

<https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v70i1.10948>

## Inmunoterapia tópica con difenciprona en alopecia areata

### *Topical immunotherapy with diphencyprone in alopecia areata.*

Margarita María Velásquez Lopera,<sup>1</sup> Melissa María Carvajal Pareja,<sup>2</sup> Laura Trujillo Gaviria,<sup>3</sup> Víctor Muñoz Marín<sup>4</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** La alopecia areata es una enfermedad inflamatoria crónica, caracterizada por la pérdida no cicatricial del pelo. Es una enfermedad autoinmunitaria en la que se pierde el privilegio inmunológico del folículo piloso. Las terapias inmunomoduladoras incluyen la difenciprona, que ha demostrado no ser mutagénica, tóxica ni teratogénica. No hay reportes de absorción sistémica ni de efectos adversos a largo plazo.

**OBJETIVO:** Revisar el esquema de aplicación, los mecanismos de acción, la eficacia y los desenlaces de seguridad de la difenciprona en el tratamiento de la alopecia areata.

**METODOLOGÍA:** Revisión narrativa de la bibliografía encontrada en la base de datos MEDLINE, por medio del buscador PubMed; se utilizaron los términos *alopecia areata*, *topical immunotherapy*, *diphencyprone* y *diphenylcyclopropenone*. Se incluyeron estudios observacionales retrospectivos, prospectivos o intervencionistas, estudios experimentales, revisiones sistemáticas, guías de práctica clínica y consensos de expertos, en los que se mencionara el esquema de aplicación de la difenciprona, su mecanismo de acción, eficacia y seguridad.

**RESULTADOS:** La difenciprona es uno de los tratamientos mejor documentados contra la alopecia areata extensa o resistente; sin embargo, no todos los pacientes alcanzan una respuesta satisfactoria y algunos manifiestan efectos adversos graves.

**CONCLUSIONES:** La difenciprona continúa siendo una opción vigente y útil en pacientes seleccionados con alopecia areata.

**PALABRAS CLAVE:** Alopecia areata; difenciprona; difenilciclopropenona; inmunoterapia.

#### Abstract

**BACKGROUND:** *Alopecia areata is a chronic inflammatory disease, in which there is a non-scarring hair loss. It is considered an autoimmune disease caused by the loss of the immune privilege of the hair follicle. Diphencyprone is a non-toxic and non teratogenic immunomodulatory therapy that is not absorbed systemically and not associated with any long-term side effects.*

**OBJECTIVE:** *To review the application regimen, mechanisms of action, efficacy, and safety outcomes of diphencyprone in the treatment of alopecia areata.*

**METHODOLOGY:** *A narrative review of the literature found in the MEDLINE database, using the PubMed search engine, was conducted. The search terms "alopecia areata", "topical immunotherapy", "diphencyprone" and "diphenylcyclopropenone" were used. Retrospective, prospective, and interventional observational studies, systematically reviewed experimental studies, clinical practice guidelines, and expert consensus statements were included, all of which addressed the application regimen of diphencyprone, its mechanism of action, efficacy, and safety.*

<sup>1</sup> Dermatóloga. PhD Inmunología. Profesora titular. Sección de Dermatología, Facultad de Medicina.

<sup>2</sup> Residente de dermatología, Facultad de Medicina.

<sup>3</sup> Dermatóloga.

<sup>4</sup> Dermatólogo. Profesor titular. Sección de Dermatología, Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia, Colombia.

#### ORCID

<https://orcid.org/0000-0001-8604-6488>

**Recibido:** junio 2025

**Aceptado:** julio 2025

#### Correspondencia

Margarita María Velásquez Lopera  
[margarita.velasquez@udea.edu.co](mailto:margarita.velasquez@udea.edu.co)

#### Este artículo debe citarse como:

Velásquez-Lopera MM, Carvajal-Pareja MM, Trujillo-Gaviria L, Muñoz-Marín V. Inmunoterapia tópica con difenciprona en alopecia areata. Dermatol Rev Mex 2026; 70 (1): 42-50.

