

Reportes de efectividad y seguridad del uso de difenciprona en una cohorte de pacientes con alopecia areata o verrugas virales, de un centro especializado en Dermatología - Medellín, Colombia

Laura Trujillo Gaviria ¹, Juan José Gaviria Jiménez ², Víctor Muñoz Marín ³

1. Médico Residente de Dermatología. Universidad de Antioquia.
2. Médico Epidemiólogo Clínico. Magíster en Telesalud. Profesor Universidad de Antioquia. Grupo INFORMED.
3. Dermatólogo. Profesor Sección de Dermatología Universidad de Antioquia.

Palabras clave: Difenciprona, verrugas virales, alopecia areata, efectividad, seguridad

Autor de correspondencia:

Laura Trujillo Gaviria

E-mail: laura.trujillo@udea.edu.co

Afiliación: Sección de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

Dirección: Calle 81 N. 72 C 196, Medellín, Antioquia

RESUMEN ESTRUCTURADO

Introducción: La difenciprona (DFC) es un alérgeno sintético usado para el tratamiento de formas severas de alopecia areata (AA) y verrugas virales (VV) recalcitrantes. Los porcentajes de respuesta clínica y presentación de efectos adversos a la terapia varían en los diferentes estudios. No existe información clara sobre los factores que influyen en estas variables. Esta investigación tiene como objetivo evaluar la efectividad y la seguridad de la difenciprona en pacientes con diagnóstico de alopecia areata y verrugas virales, y explorar las posibles variables o factores asociados.

Métodos: Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo de pacientes con diagnóstico de alopecia areata y verrugas virales tratados con inmunoterapia con DFC. Se describieron las características demográficas y clínicas con medidas de tendencia central y análisis de frecuencias. Se analizaron 2 desenlaces principales: la respuesta al tratamiento y la aparición de efectos adversos asociados a la terapia. De forma exploratoria se evaluó el nivel de asociación de variables usando modelos de regresión logística.

Resultados: Se incluyeron 409 pacientes, 150 con alopecia areata y 259 con verrugas virales. De los pacientes con VV el 68.8% tuvieron mejoría parcial o completa, mientras que en el caso de en AA fue de 56,7%. El 46,0% de los pacientes presentaron algún efecto adverso; siendo más frecuente su presentación en los pacientes con AA (67.3%) vs los pacientes con VV (33,8%).

En el grupo de VV, la concentración de difenciprona mayor de 0.025% se asoció con mayor porcentaje de respuesta completa, adicionalmente estos niveles de concentración y tener una edad de más de 20 años se asoció con mayor frecuencia de efectos adversos.

En el grupo de AA, los pacientes con menor extensión de la enfermedad y mayor duración del tratamiento tuvieron mejor respuesta clínica. Los efectos adversos se evidenciaron en los pacientes que permanecieron más tiempo en el tratamiento y cuando tuvieron concentraciones de DFC mayores de 0.025%.

Conclusiones: La difenciprona es un tratamiento seguro y eficaz en pacientes con verrugas virales y alopecia areata. Varios factores influyen en la mejoría clínica o presentación de efectos adversos. Se requieren estudios prospectivos que puedan evaluar de forma más rigurosa los factores pronósticos asociados a la mejoría clínica y la presentación de efectos adversos en pacientes con AA y VV.

INTRODUCCIÓN

Las verrugas virales (VV) son tumores benignos causados por la infección por el virus del papiloma humano (VPH). Su prevalencia varía entre 0.84% y 12.9% según algunos estudios (1)(2). Pueden presentarse a cualquier edad y persistir por años o resolverse espontáneamente. Existen múltiples tratamientos para el manejo de las verrugas, sin embargo, hay algunos casos refractarios que obligan al uso de terapias no convencionales como la inmunoterapia(3)(4). De forma similar, la alopecia areata (AA) es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por la caída del cabello debido a una respuesta inflamatoria dirigida contra los folículos pilosos(5). Afecta al 2 a 3% de la población a lo largo de la vida (6). A pesar de que en muchos pacientes puede haber resolución espontánea, la enfermedad tiende a presentar un comportamiento crónico con periodos alternantes de exacerbación y remisión(5). En nuestro medio, ambas entidades (VV y AA) representan una importante causa de consulta al dermatólogo, y tienen un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes.

La difenciprona es considerado un potente alérgeno sintético utilizado desde el año 1983, cuando Happle et al. publicaron por primera vez su uso en un grupo de pacientes con AA (7)(8). Actualmente es utilizado en el tratamiento de diferentes enfermedades dermatológicas como VV, AA y recientemente en el tratamiento de metástasis cutáneas de melanoma y cáncer de piel no melanoma(9)(10). Algunos beneficios que se han atribuido al tratamiento con Difenciprona son: la posibilidad de tratar múltiples lesiones simultáneamente, la seguridad y facilidad en la aplicación, la mejoría clínica en casos refractarios a otras terapias y su bajo costo.

En nuestro medio hay muy pocos lugares con disponibilidad para la aplicación de difenciprona, lo cual la hace una terapia inusual y poco estudiada. El servicio de dermatología de la Universidad de Antioquia cuenta con el único programa de inmunoterapia tópica con DFC en la ciudad. En el 2016 se realizó un estudio descriptivo del programa, en el cual se analizaron los principales eventos adversos asociados a la terapia, y se encontró que es un tratamiento seguro, que no pone en peligro la vida de los pacientes (11). Sin embargo, hay aspectos que no fueron evaluados en este estudio y pueden ser significativos en relación con los factores determinantes de respuesta clínica o de presentación de efectos adversos. Es por eso que este estudio tiene como objetivo describir las características clínicas y demográficas de los pacientes del programa, determinar la seguridad y efectividad de la terapia y explorar las posibles variables asociadas a cada uno de los desenlaces (mejoría clínica y presentación de eventos adversos).

