



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS
SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL
ESTADO**

**“EFICACIA CLÍNICA DEL USO DE
BARICITINIB EN POBLACIÓN MEXICANA
DEL HOSPITAL REGIONAL
“LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS”
DEL ISSSTE CON DIAGNÓSTICO DE
DERMATITIS ATÓPICA MODERADA-
GRAVE MEDIDA MEDIANTE
SCORAD, POSTERIOR A 4 MESES
DE TRATAMIENTO”.**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE
PRESENTA: FÁTIMA YADIRA
MÁRQUEZ URBANO**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA
ESPECIALIDAD: DERMATOLOGÍA**

**ASESORA DE TESIS:
DRA. ESTHER GUADALUPE GUEVARA SANGINÉS**
NÚMERO DE REGISTRO DE PROTOCOLO: 673.2023



Cd. Mx. 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
HOSPITAL REGIONAL “LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS”



“Eficacia clínica del uso de baricitinib en población mexicana del Hospital regional “Lic. Adolfo López Mateos” del ISSSTE con diagnóstico de dermatitis atópica moderada-grave medida mediante SCORAD, posterior a 4 meses de tratamiento”.

Tesista: Dra. Fátima Yadira Márquez Urbano

DR. ANDRÉS DAMIÁN NAVA CARRILLO
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. LUIS SERAFÍN ALCÁZAR
ÁLVAREZ
JEFE DE ENSEÑANZA
MÉDICA

DR. DEMETRIO ARTURO
BERNAL ALCÁNTARA
ENCARGADO DE LA
JEFATURA DE
INVESTIGACIÓN



“Eficacia clínica del uso de baricitinib en población mexicana del Hospital regional “Lic. Adolfo López Mateos” del ISSSTE con diagnóstico de dermatitis atópica moderada-grave medida mediante SCORAD, posterior a 4 meses de tratamiento”.

Tesista: Dra. Fátima Yadira Márquez Urbano

DRA. ESTHER GUADALUPE GUEVARA SANGINÉS

PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO DE DERMATOLOGÍA
ASESORA DE TESIS

DRA. LORENA GUADALUPE ESTRADA AGUILAR

JEFA DEL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA

COASESORA DE TESIS

DRA. MARÍA TERESA BARRÓN TAPIA

PROFESORA ADJUNTO DEL CURSO DE POSGRADO DE DERMATOLOGÍA
COASESORA DE TESIS

DR. DIEGO OLÍN PÉREZ ROJAS

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA
COASESOR DE TESIS

DRA. MARIANA PÉREZ LUNA

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA
COASESORA DE TESIS



RESUMEN

Introducción: La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria, crónica y multifactorial con gran impacto en la calidad de vida. El tratamiento de pacientes con enfermedad moderada a grave requiere terapias sistémicas tradicionales. Actualmente, hay una nueva opción terapéutica: los inhibidores de JAK, entre ellos baricitinib. Es importante garantizar que los pacientes accedan a tratamientos efectivos para mejorar la gravedad de la enfermedad y la calidad de vida de los pacientes con DA.

Materiales y métodos: Se diseñó un estudio ambispectivo, transversal, observacional y descriptivo, en el que se incluyeron 14 pacientes, con DA moderada y grave de entre 14 y 65 años, que fueron tratados con baricitinib 4 mg/día, en el periodo del primero septiembre 2022 al 31 de diciembre 2023, se registraron en una base de datos los resultados de las variables demográficas y clinimétricas de gravedad: SCORAD, EASI, POEM, DLQI y ENA para prurito y calidad del sueño, antes de iniciar el tratamiento y a los 4 meses de tratamiento, y se evaluó, la eficacia obtenida en estos parámetros.

Objetivo: Evaluar la eficacia clínica de baricitinib mediante SCORAD en población mexicana con DA moderada a grave, durante 4 meses de tratamiento.

Resultados: De acuerdo a los puntajes de SCORAD, de los 14 pacientes estudiados antes del inicio del tratamiento, 10 (78%) tenían dermatitis atópica grave y 4 (28.57%) dermatitis atópica moderada. La media del puntaje basal fue de 51.26 puntos, al mes de 35.42 ($p=0.050$), a los 3 meses de 27.71 puntos y a los 4 meses 27.77 puntos, teniendo una mejoría global a los 4 meses del 45.83% ($p= 0.001$).

La media de EASI inicial fue de 16.16 puntos y a los 4 meses de 10.18 puntos ($p= 0.00035$), con una disminución de 37.02%, en la ENA en cuanto a prurito, se obtuvo una media basal de 9 puntos en comparación con 4 puntos a los 4 meses con una disminución media del 55.56% ($p=0.00011$), y referente a la calidad del sueño, se obtuvo una media basal de 5 puntos y a los 4 meses de 2 puntos con disminución media del 60% ($p=0.00024$). En el puntaje del POEM se observó una media del puntaje



basal de 18.14 puntos y a los 4 meses de 7.71 puntos, equivalente a 57.51% ($p = 0.00011$), finalmente por DLQI la media inicial fue de 13 puntos y a los 4 meses de 6 puntos, con una disminución media del 39.75% ($p = 0.00025$). No se observaron efectos adversos significativos, el más común fue elevación transitoria de los niveles de CPK. Los niveles de eosinófilos totales e IgE disminuyeron en la mayoría de los pacientes.

Conclusiones: Los resultados sugieren que baricitinib es efectivo en cuanto a mejoría de signos y síntomas, así como seguro en pacientes mexicanos con DA moderada o grave dentro de los 4 meses posteriores al tratamiento, siendo la mejoría más evidente el primer mes. Este estudio de corto plazo destaca la necesidad de seguimiento a largo plazo para establecer sus beneficios.

Palabras clave: Dermatitis atópica, Baricitinib, Inhibidores de quinasa Janus, Inhibidores JAK, Molécula pequeña



Agradecimientos:

A mi familia: mis padres y mis hermanos, quienes han sido mi más grande apoyo en este arduo camino. Sin su apoyo incondicional y palabras de aliento nada de esto habría sido posible. Gracias por siempre creer en mí y por inspirarme a alcanzar mis metas. Los amo más que a nada en este mundo.

A Ignacio, mi compañero de vida y mi mejor amigo, quien ha sido mi roca desde que lo conocí. Tu paciencia y tu amor han sido el impulso que necesitaba para perseverar en cada etapa de este sueño.

A mis maestras/os, quienes no solo me impartieron sus conocimientos, sino que también me guiaron con sabiduría y cariño a lo largo de este viaje. Agradezco profundamente su dedicación, sus enseñanzas y su apoyo. Gracias por ser una fuente de inspiración para mí.

A mis dermanitas, quienes compartieron conmigo risas, lagrimas, retos y momentos inolvidables, su amistad ha sido mi más grande regalo. Estoy agradecida con Dios y con la vida por tenerlas como compañeras y amigas.



ÍNDICE

1. Marco Teórico	Página 1
2. Planteamiento del Problema	Página 5
3. Justificación	Página 6
4. Objetivos	Página 7
5. Hipótesis	Página 8
6. Materiales y Métodos	Página 9
7. Resultados	Página 16
8. Discusión de resultados	Página 31
9. Conclusiones	Página 37
10. Referencias	Página 38
11. Anexos	Página 41



CAPÍTULO 1. MARCO TEÓRICO

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria crónica y multifactorial con gran impacto en la calidad de vida. Afecta aproximadamente al 25% de los niños y del 2-7% de los adultos en todo el mundo¹. Puede comenzar en cualquier etapa de la vida, siendo más común en la infancia, la mayoría de los pacientes inician antes de los 6 años en alrededor del 80%^{2,3}. Herrera y cols., en un estudio epidemiológico realizado en el 2019, sobre la DA en México informaron una prevalencia del 3% en niños entre 6 a 12 años⁴.

La DA tiene una etiología compleja, en la que interactúan factores genéticos y ambientales, que contribuyen a diversos niveles, disfunción de la barrera cutánea, respuesta inmunitaria TH2 exacerbada, así como disbiosis cutánea⁵. Una de las causas conocidas de la disfunción de la barrera cutánea es la presencia de mutaciones en el gen que codifica la filagrina (FLG), un componente natural de la hidratación de la piel⁶.

En el proceso de activación inmunológica la acción de las citocinas sobre los receptores de las células efectoras activa la cascada de señalización intracelular JAK-STAT que desempeña un papel importante en la activación de los genes que producen las citocinas clave en la patogénesis de la DA, como IL-4, IL-5, IL-13 e IL-31, entre otras⁷. Cuando la citocina se une a su receptor transmembrana, la molécula JAK se fosforila y activan a las moléculas STAT que atraviesan el núcleo y activan genes productores de citocinas, por lo que la inhibición en la fosforilación de las moléculas JAK impide la comunicación intracelular y evita la producción de las citocinas proinflamatorias⁸. De la familia de quinasas Janus (JAK) las más estudiadas incluyen a JAK1, JAK2, JAK3, TYK2⁹.

Las manifestaciones clínicas varían según la fase de la enfermedad. Durante la fase aguda, se manifiesta mayormente con eccema, mientras que en la fase crónica se observa liquenificación. Las lesiones pueden afectar cualquier parte del cuerpo, con una morfología y distribución relacionada con la edad. En los casos graves, las



lesiones pueden generalizarse y presentarse con eritrodermia¹⁰. En los niños, las lesiones suelen aparecer con mayor frecuencia en pliegues como los párpados, la fosa antecubital y el hueco poplíteo. Por otro lado, en los adultos, el eccema de manos es más común y se observa una relación más fuerte entre la actividad de la enfermedad y factores emocionales. Los pacientes con DA también pueden presentar, acentuación perifolicular, pitiriasis alba, pliegues de Dennie-Morgan y manifestaciones similares a la dermatitis seborreica, entre otras¹¹.

Es esencial evaluar la gravedad de la enfermedad para elegir el tratamiento adecuado y en cada consulta subsecuente para evaluar la respuesta al tratamiento.

Las escalas clinimétricas objetivas más utilizadas son el Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD) y Eczema Area and Severity Index (EASI).

En las escalas subjetivas, el paciente nos informa la intensidad de los síntomas presentes y son principalmente la escala numérica análoga de prurito y calidad del sueño y Patient-Oriented Eczema Measure (POEM); así mismo es importante determinar el impacto de calidad de vida de los pacientes, dentro de estas escalas la más utilizadas es el Dermatology Life Quality Index (DLQI).¹²

Existen dos escalas de SCORAD, una objetiva y una subjetiva, en la objetiva se mide la extensión de las lesiones, la intensidad del eritema, presencia de pápulas, liquenificación, edema, costra, excoriación y xerosis, así como los síntomas subjetivos de prurito y sueño.

Cada signo es medido de 1 a 3 según la intensidad y el prurito y el sueño del 1 al 10 con la escala de ENA y se aplica la fórmula $SCORAD = A/5 + 7B/2 + C$ donde A corresponde a la extensión de las lesiones, B la suma de la intensidad de cada signo y C la suma de los síntomas subjetivos. El valor mínimo de la escala es 0, el valor máximo es 103. Si el puntaje obtenido es ≤ 25 la enfermedad es leve, si el puntaje oscila entre 25-50 puntos la enfermedad es considerada moderada y si el puntaje es ≥ 50 puntos la enfermedad es grave.¹³

EASI solo mide los signos de la enfermedad por cada región del cuerpo; cabeza, tronco, extremidades superiores y extremidades inferiores y evalúa la intensidad de los signos del 1 al 3; eritema, pápulas, excoriación y liquenificación, cuya



suma se multiplica por el factor de conversión de la superficie afectada por el área evaluada y el factor fijo correspondiente a cada región anatómica. El valor mínimo de la escala es 0, el valor máximo es 72. Se considera enfermedad leve cuando es menor a 7 puntos, moderada entre 7-21 puntos y grave mayor a 21 puntos.