**RESULTS:** *Diphencyprone is considered one of the best treatment options for extensive or recalcitrant alopecia areata, even though not every patient has a satisfactory response and some develop serious side effects.*

**CONCLUSIONS:** *Diphencyprone is still a valid option and could be very useful in selected patients with alopecia areata. It should be applied by a physician in a controlled setting to avoid massive sensitization.*

**KEYWORDS:** *Alopecia areata; Diphencyprone; Dyphenylcyclopropenone; Immunotherapy.*

## ANTECEDENTES

La alopecia areata es una enfermedad inflamatoria crónica, caracterizada por la pérdida no cicatricial del pelo. Si bien su inmunopatogénesis no se conoce completamente, se considera una enfermedad autoinmunitaria en la que se pierde el privilegio inmunológico del folículo piloso. Entre sus principales mecanismos destacan los mediados por las células T, por lo que se han indicado terapias que modulan su activación en el tratamiento de la alopecia areata.<sup>1,2,3</sup>

Entre las terapias inmunomoduladoras están los corticosteroides tópicos, intralesionales y sistémicos. La ciclosporina, en combinación con los corticosteroides, ha demostrado tasas de recrecimiento, incluso, del 76.6%.<sup>4</sup> Asimismo, el metotrexato, solo o en combinación con corticosteroides, ha logrado una respuesta completa en el 64% de los pacientes con alopecia total o universal,<sup>5,6</sup> pero con recaídas, incluso, del 87% al disminuir o retirar los esteroides.<sup>6</sup> Asimismo, se propone la inmunoterapia tópica (o inmunoterapia de contacto) con difenciprona (*diphencyprone* o *diphenylcyclopropenone*), el dibutil éster del ácido escuárico (*squaric acid dibutylester*) y el dinitroclorobenceno. Este último ya no se prescribe por su potencial mutagénico.<sup>7,8</sup>

El objetivo de esta revisión fue examinar el esquema de aplicación, los mecanismos de acción, la eficacia y los desenlaces de seguridad de la difenciprona en el tratamiento de la alopecia areata.

## METODOLOGÍA

Revisión narrativa de la bibliografía encontrada en la base de datos MEDLINE, por medio del buscador PubMed; se utilizaron los términos “alopecia areata”, “topical immunotherapy”, “diphencyprone” y “diphenylcyclopropenone”. Se incluyeron estudios observacionales retrospectivos, prospectivos o intervencionistas, estudios experimentales, revisiones sistemáticas, guías de práctica clínica y consensos de expertos, en los que se mencionara el esquema de aplicación de la difenciprona, su mecanismo de acción, eficacia y seguridad. Se excluyeron únicamente reportes de caso. No se establecieron restricciones por fecha de publicación, idioma ni región geográfica.

## RESULTADOS

Se obtuvieron 275 artículos tamizados por el título y el resumen. De ellos, se excluyeron 41 correspondientes a reportes de caso. Se revi-

saron los textos completos de 234 artículos y, finalmente, se incluyeron 46 relacionados con alguno de los aspectos mencionados (esquema de aplicación, mecanismo de acción, eficacia o seguridad).<sup>7-43</sup>

La difenciprona se ha usado por más de 30 años y, actualmente, es el alergeno más utilizado porque ha demostrado no ser mutagénico, tóxico ni teratogénico. Adicionalmente, no hay reportes de absorción sistémica ni de efectos adversos a largo plazo.<sup>7,9</sup> Algunos beneficios que se han atribuido a la difenciprona son la posibilidad de tratar múltiples lesiones simultáneamente, la seguridad y facilidad en la aplicación, el alivio clínico en casos resistentes a otros tratamientos y su bajo costo.<sup>7</sup> **Cuadro 1**

La difenciprona se ha utilizado en algunos países de Latinoamérica, especialmente en Brasil. En el consenso de tratamiento de la alopecia areata de la Sociedad Brasileña de Dermatología, está indicada para el tratamiento de alopecia areata extensa o en parches resistente al tratamiento con corticosterooides locales.<sup>10</sup> En Colombia, la difenciprona se ha utilizado en distintas ciudades; el Servicio de Dermatología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia (Medellín, Colombia) cuenta con un programa específico de inmunoterapia tópica en alopecia areata.

**Cuadro 1.** Beneficios y mecanismos de acción de la difenciprona

Beneficios	
Posibilidad de tratar varias lesiones simultáneamente	Seguridad y facilidad de aplicación
Mejoría clínica en casos resistentes	Bajo costo
Mecanismos de acción	
Reacción de hipersensibilidad retardada	Competencia antigénica
Inducción de linfocitos T reguladores	Disminución de expresión de citocinas Th1 y Th17