MÉTODOS

Diseño del estudio y participantes

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo de pacientes con diagnóstico de alopecia areata o verrugas virales que ingresaron al programa de inmunoterapia con Difenciprona (DFC) de la Sección de Dermatología de la Universidad de Antioquia entre junio de 2011 y enero de 2020.

Se incluyeron 409 pacientes de todas las edades que tuvieran diagnóstico de Alopecia areata o verrugas virales, realizado por un dermatólogo. Se excluyeron los pacientes que no tenían una historia clínica disponible y completa, y los pacientes que no fueron admitidos para el ingreso al programa (por dificultades con el desplazamiento semanal al centro asistencial, antecedente de vitíligo, embarazo, trastornos psiquiátricos o de la conducta o no aceptación por el paciente de los riesgos de la terapia). En este programa usualmente se reciben pacientes remitidos por especialistas en dermatología ante la severidad del cuadro clínico que impide el uso otras terapias convencionales o por la no respuesta clínica a otros tratamientos.

Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado para recibir la terapia y participar en el estudio, el cual tuvo aprobación por el Comité de Bioética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia, el Comité de Ética Médica del Hospital San Vicente Fundación y, además, por la Dirección de Investigación del hospital San Vicente Fundación y de la IPS universitaria.

Protocolo de aplicación de Difenciprona

Este protocolo tiene una primera fase de evaluación clínica por parte de un dermatólogo para determinar si el paciente cumple con los criterios de ingreso, se elabora una historia clínica completa y se explica el procedimiento y los efectos adversos que pueden presentarse. Después del ingreso, se procede de acuerdo al protocolo, con una fase de sensibilización con topicación de difenciprona al 2% en un área de 2.5 cm de diámetro en la cara interna del brazo no dominante, la cual se cubre con un apósito y se indica el lavado de la zona a las 72 horas. A las 2 semanas siguientes se revisa el paciente en busca de eccema local en el área de sensibilización, y en caso de estar presente, se inicia un esquema semanal de topicaciones con un aplicador o una mota de algodón directamente sobre las zonas alopécicas o sobre las verrugas (Ver anexo 1).

En cada cita se revisa la evolución de las lesiones y la presencia de efectos adversos asociados a la terapia. El objetivo es mantener un eritema y prurito clínicamente perceptibles por el paciente y el evaluador, los cuales son indicadores de actividad del sistema inmune sensibilizado por la DFC. Cuando la irritación inducida es mínima o nula, y las lesiones persisten, la concentración de DFC se aumenta de forma escalonada haciendo

incrementos así: 0,001%, 0,0025%, 0,005%, 0,01%, 0,025%, 0,05%, 0,1%, 0,25%, 0,5%, 1,0% y 2,0%.

Las topificaciones semanales son realizadas por médicos residentes de dermatología de la Universidad de Antioquia bajo supervisión del médico dermatólogo del servicio. Cada semana se evalúa y se registra en los formatos la tolerancia al tratamiento, la respuesta clínica del paciente y la presencia de efectos adversos. Los pacientes de alopecia areata que alcanzan un repoblamiento completo continúan en un protocolo de mantenimiento, en el que se aplica la DFC, una vez al mes. Todos los datos son registrados en la historia clínica y se realiza seguimiento fotográfico al ingreso, cada 10 sesiones de tratamiento y al alta del paciente.

Variables y desenlaces evaluados

Se analizaron 2 desenlaces principales: la respuesta al tratamiento, categorizada como mejoría completa, mejoría parcial y no mejoría; y la presentación de eventos adversos, entre los cuales se encontraron los siguientes: eccema, ampollas, reacción liquenoide, hiperpigmentación, vitiligo, adenopatías, fiebre, infección de lesiones cutáneas, urticaria, angioedema y anafilaxia. La mejoría clínica se definió como ausencia de verrugas o repoblamiento total de las zonas alopécicas.

Para el análisis se tuvieron en cuenta variables demográficas, clínicas y factores asociados a la terapia con DFC como: edad, sexo, evolución de la enfermedad en años, duración del tratamiento en semanas, antecedente de atopía, presencia de lesiones perigungueales o subungueales, número de verrugas, extensión de la alopecia, concentración máxima aplicada de DFC al momento de presentar el desenlace mejoría y adherencia al tratamiento. La adherencia al programa se categorizó como: buena adherencia cuando se cumplió con más del 80% de las citas semanales asignadas, regular entre el 40 y el 80% y mala cuando asistió a menos del 40% de éstas. El período usado para la evaluación de la adherencia fue los últimos 3 meses de la terapia. Las variables fueron escogidas por los autores según la información obtenida de las historias clínicas y de acuerdo a las variables evaluadas en otros estudios de la literatura.

En la exploración de cada una de las variables, se llevaron como posibles candidatas a los modelos de regresión logística aquellas que presentaron un valor p de 0.15 o menos en las pruebas de asociación bivariado con las respectivas variables de desenlace (mejoría y presencia de al menos un efecto adverso).

Recolección de la información y análisis de los datos

La recolección de la información se realizó entre septiembre de 2020 y febrero de 2021 a través de la revisión de las historias clínicas del programa, las cuales se encuentran de forma manual desde el año 2011 hasta el 2016 y en formato electrónico en la plataforma de NetMedik desde el año 2016 hasta la fecha. Se utilizó un formulario electrónico de

recolección a través de la plataforma REDCap (Research Electronic Data Capture) alojada en la IPS Universitaria de la Universidad de Antioquia. REDCap es una plataforma de software segura, basada en la web y diseñada para respaldar la captura de datos para estudios de investigación (12)(13).