En la autoevaluación del paciente mediante la escala de POEM, el paciente evalúa como han estado sus signos y síntomas en los últimos 7 días, donde un puntaje de 0 equivale a que no hubo afección en ningún día, 1 afección en 1 a 2 días, 2 afección en 3 a 4 días, 3 afección en 5 a 6 días y 4 afección todos los días de la semana. La escala va de 0 a 28 puntos en donde de 0 a 2 equivale a un paciente sin lesiones o casi limpio, 3-7 puntos enfermedad leve, 8-16 puntos enfermedad moderada, 17-24 puntos enfermedad grave y 25-28 puntos enfermedad muy grave. El DLQI es la escala que evalúa el impacto de la enfermedad cutánea en la calidad de vida del paciente en la última semana, el rango va de 0 a 30 puntos, sus valores se interpretan de la siguiente manera: de 0-1 puntos si no afecta en nada la vida del paciente, 2-5 puntos si la afecta levemente, 6-10 puntos afección moderada, 11-20 puntos afección grave y finalmente 21-30 puntos afección muy grave.¹²

El tratamiento se ajusta según la intensidad de los síntomas, y en las consultas de seguimiento, se pueden optimizar o cambiar las estrategias terapéuticas en función de la comparación de las evaluaciones clinimétricas iniciales y actuales. La primera línea para la DA sigue siendo el uso de emolientes y las medidas generales del cuidado de la piel. En los casos de dermatitis atópica moderada a grave, se emplean diferentes terapias sistémicas como el metotrexato, ciclosporina, prednisona, azatioprina, micofenolato de mofetilo y terapias biológicas como el dupilumab¹⁴.

Recientemente, se han introducido nuevas opciones terapéuticas, como los inhibidores de JAK, que se consideran de elección en pacientes con DA moderada a grave que no responden a terapia tópica, fototerapia, terapias inmunosupresoras sistémicas o terapia biológica. Como ya se mencionó los inhibidores JAK impiden la activación de la vía JAK-STAT por lo que al impedir la producción de citocinas proinflamatorias tiene un efecto inmunosupresor potente.¹⁵ Uno de los inhibidores JAK útiles en el tratamiento de la DA es el baricitinib, un inhibidor de JAK1/2 que fue



aprobado para su uso en adultos con DA en México a partir de abril de 2022. La dosis inicial recomendada de baricitinib para adultos con DA moderada a grave es de 4 mg al día, dependiendo de las aprobaciones específicas de cada país¹⁶.

Los inhibidores de JAK tienen un perfil de riesgo-beneficio aceptable, aunque la mayoría de los datos disponibles provienen de estudios realizados en enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide¹⁷

Los efectos adversos más comunes informados con baricitinib son nasofaringitis, cefalea, elevación de creatin fosfoquinasa (CPK) y diarrea. En su mayoría, la cefalea es leve y de corta duración. Los eventos tromboembólicos son una reacción adversa conocida en los inhibidores de JAK2, pero no se han observado en la misma proporción en pacientes con DA tratados con estas terapias. También se ha observado un aumento en los niveles de lípidos, y pequeños incrementos reversibles y dependientes de la dosis en la creatinina sérica debido a la inhibición de JAK2. Esta inhibición también puede interferir con la producción de eritrocitos, leucocitos y la activación plaquetaria, aumentando el riesgo de anemia, neutropenia y trombocitopenia ¹⁷.

En cuatro ensayos clínicos de fase 3: BREEZE-AD1, 2, 3, 4, se encontró que la mayoría de los pacientes experimentaron mejoría del 75% y 90% en EASI a la semana 16, así como una mejoría del 75% en el índice SCORAD a la semana 16. ^{18,19,20,21}

En el ensayo clínico BREEZE-AD7 Reich y cols., evaluaron la eficacia de baricitinib 4 mg/día junto con corticosteroides tópicos en comparación con placebo más corticosteroides tópicos, y observaron que baricitinib 4 mg/día combinado con corticosteroides tópicos tuvo una eficacia superior comparado con el placebo para lograr una mejoría del 75% del EASI 75 con una $p= 0.031$ en la semana 16 lo que fue estadísticamente significativo. ²².



CAPÍTULO 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel, que afecta significativamente la calidad de vida de los pacientes que la padecen debido a su curso impredecible y a menudo incapacitante. Aunque se han desarrollado varias opciones de tratamiento, muchos pacientes continúan experimentando síntomas persistentes y requieren terapias adicionales para controlar su enfermedad de manera efectiva.

Entre los tratamientos emergentes para el tratamiento de la DA, se encuentra el baricitinib, un inhibidor JAK que ha mostrado eficacia en el tratamiento de diversas enfermedades inflamatorias, incluidas algunas enfermedades dermatológicas. Sin embargo, la evidencia sobre la eficacia clínica del baricitinib en la población mexicana con diagnóstico de dermatitis atópica moderada-grave es limitada.

Por lo tanto, surge la necesidad de evaluar rigurosamente la eficacia clínica del baricitinib en población mexicana en estudios de vida real, por lo que es de nuestro interés estudiar en pacientes mexicanos con DA moderada a grave de nuestra unidad médica.



CAPÍTULO 3. JUSTIFICACIÓN

La DA moderada-grave tiene un gran impacto tanto económico como en la calidad de vida de los pacientes, se ha relacionado con dificultad en la interacción social, baja autoestima y problemas de conducta. Por otro lado, los cuidadores y/o familiares pueden experimentar altos niveles de ansiedad, cansancio y frustración ante la falta de respuesta adecuada al tratamiento.

Por lo que es importante garantizar que los pacientes puedan acceder a los tratamientos más efectivos para mejorar la gravedad de la enfermedad y la calidad de vida corto y largo plazo.

Hoy en día se cuenta con múltiples tratamientos sistémicos, sin embargo, la gran mayoría causa efectos adversos significativos por lo que el tiempo de su uso, así como su eficacia clínica se ve limitada.

Pese a que la eficacia de baricitinib ha sido comprobada en varios estudios, como un fármaco novedoso y prometedor, la mayoría se han realizado en países desarrollados, y no se reportan en los estudios fase 3, los resultados obtenidos en pacientes mexicanos por lo que se considera relevante estudiar si su eficacia en dicha población difiere, dada las diferencias genético-culturales con otras poblaciones.



CAPÍTULO 4. OBJETIVOS

I) OBJETIVO GENERAL

Evaluar la mejoría clínica de los pacientes con DA moderada a grave tratados con baricitinib mediante el SCORAD durante 4 meses de tratamiento.

II) OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Evaluar la eficacia del Baricitinib en el tratamiento de pacientes con dermatitis atópica moderada o grave mediante EASI.
- Identificar los cambios en el puntaje de la escala de calidad de vida DLQI en pacientes con DA moderada a grave tratados con baricitinib.
- Identificar los cambios en el puntaje de la escala POEM en pacientes con DA moderada a grave tratados con baricitinib.
- Identificar los cambios en el puntaje de la ENA en cuanto a prurito y calidad del sueño en pacientes con DA moderada a grave tratados con baricitinib.
- Identificar comorbilidades atópicas y no atópicas en los pacientes con DA moderada a grave.
- Identificar los efectos adversos relacionados con el uso de baricitinib en lo pacientes con DA de moderada a grave.
- Identificar los cambios en los resultados de estudios de laboratorio durante 4 meses de tratamiento con baricitinib en lo pacientes con DA de moderada a grave.



CAPÍTULO 5. HIPÓTESIS

a. Hipótesis alterna

El baricitinib es un tratamiento eficaz en pacientes con DA moderada a grave, con una mejoría de al menos el 50% en términos de SCORAD.

b. Hipótesis nula

El baricitinib no es un tratamiento eficaz en pacientes con DA moderada a grave, sin una mejoría de al menos del 50% en términos de SCORAD.



CAPÍTULO 6. MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio ambispectivo, transversal, observacional y descriptivo, en el que se incluyeron 14 pacientes del servicio de dermatología del Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos”, con DA moderada o grave de entre 14 y 65 años de edad, que fueron tratados con baricitinib 4 mg/día en el periodo de septiembre 2022 a diciembre 2023, se registraron en una base de datos elaborada para tal fin los datos demográficos y clinimétricos de gravedad medida por SCORAD, EASI, así como la mejoría de los síntomas medida por POEM y el impacto en la calidad de vida DLQI (ANEXO 2, 3 ,4 y 5); antes de iniciar el tratamiento y durante 4 meses.

Se solicitó a los pacientes participar en el estudio mediante el consentimiento bajo información, y la utilización para el uso de datos personales y fotografías clínicas mediante firma del documento elaborado para tal fin. (ANEXO 1)

A todos los pacientes que participaron en el estudio se les tomaron fotografías clínicas antes de empezar el tratamiento y cada mes durante 4 meses.

Los datos obtenidos de las variables estudiadas fueron recolectados en una base de datos en formato Microsoft Excel para análisis estadístico con el programa SPSS versión 26.

La definición de las variables y las escalas de medición pertinentes están descritas en la tabla 6.1.

El análisis exploratorio de los datos se hizo por medio de herramientas de estadística descriptiva. Se realizó análisis univariado por medio de tendencia central, la muestra se describió según el tipo de variable. Las variables categóricas se describieron por medio de frecuencias absolutas y relativas. Las variables numéricas se describieron por medio de media y desviación estándar. Se reportó el valor mínimo y el valor máximo de todas las variables numéricas. Se elaboraron herramientas gráficas cuando la información numérica lo ameritó.

Se hizo el análisis bivariado por medio de prueba t de student. Los resultados se consideraron estadísticamente significativos cuando el valor de p fue ≤ 0.05 .



6.1 Criterios de inclusión:

Se incluyeron a todos pacientes con DA moderada o grave, con SCORAD ≥ 25 puntos que estuvieron recibiendo baricitinib o iniciaron tratamiento entre septiembre del 2022 y diciembre del 2023 que hubieran completado al menos 4 meses de tratamiento.

6.2 Criterios de exclusión:

1. Pacientes con dermatitis atópica leve definida con puntuación de SCORAD de < 25 puntos.
2. Pacientes con dermatitis atópica moderada o grave tratados con fármacos diferentes al baricitinib.
3. Pacientes con duración del tratamiento con baricitinib menor a 4 meses.

6.3 Criterios de eliminación:

1. Pacientes que durante la realización del estudio no presentaron mejoría con baricitinib y se tenga que hacer el cambio por otro medicamento.
2. Pacientes que presentaron efectos adversos graves con el tratamiento mediante baricitinib.
3. Pacientes que retiraron su consentimiento durante la recolección y/o análisis de datos.

