

Aplicaciones clínicas y efectos biológicos de los interferones en dermatología

Clinical Applications and Biological Effects of Interferons in Dermatology

Alberto César Castillo Oliva^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-5019-6337>

Marta Eduvigis Amador Díaz¹ <https://orcid.org/0000-0001-8483-9011>

Gabriel Alejandro Fundora Barrios¹ <https://orcid.org/0000-0002-1411-8574>

Juan Sebastián Bayona D'vera¹ <https://orcid.org/0000-0002-8819-9653>

¹Hospital Docente Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: derma@hha.sld.cu

RESUMEN

Los Interferones se encuentran dentro de las sustancias biológicas más activas constituyendo un sistema complejo de glicoproteínas producidas por diferentes tipos de células. Se clasifican dentro del grupo de las citoquinas y se agrupan, de acuerdo a la secuencia aminoácida de sus estructuras proteicas, en tres clases principales: *alfa*, *beta* y *gamma*. Debido a la actividad natural que poseen y a su amplio espectro de acción como antivirales, antiproliferativos, inmunomoduladores antiangiogénico y antifibrótico, están considerados como pilares terapéuticos en diversas enfermedades. El presente trabajo tuvo el objetivo de destacar las características más relevantes de los interferones y su aplicación en algunas afecciones dermatológicas.

Palabras clave: interferón; citoquinas; antiviral; inmunomodulador; antiproliferativo; antiangiogénico, antifibrótico.

ABSTRACT

Interferons are among the most active biological substances, constituting a complex system of glycoproteins produced by different types of cells. They are classified within the group of cytokines and are grouped, according to the amino acid sequence of their protein structures, into three main classes: *alpha*, *beta* and *gamma*. Due to the natural activity they possess and their broad spectrum of action

as antiviral, antiproliferative, antiangiogenic and antifibrotic immunomodulators, they are considered therapeutic pillars in various diseases.

Objective: of this work is to highlight the most relevant characteristics of interferons and their application in some dermatological conditions.

Keywords: interferon; cytokines; antiviral; immunomodulator; antiproliferative; antiangiogenic; antifibrotic.

Recibido: 16/10/2024

Aceptado: 08/11/2024

Introducción

En 1957, los virólogos Isaacs y Lindenman del Instituto Nacional de Investigaciones Médicas de Londres realizaron un descubrimiento que marcó la época. Al encontrarse estudiando los fenómenos de interferencia entre virus y células hospederas, observaron que el virus de la influenza en células infectadas, podía interferir en el proceso de replicación de otros virus activos en el mismo tejido, a través de la secreción de un factor que mediaba la transferencia a un estado de resistencia al virus activo.⁽¹⁾

Ellos denominaron interferón (IFN) a la sustancia segregada por las células infectadas y que era la causante de esta inhibición.⁽²⁾ Desde entonces, se han multiplicado e intensificado los estudios sobre el IFN, que han rendido descubrimientos sorprendentes y han desplegado un abanico de posibilidades terapéuticas para diferentes enfermedades.

Los IFN son una familia de citocinas que tienen la capacidad de inducir una programación intrínseca en las células que mejoran su resistencia a las infecciones virales.⁽¹⁾ Además, tienen un rol muy importante en la supresión de tumores, en la regulación positiva del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) I y II, la transducción de señales y la activación de células inmunitarias como macrófagos y células asesinas naturales (*natural killer*).⁽³⁾

Son las primeras citoquinas producidas en un laboratorio para uso como modificadores de la respuesta biológica.⁽⁴⁾ El concepto de INF se relaciona con la noción de “interferencia viral”, la cual implica que algunas células que son infectadas por un virus se vuelven resistentes a infecciones subsiguientes causadas por el mismo virus o virus similares.^(3,5) Los IFN poseen un amplio

espectro de acción antiviral, antiproliferativa, inmunomoduladora, antiangiogénica y antifibrótica.⁽³⁾

Clasificación de los interferones

Existen tres tipos de familias de IFN agrupadas según sus características moleculares, estructurales y biológicas, estas son: IFN I, IFN II e IFN III.⁽⁵⁾ De la familia de IFN I los dos más ampliamente caracterizados y expresados son el IFN alfa (IFN- α) e IFN beta (IFN- β), también se encuentran dentro de ella, el IFN kappa (IFN- κ), IFN omega (IFN- ω), IFN épsilon (IFN- ϵ), e IFN tau (IFN- τ), pero no están tan bien caracterizados debido a su limitada expresión tisular.^(6,7) Mientras que en la familia de IFN II, en teoría, solo se ha reconocido al IFN *gamma* (IFN- γ) y en la familia de IFN III al IFN *lambda* (IFN- λ).⁽⁶⁾ También los interferones se pueden clasificar según su origen o célula productora: leucocitario (IFN- α), fibroblástico (IFN- β) y linfocitario (IFN- γ).

