado:** 09 de octubre de 2023

**Citar como:** Soto-Castillo D, Ramírez-Hidalgo Y, Córdova-González D, Gómez-Velázquez E, Bory-Porras LG . Heberferón como tratamiento alternativo en pacientes con carcinomas basocelulares en la región facial. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2023 [citado: fecha de acceso]; 27(2023): e5975. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/5975>

#### RESUMEN

**Introducción:** la etiopatogenia de este tipo de tumoración está relacionada con la edad, factores genéticos, virales y ambientales (radiación ultravioleta). Inicialmente se presenta como un tumor pequeño de crecimiento lento, como una lesión ulcerada, con telangiectasias y borde redondeado, sus signos pueden variar según el subtipo clínico.

**Objetivo:** caracterizar clínico-epidemiológicamente a pacientes mayores de 20 años con carcinoma basocelular en la región facial tratados con HeberFERON®.

**Métodos:** se realizó un estudio descriptivo de corte transversal retrospectivo en pacientes mayores de 20 años con carcinomas basocelulares (CBC) en la región facial del Hospital General Docente "Dr. Ernesto Guevara de la Serna", en el período 2020-2021. El universo estuvo constituido por 47 pacientes con carcinoma basocelular y con biopsia confirmatoria de la lesión. La muestra estuvo representada por 33 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, obtenidos mediante muestreo intencional no probabilístico.

**Resultados:** predominó el sexo masculino con un 66,7 %, el grupo etario de 76-85 años fue el más representativo con un 45,5 %. La nariz fue la localización anatómica que presentó mayor incidencia. La fiebre y los escalofríos las reacciones adversas de mayor frecuencia. El decaimiento fue el principal síntoma y la mayor parte de la muestra en estudio se pudo observar respuesta completa al tratamiento.

**Conclusiones:** el HeberFERON® posibilita una mayor tasa de éxito en el tratamiento de carcinomatosis múltiples y las lesiones extendidas, al prescribirse como un complemento esencial del proceder quirúrgico.

**Palabras clave:** Carcinoma Basocelular; Cirugía; Lesión.

## ABSTRACT

**Introduction:** The etiopathogenesis of this type of tumor is related to age, genetic, viral and environmental factors (ultraviolet radiation). It initially presents as a small, slow-growing tumor, as an ulcerated lesion, with telangiectasias and a rounded border, and its signs may vary according to the clinical subtype.

**Objective:** to clinic-epidemiologically characterize patients over 20 years of age with basal cell carcinoma in the facial region treated with HeberFERON®.

**Methods:** a descriptive retrospective cross-sectional study was conducted in patients over 20 years of age with basal cell carcinoma (BCC) in the facial region of the General Teaching Hospital "Dr. Ernesto Guevara de la Serna", in the period 2020-2021. The universe consisted of 47 patients with basal cell carcinoma and with confirmatory biopsy of the lesion. The sample was represented by 33 patients who met the inclusion criteria, obtained by non-probabilistic purposive sampling.

**Results:** The male sex predominated with 66,7 %, the 76-85 age group was the most representative with 45,5 %. The nose was the anatomical site with the highest incidence. Fever and chills were the most frequent adverse reactions. Fainting was the main symptom and a complete response to treatment was observed in most of the study sample.

**Conclusions:** HeberFERON® enables a higher success rate in the treatment of multiple carcinomatosis and extensive lesions, as it is prescribed as an essential complement to the surgical procedure.

**Keywords:** Carcinoma, Basal Cell; Surgery; Injury.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de piel no melanocítico se forma en la parte más interior de la epidermis (la capa externa de la piel) o en las células escamosas, pero no en los melanocitos (células de la piel que elaboran pigmento).<sup>(1)</sup>

Según la Organización Mundial de la Salud, el cáncer de piel no melanoma (CPNM) en 2020 era el quinto más común con alrededor de 1,20 millones de personas registradas en el mundo. La epidemiología es variable; la incidencia de este tipo de cáncer en Brasil se reporta en hombres y mujeres de 159,9 y 86,03 por 100 000 habitantes respectivamente.<sup>(2)</sup>