6.4 Variables

Tabla 6.1. Especificación de variables dependientes e independientes y sus definiciones operacionales.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Tipo de variable
Edad	Tiempo de vida desde el nacimiento hasta la actualidad.	Años	Cuantitativa continua	Numérica
Sexo	Determinación o condición por la que se diferencian hombres y mujeres.	1. Masculino 2. Femenino	Dicotómica	Categoría
Presencia de comorbilidades	Dos o más enfermedades que ocurren al mismo tiempo en la misma persona.	1. Asma 2. Rinitis alérgica 3. conjuntivitis alérgica 4. Otra	Nominal	Categoría
SCORAD	Escala de evaluación de la gravedad de la dermatitis atópica.	1. Leve <25 puntos 2. Moderada 25-50 puntos 3. Grave >50 puntos	Cuantitativa continua	Numérica
EASI	Escala de evaluación de la gravedad de la dermatitis atópica.	1. Leve 1-7puntos 2. Moderada 7.1-21 puntos 3. Grave 21.1-50 puntos 4. Muy grave >50 puntos	Cuantitativa continua	Numérica
Escala numérica análoga (ENA)	Herramienta utilizada para evaluar la intensidad del dolor.	1. Leve 1-3 puntos 2. Moderado 4-6 puntos 3. Intenso 7-10 puntos	Cuantitativa continua	Numérica



POEM	Escala de medición del eczema orientada al paciente.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sin lesiones: 0-2 puntos 2. Leve: 3-7 puntos 3. Moderado: 8-16 puntos 4. Grave: 17-24 puntos 5. Muy grave: 25-28 puntos 	Cuantitativa Continua	Numérica
DLQI	Índice de afectación a la calidad de vida.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Calidad de vida no afectada: 0-1 puntos 2. Calidad de vida poco afectada: 2-5 puntos 3. Calidad de vida moderadamente afectada: 6-10 puntos 4. Calidad de vida gravemente afectada: 11-20 puntos 5. Calidad de vida muy gravemente afectada: 21-30 puntos 	Cuantitativa Continua	Numérica
Colesterol total	Concentración sérica de colesterol.	Unidades en las que se expresa: mg/dl <ol style="list-style-type: none"> 1. Normal: menor de 200 mg/dl 2. Alto: mayor o igual de 200 mg/dl 	Cuantitativa continua	Numérica



Aspartato transaminasa (AST) sérica.	Valores séricos de la enzima aminotransferasa que se encuentra en varios tejidos del organismo, especialmente en hígado.	Unidades en que se expresa: U/L 1. Normal: De 8 a 48 U/L 2. Alto: mayor de 48 U/L	Cuantitativa continua	Numérica
Transaminasa-glutámico-pirúvica (ALT)	Valores séricos de la enzima aminotransferasa que se encuentra en varios tejidos del organismo, especialmente en hígado.	Unidades en que se expresa: U/L 1. Normal: De 7 a 55 U/L 2. Alto: mayor de 55U/L	Cuantitativa continua	Numérica
Creatinina	Niveles séricos de creatinina.	Unidades en que se expresa: mg/dl - Hombres adultos: de 0,74 a 1,35 mg/dL - Mujeres adultas: de 0,59 a 1,04 mg/dL	Cuantitativa continua	Numérica
Leucocitos	Niveles séricos de leucocitos.	Unidades en que se expresa: cel/microlitro Valores normales: 4,000- 11,0000	Cuantitativa continua	Numérica
Fosfatasa Alcalina sérica	Valores séricos de fosfatasa alcalina.	Unidades en que se expresa: U/L 1. Normal: De 40 a 129 U/L 2. Alto: mayor de 129 U/L	Cuantitativa continua	Numérica



Gamma-glutamil transferasa (GGT) sérica.	Valores séricos de GGT.	Unidades en que se expresa: U/L 1. Normal: De 8 a 61 U/L 2. Alto: mayor de 61 U/L	Cuantitativa continua	Numérica
Bilirrubina sérica total	Valores de bilirrubina sérica total.	Unidades en que se expresa: mg/dl 1. Normal: De 0,1 a 1,2 mg/dl 2. Alto: Mayor de 1,2 mg/dl	Cuantitativa continua	Numérica
Albúmina sérica	Valores de albúmina sérica.	Unidades en que se expresa: mg/dl 1. Normal: De 3,5 a 5,0 g/dl 2. Alto: mayor de 5,0 g/dl	Cuantitativa continua	Numérica
Proteínas totales	Medición de proteínas séricas totales.	Unidades en que se expresa: g/dl 1. Normal: De 6,3 a 7,9 g/dl 2. Bajo: menor de 6,3 g/dl	Cuantitativa continua	Numérica
Hemoglobina	Medición de hemoglobina sérica.	Unidades en que se expresa: g/dl 1. Normal: - Hombres: 13 a 16 g/dl - Mujeres, de 11,5 a 15 g/dl 2. Anemia: - Hombres: menor 13 g/dl - Mujeres, menor 11,5 a 15 g/dl.	Cuantitativa continua	Numérica

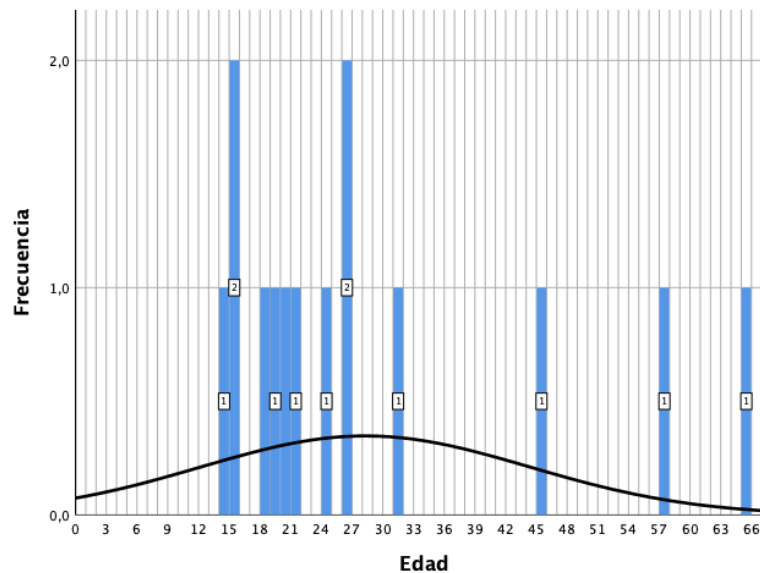


Plaquetas	Número de plaquetas en sangre.	Unidades en que se expresa: plaquetas/microlitro 1. Normal:150,000 A 400,000 plaquetas/microlitro 2. Bajo: menor de 150,000 plaquetas/microlitro	Cuantitativa continua	Numérica
Creatin fosfoquinasa (CPK)	Valores de creatina quinasa en suero (CPK).	Unidades en que se expresa: Unidades/litro 1. Normal: - Hombres: 32 y 294 U/L - Mujeres: 33 a 211 U/L	Cuantitativa continua	Numérica
Eosinófilos	Valores de eosinófilos en suero.	Unidades en que se expresa: células/ μ L - Valor absoluto: 20 a 500 células/ μ L de sangre - Valor relativo: 1 a 6%	Cuantitativa continua	Numérica
IgE	Valores de IgE en suero.	Unidades en que se expresa: UI/ml Valores normales: 1. Recién nacidos: 5-10 UI/ml 2. Niños en el 1er año de vida: 30 UI/ml 3. Niños de 7-10 años <300 UI/ml 4. Adultos < 100 UI/ml	Cuantitativa continua	Numérica

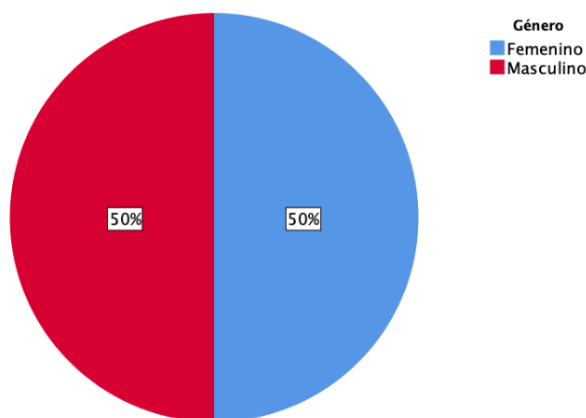
CAPÍTULO 7. RESULTADOS

DATOS DEOMGRÁFICOS

Se incluyeron 14 pacientes en el estudio, el rango de edad fue de los 14 a los 65 años, y la edad promedio fue de 28 años como se muestra en la gráfica 1. La mayoría de los pacientes, es decir, 10 (71.42%) se concentraron en el grupo de edad entre 14 y 26 años. Siente de los 14 pacientes eran hombres y 7 mujeres, con una relación hombre/mujer fue de 1:1, tal como se muestra en la gráfica 2.



Gráfica 1. Distribución de edades bajo la curva de Gauss



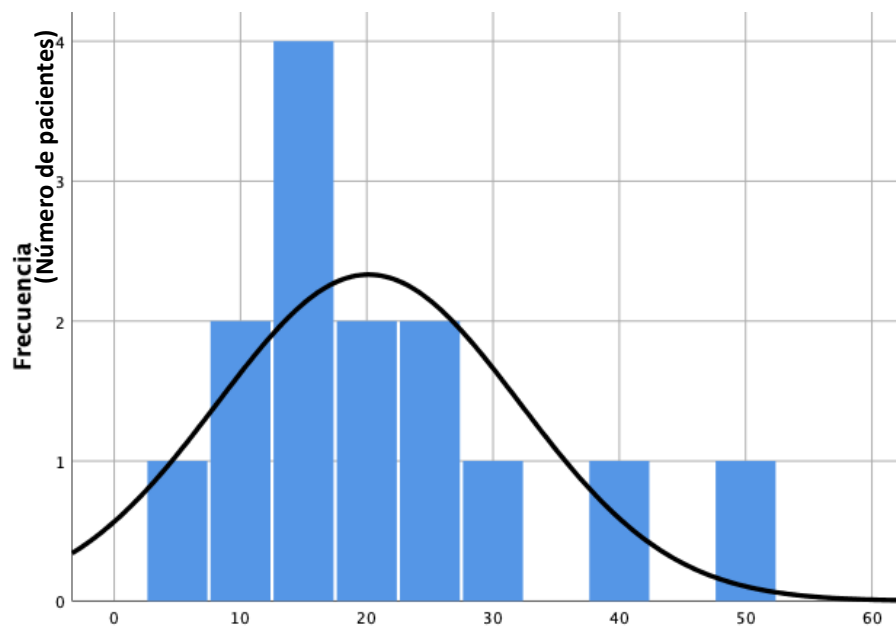
Gráfica 2. Distribución por género

Tiempo de evolución de la dermatitis atópica

El tiempo de evolución de la dermatitis atópica vario de 5 a 49 años (DE \pm 11 años) con una media de 20.14 años como se muestra en la tabla 7.1 Esta distribución mostró asimetría, con una concentración de 8 pacientes en el grupo de 10 a 20 años de evolución como se muestra en la gráfica 3.

Tabla 7. 1. Medidas de dispersión por tiempo de evolución

Variables	Pacientes n=14
Media	20.14
Mediana	17.5
Desviación estándar	\pm 11.93
Mínimo	5
Máximo	49



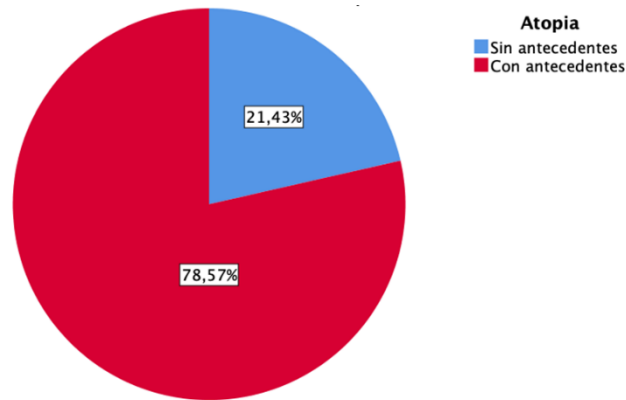
Gráfica 3. Distribución por tiempo de evolución

COMORBILIDADES ATÓPICAS

En 11 pacientes (78.57%) se encontraron comorbilidades atópicas (gráfica 4). Las comorbilidades frecuentemente asociadas fueron rinitis, asma y conjuntivitis (tabla 7.2).