La difenciprona es un compuesto químico reconocido como un potente alergeno de contacto desde 1972.<sup>8</sup> En el decenio de 1980 se implementó en el tratamiento de la alopecia areata. En 1983, Happle y su grupo publicaron por primera vez su uso en alopecia areata en un grupo de 27 pacientes (total [n = 22], extensa [n = 5]), que recibieron inmunoterapia de contacto con difenciprona entre 4 y 17 meses. Se observó recrecimiento del pelo en 23, con respuesta continua en 18 de ellos. Estos autores demostraron que la difenciprona, a diferencia del dinitroclobenceno, no tiene efectos mutagénicos en la prueba *in vitro* de Ames y que es más estable que el dibutil éster del ácido escuárico cuando se diluye en acetona.<sup>9</sup> Además de la alopecia areata, la difenciprona sirve para el tratamiento de verrugas vulgares<sup>11</sup> y en las metástasis cutáneas de melanoma y cáncer de piel no melanoma.<sup>12,13</sup>

#### Esquema de aplicación de la difenciprona

*Fase I (sensibilización):* aplicación de difenciprona al 2% en la cara interna del brazo o en la piel cabelluda con una mota de algodón, en un área de 2 x 2 cm. Se cubre durante 48 a 72 horas; se evita el lavado y la exposición solar. Si la sensibilización fue exitosa, deben observarse signos clínicos como eritema, edema, descamación, hiper o hipopigmentación.<sup>7,10</sup>

*Fase II (seguimiento):* dos semanas después de la sensibilización se procede a la aplicación semanal sobre las zonas alopélicas. La difenciprona puede aplicarse con una mota de algodón en la piel cabelluda y la barba, mientras que en las cejas es preferible utilizar un aplicador con punta de algodón para mayor precisión. Durante las 48 horas siguientes se le recomienda al paciente no practicar actividades deportivas o acuáticas para evitar el escurrimiento a otras áreas. Asimismo, debe lavarse las manos inmediatamente si entra en contacto con la zona de aplicación para prevenir la sensibilización de otras personas. El paciente debe enjuagar el medicamento trans-

currido este tiempo, o antes si muestra alguna reacción adversa grave o intolerable. Se inicia a concentraciones bajas, desde 0.001 hasta 0.01%, con incrementos progresivos cada dos semanas o según la respuesta de cada paciente. En las primeras 48 horas después de cada aplicación, se busca identificar la dosis que induzca eritema y prurito perceptibles por el paciente y el médico.<sup>7,10</sup>

En caso de no obtener respuesta al tratamiento luego de 6 meses, debe reevaluarse al paciente y considerar otros tratamientos, aunque en algunos casos se recomienda persistir en la inmunoterapia, incluso, durante 24 meses.<sup>7,10</sup>

**Fase III (mantenimiento):** los pacientes que alcanzan un repoblamiento completo continúan en un protocolo de mantenimiento, espaciando las aplicaciones cada dos a cuatro semanas, hasta llegar a la suspensión. En caso de recaídas, puede reiniciarse.<sup>7,10</sup>

### Mecanismos de acción

Al ser potentes alergenos, los agentes utilizados en la inmunoterapia tópica inducen reacciones de hipersensibilidad tardía. Aunque el mecanismo de acción exacto se desconoce, hay dos teorías por las que se explica el efecto de la inmunoterapia tópica en alopecia areata. La primera es la competencia antigénica, en la que la aplicación del alergeno sobre la piel induce una respuesta de hipersensibilidad tardía. Con ello se desvía el ataque de las células T del folículo piloso hacia la epidermis. La segunda es la inducción de mecanismos inmunorreguladores, con cambios en el perfil de citocinas y la generación de linfocitos T reguladores.<sup>7</sup> **Cuadro 1**

En el mecanismo de competencia antigénica, el alergeno actúa como hapteno y se une a proteínas endógenas. Este complejo es captado por las células presentadoras de antígeno, que activan a las células T antígeno-específicas y se generan

células de memoria, causando la reacción de dermatitis de contacto. En esta reacción se generan células T supresoras CD8+, CD1a+, que infiltran la zona perifolicular y modulan la acción de las células T efectoras y las presentadoras de antígeno. En la zona perifolicular del área tratada se ha observado disminución de la relación de los LT CD4+:CD8+ de 4:1, y de la expresión de MHC clase I y II.<sup>14,15,16</sup> Esto disminuye la inflamación del folículo en anágeno y desvía el fenómeno inflamatorio del bulbo hacia la epidermis tratada con la difenciprona. Asimismo, la inmunoterapia tópica puede inducir la expresión de moléculas inmunorreguladoras: CTLA-4 (*cytotoxic T-lym-phocyte-associated protein 4*), FOXP3 (*forkhead box P3*) e IDO (*indoleamine 2,3-dioxygenase*).<sup>17</sup>

Las citocinas Th1 (IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$  e IL-2) están elevadas en pacientes con alopecia areata antes del tratamiento. Luego de la inmunoterapia tópica, disminuyen el IFN- $\gamma$ , la IL-12 y citocinas Th17; con incremento de IL-2, IL-4, IL-8, IL-10 y factor de necrosis tumoral (TNF)- $\alpha$  en suero y en biopsias de piel.<sup>7,18,19,20</sup>