La información demográfica y clínica de los pacientes se analizó con medidas de tendencia central y análisis de frecuencias, utilizando el programa R Studio (versión 1.4.1106). Se realizaron análisis por subgrupos y comparaciones de diferencias de medianas para las variables continuas; para las variables categóricas se realizaron pruebas de asociación para cada uno de los dos desenlaces posibles (mejoría total vs mejoría parcial o no mejoría y haber presentado al menos un efecto adverso durante el tiempo de permanencia en el programa). De forma exploratoria se evaluó el nivel de asociación de las variables con los respectivos desenlaces para cada una de las patologías, por medio de análisis bivariados. Se evaluó mediante un modelo de regresión logística los respectivos modelos multivariados para cada una de las patologías y sus respectivos desenlaces (mejoría y presencia de efectos adversos).

RESULTADOS

Durante el periodo de observación ingresaron al programa de DFC 490 personas, de las cuales fueron incluidas 409 (83.5%) en el estudio y se descartaron 80 (16.5%) que no cumplieron con los criterios de inclusión. La distribución de pacientes fue de 150 para alopecia areata y 259 para verrugas virales. Las principales variables demográficas, antecedentes previos y tiempos de evolución de la enfermedad (diferencia en años entre el tiempo desde el diagnóstico hasta el momento de ingreso al programa) para cada una de las patologías evaluadas se presentan en la tabla 1.

En el grupo de pacientes con diagnóstico de VV, la principal localización de las verrugas fue periungueal o subungueal en el 88.5% de los pacientes. El 57.8% de los pacientes tenían menos de 10 lesiones en total y la mayoría habían recibido tratamiento previo con crioterapia (78.9%) o queratolíticos (62.4%). De los pacientes con diagnóstico de AA, el 65.1% presentaban formas de alopecia menos severas, como alopecia en placas múltiples y en patrónofiáceo, y sólo el 16% de los pacientes tenían alopecia total y 18.7% alopecia universal. Los tratamientos previos más utilizados fueron las infiltraciones con esteroides (71.3%) y los esteroides tópicos (70%), como se puede observar en las tablas 2 y 3.

En la evaluación del desenlace mejoría, se encontró que de los pacientes con VV el 68.8% tuvieron mejoría parcial o completa, mientras que en el caso de en AA fue de 56.7%. Con respecto al desenlace de efectos adversos, 189 (46,0%) presentaron algún efecto adverso asociado a la terapia; siendo más frecuente su presentación en los pacientes con AA 101 (67.3%) vs los pacientes con VV 88 (33,8%). Los principales efectos adversos encontrados

en ambos grupos fueron eccema moderado y ampollas. Ningún paciente presentó anafilaxia u otro evento adverso grave que hubiera puesto en riesgo su vida (Tabla 4).

En el grupo de VV, de las variables evaluadas en la correlación de desenlace mejoría, la concentración de DFC presentó significancia estadística (valor p 0.021). En cuanto a la correlación de desenlace de efectos adversos, las variables con relevancia estadística fueron la concentración de DFC, la edad y la duración del tratamiento, el resto de las variables no mostraron asociación. Los pacientes que fueron tratados con una concentración de DFC mayor a 0.025% presentaron un mayor porcentaje de mejoría total y de efectos adversos; así mismo, los pacientes mayores de 20 años y los que permanecieron más tiempo en el programa presentaron efectos adversos con más frecuencia. (Tabla 5).

En el desenlace mejoría del grupo de AA, la extensión de la alopecia y la duración del tratamiento presentaron significancia estadística. Por su lado, la concentración de DFC y la duración del tratamiento fueron las variables significativas para el desenlace de efectos adversos. Los pacientes con menor extensión de la enfermedad (alopecia en placas o con patrón ofiáceo) y mayor duración del tratamiento (mediana de 40 semanas) tuvieron mejor respuesta. Los efectos adversos se evidenciaron en los pacientes que permanecieron más tiempo en el tratamiento y cuando tuvieron concentraciones de DFC mayores de 0.025% (Tabla 6).

De manera exploratoria se avanzó en posibles modelos de regresión logística (tabla 7) que asociaran o ayudaran a explicar los posibles desenlaces al incluir las variables de análisis. De las variables significativas analizadas, se encuentra que para el grupo de VV, los pacientes tratados con concentración de DFC menor de 0.025% tienen menor probabilidad de mejoría (OR 0.48, IC 95% -0.28-0.84). En el caso de AA, el modelo estadístico solamente mostró significancia en la variable extensión de la alopecia, indicando que en caso de alopecia en placas hay mayor probabilidad de mejoría (OR 5.29 IC95% 1,47 28,6). Por otra parte, como se venía concluyendo en el análisis descriptivo una mayor duración del tratamiento presenta una mayor asociación o probabilidad de tener efectos adversos tanto para VV (OR 1.07, IC 95% 1.05-1.10) como de AA (OR 1.04, IC 95% 1.03-1.06). De igual manera, en el grupo de verrugas se encontró que tener una edad menor de 20 años se asocia con menor riesgo de presentar efectos adversos. (OR 0.41, IC95% 0.22-0.75)