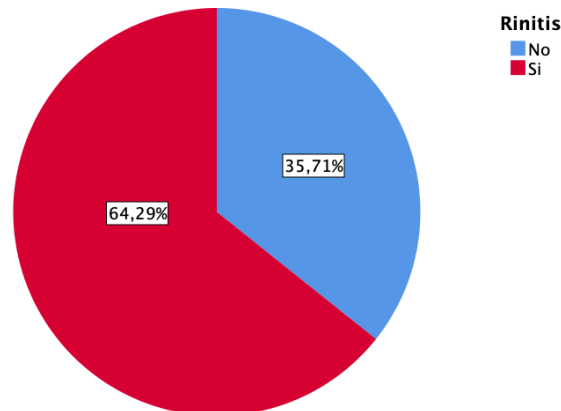
Tabla 7.2. Distribución por antecedentes de comorbilidades atópicas

Comorbilidad atópica	Número	Porcentaje
Rinitis	9	64.29%
Asma	8	57.14%
Conjuntivitis	3	21.43%



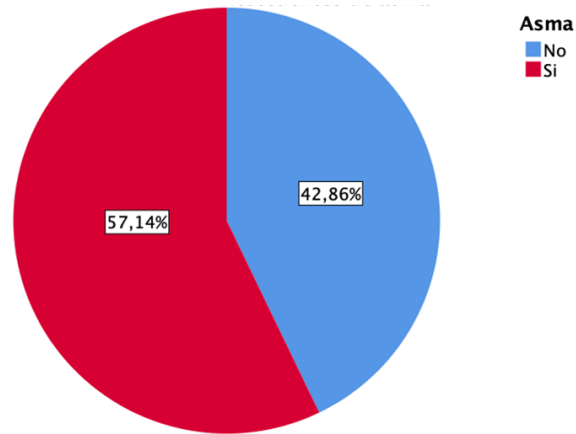
Gráfica 4. Distribución por antecedentes de comorbilidades atópicas

La rinitis alérgica se encontró en 9 pacientes (64.29%), de acuerdo con lo esquematizado en la gráfica 5.



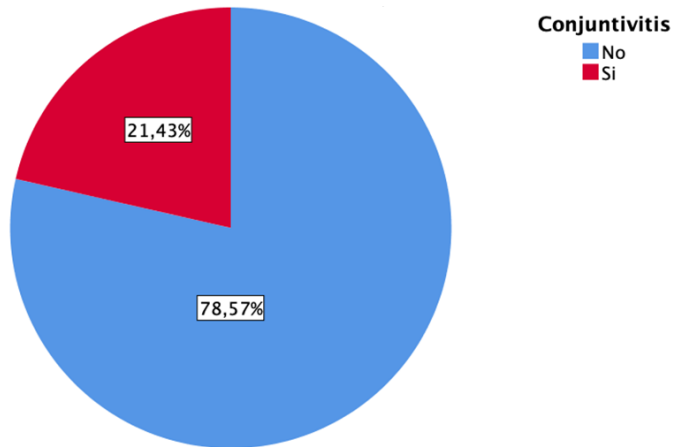
Gráfica 5. Distribución por antecedentes de rinitis

Ocho pacientes tenían antecedente de asma (57,14%), gráfica 6.



Gráfica 6. Distribución por antecedentes de asma

Tres pacientes (21.43%) presentaron conjuntivitis alérgica, esquematizado en la gráfica 7.



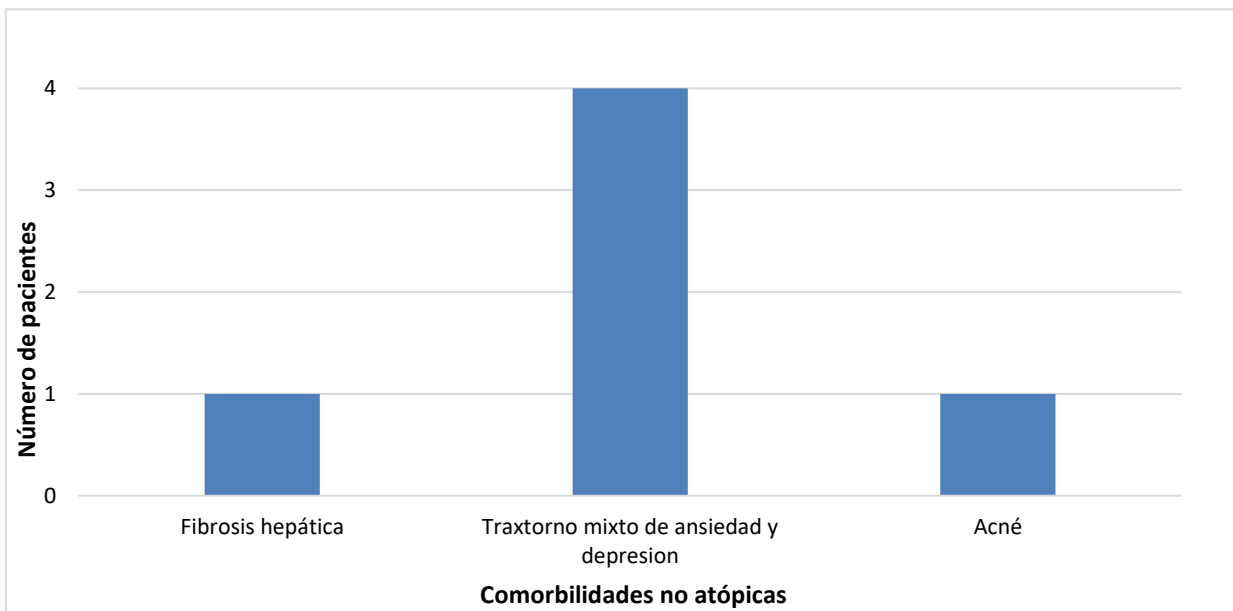
Gráfica 7. Distribución por antecedentes de conjuntivitis

COMORBILIDADES NO ATÓPICAS

Se encontraron 6 pacientes (42.86%) con comorbilidades no atópicas, que incluían trastorno mixto de ansiedad y depresión en 4 pacientes (66.66%), fibrosis hepática en 1 paciente (16.66%) y acné en 1 paciente (16.66%) tabla 7.3 y gráfica 8.

Tabla 7.3. Distribución por antecedentes de comorbilidades no atópicas

Comorbilidad no atópica	Numero	Porcentaje
Trastorno mixto de ansiedad y depresión	4	66.66%
Fibrosis hepática	1	16.66%
Acné	1	16.66%



Gráfica 8. Distribución por antecedentes de comorbilidades no atópicas



MEJORÍA DE LA DERMATITIS ATÓPICA

De los 14 pacientes estudiados, en la valoración inicial 10 (71.42%) tenían DA grave y 4 (28.57%) DA moderada. En la evaluación final, después de 4 meses de tratamiento con baricitinib: 2 pacientes (14.28%) tenían DA grave, 6 pacientes (42.85%) DA moderada y 6 pacientes (42.85%) DA leve, lo que indica que la mayoría de los pacientes mejoraron. En la tabla 7.3 se muestran todos los valores de SCORAD de cada paciente y su cambio a través del tiempo.

De acuerdo al SCORAD, la media inicial fue de 51.26 puntos, después de un mes de tratamiento la media de SCORAD descendió a 35.42 puntos, lo que muestra una diferencia estadísticamente significativa, con un valor de $p=0.050$. A los 3 meses la media de SCORAD fue de 27.71 puntos que si se compara con los resultados de la media del primer mes no fue estadísticamente significativo, con una $p=0.633$. A los 4 meses la media de SCORAD fue de 27.77 puntos que comparado con el tercer mes es prácticamente igual, sin embargo, si comparamos la media de SCORAD inicial y la final o a los 4 meses se mostró un descenso en la gravedad de la enfermedad de 23.49 puntos (45.83%), con una $p=0.001$ lo que resultó estadísticamente significativo, como se muestra en la tabla 7.5 y la gráfica 9.

Al mes de tratamiento en 3 pacientes (21.42%) mejoraron $\geq 50\%$, 1 paciente (7.14%) mejoró 75%, 1 paciente (7.14%) se mantuvo con el mismo puntaje, 2 pacientes (14.28%) incrementaron sus valores iniciales y ningún paciente mejoró el 100%, los 7 pacientes restantes (50%) mejoraron entre 13.22% y el 48.7%. A los 4 meses 7 pacientes (50%) mejoraron $\geq 50\%$, sin embargo, ningún paciente alcanzó mejoría $\geq 75\%$, 4 pacientes (28.57%) incrementaron sus valores iniciales y los 3 pacientes restantes (21.42%) mejoraron entre 42.10% y el 69.08%.

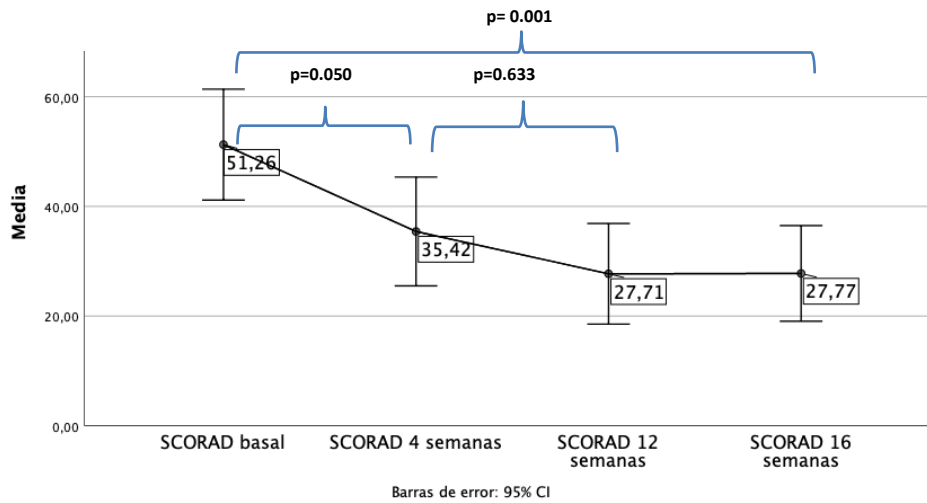
Tabla 7.4. Comparación de puntajes SCORAD basales, al mes, 3 meses y 4 meses de tratamiento.

Paciente	SCORAD basal	SCORAD al mes	SCORAD a los 3 meses	SCORAD a los 4 meses
1	48.5	33.5 (0,913)	57 (0,151)	51 (0,113)
2	25.5	26.1 (0,594)	37.4 (0,548)	30.7 (0,850)
3	50.5	43.8 (0,632)	26 (0,916)	15.2 (0,409)
4	39	20 (0,372)	28.3 (0,971)	49.2 (0,147)
5	50.5	42.1 (0,703)	9.2 (0,241)	14.2 (0,372)
6	51.5	51.5 (0,352)	18.7 (0,577)	26.1 (0,914)
7	52.4	7.2 (0,088)	16.2 (0,474)	16.2 (0,449)
8	60.5	42.3 (0,695)	24.6 (0,848)	8.3 (0,191)
9	66.5	21.1 (0,409)	18 (0,547)	20 (0,613)
10	38.5	16.6 (0,272)	11.95 (0,322)	11.5 (0,280)
11	38	65.9 (0,062)	64.5 (0,009)	54 (0,069)
12	51.1	34.4 (0,954)	27.9 (0,991)	28.5 (0,962)
13	53.22	28.52 (0,694)	19.95 (0,632)	26.95 (0,958)
14	91.8	62.9 (0,098)	28.2 (0,976)	36.95 (0,550)

*() valor de p

Tabla 7.5. Medidas de dispersión sobre las medias de SCORAD

SCORAD	Media	Desviación estándar	Valor P
Basal	51.26	± 17.52	0.050
Al mes	35.42	± 17.18	
A los 3 meses	27.71	± 15.88	
A los 4 meses	27.77	± 15	



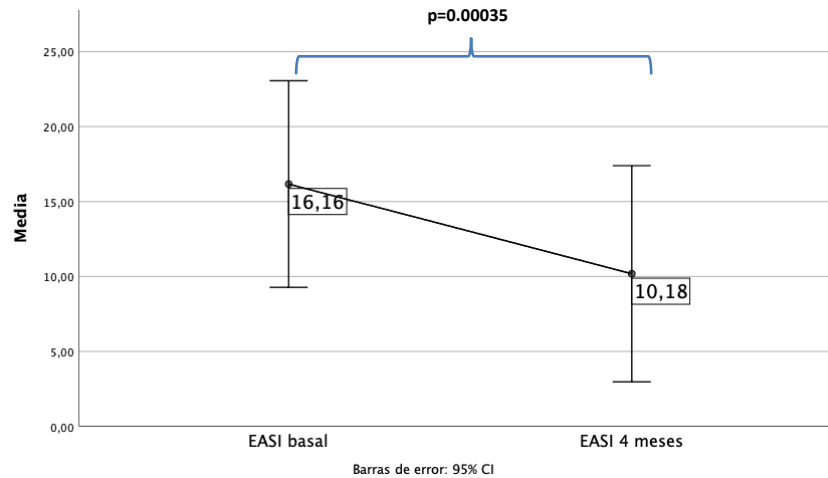
Gráfica 9. Comparación de media de puntaje SCORAD

La media de EASI obtenida al inicio fue de 16.16 puntos (DE ± 11.93) con un rango de 7.1 a 50.4 puntos y a los 4 meses de 10.18 puntos (DE ± 12.49) con un rango de 0.5 a 38.4 puntos, en donde se observa un descenso de la media, de 5.98 puntos (37.02%), lo que resultó estadísticamente significativo, con un valor de $p=0.00035$ como se observa en la tabla 7.6 y gráfica 10.