La localización habitual de estas lesiones es en la piel expuesta al sol (predomina en la cabeza, sobre los labios, la frente y la región malar, seguida de las extremidades superiores).<sup>(3)</sup>

La etiopatogenia de este tipo de tumoración está relacionada con la edad, factores genéticos, virales y ambientales (radiación ultravioleta). Inicialmente se presenta como un tumor pequeño de crecimiento lento, como una lesión ulcerada, con telangiectasias y presencia de un borde redondeado; sin embargo, sus signos pueden variar de acuerdo al subtipo clínico.<sup>(4)</sup>

Dentro de este tipo de tumoraciones, el carcinoma basocelular es una neoplasia maligna derivada de las células no queratinizadas, que se originan de la capa basal de la epidermis. Constituye el cáncer más común en los humanos.<sup>(5)</sup>

El tratamiento del CBC es específico para cada paciente y depende de la localización de la lesión, si es primaria o recidivante, la resistencia al tratamiento, la edad del paciente, si la lesión se considera curable. La mejor opción terapéutica es la remoción quirúrgica, otras opciones terapéuticas son: la farmacoterapia tópica o sistémica, la radioterapia, el láser, la crioterapia, la terapia fotodinámica; generalmente practicadas en la atención secundaria de salud, algunas muy costosas y no disponibles en la atención primaria de salud.<sup>(6)</sup>

En ocasiones, la lesión es resistente a las terapias disponibles, la cirugía no es posible por la localización de la lesión y las preocupaciones cosméticas por las cicatrices y la desfiguración por mutilación que puede ocasionar, así como la recidiva o la aparición de lesiones nuevas, esto hace difícil el tratamiento del cáncer de piel, sobre todo en lesiones consideradas de alto riesgo.

El Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) creó una nueva formulación de una mezcla sinérgica de los interferones (IFNs) alfa-2b y gamma humanos recombinantes definida racionalmente durante estudios, in vitro e in vivo, de dosis óptimas de actividad antiproliferativa en diferentes líneas tumorales y ensayos clínicos, llamada HeberFERON®, una oportunidad para la cura o control de los CBC múltiples.<sup>(7)</sup>

Si bien la terapia más recomendada es la cirugía, el HeberFERON® posibilita una mayor tasa de éxito en el tratamiento de carcinomatosis múltiples y las lesiones extendidas, al prescribirse como un complemento esencial del proceder quirúrgico, además evita la mutilación en lugares complejos como la nariz o los ojos, donde se dificulta el acto para el cirujano.<sup>(7)</sup>

El problema de la investigación radica en las deformidades y mutilaciones que causa la cirugía convencional en los carcinomas basocelulares (CBC) en región facial y que con el empleo del HeberFERON® tenemos una alternativa de tratamiento fue lo que nos motivó a llevar a cabo la siguiente investigación para caracterizar clínica y epidemiológicamente a pacientes con CBC tratados con Heberferón y así registrar los resultados de su aplicación.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, de corte transversal caracterizándose desde el punto de vista clínico-epidemiológico los resultados obtenidos en pacientes con carcinomas basocelulares que fueron tratados con HeberFERON® en el período comprendido de Enero 2020 a Julio de 2021 en el Hospital General Docente "Dr. Ernesto Guevara de la Serna".

El universo estuvo constituido por los 47 pacientes con carcinomas basocelulares en la región facial que fueron tratados con Heberferón en el Hospital General Docente "Dr. Ernesto Guevara de la Serna" de la provincia de Las Tunas en dicho período.

La muestra obtenida mediante muestreo intencional no probabilístico estuvo representada por 33 pacientes que reunían los siguientes criterios:

### Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico clínico e histológico de CBC, localizados en región facial tratados con HeberFERON®.
- Pacientes mayores de 20 años.

### Criterios de exclusión

- Pacientes que presentaban carcinomas basocelulares en otras regiones anatómicas distintas al área de estudio.
- Pacientes que debieron interrumpir el tratamiento.

Las variables utilizadas fueron: edad, sexo, fototipo de la piel, localización anatómica, variante histológica diagnosticada, respuesta al tratamiento con HeberFERON® y efectos adversos provocados.