Para los efectos de la aplicación clínica de los IFN, se pueden clasificar en las formas disponibles actualmente. El IFN humano recombinante incluye: IFN alfa-n3, IFN *gamma*-1b, IFN *beta*-1a e IFN *beta*-1b, y los IFN humano recombinante pegilado consistentes en la incorporación de una molécula de polietilenglicol al IFN que les confiere mayor duración en los tejidos, y son: PEG IFN *alfa*-2a, PEG IFN *alfa*-2b, PEG IFN *beta*-1a y ropeinterferon *alfa*-2b.⁽⁸⁾

Además, se cuenta con una presentación comercial denominada HeberFERON[®], la cual es una combinación sinérgica de los interferones recombinantes humanos *alfa* 2b y *gamma* producido por el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnológica de la Habana, Cuba.⁽⁹⁾

Inductores de la síntesis de los interferones

Los inductores de IFN son agentes que promueven la producción y la liberación de IFN, dentro de los cuales están los virus, las bacterias, los protozoos, los mitógenos, los lipopolisacáridos y los polímeros sintéticos Poly A-U y Poly I-C.⁽¹⁰⁾ Los virus son los inductores más potentes, el estímulo principal para su producción parece ser la formación de RNA viral de doble cadena durante la replicación viral dentro de la célula.⁽¹⁰⁾

Mecanismo de acción

Los IFN tipo I interactúan con el receptor formado por la cadena *alfa* del receptor de IFN *alfa/beta* (IFNAR1 e IFNAR2) e inducen así la activación de la vía de

señalización Janus kinase/señal transductora y activadora de la transcripción (JAK/STAT), que induce activación de muchos genes de respuesta que median el efecto antiviral.⁽¹¹⁾ Asimismo, el IFN de la familia tipo II interactúa con su receptor formado por el receptor de IFN *gamma* (IFNGR1 e IFNGR2) resultando en la activación de JAK 1 y JAK 2, y la consiguiente dimerización de STAT1, que a su vez se transloca al núcleo y activa varios genes de respuesta al IFN- y mediante unión a promotores.⁽¹¹⁾ Por otro lado, el IFN tipo III utiliza el receptor formado por la cadena receptora del receptor de IFN *lambda* (IFN- λ R1) y el receptor de Interleucina 10 (IL-10R2) para inducir la señalización necesaria para la activación de genes de respuesta a IFN.⁽¹¹⁾

Efectos biológicos de los interferones

Los IFN poseen tres propiedades características que son: antiviral, anti proliferativa e inmunomoduladora, cada una de ellas mediada por diferentes mecanismos a nivel molecular y celular.

- Propiedad antiviral: La característica fundamental de los IFN es la capacidad de generar un estado antiviral interfiriendo en varias etapas del ciclo de replicación viral, como la entrada, transcripción, estabilización del ARN, traducción, maduración y liberación.⁽¹²⁾ Los IFN mediante la interacción de elementos de respuesta estimulados por IFN (ISRE) y el sitio de activación de IFN *gamma* (GAS) en el promotor del gen proteína cinasa R (PKR) induce su expresión, este PKR tiene actividad cinasa que fosforila el factor de iniciación eucariota 2 (eIF2) necesario para la traducción viral.^(12,13)
- Propiedad anti proliferativa: Los IFN poseen la capacidad de detener el crecimiento celular, esta propiedad anti proliferativa posiblemente está mediada por una acción de STAT1 y PKR, así como la inducción de inhibidores de cinasas dependientes de ciclina CDK (p15/16 y p21) y la disminución de niveles de ciclina D de las cuales depende la regulación del ciclo celular.⁽¹²⁾
- Propiedad inmunomoduladora: Los IFN tienen una propiedad inmunomoduladora, principalmente el IFN- γ , a través del inicio de cascadas de señalización que inducen expresión del complejo mayor de histocompatibilidad tipo 1 (CMH-I) y de B2 microglobulina.⁽¹²⁾ El IFN- α e IFN- β al unirse a su receptor IFN α activan la vía de señalización JAK-STAT, que finalmente mediante la disociación de STAT y unión al factor regulador de IFN γ forma el factor de transcripción principal de IFN (ISGF-3), que es