En 9 pacientes (64.28%) tuvo mejoría $\geq 50\%$ a los 4 meses, 5 pacientes mejoría del 75% a los 4 meses, 4 pacientes (28.57%) empeoraron sus puntajes respecto al basal, ningún paciente alcanzó mejoría del 100% y los 5 pacientes (35.71%) restantes tuvieron un rango de mejoría del 11.11% al 63.88%.

Tabla 7.6. Medidas de dispersión en puntajes de EASI

Variables	Basal n=14	4 meses n=14
Media	16.16	10.18
Desviación estándar	± 11.93	± 12.49
Varianza	142.479	156.1
Mínimo	7.1	.5
Máximo	50.4	38.4
Valor de p	0.00035	

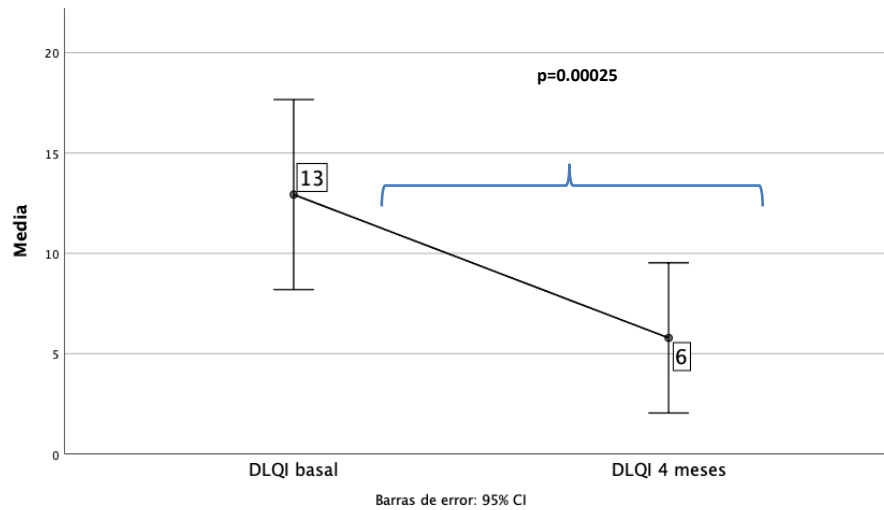


Gráfica 10. Comparación de medias de puntaje EASI

Con respecto a el impacto en la calidad de vida, el DLQI mejoró en 11 pacientes (78.57%) entre la basal y los 4 meses de tratamiento, la media inicial fue de 12.93 puntos (DE ± 8.2), con un rango de 1 a 25 puntos, a los 4 meses la media fue de 5.79 puntos (DE ± 6.58), con un rango de 0 a 20 puntos, en donde hubo un descenso de 7.14 puntos, en decir, hubo una mejoría del 53.85% entre el DLQI inicial y a los 4 meses, el valor de p fue de 0.00025, con significancia estadística, observado en la tabla 7.7 y gráfica 11. Al término del estudio 4 pacientes (28.57%) alcanzaron puntajes de 0-1, sin impacto en la calidad de vida, en tanto que 6 pacientes (42.85%) alcanzaron puntajes entre 2-5 con un impacto leve en la calidad de vida al término del seguimiento.

Tabla 7.7. Medidas de dispersión en puntajes de DLQI

Variables	Basal n=14	4 meses n=14
Media	12.93	5.79
Desviación estándar	± 8.2	± 6.48
Varianza	67.3	42.02
Mínimo	1	0
Máximo	25	20
Valor de p	0.00025	

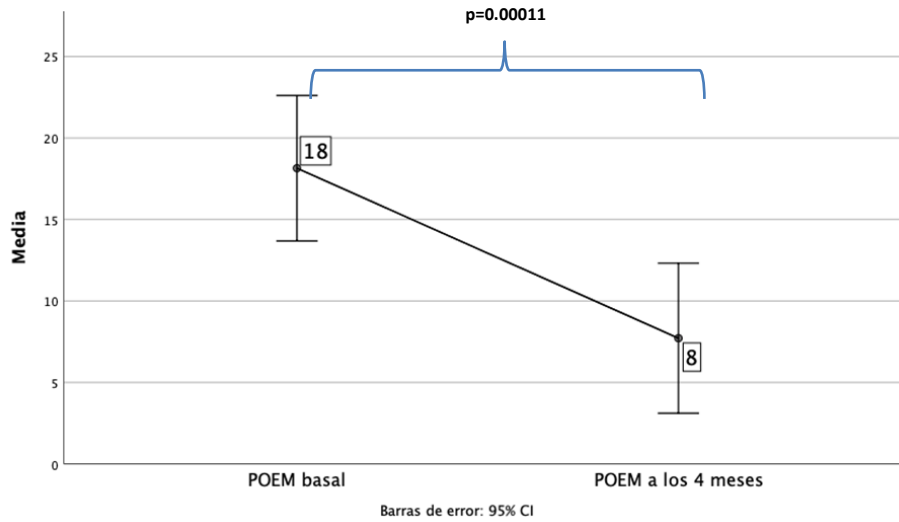


Gráfica 11. Comparación de media de puntaje DLQI

El puntaje de POEM mostró mejoría en 12 pacientes. La media inicial del POEM fue de 18.14 puntos (DE \pm 7.74) y la media de POEM al final del tratamiento fue de 7.71 puntos (DE \pm 7.98) lo que hace una diferencia o disminución del POEM de 10.43 puntos (57.50%), el valor de $p = 0.00011$ fue estadísticamente significativo (Tabla 7.8, gráfica 12).

Tabla 7.8. Medidas de dispersión en puntajes de POEM

Variables	Basal n=14	4 meses n=14
Media	18.14	7.71
Desviación estándar	\pm 7.74	\pm 7.98
Varianza	59.82	63.60
Mínimo	5	0
Máximo	28	26
Valor de p	0.00011	

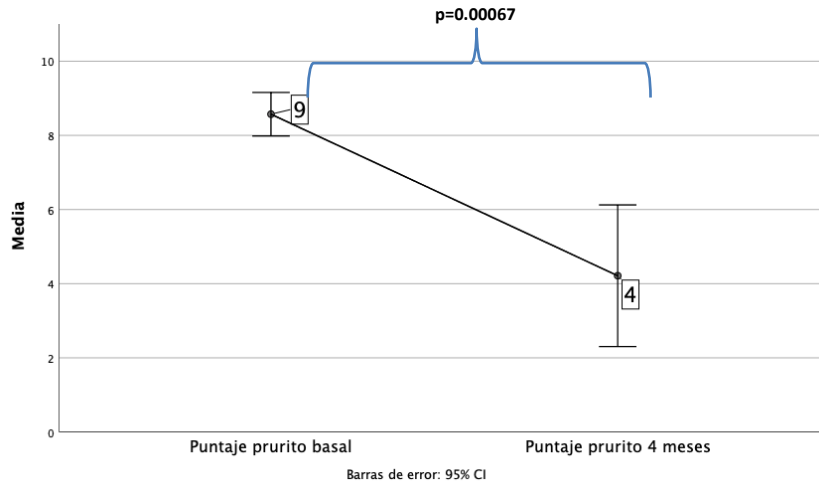


Gráfica 12. Comparación de media de puntaje POEM

ENA se utilizó para valorar la intensidad del prurito y la calidad de sueño. Con respecto al prurito, el puntaje de ENA disminuyó en 11 de los 14 pacientes (78.57%), la media inicial fue de 8.57 puntos (DE ± 1.01) con un rango de 7 a 10 puntos, a los 4 meses la media fue de 4.21 puntos (DE ± 3.3) con un rango de 0 a 10, por lo que hubo una disminución de 4.36 puntos (55.56%), entre la media basal y la media a los 4 meses, con un valor de $p = 0.00067$, estadísticamente significativo (Tabla 7.9 y gráfica 13).

Tabla 7.9. Medidas de dispersión en puntajes de ENA para prurito

Puntaje prurito	Media	Desviación estándar	Valor <i>P</i>
Basal	8.57	± 1.01	0.00067
A los 4 meses	4.21	± 3.3	

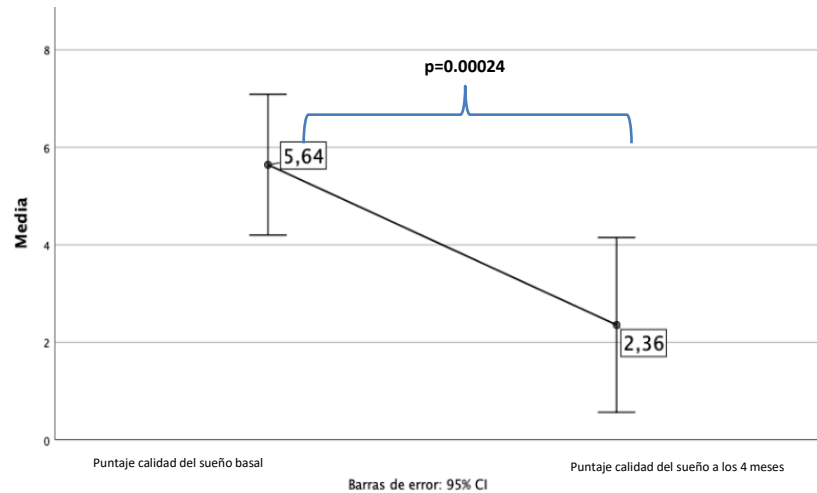


Gráfica 13. Comparación de media de puntaje de ENA para prurito

En cuanto a la calidad del sueño el puntaje de la ENA disminuyó en 7 de los pacientes (50%), con una media inicial de 5 puntos y un rango de 0 a 7 puntos, a los 4 meses la media fue de 2 puntos con un rango de 0 a 8 puntos, es decir hubo una mejoría entre la media inicial y a los 4 meses de 3 puntos (60%), con un valor de $p=0.00024$, con una diferencia estadísticamente significativa (Tabla 7.10 y gráfica 14).

Tabla 7.10. Medidas de dispersión en puntajes de ENA para calidad del sueño

Puntaje ENA calidad del sueño	Media	Desviación estándar	Valor p
Basal	5.64	± 2.44	0.00024
A los 4 meses	2.36	± 3.07	



Gráfica 14. Comparación de media de puntaje de ENA para sueño

SEGURIDAD, EFECTOS ADVERSOS DURANTE EL TRATAMIENTO

Se observaron efectos adversos en 11 pacientes (78.57%), en cuanto a los procesos infecciosos que se presentaron, 1 paciente (7.14%) presentó exacerbación de foliculitis por *Malassezia* Spp., y 1 paciente (7.14%) tuvo gastroenteritis bacteriana. Algunos pacientes tuvieron cambios en los estudios de laboratorio, 4 pacientes (28.57%) tuvieron elevación de creatin fosfoquinasa (CPK), la diferencia obtenida entre los valores de la CPK fue una media inicial fue de 148 UI/L (DE \pm 153,2) con un rango de 87 a 605 UI/L y la media a los 4 meses de 201.45 UI/L (DE \pm 262.93) con un rango de 59 a 988 UI/L y una diferencia entre la media inicial y final de 53.45UI/L, recuperando sus valores basales en el 100% de los pacientes a los 4 meses.