La forma de administración del HeberFERON® utilizada fue la establecida por el CECMED en el resumen de las características del producto tomando en cuenta las dimensiones de la lesión, mayores o menores de 4 cm.<sup>(7)</sup>

Los pacientes fueron informados previamente del diagnóstico histopatológico de la lesión, las posibilidades de tratamiento y las pautas a seguir con el HeberFERON®.

El procedimiento fue registrado en la historia clínica de cada paciente. Se dio a conocer de forma individual las características del HeberFERON® y los resultados obtenidos hasta ese momento. En la historia clínica quedó registrado el consentimiento informado que previamente firmó el paciente para proseguir con los correspondientes exámenes complementarios y dar inicio al tratamiento.

Todo el trabajo investigativo se realizó bajo el enfoque dialéctico materialista como método general de las ciencias. Sobre la base del mismo y para el desarrollo de las tareas científicas, se combinaron diferentes métodos teóricos, empíricos y estadísticos de la investigación científica.

Del nivel teórico, el histórico-lógico que permitió profundizar en los antecedentes y en las tendencias actuales del objeto que se investigó.

Se cumplió con los principios de la ética médica y los aspectos establecidos en la Declaración de Helsinki.

## RESULTADOS

Se aprecia que los carcinomas basocelulares predominaron en el sexo masculino representado por el 63,7 % de la muestra estudiada y el grupo etario de 76-85 años con 27,3 % que además coincide con el grupo de edad que mayor incidencia tuvo en este estudio, ya que representa el 45,5 % del total de casos analizados. (Tabla 1)

**Tabla 1.** Distribución de la muestra según edad y sexo.

Edad	Masculino		Femenino		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
20-35 años	1	3,03	0	0	1	3,03
36-50 años	1	3,03	0	0	1	3,03
51-65 años	3	9,1	1	3,03	4	12,1
66-75 años	6	18,2	3	9,1	9	27,3
76-85 años	9	27,3	6	18,2	15	45,5
86 y más años	2	6,1	1	3,03	3	9,1
<b>Total General</b>	<b>22</b>	<b>66,7</b>	<b>11</b>	<b>33,3</b>	<b>33</b>	<b>100</b>

Fuente: Historia Clínica

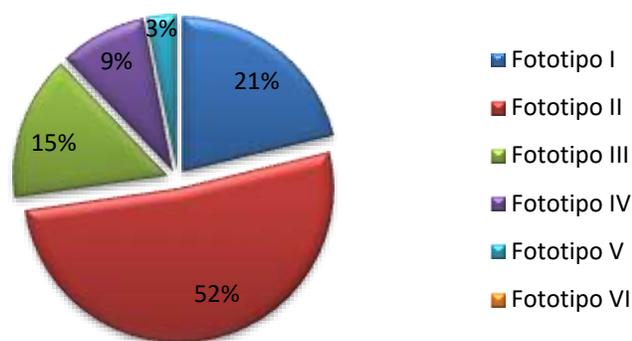
Se observó que con más frecuencia se asociaron a la aparición de carcinomas basocelulares, siendo la nariz la zona más prevalente con 12 pacientes para un 36,4 %; seguido de las orejas con siete pacientes para un 21,2 % y de la hemicara derecha observándose seis personas con lesiones para un 18,2 %.

**Tabla 2.** Distribución de la muestra según localización anatómica.

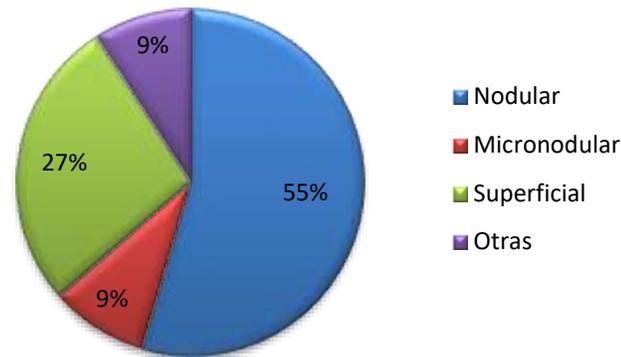
Localización anatómica	No	%
Nariz	12	36,4
Orejas	7	21,2
Hemicara derecha	6	18,2
Hemicara Izquierda	3	9,09
Región orbicular	5	15,15

Fuente: Historia Clínica

Se evidenció que el fototipo con mayor predisposición y por tanto mayor representatividad según la cantidad de pacientes con carcinoma basal fue el fototipo II con un 52 % seguido del fototipo I y III con 21 % y 15 % respectivamente. El fototipo VI no estuvo representado por la ausencia de casos. (Gráfico 1)

**Gráf. 1** Distribución de la muestra según el fototipo de la piel.

Dentro de las variantes histopatológicas del carcinoma basocelular se diagnosticaron 18 para un 55 % del tipo nodular, seguido del superficial con un 27 %, considerándose las más representativas.