- quien se transloca al núcleo para iniciar la transcripción de genes inducibles por IFN con actividad inmunomoduladora.⁽¹²⁾
- Propiedad antiangiogénica: Se ha postulado que la acción antiangiogénica de los interferones, funciona al prevenir el crecimiento de las células endoteliales vasculares relacionadas en la formación de nuevos vasos sanguíneos mediante inducción de apoptosis celular.⁽¹⁴⁾
 - Propiedad antifibrótica: Los IFN, principalmente el *alfa* 2b, también el *gamma*, posee un efecto antifibrótico gracias a su capacidad de inhibir la síntesis y acumulación de colágeno debido a la inhibición de fibroblastos en forma dosis dependiente, además incrementa la acción de la collagenasa por lo que estimula la fibrolisis.⁽¹⁵⁾

Farmacocinética

El grado y la velocidad con la que se alcanza la concentración máxima de IFN en el torrente sanguíneo depende de la forma de administración empleada, la forma farmacéutica y las propiedades fisicoquímicas, siendo la vía intravenosa la principal vía de administración utilizada para los IFN, puesto que la absorción de proteínas intactas por vía oral no es posible debido a la actividad proteolítica del tubo digestivo.⁽¹⁶⁾ La vida media después de la administración intravenosa puede ser de hasta 35 min, pero las vías subcutánea e intramuscular tienen una mayor vida media prolongada porque forman un depósito que forma una liberación más lenta del fármaco.⁽¹⁶⁾ También se han estudiado otras rutas de administración como intratumoral, intraarterial, intratecal, intraventricular, intrabronquial e intranasal.⁽¹⁶⁾ La biodisponibilidad del IFN- α es cercana al 80 %, mientras que la del IFN- β e IFN- γ oscila entre 20-40 % y 30-70 % respectivamente.⁽¹⁷⁾ Las formas pegiladas del IFN tienen la ventaja de minimizar las limitaciones intrínsecas de las proteínas terapéuticas convencionales como la corta vida media, inmunogenicidad y pobre estabilidad, de manera que esta forma farmacéutica del IFN incrementa el tiempo que este fármaco permanece en el cuerpo.⁽¹⁸⁾ Los IFN *alfa* y *gamma* son filtrados totalmente en los glomérulos y degradados por enzimas proteasas durante reabsorción tubular renal.^(17,19)

Efectos secundarios

El sistema de citocinas es complejo, y la administración de dosis suprafisiológicas puede desencadenar una cascada de efectos no deseados mediados por la inducción de otras citocinas.⁽²⁰⁾ Se han descrito una cantidad considerable de posibles efectos secundarios asociados al uso terapéutico de IFN- α , el más frecuente es el síndrome pseudogripal (cefalea, náuseas, mialgias, escalofrío) y es

autolimitado.⁽²⁰⁾ También se ha descrito compromiso a otros niveles orgánicos como anemia, leucopenia, trombocitopenia, hipertransaminasemia, pérdida de apetito, náuseas, vomito, diarrea, depresión, *delirium*, fatiga, exantema cutáneo, reacciones autoinmunes, entre otras manifestaciones menos frecuentes y usualmente dependientes de dosis.⁽²⁰⁾

Por otro lado, dentro de los potenciales efectos secundarios asociados al uso de IFN- β , se reporta frecuentemente el síndrome pseudogripal, así como leucopenia, astenia, reacción local en el sitio de inyección, exantema cutáneo, entre otros.⁽²¹⁾

En general los efectos adversos de los interferones son similares entre sí, se reportan manifestaciones similares para el IFN- γ , como fiebre, cefalea, mialgias, fatiga, exantema cutáneo, diarrea, vómito, elevación de transaminasas, leucopenia, entre otras.⁽²²⁾

Aplicaciones en dermatología

Se ha utilizado el IFN- α en múltiples afecciones dermatológicas, entre las que se encuentran descritas melanoma, linfoma cutáneo de células T, sarcoma de Kaposi relacionado a SIDA, carcinoma basocelular, carcinoma escamocelular, queratosis actínica, neurofibroma plexiforme, verrugas genitales y plantares, infección por herpes virus, mastocitosis, enfermedad de Behcet y hemangioma.⁽¹⁷⁾