Tabla 1. Variables demográficas para Verrugas virales y Alopecia areata

	Verrugas virales (N=259)	Alopecia areata (N=150)
Edad (Años)		
Median [Min, Max]	19.0 [3.0, 74.0]	26.0 [3.0, 84.0]
Sexo		
Hombre	112 (43.2%)	46 (30.7%)
Mujer	147 (56.8%)	104 (69.3%)
Tiempo evolución enfermedad al ingresar al programa (Años)		
Median [Min, Max]	2.35 [0, 30.3]	3.0 [0, 49.1]
Tiempo permanencia en el programa (Semanas)		
Median [Min, Max]	17.0 [1.0, 152]	31.0 [3.0, 216]
Antecedentes		
Atopia	59 (22.7%)	29 (19.3%)
Autoinmunidad	6 (2.3%)	3 (2.0%)
Enfermedad tiroidea	18 (6.9%)	21 (14.0%)
Inmunosupresión	7 (2.7%)	2 (1.3%)
Infecciones recurrentes	1 (0.4%)	0 (0%)
Otros antecedentes	28 (10.8%)	28 (18.7%)

Tabla 2. Características clínicas para verrugas virales

Verrugas virales (N=259)			
Localización de las verrugas*		Número de verrugas	
Cara	47 (18.1%)	Menos de 10 lesiones	149 (57.5%)
Tronco	5 (1.9%)	Entre 10 y 50 lesiones	100 (38.6%)
Miembro superior	117 (45.0%)	Más de 50 lesiones	8 (3.0%)
Miembro inferior	60 (23.1%)	Perdidos	2 (0.8%)
Palmas	64 (24.7%)	Tratamientos previos*	
Subungueal	58 (22.3%)	Crioterapia	186 (78.9%)
Periungueal	172 (66.2%)	Electrofulguración	55 (23.2%)
Genital	5 (1.9%)	Queratolíticos	148 (62.4%)
		Bleomicina	13 (5.5%)
		Imiquimod	25 (10.5%)
		Otros	29 (12.2%)

*Algunos pacientes tenían lesiones en más de un sitio y habían recibido más de un tratamiento previo.

Tabla 3. Características clínicas para alopecia areata

Alopecia areata (N=150)			
Tipo de Alopecia*		Tratamientos previos	
Alopecia total	24 (16.0%)	Tópicos	105 (70.0%)
Alopecia universal	28 (18.7%)	Infiltraciones	107 (71.3%)
Placa única	4 (2.7%)	Esteroides sistémicos	64 (42.7%)
Placas múltiples	74 (49.3%)	Otros tratamientos	46 (30.7%)
Patrón ofiáceo	33 (22.0%)		

*Algunos pacientes presentaron más de 1 tipo de alopecia

Tabla 4. Desenlaces de mejoría clínica y efectos adversos para alopecia areata y verrugas virales

	Verrugas virales (N=259)	Alopecia areata (N=150)	Total (N=409)
Desenlace mejoría			
Mejoría completa	101 (39.0%)	27 (18.0%)	128 (31.3%)
Mejoría parcial	78 (30.1%)	58 (38.7%)	136 (33.3%)
No mejoría	80 (30.9%)	65 (43.3%)	145 (35.5%)
Desenlace efectos adversos (46% del total de pacientes)			
Eccema	50 (19.3%)	78 (52.0%)	128 (31.3%)
Ampollas	57 (22.0%)	60 (40.0%)	117 (28.6%)
Reacción liquenoide	0 (0%)	2 (1.3%)	2 (0.5%)
Vitiligo	1 (0.4%)	1 (0.7%)	2 (0.5%)
Hiperpigmentación	2 (0.8%)	6 (4.0%)	8 (2.0%)
Angioedema	1 (0.4%)	2 (1.3%)	3 (0.7%)
Urticaria	7 (2.7%)	9 (6.0%)	16 (3.9%)
Anafilaxia	0 (0%)	0 (0%)	0 (0.0%)
Adenopatías	0 (0%)	9 (6.0%)	9 (2.2%)
Fiebre	0 (0%)	2 (1.3%)	2 (0.5%)
Sobreinfección	2 (0.8%)	3 (2.0%)	5 (1.2%)

Tabla 5. Análisis bivariante para desenlace mejoría y efectos adversos en pacientes con verrugas virales

	Desenlace: Mejoría			Desenlace: Efectos adversos*		
	Mejoría completa n:101	No mejoría o mejoría parcial n:158	Valor de p	No efectos adversos n:171	Presencia de al menos un efecto adverso n:88	Valor de p
Edad (años)			0,2546			0,0008416
- Menor de 20 años	58 (22,3)	78 (30,1)		103 (39,7)	33 (12,7)	
- Mayor de 20 años	43 (16,6)	80 (30,8)		68 (26,2)	55 (21,2)	
Sexo Femenino (%)	56 (21,6%)	91 (35,1%)	0,8321	97 (37,4)	50 (19,3)	1,0
Sexo Masculino (%)	45 (17,3%)	67 (25,8%)		74 (28,5)	38 (14,6)	
Tiempo de evolución de la enfermedad (años) Mediana (Q1-Q3)	2.25 [0, 10.7]	2.40 [0, 30.3]	0,5031	2.25 [0, 30.3]	2.40 [0.600, 10.7]	0.1828
Duración del tratamiento (semanas) Mediana [Min, Max]	17.0 [1.00, 152]	16.0 [2.00, 98.0]	0,1183	13.0 [1.00, 75.0]	26.0 [3.00, 152]	1.488e-15
Antecedente de atopía (Si)	26(10,0)	33(12,7)	0,449	43 (16,6)	16 (6,1)	0.2673
- No antecedente de atopía	75(28,9)	125(48,2)		128 (49,4)	72 (27,7)	
Lesiones periungueales o subungueales	69 (26,6)	117 (45,1)	0.3905	123 (47,4)	63 (24,3)	1,0
- Otras localizaciones	32 (12,3)	41 (15,8)		48 (18,5)	25 (9,6)	
Número de verrugas (%)			0.8621			0.3413
- Menos de 10 lesiones	57 (22,1)	92 (35,7)		93 (36,1)	56(21,7)	
- Entre 10 y 50 lesiones	39 (15,1)	61 (23,7)		71 (27,6)	3 (1,19)	
- Más de 50 lesiones	4 (1,5)	4 (1,5)		5 (1,9)	29(11,2)	
Concentración máxima aplicada de difenciprona			0.02145			0.00227