Con la difenciprona se ha reportado incremento en la expresión de mRNA de IL-2, IL-8, IL-10, y TNF- $\alpha$ .<sup>21</sup> Gong y su grupo demostraron que los pacientes con elevación de la IL-12 antes del tratamiento tenían mejor respuesta a la difenciprona, mientras que los sujetos con incremento de citocinas Th2 podrían tener escasa respuesta.<sup>22</sup>

### Efectividad

Las tasas de respuesta clínica satisfactoria a la difenciprona pueden variar, según los distintos estudios, del 30 al 48%.<sup>10</sup> En un estudio de 48 pacientes con seguimiento a 30 meses, la tasa fue del 72.2% para el tratamiento de alopecia areata crónica y extensa.<sup>23</sup>

En 2017, Kassira y colaboradores publicaron una revisión de la bibliografía de tratamientos de la

alopecia total y la universal entre los años 2000 y 2016. Los autores encontraron 40 estudios, de los que 21 correspondían a ensayos clínicos y 19 a reportes de casos o estudios retrospectivos.<sup>24</sup> En la categoría de inmunoterapia tópica, identificaron siete estudios (cuatro retrospectivos y tres ensayos clínicos). Cinco estudiaron la eficacia de difenciprona, uno el uso de difenciprona con antralina, y uno la eficacia de dibutil éster del ácido escuárico.<sup>25-31</sup> Las tasas de éxito con la difenciprona varían del 22 al 79%. La media máxima de duración fue de 154 semanas. Ohlmeier y colaboradores, en un estudio retrospectivo de 42 pacientes con alopecia areata (28 con alopecia total o universal), observaron que el 72.7% de los individuos con alopecia total y 84.6% de los de alopecia universal obtuvieron más del 90% de recrecimiento de pelo terminal luego del tratamiento con difenciprona durante tres meses. El tiempo promedio del tratamiento hasta la respuesta clínica inicial fue de tres meses, con límites de 1 y 14 meses.<sup>26</sup>

Lee y su grupo llevaron a cabo una revisión sistemática y metanálisis para identificar el resultado clínico de la inmunoterapia tópica con difenciprona y dibutil éster del ácido escuárico en la alopecia areata. Los autores incluyeron 45 estudios y 2227 pacientes. La tasa de respuesta global de cualquier recrecimiento fue del 65.5% en los pacientes con alopecia areata (74.6% en el subgrupo de alopecia areata en parches y 54.5% en alopecia total-universal). La respuesta completa se observó en el 32.3% (24.9% en alopecia areata en parches y 32.3% en alopecia total-universal). Los factores asociados con peor pronóstico terapéutico fueron la extensión del 50% o mayor (odds ratio [OR], 3.05; IC95%: 2.26-4.12), antecedente de atopía (OR, 1.61; IC95%: 1.03-2.50), y la afectación ungual (OR, 2.06; IC95%: 1.26-3.36). Las tasas de recurrencia fueron del 38.3% en quienes recibieron terapia de mantenimiento y del 49% en los que no la recibieron.<sup>32</sup> La media de tasa de recrecimiento varía entre 24.9 y 74.6%, según el subtipo de la

enfermedad y la expectativa de recrecimiento. En los pacientes con alopecia areata en parches se observó cualquier recrecimiento en el 74.6%, recrecimiento menor en el 64.9%, recrecimiento mayor en el 56.1% y respuesta completa en el 42.6%. En los individuos con alopecia total-universal hubo cualquier recrecimiento en el 54.5%, recrecimiento menor en el 45%, recrecimiento mayor en el 28.7% y respuesta completa en el 24.9%.<sup>32</sup>

La efectividad del tratamiento con difenciprona se ha reportado del 6 al 77%. La mayor efectividad la informó Tosti, quien encontró que el 77% de los pacientes con alopecia areata moderada mostraron respuesta completa.<sup>33</sup>

El estudio retrospectivo más grande efectuado a la fecha se publicó en 2020; incluyó 757 pacientes con todos los tipos de alopecia areata. De ellos, el 60.1% mostró una respuesta global y el 16.3% obtuvo una respuesta satisfactoria, definida como un recrecimiento mayor del 75%. La alopecia areata en parches tiene 2.56 veces mayor respuesta satisfactoria al tratamiento, mientras que la alopecia universal tiene 2.6 veces menor respuesta en comparación con otros tipos de alopecia areata.<sup>34</sup>