Con respecto a las pruebas de funcionamiento hepático de los 14 pacientes estudiados, 3 pacientes (21.42%) presentaron elevación de la aspartato transaminasa sérica (AST) y 2 pacientes (14.28%) de la transaminasa glutámico-pirúvica (ALT), sin impacto clínico, regresaron a la normalidad en 13 de los 14 pacientes a los 4 meses. Tres pacientes (21.42%) presentaron aumento en los niveles de gamma-glutamil transferasa (GGT), la media inicial fue de 37.1 U/L (DE \pm 28.29) con un rango de 9 a 96 U/L, en contraste con la media a los 4 meses que fue de 48.2 U/L (DE \pm 42.88), con un

rango de 14 a 278 U/L, no hubo una diferencia estadísticamente significativa ya que el valor de $p=0.411$. Es importante señalar que estos cambios en los estudios de laboratorio fueron transitorios y no tuvieron ningún impacto clínico.

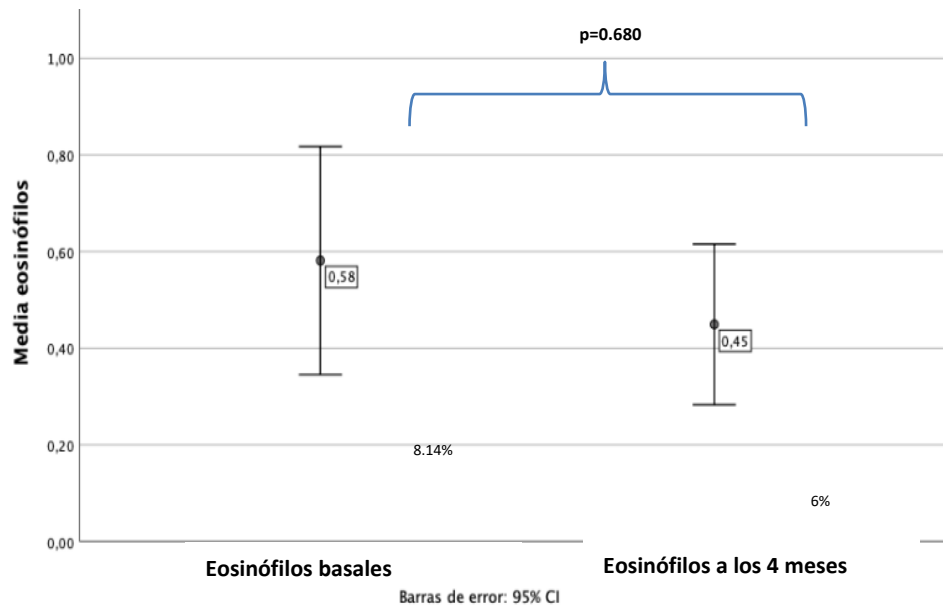
El número total de eosinófilos disminuyeron en 9 de los 14 pacientes (64.28%), tuvieron una media inicial de $0.58 \times 10^3 \text{ cel}/\mu\text{L}$ (DE ± 0.49) con un rango de 0.1 a $0.93 \times 10^3 \text{ cel}/\mu\text{L}$ comparado con el valor medio a los 4 meses de $0.44 \times 10^3 \text{ cel}/\mu\text{L}$ (DE ± 0.36) con un rango de 0.3 a $1.68 \times 10^3 \text{ cel}/\mu\text{L}$ y un valor de $p=0.680$, lo que resulto no estadísticamente significativo. En cuanto a sus valores en porcentaje, la media inicial fue de 8.14% con un rango de 3-20.7%, a los 4 meses la media fue de 6% con un rango de 1.5 a 11.6% y una diferencia entre la media inicial y final de 2.14% y un valor de $p=0.680$, no estadísticamente significativo (Tabla 7.11, 7.12 y gráfica 15).

Tabla 7.11. Medidas de dispersión en valores totales de eosinófilos

Variables	Basal n=14	4 meses n=14
Media	0.58 $\times 10^3 \text{ cel}/\mu\text{L}$	0.45 $\times 10^3 \text{ cel}/\mu\text{L}$
Desviación estándar	± 0.49	± 0.36
Mínimo	0.15 $\times 10^3 \text{ cel}/\mu\text{L}$	0.0 $\times 10^3 \text{ cel}/\mu\text{L}$
Máximo	1.68 $\times 10^3 \text{ cel}/\mu\text{L}$	0.93 $\times 10^3 \text{ cel}/\mu\text{L}$
Valor de p	0.680	

Tabla 7.12. Medidas de dispersión en porcentajes de eosinófilos

Variables	Basal n=14	4 meses n=14
Media	8.14%	6%
Desviación estándar	± 4.68	± 4.34
Mínimo	3%	1.5%
Máximo	20.7%	11.6%
Valor de p	0.680	



Gráfica 15. Comparación de media de eosinófilos totales y en porcentaje

En cuanto a los valores de inmunoglobulina E, la media inicial fue de 2117 UI/ml con un rango de 252UI/ml a 4678UI/ml y a los 4 meses la media fue de 2040 UI/ml, con un rango de 71 UI/ml a 5000 UI/ml, se observó una disminución entre la media inicial y a los 4 meses de 77 UI/ml, pero como se muestra no hubo una diferencia estadísticamente significativa ya que con un el valor de $p=0.860$. Como se observa a pesar de que si disminuyeron los valores de la concentración de IgE la media esta 7 veces elevada con respecto al límite superior de los rangos normales. Estos valores disminuyeron en 10 de los 14 pacientes.

No se presentaron cambios en otros parámetros de laboratorio como triglicéridos, bilirrubinas, glucosa, creatinina, hemoglobina, leucocitos totales ni en las plaquetas.

Todos los pacientes estaban recibiendo algún tratamiento concomitantemente con el baricitinib: 13 (93.33%) estaban recibiendo algún antihistamínico, 8 (64.28%) además de antihistamínicos se estaban aplicando inhibidores de calcineurina tópicos, 2(4.28%) con antihistamínicos y esteroides tópicos, 1 paciente tenía tratamiento con antihistamínico, dupilumab, y baricitinib.



CAPÍTULO 8. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En los últimos años la incidencia y prevalencia de la DA en México ha ido en aumento oscilando entre el 7% y el 20% de la población general. La DA de inicio en la vida adulta fue definida por Bannister y Freeman, como la dermatitis atópica que se presenta en aquellos pacientes que inician los síntomas después de los 18 años, este grupo tiene una prevalencia que varía del 9 al 24%, con un pico de incidencia entre los 20 y 40 años. Bedolla y cols., reportaron una prevalencia de 3% de DA en México en niños de 6 a 12 años.³

Hasta 60 % de los casos de DA se presenta durante el primer año de vida; en 70% de los pacientes remite antes de los 16 años y en el resto persiste en la edad adulta.⁴

Esta enfermedad también está asociada con una variedad de comorbilidades, tanto atópicas como no atópicas, que pueden tener un impacto significativo en la salud y en la calidad de vida de los pacientes.

Entre las comorbilidades atópicas más comúnmente asociadas con la DA se encuentran asma, rinitis, conjuntivitis alérgica y alergias alimentarias. Estas enfermedades comparten una base inmunológica común y una predisposición genética similar con la DA. La relación entre DA y asma es particularmente estrecha, ya que se ha demostrado que hasta el 25% de los pacientes con DA también padecen asma. Además, la presencia de rinitis y conjuntivitis alérgica en pacientes con DA es de aproximadamente 34%, así como de alergias alimentarias en el 15.1%, lo que sugiere una respuesta inmunológica exacerbada que puede contribuir a la inflamación cutánea, a la gravedad de los síntomas y al aumento en los niveles de IgE.²³

Además de las comorbilidades atópicas, la DA también está asociada con una serie de comorbilidades no atópicas que pueden afectar la salud física y emocional de los pacientes e incluyen enfermedades neuropsiquiátricas como ansiedad y depresión, que pueden ser exacerbadas por la carga emocional de vivir con una enfermedad crónica y visible como la DA, así como el trastorno por déficit de atención



en diversos grados. La obesidad es otra comorbilidad no atópica que se ha relacionado con la DA, aunque la naturaleza exacta de esta asociación aún no se comprende completamente. La diabetes tipo 2 y las enfermedades cardiovasculares también se han identificado como comorbilidades potenciales en pacientes con DA.²³

En el presente estudio se observó que el 78.57% de los pacientes presentaban al menos un diagnóstico de comorbilidad atópica, el asma fue la más prevalente en 57.14% de los pacientes, seguida de rinitis alérgica en el 35.71% y conjuntivitis alérgica en el 21.43%. Se encontraron otras comorbilidades no atópicas en el 42.85%, dentro de éstas el trastorno de ansiedad generalizada se encontró en el 33.33% de los pacientes, depresión en el 33.33%, lo que concuerda con lo reportado la literatura, confirmando que es esencial realizar un abordaje integral, para descartar las comorbilidades asociadas.

En un estudio realizado por Simpson, y cols., en los estudios BREEZE-AD1 en el que se incluyeron 624 pacientes; y en el BREEZE-AD2 en el que se evaluaron 615 pacientes demostraron que tanto la dosis de baricitinib de 4 mg o 2 mg una vez al día, en el tratamiento de pacientes con DA de moderada a grave en la semana 4 las puntuaciones de SCORAD disminuyeron en 21.9 puntos con 2 mg, y 26.3 puntos con 4 mg en monoterapia, esta mejoría se mantuvo hasta la semana 16, donde el SCORAD medio absoluto se redujo a 44.3 y 39.7 puntos respectivamente con la monoterapia.¹⁸

En el presente estudio en el que los pacientes recibieron tratamiento con baricitinib 4 mg cada 24 horas se encontró que hubo una reducción media al mes de tratamiento de 15.84 puntos y a los 4 meses de 23.49 puntos, lo cual es similar al estudio previamente descrito, también se observó que la mejoría fue de inicio rápido en las primeras semanas, resultados que fueron estadísticamente significativos, como ya se comentó en los resultados.

De acuerdo al SCORAD, 2 pacientes pasaron de: DA moderada a DA grave, 2 pacientes se mantuvieron en DA moderada sin cambiar de rango, 6 pacientes pasaron de DA grave a leve, 3 pacientes pasaron de DA grave a DA moderada y 1 paciente pasó de DA moderada a DA leve. Diez de 14 pacientes mejoraron, los que



permanecieron sin cambio o empeoraron, se debió a que al interrogatorio dirigido refirieron mal apego al tratamiento y tuvieron algún evento emocional relacionado con la recaída o empeoramiento.

De los pacientes 7 pacientes (50%) alcanzaron una mejoría del 50% en el SCORAD a los 4 meses. Ningún paciente alcanzó mejoría del 75% en términos de SCORAD a los 4 meses.

De acuerdo al EASI 9 pacientes (64.28%) alcanzaron una mejoría de EASI 50 a los 4 meses y, 5 pacientes (35.71%) tuvieron una mejoría de EASI 75. Los 4 pacientes (28.57%) que empeoraron en el SCORAD, también tuvieron empeoramiento en los puntajes del EASI, en contraste con los reportado por Reich y cols., que evaluaron la eficacia y seguridad de baricitinib en combinación con corticosteroides tópicos (TCS) en pacientes con DA de moderada a grave y encontraron que la eficacia de baricitinib 4 mg + TCS fue superior a placebo + TCS en términos de mejoría del EASI 75 en la semana 16, en 32% de los pacientes.²²

Silverberg y cols., identificaron pacientes respondedores y no respondedores a terapia con baricitinib a las 16 semanas de tratamiento, encontraron que los pacientes que respondieron al tratamiento tenían valores iniciales más bajos de EASI en comparación con los pacientes no respondedores.¹⁹ En el presente estudio, los pacientes con valores más altos de EASI fueron los que mejor respondieron a baricitinib 4 mg/día.