≤ 0,025	26 (10,0)	64 (24,7)		71 (27,4)	19 (7,3)	
> 0.025	75 (28.9)	94 (36,2)		100 (38,6)	69(26,6)	
Nivel de adherencia semanal al programa (Buena: >80% de asistencia a las sesiones; Regular 40-80%; Mala<40%)			0.7585			0.1761
Buena	42 (17,0)	65 (26,4)		76 (30,8)	31 (12,6)	
Regular	46 (18,6)	76 (30,8)		73 (29,6)	49 (19,9)	
Mala	8 (3,2)	9 (3,6)		10 (4,0)	7 (2,8)	

* Presencia de al menos un efecto adverso durante el tratamiento

Tabla 6. Análisis bivariante para desenlace mejoría y efectos adversos en pacientes con alopecia areata

	Desenlace: Mejoría			Desenlace: Efectos adversos *		
	Mejoría completa n:27	No mejoría o mejoría parcial n:123	Valor de p	No efectos adversos n: 49	Presencia de al menos un efecto adverso n: 101	Valor de p
Edad (Años)			1,0			0.5274
- Menor de 20 años	11 (7,3)	48 (32,0)		17 (11,3)	42 (28,0)	
- Mayor de 20 años	16 (10,6)	75 (50,0)		32 (21,3)	59 (39,3)	
Sexo Femenino (%)	20 (13,3)	84 (56,0)	0,6491	35 (23,3)	69 (46,0)	0.8424
Sexo Masculino (%)	7 (4,6)	39 (26,0)		14 (9,3)	32 (21,3)	
Tiempo de evolución de la enfermedad (años) Mediana [Min, Max]	2.00 [0.4, 49.1]	3.30 [0, 46.4]	0,1155	2.85 [0.100, 49.1]	3.00 [0, 46.4]	0.5492
Duración del tratamiento (semanas) Mediana [Min, Max]	40.0 [6.00, 128]	28.0 [3.00, 216]	0.01884	19.0 [4.00, 119]	35.0 [3.00, 216]	0.001734
Antecedente de atopía (Si)	4(2,6)	25(16,6)	0,6012	9 (6,0)	20 (13,3)	1,0
No antecedente de atopía	23(15,3)	98(65,3)		40 (26,6)	81(54,0)	
Extensión de la alopecia			0,0037			0.851
- Alopecia Total o universal	3 (2,0)	49 (32,6)		18 (12,0)	34 (22,6)	
- Placa única, múltiple o patrón ofiáceo	24 (16,0)	74 (49,3)		31 (20,6)	67 (44,6)	
Concentración máxima aplicada de difenciprona			0.3449			0.01132
≤ 0,025	5 (3,3)	88 (58,6)		20 (13,3)	20 (13,3)	
> 0.025	22 (14,6)	35 (23,3)		29 (19,3)	81 (54,0)	
Nivel de adherencia semanal al programa (Buena: >80% de asistencia a las sesiones; Regular			0,116			0.267

40-80%; Mala<40%)					
Buena	7 (4,7)	45 (30,8)		13 (8,9)	39 (26,7)
Regular	14 (9,5))	64 (43,8)		28 (19,1)	50 (34,2)
Mala	6 (4,1)	10 (6,8)		7 (4,7)	9 (6,1)

* Presencia de al menos un efecto adverso durante el tratamiento

Tabla 7. Resultados de los modelos de regresión logística verrugas virales y alopecia areata

		Desenlace: Mejoría			
		Variable	OR	IC 95%	Valor p
Verrugas virales	Modelo 1 para mejoría en verrugas: Edad + Concentración de difenciprona	Edad (< 20 años =1, >20 años=0)	1.47	-0.12 0.89	0.1367
		Concentración de difenciprona ($\leq 0,025 = 1, >0,025 =0$)	0.48	0.28 0.84	0.0111
		Desenlace: Efectos adversos			
	Modelo 2 para efectos adversos en verrugas: Edad + duración del tratamiento	Edad (< 20 años =1, >20 años=0)	0.41	0.22 0.75	4.150523e-03
		Duración del tratamiento (semanas)	1,07	1,05 1,10	1.408778e-09
Alopecia areata	Desenlace: Mejoría				
	Modelo 3 para mejoría en alopecia areata: Tipo de extensión de la alopecia	Solamente mostró significancia la variable extensión de la Alopecia (Placas =1, Universal o total=0)	5,29	1,47 28,6	0.00913
	Desenlace: Efectos adversos				
	Modelo 4 para efectos adversos en alopecia areata: duración del tratamiento + concentración de difenciprona	Duración del tratamiento (semanas)	1,04	1,03 1,06	3.36e-10
		Concentración de difenciprona ($\leq 0,025 = 1, >0,025 =0$)	0,73	0,19 1,18	0.217