Las tasas de respuesta satisfactoria a la difenciprona en alopecia areata en parches varía entre el 55.4 y el 63.4%.<sup>32,35</sup> Cuando se revisó la eficacia de la difenciprona en el subtipo alopecia total-universal, dos metanálisis reportaron respuestas distintas: Lee y su grupo registraron una respuesta satisfactoria de recrecimiento en el 28.3%,<sup>32</sup> mientras que Gupta y colaboradores evidenciaron respuesta en el 87.9%.<sup>35</sup>

La importancia de la terapia de mantenimiento con difenciprona no se ha comprendido completamente. Pocos estudios se han enfocado en estudiar las recurrencias al finalizar el tratamiento con difenciprona. En un estudio comparativo, los pacientes que recibieron mantenimiento

mostraron menores tasas de recaídas (24.4%) en comparación con los que no lo recibieron (68.2%).<sup>36</sup> Un estudio reportó un 63% de recaídas luego de seis meses sin tratamiento. Algunas de las variables asociadas con las recaídas fueron el sexo masculino, la mayor gravedad de la enfermedad y la afectación del pelo corporal.<sup>37</sup> En otro estudio se dio seguimiento durante 15 meses a 25 pacientes con respuesta completa y ninguno reportó recaídas después de suspender la difenciprona.<sup>38</sup>

La difenciprona puede administrarse en combinación con minoxidil o imiquimod, lo que incrementa las tasas de respuesta.<sup>7</sup> También se ha evaluado en combinación con antralina, con lo que se ha alcanzado una respuesta completa en el 72% de los pacientes, en comparación con la difenciprona en monoterapia (36.4%).<sup>39</sup> La evidencia es contradictoria debido a que en otros estudios la combinación difenciprona más antralina no fue superior a la difenciprona en monoterapia.<sup>40,41,42</sup>

### Efectos adversos

Comúnmente se manifiestan eritema, prurito, eccema, urticaria y linfadenopatías, que suelen ser transitorios y localizados. En menor medida pueden sobrevenir reacciones extensas con ampollas localizadas o generalizadas.<sup>7,10,24,25</sup>

Los pacientes con IgE alta pueden tener reacciones adversas graves a la difenciprona.

Los efectos adversos graves: angioedema, anafilaxia, lesiones tipo eritema multiforme, hipopigmentación y despigmentación, son sumamente infrecuentes.<sup>7,43</sup>

El fenómeno de Castling hace referencia a una reacción paradójica rara, en la que hay un recrincimiento del pelo en sitios distantes de la zona de aplicación de la inmunoterapia tópica, como

la piel cabelluda contralateral, la cara, las cejas, las pestañas, el vello axilar y púbico. Éste se manifiesta en el 1-2% de los pacientes y, si bien se desconoce su mecanismo fisiopatológico, se considera una prueba de que la aplicación localizada de difenciprona tópica ejerce un efecto sistémico.<sup>44</sup>

## DISCUSIÓN

### Puntos clave

Algunos autores consideran a la difenciprona el tratamiento mejor documentado de la alopecia areata extensa o resistente; sin embargo, no todos los pacientes alcanzan una buena respuesta y algunos tienen efectos adversos graves.<sup>7</sup>

La inmunoterapia tópica es uno de los tratamientos más administrados en pacientes con alopecia areata crónica y extensa.

En Latinoamérica, la difenciprona es recomendada por el Consenso de la Sociedad Brasileña de Dermatología para adultos o niños con alopecia areata localizada o extensa sin signos de actividad. En Colombia se ha indicado para el tratamiento de la alopecia areata resistente a otras terapias, ya sea en parches o en alopecia total o universal.

## CONCLUSIONES

Hace poco la FDA aprobó tratamientos innovadores y que prometen modificar la historia natural de la enfermedad, como los inhibidores de las Janus cinasa: ritlecitinib, baricitinib y deuruxolitinib.<sup>45,46</sup> No obstante, son tratamientos costosos y de difícil acceso en varios países de América Latina. La difenciprona continúa siendo una opción vigente y útil en pacientes seleccionados, procurando que su aplicación la ejerza un médico en un entorno controlado para prevenir la sensibilización masiva.