**Gráf. 2** Distribución de la muestra según variantes histológicas de carcinoma basocelular diagnosticadas

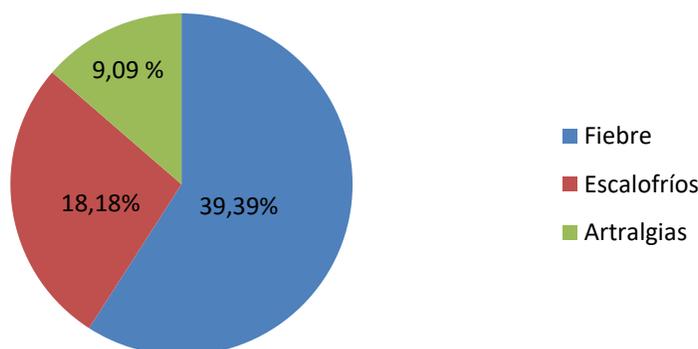
En el mayor porcentaje de los casos se pudo observar una respuesta completa de resección de las lesiones, representado por 23 pacientes para un 69,7 %, solo 10 pacientes no tuvieron resección completa pero si parcial para un 30,3 %. (Tabla 3)

**Tabla 3.** Distribución de la muestra según respuesta al tratamiento con **HeberFERON®**

Respuesta	No	%
Completa	23	69,7
Incompleta	10	30,3

Fuente: Historia Clínica

Se evidenciaron efectos adversos leves que no necesitaron tratamiento y algunos moderados que respondieron al tratamiento sintomático. Solo presentaron estos efectos 22 pacientes, de ellos, el 39,39 % tuvo eventos de fiebre, el 18,18 % escalofríos, el resto artralgias. Los restantes 11 pacientes no mostraron reacción alguna.



**Gráf. 3** Eventos adversos en los pacientes tras la aplicación del **HeberFERON®**

## DISCUSIÓN

Los CBC afectan de manera considerable a la población adulta laboralmente activa, representan un gran impacto económico y social en los servicios de salud y en días laborables perdidos, también hay una afectación psicológica, ya que éstos pueden aparecer en lugares visibles de la cara, deteriorando la calidad de vida. Sin embargo, en este estudio no se comportó de esta manera.<sup>(8)</sup>

Esta investigación coincide con la llevada a cabo por Pérez L,<sup>(9)</sup> donde el 21,2 % de los pacientes tratados presentaban lesiones en las orejas, lo cual confirma que los cambios asociados a la exposición indiscriminada de las radiaciones solares y la foto envejecimiento provocan cambios irreversibles en la estructura de la piel ocasionando una atrofia cutánea. Aunque no es la localización más afectada en nuestro estudio.

Esta es la ventaja más importante que ofrece el medicamento en cuestión: evita o minimiza las consecuencias negativas de la cirugía para los pacientes con CBC, sobre todo en aquellos con lesiones en áreas tan complejas como la zona H de la cara (los ojos, nariz, labio superior y los costados de las mejillas) o con tumores localmente avanzados (lesiones difíciles de tratar por presentar invasión local y/o proximidad a estructuras vitales, como ojos y cerebro).<sup>(8)</sup>

Según estudios realizados en Guantánamo, las lesiones tumorales cutáneas poseen una alta frecuencia, evidenciando que el carcinoma basal representa la mayor cantidad de casos.<sup>(10)</sup> Esto lo plantea también Guevara Hornia,<sup>(11)</sup> y Acosta, et al.,<sup>(12)</sup> lo cual coincide con nuestro estudio, sin embargo, con relación a la variante histopatológica no coincide ya que determinaron al carcinoma basal adenoideo quístico el más frecuente.