Uno de los usos más utilizados es en condilomas acuminados con la aplicación intralesional de 1-3 millones UI 3 veces por semana hasta por 8 semanas.⁽²³⁾ A pesar que se ha demostrado la eficacia del IFN- α en herpes simple y herpes zoster, esta es inferior a la obtenida con los antivirales y tiene mayor costo y menor tolerabilidad por lo que es muy poco usada.⁽¹⁷⁾

El IFN *alfa* en su forma pegilada es el único aprobado para ser utilizado como terapia en linfoma cutáneo de células T tipo micosis fungoide como segunda línea en estadios IA, IB y IIA y primera línea en estadios IIB, IIIA y IIIB y síndrome de Sézary.^(24,25) Se ha aprobado el uso de IFN *alfa* como inmunoterapia adyuvante en melanoma de hasta 1,5 mm grosor, aunque no es el fármaco de primera línea en estos pacientes debido a mejores resultados con otras opciones.⁽²⁶⁾

El uso intralesional de IFN- α es útil como segunda línea de tratamiento para carcinomas basocelulares en dosis de 1,5 millones UI 3 veces por semana por 3 semanas.⁽²⁷⁾ De igual manera, es una terapia efectiva para el carcinoma escamocelular primario incluso en casos refractarios y recurrentes.⁽²⁸⁾ Además, en sarcoma de Kaposi clásico está indicado el uso de IFN - α tanto intralesional para lesiones localizadas $\leq 1 \text{ cm}^2$ como sistémico en lesiones mayores a dosis de 3-9 millones UI semanal subcutáneo.⁽²⁹⁾ Aunque ha demostrado su efectividad para el

manejo de hemangiomas infantiles, en la actualidad es rara la utilización por los efectos secundarios y por la disponibilidad de mejores terapias.⁽³⁰⁾

Otra de las indicaciones de uso de IFN *alfa* es en el manejo de la mastocitosis sistémica, incluso de sus manifestaciones cutáneas iniciando a dosis de 1-3 millones UI subcutánea 3 veces semana.⁽³¹⁾ Mientras que en el manejo del síndrome de Behcet sigue siendo una alternativa a considerar en dosis de 6 millones UI subcutánea 3 veces por semana en pacientes con úlceras orales y genitales.⁽³²⁾

El IFN *beta*, tiene uso como antiviral más limitado, sin embargo, se han realizado ensayos clínicos con respuestas favorables en el tratamiento del herpes simple y condilomas acuminados, administrado de forma perilesional e intralesional, aunque los regímenes de tratamiento y eficacia de los mismos son motivo de investigación.^(33,34)

Por último, el IFN *gamma* ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de verrugas genitales, aunque no es superior a los resultados del IFN *alfa* en los estudios.⁽³⁵⁾ En leishmaniasis, la aplicación de IFN *gamma* ha sido satisfactoria, pues se plantea que restablece la producción de IL-1 en monocitos y restablece la función de los macrófagos en casos resistentes a tratamiento antimonial.⁽³⁵⁾

Existen diferentes estudios que evalúan el uso de IFN *gamma* en las lesiones crónicas de dermatitis atópica, sin embargo la evidencia es controversial y tiene un beneficio limitado.⁽³⁶⁾ Constan otras morbilidades con limitada evidencia en cuanto al potencial uso de IFN *gamma* y cuyo beneficio aún es motivo de estudio como en carcinoma basocelular, linfoma cutáneo, psoriasis, esclerodermia, enfermedad de Bechet, entre otras.⁽³⁵⁾

Contraindicaciones

Existen algunas contraindicaciones para el uso de los interferón como cardiopatías, cirrosis hepática, psicosis grave o depresión, trasplante de órganos (excepto hepático), falla renal, embarazo y epilepsia.⁽³⁷⁾

Se concluye que durante los últimos años ha habido un aumento significativo de la investigación y producción bibliográfica sobre el IFN, a nivel mundial. El desarrollo alcanzado en el conocimiento de sus aspectos esenciales, su versatilidad, importancia para la salud y las aplicaciones en la práctica médica, va más allá, de lo que hubieran podido prever sus descubridores.