## REFERENCIAS

1. Echavarría C, Velásquez Lopera MM. Aspectos clínicos e inmunopatogénicos de la alopecia areata. *Rev Argent Dermatol* 2019; 100 (2).
2. Źeberkiewicz M, Rudnicka L, Malejczyk J. Immunology of alopecia areata. *Cent Eur J Immunol* 2020; 45 (3): 325-333. <https://doi.org/10.5114/ceji.2020.101264>
3. Song A, Lee SE, Kim JH. Immunopathology and Immunotherapy of Inflammatory Skin Diseases. *Immune Netw* 2022; 22 (1): e7. <https://doi.org/10.4110/in.2022.22.e7>
4. Kim BJ, Min SU, Park KY, et al. Combination therapy of cyclosporine and methylprednisolone on severe alopecia areata. *J Dermatolog Treat* 2008; 19 (4): 216-20. <https://doi.org/10.1080/09546630701846095>
5. Joly P. The use of methotrexate alone or in combination with low doses of oral corticosteroids in the treatment of alopecia totalis or universalis. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55 (4): 632-6. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2005.09.010>
6. Chartaux E, Joly P. Evaluation à long terme de l'efficacité du méthotrexate seul ou associé à de faibles doses de corticoïdes dans le traitement des pelades décalvantes totales [Long-term follow-up of the efficacy of methotrexate alone or in combination with low doses of oral corticosteroids in the treatment of alopecia areata totalis or universalis]. *Ann Dermatol Venereol* 2010; 137 (8-9): 507-13. French. <https://doi.org/10.1016/j.annder.2010.06.031>
7. Mahasaksiri T, Kositkuljorn C, Anuntrangsee T, Suchonwanit P. Application of topical immunotherapy in the treatment of alopecia areata: A review and update. *Drug Des Devel Ther* 2021; 15: 1285-1298. <https://doi.org/10.2147/DDT.S297858>
8. Wilkerson MG, Henkin J, Wilkin JK. Diphenylcyclopropene: Examination for potential contaminants, mechanisms of sensitization, and photochemical stability. *J Am Acad Dermatol* 1984; 11 (5): 802-7.
9. Happel R, Hausen BM, Wiesner-Menzel L. Diphenycprone in the treatment of alopecia areata. *Acta Derm Venereol* 1983; 63 (1): 49-52.
10. Ramos PM, Anzai A, Duque-Estrada B, et al. Consensus on the treatment of alopecia areata - Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol* 2020; 95 (Suppl 1): 39-52. <https://doi.org/10.1016/j.abd.2020.05.006>
11. Souza BCE, Ribeiro CP, Swiczar BCC, Pires MC. Diphenycprone as a therapeutic alternative to exuberant periungual warts. *An Bras Dermatol* 2018; 93 (2): 305-307. <https://doi.org/10.1590/abrd1806-4841.20187200>
12. Damian DL, Saw RP, Thompson JF. Topical immunotherapy with diphenycprone for in transit and cutaneously metastatic melanoma. *J Surg Oncol* 2014; 109 (4): 308-13. <https://doi.org/10.1002/jso.23506>
13. Yeung C, Petrella TM, Wright FC, et al. Topical immunotherapy with diphenycprone (DPCP) for in-transit and unresectable cutaneous melanoma lesions: an inaugural Canadian series. *Expert Rev Clin Immunol* 2017; 13 (4): 383-388. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2017.1286984>
14. Zoller M, Freyschmidt-Paul P, Vitacolonna M, et al. Chronic delayed-type hypersensitivity reaction as a means to treat alopecia areata. *Clin Exp Immunol* 2004; 135 (3): 398-408. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2003.02380.x49>
15. Herbst V, Zoller M, Kissling S, et al. Diphenylcyclopropene treatment of alopecia areata induces apoptosis of perifollicular lymphocytes. *Eur J Dermatol* 2006; 16 (5): 537-542.
16. Kuwano Y, Fujimoto M, Watanabe R, et al. Serum chemokine profiles in patients with alopecia areata. *Br J Dermatol* 2007; 157 (3): 466-473. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.07943.x>
17. Gulati N, Suarez-Farinés M, Fuentes-Duculan J, et al. Molecular characterization of human skin response to diphenycprone at peak and resolution phases: therapeutic insights. *J Invest Dermatol* 2014; 134 (10): 2531-2540. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.196>
18. Zoller M, McElwee KJ, Vitacolonna M, Hoffmann R. The progressive state, in contrast to the stable or regressive state of alopecia areata, is reflected in peripheral blood mononuclear cells. *Exp Dermatol* 2004; 13 (7): 435-444. <https://doi.org/10.1111/j.0906-6705.2004.00179.x53>
19. Manimaran RP, Ramassamy S, Rajappa M, Chandrashekhar L. Therapeutic outcome of diphenycprone and its correlation with serum cytokine profile in alopecia areata. *J Dermatolog Treat* 2020; 1-5. <https://doi.org/10.1080/09546634.2020.175288754>
20. Konig A, Happel R, Hoffmann R. IFN-gamma-induced HLA-DR but not ICAM-1 expression on cultured dermal papilla cells is downregulated by TNF-alpha. *Arch Dermatol Res* 1997; 289 (8): 466-470. <https://doi.org/10.1007/s00403005022255>
21. Hoffmann R, Wenzel E, Huth A, et al. Cytokine mRNA levels in Alopecia areata before and after treatment with the contact allergen diphenylcyclopropene. *J Invest Dermatol* 1994; 103 (4): 530-533. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12395722>
22. Gong Y, Zhao Y, Zhang X, et al. Serum level of IL-4 predicts response to topical immunotherapy with diphenylcyclopropene in alopecia areata. *Exp Dermatol* 2020; 29 (3): 231-238. <https://doi.org/10.1111/exd.13758>
23. Gordon PM, Aldridge RD, McVittie E, Hunter JA. Topical diphenycprone for alopecia areata: evaluation of 48 cases after 30 months' follow-up. *Br J Dermatol* 1996; 134 (5): 869-71.
24. Kassira S, Korta DZ, Chapman LW, Dann F. Review of treatment for alopecia totalis and alopecia universalis. *Int J Dermatol* 2017; 56 (8): 801-810. <https://doi.org/10.1111/ijd.13612>
25. Durdu M, Ozcan D, Baba M, et al. Efficacy and safety of diphenylcyclopropene alone or in combination with anthralin in the treatment of chronic extensive alopecia areata: a retrospective case series. *J Am Acad Dermatol* 2015; 72: 640-650. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.01.008>