El impacto en la calidad de vida mediante DLQI mejoró en el 78.57% de los pacientes a los 4 meses, y hubo un descenso entre la media basal y la media a los 4 meses de 7.14 puntos (53.85%). El 28.57% de los pacientes alcanzaron puntajes entre 0-1 puntos a los 4 meses lo que corresponde a una calidad de vida no afectada, y el 42.85% tuvo un puntaje del DLQI entre 2 y 5 puntos, es decir, un impacto leve en la calidad de vida oír la DA, en comparación con lo reportado por Simpson y cols., en su estudio en el que el 16.8% de los pacientes, alcanzaron valores de 0-1 puntos y 40.9% alcanzaron puntajes entre 2-5 puntos respectivamente.¹⁸

El POEM mejoró en 85.71% de los pacientes, se encontró una diferencia de 10.43 puntos (57.50%) entre la media basal y a los 4 meses, lo que demuestra que



baricitinib 4 mg cada 24 horas, induce una mejoría significativa de la sintomatología en contraste con lo reportado por Simpson y cols., que reportan mejoría del 30.2% en la escala de POEM.¹⁸

El prurito principal síntoma de la DA, mostró mejoría significativa de manera rápida con baricitinib 4 mg/día a los 4 meses. La escala ENA para cuantificar el prurito, mejoró en el 78.57% de los pacientes, con una diferencia entre las medias inicial y a los 4 meses de tratamiento de 5 puntos lo que equivale al 60% de mejoría. En contraparte Reich y col., encontraron mejoría en la NRS (Itch Numeric Rating Scale) de 29.4% y Simpson y cols., una reducción de 5 puntos²⁴

De acuerdo a la calidad del sueño Simpson y cols., demostraron mejoría del 1.8 puntos, con una mejoría promedio del 50% a las 16 semanas en el 60% de los pacientes ¹⁸, en comparación con el presente estudio, en el que la calidad del sueño también se vio optimizada, con una disminución del ENA en el 50% de los pacientes, la diferencia entre la media basal y a los 4 meses fue de 3 puntos (60%).

En cuanto a los estudios de laboratorio con el uso de baricitinib, los valores de eosinófilos mejoraron en el 64.28% de los pacientes, de 580 ce/ μ L a 450 cel/ μ L a los 4 meses, así como los valores de IgE en 71.42% de los pacientes de 2117 UI/ml a 2040 UI/ml los 4 meses, en contraste a lo reportado por Hagino y cols., ²⁵ y Uchiyama y cols. ²¹ En el primer estudio, se evaluaron a 36 pacientes, los niveles de IgE a la semana 12 disminuyeron de 2500 IU/mL a 1500 IU/mL (40%) sin embargo, los niveles de eosinófilos de 500 / μ L a 100 / μ L (80%).²⁵ En el segundo estudio se evaluaron a 14 pacientes y la cuenta de eosinófilos en la sangre periférica disminuyó significativamente de una media basal de 900/ μ L a 300/ μ L (66.67%) a semana 12 así como los niveles de IgE en suero que disminuyeron en un 71% en la semana 4 y en un 77% en la semana 12 en todos los pacientes.²¹

Las transaminasas se elevaron transitoriamente, 3 pacientes (21.42%) presentaron elevación de la aspartato transaminasa sérica (AST) y 2 pacientes (14.28%) de la transaminasa glutámico-pirúvica (ALT), en contraparte Hagino y cols., ²¹ encontraron elevación transitoria de las transaminasas en 1 paciente (2.8%) de los 36 evaluados.



En cuanto a los efectos adversos, a pesar de que el 78.57% de los pacientes experimentaron alguno durante el tratamiento, la mayoría de estos eventos fueron leves y no requirieron la suspensión del tratamiento, a excepción de un paciente en el que las enzimas hepáticas continuaron elevándose a pesar de la disminución de la dosis del medicamento. Las elevaciones de CPK fueron asintomáticas; se observan elevaciones de CPK en la mayoría de los ensayos de inhibidores de JAK ^{26,27}. Aunque los mecanismos se desconocen, no se informaron efectos clínicos asociados con las elevaciones de CPK en BREEZE-AD1 y BREEZE-AD2.¹⁸

Thyssen y cols., identificaron y caracterizaron pacientes que podrían beneficiarse más de la terapia con baricitinib analizando datos de ensayos clínicos, encontraron que, pacientes con DA moderada-grave con prurito intenso respondían mejor que otros fenotipos con baricitinib 4 mg diario asociado a corticoesteroides tópicos en terapia combinada.²⁸ En nuestro estudio los pacientes con puntajes más altos de las escalas de gravedad (SCORAD y EASI) y de ENA para prurito fueron los que más se beneficiaron del tratamiento con baricitinib.

En cuanto a las limitantes del estudio son que se trata de una serie de casos con tamaño de la muestra pequeño, que la duración del seguimiento fue corta y que pudo haber falta de control de variables externas como es el apego al tratamiento y los eventos emocionales y la exposición a otros desencadenantes ambientales.

Los resultados de este estudio nos sugieren que el uso de baricitinib es eficaz en el control de los síntomas de manera rápida y segura lo que mejora la calidad de vida de los pacientes con DA moderada-grave a corto plazo en las primeras semanas, como se muestra en las figuras 1 a, b y c y 2 a, b y c, que muestran el antes y después de 4 meses de tratamiento en una paciente recalcitrante a terapia convencional previa.

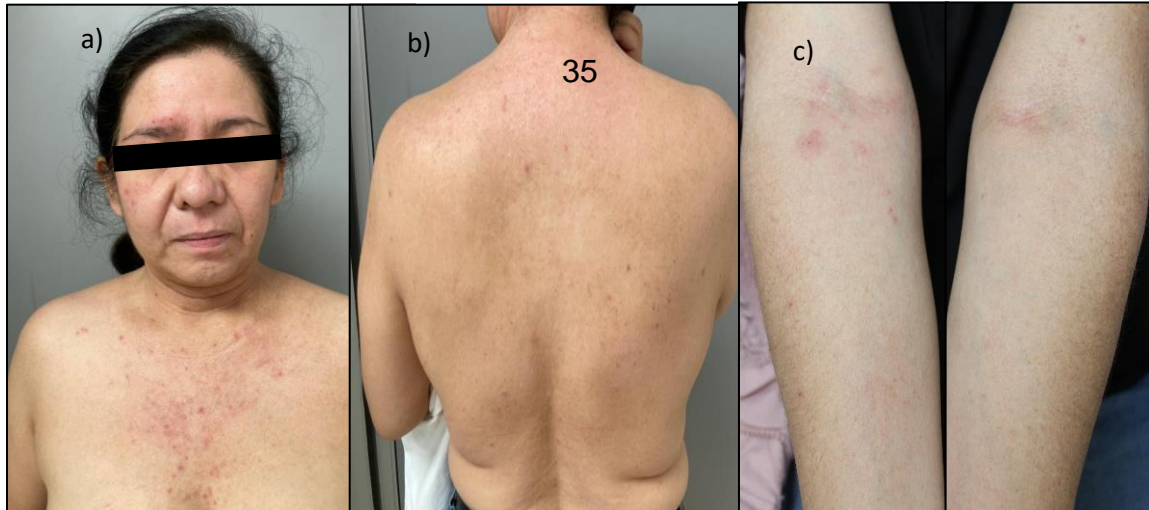


Figura 1. Paciente con dermatitis atópica grave (SCORAD 50.5) antes del inicio del tratamiento con baricitinib



Figura 2. Paciente con dermatitis atópica leve (SCORAD 14.2) después de 4 meses de tratamiento con baricitinib



CAPÍTULO 9. CONCLUSIONES

En conclusión, los resultados obtenidos en el presente estudio demuestran que el uso de baricitinib 4 mg cada 24 horas durante 4 meses es una opción terapéutica efectiva y segura para pacientes mexicanos con dermatitis atópica moderada-grave.

El presente estudio muestra los resultados de una cohorte de pacientes de la vida real a corto plazo, por lo que es necesario dar seguimiento a largo plazo para posicionar el beneficio del uso de baricitinib en pacientes mexicanos con dermatitis atópica de moderada a grave.

La efectividad y seguridad de baricitinib en nuestro estudio realizado en población mexicana fue similar a los ensayos clínicos previamente realizados en otras poblaciones.



CAPÍTULO 10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barbarot S, Auziere S, Gadkari A, Girolomoni G, et al. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey. *Allergy* 2018;73:1284-93.
2. Rodrigues M, Torres T. JAK/STAT inhibitors for the treatment of atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat.* 2020 Feb;31(1):33-40.
3. Bannister M, Freeman S. Adult-onset atopic dermatitis. *Australas J Dermatol.* 2000;41(4):225-228.
4. Herrera A, Herrera M, Vivas I. Estudio epidemiológico sobre dermatitis atópica en México. *Rev Alerg Mex* 2019;66(2):192-204.
5. Sroka J, Trzeciak M. Molecular Mechanisms of Atopic Dermatitis Pathogenesis. *Int J Mol Sci* 2021;22(8):1-16.
6. Torres T, Ferreira E, Gonçalo M, Mendes P, et al. Update on Atopic Dermatitis. *Acta Med Port* 2019;32(9):606-613.
7. Mandlik D, Mandlik S. Atopic dermatitis: new insight into the etiology, pathogenesis, diagnosis and novel treatment strategies. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2021;43(2):105-125.
8. García M, Cubiró X, Puig L. Inhibidores JAK: usos en dermatología. Parte 2: aplicaciones en psoriasis, dermatitis atópica y otras dermatosis. *Actas dermosifilogr* 2021;112(7):586-600.
9. García M, Cubiró X, Puig L. Inhibidores de JAK: usos en dermatología. Parte 1: generalidades, aplicaciones en vitíligo y en alopecia areata. *Actas dermosifilogr* 2021;112(6):505-515.
10. Wollenberg A, Christen-Zäch S, Taieb A, Paul C, et al. EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;34(12):2717-2744.
11. Ramírez H, Silverberg J. Differences between pediatric and adult atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2022;39(3):345-353.
12. Chopra R, Silverberg J. Assessing the severity of atopic dermatitis in clinical trials and practice. *Clin Dermatol* 2018;36(5):606-615.



13. Chopra R, Vakharia P, Sacotte R, Patel N, et al. Severity strata for Eczema Area and Severity Index (EASI), modified EASI, Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), objective SCORAD, Atopic Dermatitis Severity Index and body surface area in adolescents and adults with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2017;177(5):1316-1321.
14. Larenas D, Rincón C, Luna J, Macías A, et al. Guía de dermatitis atópica para México (GUIDAMEX): lineamientos usando metodología ADPTE. *Gaceta Médica de México* 2022; 158(52):1-22.
15. Nakashima C, Yanagihara S, Otsuka A. Innovation in the treatment of atopic dermatitis: Emerging topical and oral Janus kinase inhibitors. *Allergol Int* 2022;71(1):40-46.
16. Papp K, Menter M, Raman M, Disch D, et al. A randomized phase 2b trial of baricitinib, an oral Janus kinase (JAK) 1/JAK2 inhibitor, in patients with moderate-to-severe psoriasis. *Br J Dermatol* 2016;174(6):1266-1276.
17. Schmieder G, Draelos Z, Pariser D, Banfield C. Efficacy and safety of the Janus kinase 1 inhibitor PF-04965842 in patients with moderate-to-severe psoriasis: phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Dermatol* 2018;179(1):54-62.
18. Simpson E, Lacour J, Spelman L, Galimberti R, et al. Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: results from two randomized monotherapy phase III trials. *Br J Dermatol* 2020;183(2):242-255.
19. Silverberg J, Simpson E, Wollenberg A, Bissonnette R, et al. Long-term Efficacy of Baricitinib in Adults with Moderate to Severe Atopic Dermatitis Who Were Treatment Responders or Partial Responders: An Extension Study of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Dermatol* 2021;157(6):691-699.
20. Simpson E, Forman S, Silverberg J, Zirwas M, et al. Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from a randomized monotherapy phase 3 trial in the United States and Canada (BREEZE-AD5). *J Am Acad Dermatol* 2021;85(1):62-70.
21. Bieber T, Reich K, Paul C, Tsunemi Y, et al. Efficacy and safety of baricitinib in combination with topical corticosteroids in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis with inadequate response, intolerance or contraindication to ciclosporin: results from a randomized, placebo-controlled, phase III clinical trial (BREEZE-AD4). *Br J Dermatol*



2022;187(3):338-352.