La actividad inmunomoduladora, antiproliferativa, antiviral, antiangiogénica y antifibrótica de los interferones, ha promovido su utilización en múltiples afecciones dermatológicas. En la medida en que se continúe avanzando en el estudio de los efectos beneficiosos de estos, podrá establecerse el extraordinario

rol que desempeñan como agentes terapéuticos y estandarizar los esquemas de tratamiento apropiados para cada enfermedad.

Referencias bibliográficas

1. Walter MR. The Role of Structure in the Biology of Interferon Signaling. *Front Immunol.* 2020;11. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.606489>
2. Isaacs A, Lindenmann J. Virus interference. I The interferon. *Proc R Soc Lond B Biol Sci.* 1957;147(927):258-67. DOI: <https://doi.org/10.1098/rspb.1957.0048>
3. Andrea M de, Ravera R, Gioia D, Gariglio M, Landolfo S. The interferon system: an overview. *European Journal of Paediatric Neurology.* 2002; 6:A41-6. DOI: <https://doi.org/10.1053/ejpn.2002.0573>
4. Kontsek P, Kontseková E. Forty years of interferon. *Acta Virol.* 1997 [acceso 20/09/2024];41(6):349-53. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9607096/>
5. Negishi H, Taniguchi T, Yanai H. The Interferon (IFN) Class of Cytokines and the IFN Regulatory Factor (IRF) Transcription Factor Family. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2018;10(11):a028423. DOI: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028423>
6. Capobianchi MR, Uleri E, Caglioti C, Dolei A. Type I IFN family members: Similarity, differences and interaction. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2015;26(2):103-11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2014.10.011>
7. Decker T, Müller M, Stockinger S. The Yin and Yang of type I interferon activity in bacterial infection. *Nat Rev Immunol.* 2005;5(9):675-87. DOI: <https://doi.org/10.1038/nri1684>
8. Matthews SJ, McCoy C. Peginterferon α/β -2a: A review of approved and investigational uses. *Clin Ther.* 2004;26(7):991-1025. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0149-2918\(04\)90173-7](https://doi.org/10.1016/s0149-2918(04)90173-7)
9. Veja J, Alvarez A, Ventura K, Fernandez A, Nodal S. Tratamiento con HeberFERON® del carcinoma basocelular en la Atención Primaria de Salud en Cuba. *Revista Cubana de Medicina General Integral.* 2021 [acceso 20/09/2024];37(2). Disponible en: <https://revmgj.sld.cu/index.php/mgj/article/view/1340>
10. De Clercq E. Interferon and Its Inducers—A Never-Ending Story: “Old” and “New” Data in a New Perspective. *J Infect Dis.* 2006;194(Suppl_1):S19-26. DOI: <https://doi.org/10.1086/505351>

11. Lasfar A, Zloza A, Cohen-Solal KA. IFN-lambda therapy: current status and future perspectives. *Drug Discov Today*. 2016;21(1):167-71. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2015.10.021>
12. Thomas H, Foster G, Platis D. Mechanisms of action of interferon and nucleoside analogues. *J Hepatol*. 2003;39:93-8. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(03\)00207-1](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(03)00207-1)
13. Leviyang S. Interferon stimulated binding of ISRE is cell type specific and is predicted by homeostatic chromatin state. *Cytokine X*. 2021;3(4):100056. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cyttox.2021.100056>
14. Reddy U, Krzystolik M. Antiangiogenic therapy with interferon *alfa* for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005138.pub2>
15. Arús E, Pérez N, Parrilla M, Dominguez C. Efecto antifibrótico del intereferón alfa 2b recombinante en la cirrosis hepática por virus B o C. *Rev Cuban Med*. 2005 [acceso 20/09/2024];44:3-4. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232005000400008
16. Younes HM, Amsden BG. Interferon- γ Therapy: Evaluation of Routes of Administration and Delivery Systems. *J Pharm Sci*. 2002;91(1):2-17. DOI: <https://doi.org/10.1002/jps.10007>
17. Kaur S, Mahajan B. Interferons. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2015;81(1):51. DOI: <https://doi.org/10.4103/0378-6323.148570>
18. Costa MB, Picon PD, Sander GB, Cuni HN, Silva CV, Meireles RP, *et al*. Pharmacokinetics comparison of two pegylated interferon *alfa* formulations in healthy volunteers. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2018;19(1):1. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40360-017-0192-z>
19. Arnaud P. Les différents interférons: Pharmacologie, mécanismes d'action, tolérance et effets secondaires. *Rev Med Interne*. 2002;23:449S-58S. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0248-8663\(02\)00659-8](https://doi.org/10.1016/S0248-8663(02)00659-8)
20. Sleijfer S, Bannink M, Gool AR, Kruit WHJ, Stoter G. Side Effects of Interferon- α Therapy. *Pharmacy World & Science*. 2005;27(6):423-31. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11096-005-1319-7>
21. Torkildsen Ø, Myhr KM, Bø L. Disease-modifying treatments for multiple sclerosis – a review of approved medications. *Eur J Neurol*. 2016;23(S1):18-27. DOI: <https://doi.org/10.1111/ene.12883>
22. Grassegger A, Hopfl R. Significance of the cytokine interferon *gamma* in clinical dermatology. *Clin Exp Dermatol*. 2004;29(6):584-8. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2004.01652.x>