26. Ohlmeier MC, Traupe H, Luger TA, et al. Topical immunotherapy with diphenylcyclopropenone of patients with alopecia areata – a large retrospective study on 142 patients with a self-controlled design. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 503-507. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2011.04114.x>
27. Sotiriadis D, Patsatsi A, Lazaridou E, et al. Topical immunotherapy with diphenylcyclopropenone in the treatment of chronic extensive alopecia areata. *Clin Exp Dermatol* 2007; 32: 48-51. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2006.02256.x>
28. Aghaei S. Topical immunotherapy of severe alopecia areata with diphenylcyclopropenone (DPCP): experience in an Iranian population. *BMC Dermatol* 2005; 5: 6. <https://doi.org/10.1186/1471-5945-5-6>
29. Dall'oglio F, Nasca MR, Musumeci ML, et al. Topical immunomodulator therapy with squaric acid dibutylester (SADBE) is effective treatment for severe alopecia areata (AA): results of an open-label, paired-comparison, clinical trial. *J Dermatolog Treat* 2005; 16: 10-14. <https://doi.org/10.1080/0954663041002360>
30. Luk NM, Chiu LS, Lee KC, et al. Efficacy and safety of diphenylcyclopropenone among Chinese patients with steroid resistant and extensive alopecia areata. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27: e400-e405. <https://doi.org/10.1111/jdv.12009>
31. Chiang KS, Mesinkovska NA, Piliang MP, et al. Clinical efficacy of diphenylcyclopropenone in alopecia areata: retrospective data analysis of 50 patients. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2015; 17: 50-55. <https://doi.org/10.1038/jidsymp.2015.28>
32. Lee S, Kim BJ, Lee YB, Lee WS. Hair regrowth outcomes of contact immunotherapy for patients with alopecia areata: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2018; 154 (10): 1145-1151. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2018.2312>
33. Tosti A, Caponieri GM, Primativo R, et al. Squaric acid dibutyl ester and diphenycprone in the therapy of alopecia areata. *G Ital Dermatol Venereol* 1985; 120 (5): 371-373.
34. Nasimi M, Abedini R, Ghandi N, et al. Topical immunotherapy with diphenylcyclopropenone in patients with alopecia areata: a large retrospective study of 757 patients. *Dermatol Ther* 2020; 33 (6): e13808. <https://doi.org/10.1111/dth.13808>
35. Gupta AK, Carviel JL, Foley KA, et al. Monotherapy for alopecia areata: a systematic review and network meta-analysis. *Skin Appendage Disord* 2019; 5 (6): 331-337. <https://doi.org/10.1159/000501940>
36. Choe SJ, Lee S, Lee H, et al. Efficacy of topical diphenylcyclopropenone maintenance treatment for patients with alopecia areata: a retrospective study. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78 (1): 205-207 e201. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.07.028>
37. HullSM, Cunliffe WJ. Post-therapy relapse rate in alopecia areata after successful treatment with diphenycprone. *J Dermatolog Treat* 1989; 1 (2): 71-74.
38. van der Steen PH, Boezeman JB, Happel R. Topical immunotherapy for alopecia areata: re-evaluation of 139 cases after an additional follow-up period of 19 months. *Dermatology* 1992; 184 (3): 198-201. <https://doi.org/10.1159/000247540>
39. Durdu M, Ozcan D, Baba M, Seckin D. Efficacy and safety of diphenylcyclopropenone alone or in combination with anthralin in the treatment of chronic extensive alopecia areata: a retrospective case series. *J Am Acad Dermatol* 2015; 72 (4): 640-650. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.01.008>
40. Ibrahim SA, Esawy AM, Abdelshafy AS. Treatment of chronic extensive alopecia areata by diphenylcyclopropenone alone versus in combination with anthralin. *Dermatol Ther* 2019; 32 (5): e13010. <https://doi.org/10.1111/dth.13010>
41. Kagami S, Kishi Y, Hino H. Topical immunotherapy in combination with anthralin in the treatment of refractory alopecia areata. *J Cosmet Dermatol* 2020; 19 (9): 2411-2414. <https://doi.org/10.1111/jocd.13588>
42. Nasimi M, Ghandi N, Abedini R, et al. Efficacy and safety of anthralin in combination with diphenylcyclopropenone in the treatment of alopecia areata: a retrospective case series. *Arch Dermatol Res* 2019; 311 (8): 607-613. <https://doi.org/10.1007/s00403-019-01940-x>
43. Tiwary AK, Mishra DK, Chaudhary SS. Comparative study of efficacy and safety of topical squaric acid dibutylester and diphenylcyclopropenone for the treatment of alopecia areata. *N Am J Med Sci* 2016; 8 (6): 237-42. <https://doi.org/10.4103/1947-2714.185029>
44. Madke B, Doshi B, Pande S, Khopkar U. Phenomena in dermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2011; 77: 264-275. <https://doi.org/10.4103/0378-6323.79695>
45. Xu K, He G, Deng Z, et al. Use of Janus kinase inhibitors in patients aged ≤18 years with alopecia areata: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2025 <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2025.05.1396>
46. Gupta AK, Bamimore MA, Mirmirani P, et al. The relative efficacy and safety of monotherapies for alopecia areata: A network meta-analysis study. *J Cosmet Dermatol* 2025; 24 (4): e70185. <https://doi.org/10.1111/jocd.70185>