DISCUSIÓN

Este estudio recolectó la información de los pacientes con diagnóstico de alopecia areata y verrugas virales admitidos entre el 2011 y el 2020 en el programa de difenciprona de la Universidad de Antioquia en la ciudad de Medellín Colombia, el único centro en la ciudad con disponibilidad de esta terapia. Tuvo como objetivo principal determinar la efectividad y la seguridad de la DFC en pacientes con AA o VV recalcitrantes, y explorar algunas variables, que de acuerdo a estudios previos, pueden influir en la presentación de los desenlaces (respuesta al tratamiento y presentación de efectos adversos). Se hizo una caracterización demográfica y clínica de la mayoría de los pacientes del servicio y un análisis exploratorio, con el objetivo de encontrar factores que puedan orientar en la decisión de emplear o no la DFC en un determinado paciente. En total se recolectaron 409 pacientes, 259 con VV y 150 pacientes con AA, la cual representa la muestra más grande de difenciprona reportada hasta el momento.

La DFC se ha descrito en la literatura desde 1972 como un potente alérgeno de contacto tanto en el hombre como en los animales (14). Ha sido utilizada con éxito en el tratamiento de la alopecia areata y de las verrugas virales. A pesar de que se conocen otros sensibilizantes para el tratamiento de estas patologías, la DFC se ha usado por más de 30 años y actualmente es el alérgeno más empleado a nivel mundial debido a que ha mostrado no ser mutagénico, tóxico ni teratogénico(8)(15).

En cuanto a las características demográficas y clínicas, en lo referente a la edad, sexo, tiempo de evolución de la enfermedad, antecedentes patológicos, manifestaciones clínicas y protocolo de aplicación de DFC, se encontró que los dos grupos de pacientes de esta investigación son similares a los pacientes descritos en estudios previos (16)(17).

Efectividad de la difenciprona

Los primeros autores en describir el uso de la DFC en pacientes con AA fueron Happle et al. en el año 1983, quienes reportaron una tasa de crecimiento completa del pelo del 67% de los pacientes (7). Posteriormente se han realizado otros estudios que han revelado tasas diversas de respuesta que van desde 6% al 85%, con un promedio del 65% (18)(19). En este estudio evidenciamos en el grupo de AA un repilamiento general (total o parcial) del 56,7%, lo cual es consistente con lo reportado hasta ahora en la literatura.

En 1988, un grupo de Miami reportó por primera vez el éxito del tratamiento con DFC en un grupo de 45 pacientes con verrugas plantares resistentes, con un porcentaje de respuesta del 62% (8); y desde entonces ha habido varias publicaciones en Europa y América que se sintetizaron en una revisión sistemática del 2019, en donde se encontró una respuesta clínica entre 44.1% y 93.3% (20). En nuestro estudio encontramos en el grupo de verrugas una tasa de respuesta total o parcial de 69,1%. Es de destacar que la mayoría de los pacientes presentaban verrugas de localización periungueal o subungueal, ubicaciones que impiden el uso de otras terapias y típicamente tienen un comportamiento recalcitrante.

El 49,5% de los pacientes con diagnóstico de VV que presentaron mejoría total, tuvieron concentraciones de DFC mayores o iguales a 0.5%; del mismo modo, el 81,5% de los pacientes con diagnóstico de AA que presentaron mejoría total, tuvieron concentraciones de DFC mayores o iguales a 0.25%. Lo anterior también se pudo evidenciar en los análisis bivariados, en los que evidenció que en el grupo de VV, las concentraciones mayores de 0.025% se asociaban con mayor probabilidad de mejoría. Podríamos considerar entonces que hay mayor probabilidad de respuesta clínica cuando se alcanzan concentraciones más altas en la terapia; sin embargo, es necesario analizar esta afirmación en relación al tiempo de exposición a la sustancia, pues usualmente la concentración se aumenta de forma gradual con el tiempo.

Hay algunos estudios que difieren de la consideración de que es necesario alcanzar las concentraciones más altas para lograr mejores resultados clínicos, como el estudio publicado en el 2018 por Choe SJ, en el que se utilizó un protocolo modificado con dosis de sensibilización y topicación más bajas a las usuales en pacientes con alopecia areata, encontrándose tasas de respuesta comparables a las reportadas con el protocolo estándar y con menor número de efectos adversos (20).

En el grupo de VV encontramos que la variable que se asoció a respuesta completa, fue la concentración de DFC mayor de 0.025%, mientras que en la alopecia areata la menor extensión de la enfermedad fue la única variable asociada con aumento en la probabilidad de una respuesta completa. Algunos estudios han evaluado también algunos factores pronósticos de respuesta y han encontrado que una mayor severidad de la enfermedad en el momento del inicio de la terapia, incluyendo la alopecia total y universal, y la mayor duración de la enfermedad, se asocian con una menor respuesta al tratamiento con DFC (20)(21). El compromiso ungueal en la AA y la asociación con enfermedad atópica también se han encontrado como factores predictores de poca respuesta (18). En cuanto a las verrugas virales hay un estudio en el que se halló que un periodo de sensibilización más corto y un índice de eritema y ampollas más severo contribuyen a un tiempo más corto para la cura completa de las verrugas periungueales (17). Otro estudio evidenció que en niños y adolescentes con VV, el tiempo requerido de tratamiento para obtener mejoría completa fue menor que en los adultos (22).