23. Muse ME, Stiff KM, Glines KR, Cline A, Feldman SR. A review of intralesional wart therapy. *Dermatol Online J*. 2020 [acceso 24/09/2024];26(3). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32609439/>
24. Sethi TK, Montanari F, Foss F, Reddy N. How we treat advanced stage cutaneous T-cell lymphoma – mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Br J Haematol*. 2021;195(3):352-64. DOI: <https://doi.org/10.1111/bjh.17458>
25. Latzka J, Assaf C, Bagot M, Cozzio A, Dummer R, Guenova E, *et al*. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome – Update 2023. *Eur J Cancer*. 2023 [acceso 24/09/2024];195:113343. Disponible en: [https://www.ejancer.com/article/S0959-8049\(23\)00645-7/fulltext](https://www.ejancer.com/article/S0959-8049(23)00645-7/fulltext)
26. Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Basset-Seguín N, *et al*. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment - Update 2022. *Eur J Cancer*. 2022 [acceso 24/09/2024];170:256-84. Disponible en: [https://www.ejancer.com/article/S0959-8049\(22\)00228-3/fulltext](https://www.ejancer.com/article/S0959-8049(22)00228-3/fulltext)
27. Asadullah K, Sterry W, Trefzer U. Cytokines: interleukin and interferon therapy in dermatology. *Clin Exp Dermatol*. 2002;27(7):578-84. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2230.2002.01144.x>
28. Hanlon A, Kim J, Leffell DJ. Intralesional interferon alfa-2b for refractory, recurrent squamous cell carcinoma of the face. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(6):1070-2. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.02.032>
29. Esser S, Schöfer H, Hoffmann C, Claßen J, Kreuter A, Leiter U, *et al*. S1 Guidelines for the Kaposi Sarcoma. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2022;20(6):892-904. DOI: <https://doi.org/10.1111/ddg.14788>
30. Satterfield KR, Chambers CB. Current treatment and management of infantile hemangiomas. *Surv Ophthalmol*. 2019;64(5):608–18. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2019.02.005>
31. Pardani A. Systemic mastocytosis in adults: 2021 Update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol*. 2021;96(4):508-25. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajh.26118>
32. Karadag O, Bolek EC. Management of Behcet's syndrome. *Rheumatology*. 2020;59(Suppl:3):iii108-17. DOI: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa086>
33. Westfechtel L, Werner RN, Dressler C, Gaskins M, Nast A. Adjuvant treatment of anogenital warts with systemic interferon: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect*. 2018;94(1):21-9. DOI: <https://doi.org/10.1136/sextrans-2017-053150>
34. Low-Calle AM, Prada-Arismendy J, Castellanos JE. Study of interferon- β antiviral activity against Herpes simplex virus type 1 in neuron-enriched trigeminal ganglia

- cultures. Virus Res. 2014;180:49-58. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2013.12.022>
35. Grassegger A, Hopfl R. Significance of the cytokine interferon gamma in clinical dermatology. Clin Exp Dermatol. 2004;29(6):584-8. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2004.01652.x>
36. Chang TT, Stevens SR. Atopic Dermatitis. Am J Clin Dermatol. 2002;3(3):175-83. DOI: <https://doi.org/10.2165/00128071-200203030-00004>
37. Hauschild A, Gogas H, Tarhini A, Middleton MR, Testori A, Dréno B, *et al.* Practical guidelines for the management of interferon- α -2b side effects in patients receiving adjuvant treatment for melanoma. Cancer. 2008;112(5):982-94. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.23251>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.