**EVALUACIÓN**

1. Respecto de la alopecia areata, es verdadero:
  - a) produce una pérdida cicatricial del pelo
  - b) es una enfermedad inflamatoria crónica autoinmunitaria
  - c) entre los principales mecanismos fisiopatológicos están los mediados por eosinófilos
2. La difenciprona:
  - a) es mutagénica, tóxica y teratogénica
  - b) tiene absorción sistémica
  - c) no hay reportes de efectos adversos a largo plazo
3. Es un beneficio de la difenciprona:
  - a) permite tratar múltiples lesiones
  - b) no es útil en casos resistentes a otros tratamientos
  - c) es de alto costo y de difícil aplicación
4. Otras indicaciones de la difenciprona incluyen, excepto:
  - a) verrugas virales
  - b) metástasis de melanoma y cáncer de piel no melanoma
  - c) alopecia androgenética
5. El esquema de titulación de la difenciprona incluye la siguiente fase:
  - a) fase I: sensibilización
  - b) fase II: titulación
  - c) fase III: remisión
6. Es un mecanismo de acción de la difenciprona, excepto:
  - a) competencia antigénica
  - b) reacción de hipersensibilidad inmediata
  - c) inducción de mecanismos inmunorreguladores
7. Es un factor relacionado con peor pronóstico:
  - a) extensión mayor o igual al 50%
  - b) afectación de las mucosas
  - c) comorbilidades autoinmunitaria
8. Se ha observado mayor respuesta en alopecia areata:
  - a) ofiasis
  - b) universal-total
  - c) en parches
9. En relación con los efectos adversos de la difenciprona:
  - a) la anafilaxia es frecuente.
  - b) las reacciones más frecuentes son las extensas con ampollas localizadas o generalizadas.
  - c) las reacciones más frecuentes son localizadas y transitorias e incluyen: ecema, prurito, eritema y linfadenopatías
10. La difenciprona es recomendada en el Consenso de la Sociedad Brasileña de Dermatología para:
  - a) el tratamiento de alopecia areata extensa sin signos de actividad
  - b) el tratamiento de alopecia areata en parches con signos de actividad en niños y adultos
  - c) como terapia de primera línea en todos los casos de alopecia areata