Estudios realizados por Guevara Hornia,<sup>(11)</sup> en Sancti Spíritus se ve un notable predominio del sexo masculino en un 76,9 %. Acosta, et al.,<sup>(12)</sup> atribuye esto al hecho de que, aunque las mujeres se incorporan cada vez más a todas las actividades sociales, el porcentaje de hombres en ocupaciones al aire libre (con exposición solar) es superior en Cuba. Se destaca que el sexo femenino presenta más inmunidad frente a las lesiones debido a la protección que induce la presencia del segundo cromosoma X, que ofrece una mayor resistencia para enfrentar los episodios patológicos.

Albornoz López,<sup>(13)</sup> en su estudio epidemiológico desarrollado en Camagüey encontró un predominio de las mujeres de piel blanca, afirmación que no se corresponde con los resultados de esta investigación.

López N, et al.,<sup>(14)</sup> en Santiago de Cuba encontraron como síntomas más frecuentes la fiebre y la astenia, lo que difiere de nuestro estudio en cuanto a la segunda sintomatología más común que fueron los escalofríos, si coinciden ambos estudios en la variante más común.

Russo T, et al.,<sup>(15)</sup> en su estudio consideran la cirugía como elección de primera línea en un 90,3 % (n=251) de los casos, mostrando que esta técnica tiene tasas de curación de hasta el 95 % para tumores de bajo y alto riesgo. Dentro de las técnicas secundarias incluyeron: electrocoagulación, terapia tópica radioterapia y crioterapia. Nosotros no descartamos el uso de la cirugía pero consideramos el uso de este fármaco una excelente alternativa de tratamiento menos invasiva.

Ferrá-Torres et al.,<sup>(16)</sup> muestran en Camagüey un estudio donde las principales reacciones adversas fueron escalofríos y fiebre, reacciones que coinciden con los datos recogidos por nuestro estudio aunque no en ese orden de incidencia y en nuestro caso la sintomatología no se manifestó en la totalidad de los pacientes tomados como muestra.

La mayoría de los estudios refieren que el carcinoma basal sólido es la variante histológica que se presenta con mayor frecuencia, cuestión que coincidió con nuestro estudio donde las variantes nodular, micronodular y superficial tuvieron mayor frecuencia de aparición.

### **Conflicto de Intereses**

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

### **Contribución de los Autores**

Todos los autores participaron en la conceptualización, análisis formal, administración del proyecto, redacción - borrador original, redacción - revisión, edición y aprobación del manuscrito final.

### **Financiación**

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Instituto Nacional del Cáncer. Cáncer de piel no melanoma [Internet]. NHI; 2022 [Citado 20/07/2022]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/cancer-de-piel-no-melanoma>
2. Cerón D, Ayon A. Prevalencia de cáncer de piel en pacientes de 18 a 50 años en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo durante el período 2014 -2019. Rev. Oncología. Ecu [Internet]. 2020 [Citado 20/07/2022]; 30(1): 82-90. Disponible en: <https://doi.org/10.33821/474>
3. Massó DG, Oduardo EC, Soria LA. Presentación clínica atípica del carcinoma epidermoide cutáneo. Revista Cubana de Medicina Militar [Internet]. 2016 Apr [cited 14/01/2019]; 45(2): 215-220. Available from: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0138-65572016000200010](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572016000200010)