A pesar de que hay estudios que han evidenciado que en pacientes con VV tener una edad menor de 20 años se asocia con mayor probabilidad de presentar mejoría clínica, en nuestro estudio esta variable no fue significativa en los análisis bivariados ni en los modelos de regresión logística (22)(23). Aunque se desconoce con exactitud el mecanismo de acción de la DFC, la mejor respuesta en los niños en estudios previos se podría explicar por la mayor capacidad de estimulación del sistema inmune en esta población.

Seguridad del tratamiento

En nuestra investigación encontramos que el 46% de los pacientes presentaron algún evento adverso asociado con la terapia, en mayor proporción en los pacientes con AA en el 67.3%, vs los pacientes con VV en el 33,8%; esto se podría explicar porque usualmente en los pacientes con AA se topan áreas más extensas y en una zona en donde la piel es más delgada y está más expuesta, lo cual puede favorecer una mayor absorción de la sustancia, y por el contrario en las VV se topica directamente la piel queratósica, que es una piel más resistente a las noxas.

El efecto adverso más frecuente fue el eccema o irritación moderada a severa, seguido por la formación de ampollas. Las tasas de efectos adversos reportadas en los estudios de pacientes con VV varían entre el 12.5% y 100% según una revisión sistemática publicada en el 2019 (24). En AA también se ha reportado variabilidad en la tasa de presentación de eventos adversos, pero se describen principalmente el eccema y las adenopatías en el 30.8% y 25.7% respectivamente (20). En nuestra serie las adenopatías se presentaron solamente en el 6% de los pacientes con alopecia areata. La diversidad y variabilidad en las tasas de efectos adversos a la terapia puede deberse a las diferencias en los protocolos utilizados para la topicación y a la falta de definición y estandarización de las reacciones, pues no existen escalas que determinen el punto en el que un paciente pasa de tener un eccema clínicamente esperado a tener un efecto adverso.

En la investigación realizada por Dong-Woo Suh et al., acerca de la eficacia de la inmunoterapia con difenciprona para el tratamiento de las verrugas, los autores no encontraron efectos adversos graves que llevaran a los pacientes a abandonar el tratamiento. Sin embargo, reportaron varios efectos secundarios menores, los más frecuentes fueron las reacciones eccematosas localizadas (22). Los efectos adversos se presentaron principalmente con las concentraciones más altas de difenciprona, relación que fue estadísticamente significativa con concentraciones mayores a 0.025%. Esto se ha visto en la práctica especialmente cuando se realizan ascensos rápidos en las concentraciones.

De igual forma se encontró que la mayor duración en el tratamiento tanto para AA como para VV, se asoció con una mayor probabilidad de presentar algún efecto adverso. Lo anterior se pudo constatar en la evaluación por modelos de regresión logística.

Fortalezas y limitaciones del estudio

La principal fortaleza de esta investigación es el tamaño de la muestra, el cual es superior a lo recolectado por otras investigaciones previamente realizadas en esta área, lo que permitió la exploración de múltiples variables y sus efectos sobre los desenlaces evaluados, además, permite la ejecución de modelos estadísticos más estables. Se resalta adicionalmente la sistematización de la información obtenida de las historias clínicas de los pacientes en el software REDCap, que no sólo mejora el manejo de la información en el servicio de dermatología de la Universidad de Antioquia, sino que puede servir como base a futuras investigaciones que quieran ampliar el conocimiento en el tema.

Adicionalmente, se destaca la inclusión de casi la totalidad de los pacientes que participaron del programa durante el período del estudio, lo que disminuye la posibilidad de sesgo de selección. Además, es de resaltar que los resultados arrojados por la investigación están altamente correlacionados y soportados por lo encontrado en estudios previos, lo cual da mayor validez a los resultados.

La principal limitación de este estudio dado su carácter retrospectivo en la recolección de la información, son las variaciones en la técnica de aplicación de la DFC, la falta de estandarización en evaluación clínica de los pacientes y en la definición de mejoría y efectos adversos, lo que puede conducir a una estimación sesgada de los desenlaces. Existen escalas estandarizadas para valorar la respuesta de los pacientes con AA, y mediciones que podrían implementarse y de esta manera hacer más objetiva y reproducible la evaluación de la eficacia y seguridad de la inmunoterapia con DFC (25).

CONCLUSIONES

La DFC es una terapia efectiva tanto para el tratamiento de formas severas de alopecia areata como de verrugas virales recalcitrantes, formas clínicas que usualmente ya han fallado al uso de otras terapias convencionales. La aparición de eventos adversos asociados a terapia es usual, pero generalmente ocurren reacciones leves, tolerables en su mayoría y que no ponen en riesgo la vida de los pacientes.

En este estudio encontramos que hay varios factores que parecen influir en la mejoría clínica o presentación de efectos adversos de pacientes con AA y VV que reciben tratamiento con DFC. En los pacientes con VV, el uso de concentraciones de DFC mayores de 0.025% se asociaron con mayor probabilidad de mejoría; por el contrario, en el grupo de AA, los pacientes con menor extensión de la alopecia y mayor duración del tratamiento tuvieron mejor respuesta clínica. El uso de concentraciones de DFC mayores de 0.025% aumentan la probabilidad de efectos adversos en ambas patologías.