22. Reich K, Kabashima K, Peris K, Silverberg J, et al. Efficacy and Safety of Baricitinib Combined with Topical Corticosteroids for Treatment of Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol* 2020;156(12):1333-1343.
23. Silverberg J. Comorbidities and the impact of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;123(2):144-151.
24. Reich K, DeLozier A, Nunes F, Thyssen J. Baricitinib improves symptoms in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: patient-reported outcomes from two randomized monotherapy phase III trials. *J Dermatolog Treat* 2022;33(3):1521-1530.
25. Uchiyama A, Fujiwara C, Inoue Y, Ishikawa M, et al. Possible suppressive effects of baricitinib on serum IL-22 levels in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 2022;106(3):189-192.
26. Smolen J, Pangan A, Emery P, Rigby W et al. Upadacitinib as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (SELECT-MONOTHERAPY): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 study. *Lancet* 2019;393:2303–2311.
27. Hagino T, Yoshida M, Hamada R, Saeki H, et al. Effectiveness of switching from baricitinib 4 mg to upadacitinib 30 mg in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: a real-world clinical practice in Japan. *J Dermatolog Treat* 2023;34(1):1-8.
28. Thyssen J, de Bruin M, Costanzo A, Grond S, et al. Baseline Body Surface Area and Itch Severity Define Response to Baricitinib in Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis at Week 16. *Adv Ther* 2023;40(8):3574-3587.



CAPÍTULO 11. ANEXOS

Carta de autorización de datos personales

43

Lugar y Fecha:

Yo, _____, autorizo de manera voluntaria y expresa a la Dra. Fátima Yadira Márquez Urbano el tratamiento de mis datos personales, así como para la utilización y publicación de mis fotografías en el contexto de la realización del estudio titulado “Eficacia clínica del uso de baricitinib en población mexicana del Hospital regional “Lic. Adolfo López Mateos” del ISSSTE con diagnóstico de dermatitis atópica moderada-grave medida mediante SCORAD, posterior a 4 meses de tratamiento” para el que se utilizarán los datos y las fotografías.

Esta autorización incluye, la recolección, almacenamiento, uso, circulación, transferencia y supresión de mis datos personales de conformidad con lo dispuesto en la legislación vigente sobre protección de datos personales.

Entiendo que la presente autorización es otorgada de manera voluntaria y que en cualquier momento puedo ejercer mis derechos de acceso, rectificación, actualización, inclusión, supresión, revocación o reclamación sobre mis datos personales, conforme a lo establecido en la ley. Asimismo, libero de toda responsabilidad a la Dra. Fátima Yadira Márquez Urbano y a sus representantes legales por el uso que se dé a mis datos personales y fotografías dentro del marco de la autorización otorgada.

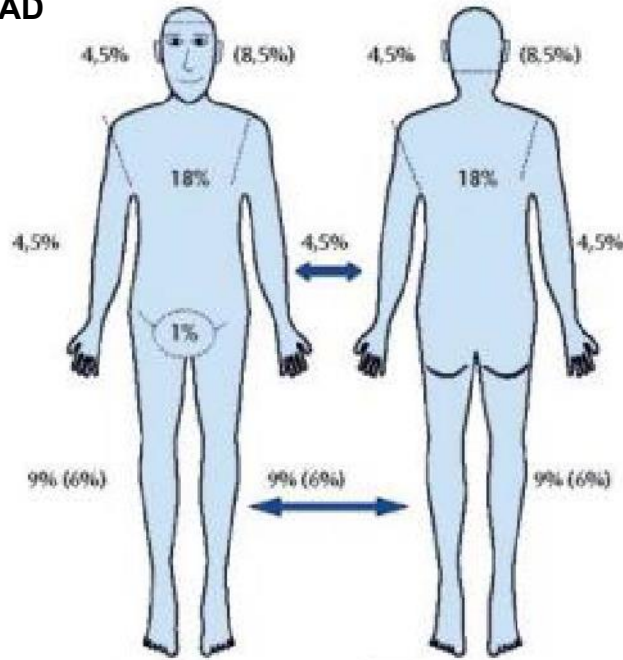
Por medio de la presente, declaro que he leído y comprendido el alcance de esta autorización y la acepto de manera voluntaria.

Sin otro particular por el momento, quedo a disposición para cualquier consulta o aclaración que se requiera al respecto.

Atentamente,

Nombre y firma

ANEXO 2 SCORAD



(A) EXTENSIÓN:

(Entre paréntesis para niños menores de 2 años)

(B) INTENSIDAD:

Gradación: 0 ausente; 1 leve; 2 moderado; 3 severo

Criterios	Intensidad
Eritema
Edema/pápula
Exudado/costra
Escoriación
Liquenificación
Sequedad
Suma	

SCORAD: $A/5 + 7B/2 + C$

(C) SÍNTOMAS SUBJETIVOS:

PRURITO (0 a 10)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

+ PÉRDIDA DE SUEÑO (0 a 10)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Escala analógica visual (media en los últimos 3 días o noches)

ANEXO 3 EASI

Lesions and Severity Atlas

	Erythema	Oedema/papulation	Excoriations	Lichenification
None 0				
Mild 1	Faintly discernible, pink	Faintly perceptible elevation	Scant, superficial excoriations	Slight thickening of the skin, skin markings minimally exaggerated
Moderate 2	Clearly distinguishable, dull red	Clearly perceptible elevation but not prominent	Many superficial but some deeper excoriations	Clearly thickened skin with exaggerated skin markings but no acute prurigo nodules
Severe 3	Deep disk to fiery bright red	Prominent elevation	Diffuse extensive superficial but deep excoriations	Prominent thickening with exaggerated skin markings creating deep furrows like many prurigo nodules

Eczema Area and Severity Index (EASI) score sheet for adults

Hospital No: _____ Patient's name: _____ Date: _____ Recorded by: _____

Severity score

Grade each sign on a scale of 0 to 3:

- 0 = None/clear
- 1 = Mild
- 2 = Moderate
- 3 = Severe

- Take an average of the severity across the involved region.
- Half points (1.5 and 2.5) may be used. 0.5 is not permitted - if a sign is present it should be at least mild (1)
- Palpation may be useful in assessing edema/papulation as well as lichenification

Area score

Each body region has potentially 100% involvement. Score 0 to 6 based on the following:

% involvement	0	1-9%	10-29%	30-49%	50-69%	70-89%	90-100%
Region score	0	1	2	3	4	5	6

Calculate EASI^{1,2}

Body region	Erythema (0-3)	Oedema/Papulation (0-3)	Excoriations (0-3)	Lichenification (0-3)	Severity score sum	Region score (0-6)	Severity score sum X Region score	Multiplier	Total score per body region
Head/neck	(+)	(+)	(+)	(+)		X		X 0.1	
Trunk	(+)	(+)	(+)	(+)		X		X 0.3	
Upper extremities	(+)	(+)	(+)	(+)		X		X 0.2	
Lower extremities	(+)	(+)	(+)	(+)		X		X 0.4	

The final EASI score is the sum of the 4 region scores (0-72): _____

Interpret EASI¹

Clear	Almost clear	Mild	Moderate	Severe	Very severe
0	0.1-1.0	1.1-3.0	3.1-21.0	21.1-50.0	50.1-72.0



ANEXO 4 POEM

1. Durante la última semana, ¿cuántos días ha tenido comezón (picazón) en la piel a causa de su eczema?

Ningún día 1 a 2 días 3 a 4 días 5 a 6 días Todos los días

2. Durante la última semana, ¿cuántas noches se ha interrumpido su sueño a causa de su eczema?

Ningún día 1 a 2 días 3 a 4 días 5 a 6 días Todos los días

3. Durante la última semana, ¿cuántos días le ha sangrado la piel a causa de su eczema?

Ningún día 1 a 2 días 3 a 4 días 5 a 6 días Todos los días

4. Durante la última semana, ¿cuántos días le ha supurado o exudado líquido transparente de la piel a causa de su eczema?

Ningún día 1 a 2 días 3 a 4 días 5 a 6 días Todos los días

5. Durante la última semana, ¿cuántos días ha tenido la piel agrietada a causa de su eczema?

Ningún día 1 a 2 días 3 a 4 días 5 a 6 días Todos los días

6. Durante la última semana, ¿cuántos días ha tenido descamación de la piel a causa de su eczema?

Ningún día 1 a 2 días 3 a 4 días 5 a 6 días Todos los días

7. Durante la última semana, ¿cuántos días ha sentido la piel reseca o áspera a causa de su eczema?

Ningún día 1 a 2 días 3 a 4 días 5 a 6 días Todos los días

ANEXO 5 DLQI

CUESTIONARIO SOBRE LA CALIDAD DE VIDA – DERMATOLOGÍA (DLQI)		
OBJETIVO: Determinar qué efecto ha tenido su problema de la piel en su vida DURANTE LA ÚLTIMA SEMANA. Por favor marque con una “X” una casilla para cada pregunta		
1. Durante la última semana, ¿ha sentido comezón, dolor o ardor en la piel o la ha tenido dolida?	Muchísimo Mucho Un poco Nada Sin relación	“ “ “ “ “
2. Durante la última semana, ¿se ha sentido avergonzado/a o cohibido/a debido a su piel?	Muchísimo Mucho Un poco Nada Sin relación	“ “ “ “ “
3. Durante la última semana, ¿le ha molestado su condición de la piel para hacer las compras u ocuparse de la casa o el jardín?	Muchísimo Mucho Un poco Nada Sin relación	“ “ “ “ “
4. Durante la última semana, ¿ha influido su condición de la piel en la elección de la ropa que lleva?	Muchísimo Mucho Un poco Nada Sin relación	“ “ “ “ “
5. Durante la última semana, ¿ha influido su condición de la piel en alguna actividad social o recreativa?	Muchísimo Mucho Un poco Nada Sin relación	“ “ “ “ “
6. Durante la última semana, ¿ha tenido dificultad para practicar deportes debido a su condición de la piel?	Muchísimo Mucho Un poco Nada Sin relación	“ “ “ “ “
7. Durante la última semana, ¿le ha impedido su condición de la piel trabajar o estudiar ?	Muchísimo Mucho Un poco Nada Sin relación	“ “ “ “ “
8. Durante la última semana, ¿su condición de la piel le ha ocasionado dificultades con su pareja, amigos cercanos o familiares?	Muchísimo Mucho Un poco Nada Sin relación	“ “ “ “ “
9. Durante la última semana, ¿cuánta dificultad le ha ocasionado su condición de la piel en su vida sexual?	Muchísimo Mucho Un poco Nada Sin relación	“ “ “ “ “
10. Durante la última semana, ¿cuánta dificultad le ha ocasionado su tratamiento de la piel, por ejemplo, ocupándole tiempo o ensuciando o desordenando su casa?	Muchísimo Mucho Un poco Nada Sin relación	“ “ “ “ “
Por favor verifique que ha contestado a TODAS las preguntas. Muchas gracias		