4. Roque-Pérez L, González-Escudero M. HeberFERON: solución efectiva para el carcinoma basocelular. *Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta* [Internet]. 2019 [Citado 20/07/2022]; 44(3). Disponible en: <http://revzoilomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/1713>
5. Negrín-Caceres Y, Cabrera-Romero AC, Cárdenas-Monzón L, Ferrer-Pérez A, Batista-Hernández NE. Tratamiento del carcinoma basocelular periocular con una combinación sinérgica de interferones alpha-2b y gamma. *Rev. Mex. Oftalmol* [Internet]. 2018 [Citado 20/07/2022]; 92(3). Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/325077065\\_Tratamiento\\_del\\_carcinoma\\_basocelular\\_periocular\\_con\\_una\\_combinacion\\_sinergica\\_de\\_interferones\\_alpha-2b\\_y\\_gamma](https://www.researchgate.net/publication/325077065_Tratamiento_del_carcinoma_basocelular_periocular_con_una_combinacion_sinergica_de_interferones_alpha-2b_y_gamma)
6. Rojas Rondón I, Duncan Roberts Y, Gómez Cabrera CG, Ramírez García LK, Vigoa Aranguren L, HernándezRodríguez R, et al. Administración de HeberFERON en el carcinoma basocelular palpebral a propósito de 2 casos. *Bionatura* [Internet]. 2016 [citado el 20/02/2018]; 1(2): 71-74. Disponible en: <https://www.revistabionatura.com/heberferon.html>
7. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Resumen de las características del producto: HeberFERON® [Internet]. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2017 [citado el 12/02/2018]. Disponible en: [https://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/rcp/biologicos/rcp\\_heberferon\\_0.pdf](https://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/rcp/biologicos/rcp_heberferon_0.pdf)
8. Bello-Álvarez C, Vázquez-Blomquist D, Miranda J, García Y, Novoa LI, Palenzuela D, et al. Regulation by IFN- $\alpha$ /IFN- $\gamma$  co-formulation (HerberPAG®) of genes involved in interferon-STAT-pathways and apoptosis in U87MG. *Curr Top Med Chem* [Internet]. 2014 [citado el 12/2/2018]; 14(3): 351-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24304312>
9. Pérez Bernal L, Suárez Alfonso OE, González González M, Rodríguez Maqueira A. Epidemiología de las lesiones malignas epiteliales. *Rev. Universidad Médica Pinareña* [Internet]. 2015 [citado 10/12/2018]; 11(2): 15-23. Disponible en: <https://revgaleno.sld.cu/index.php/ump/article/view/114/html>
10. Aroche Domínguez ME, Hernández Del Pino S, Abijana Damián G, Alina Balón Ferrer A, Bordelois Abdo JA. Comportamiento histológico de cáncer de piel. Estudio de tres años en la provincia de Guantánamo. *Rev Inf Cient* [Internet]. 2012 [citado 06/03/2015]; 75(3). Disponible en: <https://revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/836>
11. Guevara Hornia A. Enfermedades malignas y premalignas de piel en el paciente geriátrico. *Sancti Spíritus. Año 2010. Gaceta Médica Espirituana* [Internet]. 2012 [citado 06/03/2015]; 14(3): 6. Disponible en: <https://revgmespirituana.sld.cu/index.php/gme/article/view/195/151>
12. Acosta Medina DL, Bravo Hernández A, Ruíz Acosta D, Acosta Medina GM. Comportamiento del cáncer de piel en Güines y San José de las Lajas. *Medimay* [Internet]. 2014 [citado 06/03/2015]; 20(1): 44-53. Disponible en: <http://revcmhabana.sld.cu/index.php/rcmh/article/view/179/html>
13. Albornoz López del Castillo C, Zequeira Peña JL. Caracterización clínico-histopatológica del liquen plano bucal en las consultas de diagnóstico precoz del cáncer bucal. *AMC* [Internet]. 2012 Ago [citado 06/03/2020]; 16(4): 419-430. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1025-02552012000400007&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552012000400007&lng=es)

- 
14. López Pupo N, Manganelly Fonseca Y, Tablada Robinet ME, Jacas Portuondo AL, Girón Maturell Y. Utilidad del HeberFERON® en pacientes con carcinoma basocelular. MEDISAN [Internet]. 2021 [citado 06/03/2020]; 25(6): 1297- 1308. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30192021000601297](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192021000601297).
15. Russo T, Piccolo V, Lallas A, Jacomel J, Moscarella E, Alfano R, et al. Dermoscopy of Malignant Skin Tumours: What's New? Dermatology [Internet]. 2017 [citado 06/03/2020]; 233(1): 64-73. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28486238>.
16. Ferrá-Torres TM, Sánchez-Rodríguez ES, Ballester-Caballero Y, Sallary-Gutiérrez K. Caracterización de pacientes con carcinoma basocelular tratados con HeberFERON. AMC [Internet]. Abr 2020 [citado 06/03/2020]; 24(2): e7136. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/amc/v24n2/1025-0255-amc-24-02-e7136.pdf>.