La sistematización de la información en el programa de difenciprona del servicio de Dermatología de la Universidad de Antioquia, permitirá el uso de la información para estudios posteriores. Se proponen algunas modificaciones en la recolección de los datos en el servicio, con el fin de organizar, objetivizar y estandarizar la información de las visitas semanales de los pacientes. Se requieren estudios prospectivos que puedan evaluar de forma más rigurosa los factores pronósticos asociados a la mejoría clínica y la presentación de efectos adversos en pacientes con AA y VV.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a la Sección de Dermatología de la Universidad de Antioquia, a los dermatólogos, residentes de dermatología, enfermeras del programa y especialmente a los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gibbs S, Harvey I. Topical treatments for cutaneous warts (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(3).
2. Abeck D, Tetsch L, Lüftl M, Biedermann T. Extragenital cutaneous warts - clinical presentation, diagnosis and treatment. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2019;17(6):613–34.
3. Hogendoorn GK, Bruggink SC, Hermans KE, Kouwenhoven STP, Quint KD, Wolterbeek R, et al. Developing and validating the Cutaneous WARTS (CWARTS) diagnostic tool: a novel clinical assessment and classification system for cutaneous warts. *Br J Dermatol.* 2018;178(2):527–34.
4. Erazo E V., Velásquez MM. Respuesta inmunológica al virus del papiloma humano. Artículo de revisión. 2019;63(1):40–59.
5. Rajabi F, Drake LA, Senna MM, Rezaei N. Alopecia areata: a review of disease pathogenesis. Vol. 179, *British Journal of Dermatology.* 2018. 1033–1048 p.
6. Strazzulla LC, Wang EHC, Avila L, Lo Sicco K, Brinster N, Christiano AM, et al. Alopecia areata: Disease characteristics, clinical evaluation, and new perspectives on pathogenesis. *J Am Acad Dermatol [Internet].* 2018;78(1):1–12. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.04.1141>
7. R Happle, B M Hausen LW-M. Diphencyprone in the Treatment of Alopecia Areata. *Acta Derm Venereol.* 1983;63:49–52.
8. Iriondo M, Neldner KH, Yeary J. Contact immunotherapy of resistant warts. *J Am Acad Dermatol.* 1988;19(4):679–83.
9. Wang ECE, Dai Z, Christiano AM. Novel therapies for alopecia areata: The era of rational drug development. *J Allergy Clin Immunol [Internet].* 2018;141(2):499–504. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2017.10.028>
10. e Souza B de C, Ribeiro CP, Swiczar BCC, Pires MC. Diphencyprone as a therapeutic alternative to exuberant periungual warts. *An Bras Dermatol.* 2018;93(2):305–7.
11. Gallego M, Muñoz V, Rangel A. Seguridad de la Difenciprona (DFC) en una cohorte clínica de pacientes con alopecia areata o verrugas virales en la sección de dermatología de la Universidad de Antioquia durante el periodo de junio de 2011 a enero de 2016. 2017.
12. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)-A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform [Internet].* 2009;42(2):377–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbi.2008.08.010>
13. Harris PA, Taylor R, Minor BL, Elliott V, Fernandez M, O'Neal L, et al. The REDCap

consortium: Building an international community of software platform partners. *J Biomed Inform* [Internet]. 2019;95(May):103208. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2019.103208>

14. Wilkerson MG, Henkin J, Wilkin JK. Diphenylcyclopropenone: Examination for potential contaminants, mechanisms of sensitization, and photochemical stability. *J Am Acad Dermatol*. 1984;11(5):802–7.
15. Word AP, Nezafati KA, Cruz PD. Treatment of warts with contact allergens. *Contact Dermatitis*. 1992;26(1):32–7.
16. Lamb RC, Young D, Holmes S. Retrospective review of diphenylcyclopropenone in the treatment of alopecia areata. *Clin Exp Dermatol*. 2016;41(4):352–8.
17. Park HK, Kim JS. Factors contributing to the treatment duration of diphenylcyclopropenone immunotherapy for periungual warts. *Dermatol Ther*. 2016;29(2):114–9.
18. Lee S, Kim BJ, Lee Y Bin, Lee WS. Hair Regrowth Outcomes of Contact Immunotherapy for Patients with Alopecia Areata: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatology*. 2018;154(10):1145–51.
19. El Khoury J, Abd-el-Baki J, Succariah F, Abbas O, Kibbi AG, Kurban M. Topical immunomodulation with diphenylcyclopropenone for alopecia areata: The Lebanese experience. *Int J Dermatol*. 2013;52(12):1551–6.
20. Choe SJ, Lee S, Pi LQ, Keum DI, Lee CH, Kim BJ, et al. Subclinical sensitization with diphenylcyclopropenone is sufficient for the treatment of alopecia areata: Retrospective analysis of 159 cases. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2018;78(3):515-521.e4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.10.042>
21. Chiang KS, Mesinkovska NA, Piliang MP, Bergfeld WF. Clinical Efficacy of Diphenylcyclopropenone in Alopecia Areata: Retrospective Data Analysis of 50 Patients. *J Investig Dermatol Symp Proc* [Internet]. 2015;17(2):50–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/jidsymp.2015.28>
22. Suh DW, Lew BL, Sim WY. Investigations of the efficacy of diphenylcyclopropenone immunotherapy for the treatment of warts. *Int J Dermatol*. 2014;53(12):e567–71.
23. Rampen FH., Steijlen P. Diphenylcyclopropenone in the management of refractory palmoplantar and periungual warts: an open study. *Pharmacol Treat*. 1996;193:236–8.
24. Leeyaphan C, Tantrapornpong P, Ungprasert P. The efficacy of diphenylcyclopropenone immunotherapy for the treatment of cutaneous warts: a systematic review and meta-analysis. *J Dermatolog Treat* [Internet]. 2019;0(0):1–5. Available from: <https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1688230>
25. Olsen E, Canfield D. SALT II: A new take on the Severity of Alopecia Tool (SALT) for

determining percentage scalp hair loss. J Am Acad Dermatol. 2016;75.

ANEXOS

1. Protocolo de aplicación de Difenciprona

