

Artículo de revisión

## **Efectividad de las terapias biológicas en pacientes con dermatitis atópica moderada a severa: una revisión sistemática**

Effectiveness of biological therapies in patients with moderate to severe atopic dermatitis: a systematic review

Kimberly Kitana Eugenio Jordan <sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0009-0004-8254-0322>

Jonathan Xavier Burbano Aragundi <sup>2</sup> <https://orcid.org/0009-0003-0468-6310>

Viviana Belén Valverde Gallegos <sup>3</sup> <https://orcid.org/0009-0001-3362-7737>

Lisette Emileny Quizhpe Palaquibay <sup>4</sup> <https://orcid.org/0009-0006-2764-0552>

Andrea Stephanie León López <sup>5</sup> <https://orcid.org/0000-0002-9986-8867>

<sup>1</sup> Investigadora independiente

<sup>2</sup> Sanatorio Modelo Burzaco, Buenos Aires, Argentina

<sup>3</sup> Metropolitan Dental, Guayaquil, Guayas, Ecuador

<sup>4</sup> Veris, Guayaquil, Guayas, Ecuador

<sup>5</sup> Hospital General Dr. Enrique Ortega Moreira, Durán, Guayas, Ecuador

\*Autor para la correspondencia: [kitana.eugenio@gmail.com](mailto:kitana.eugenio@gmail.com)

## RESUMEN

**Introducción:** Esta revisión sistemática evalúa la efectividad de las terapias biológicas en pacientes con dermatitis atópica moderada a severa. Se investigó el impacto de estas terapias en la reducción de síntomas y la mejora de la calidad de vida, utilizando índices como EASI, SCORAD, y DLQI.

**Métodos:** Se seleccionaron estudios observacionales y ensayos clínicos controlados que comparan terapias biológicas con tratamientos convencionales, publicados en revistas revisadas por pares en los últimos cinco años y en inglés o español. La búsqueda se llevó a cabo con términos clave y combinaciones de operadores booleanos para garantizar una cobertura exhaustiva y relevante de la literatura.

**Resultados:** Los resultados indicaron mejoras significativas en los índices de calidad de vida y medidas clínicas en pacientes tratados con terapias biológicas comparados con los que recibieron terapias convencionales. Se destacaron mejoras en los síntomas, incluyendo la severidad del prurito y las interrupciones del sueño.

**Conclusiones:** Las terapias biológicas demuestran ser más efectivas que las convencionales en el tratamiento de la dermatitis atópica moderada a severa, ofreciendo mejoras significativas en los parámetros clínicos y la calidad de vida. Estos hallazgos apoyan la inclusión de estas terapias en los regímenes de tratamiento estándar, destacando la importancia de un enfoque integral y basado en evidencia en la gestión de la enfermedad.

**Palabras clave:** dermatitis atópica; terapias biológicas; EASI; SCORAD; DLQI; efectividad clínica; calidad de vida.

## ABSTRACT

**Introduction:** This systematic review assesses the effectiveness of biologic therapies in patients with moderate to severe atopic dermatitis. It examines the impact of these therapies on symptom reduction and quality of life improvement, using indices such as EASI, SCORAD, and DLQI.

**Methods:** Observational studies and controlled clinical trials comparing biologic therapies with conventional treatments were selected. These studies were peer-reviewed and published in the last five years, in either English or Spanish. The search strategy included key terms and Boolean operator combinations to ensure comprehensive and relevant literature coverage.

**Results:** The results indicated significant improvements in quality-of-life indices and clinical measures in patients treated with biologic therapies compared to those receiving conventional treatments. Improvements in symptoms, including the severity of itching and sleep disruptions, were highlighted.

**Conclusions:** Biologic therapies prove to be more effective than conventional treatments in managing moderate to severe atopic dermatitis, offering significant improvements in clinical parameters and quality of life. These findings support the inclusion of these therapies in standard treatment regimens, highlighting the importance of an integrated and evidence-based approach in disease management.

**Keywords:** atopic dermatitis; biologic therapies; EASI; SCORAD; DLQI; clinical efficacy; quality of life.

Recibido: 16/09/2024

Aprobado: 31/10/2024

## Introducción

La dermatitis atópica (DA) es una afección crónica que afecta significativamente la calidad de vida de los pacientes, tanto física como emocionalmente. Las terapias biológicas han surgido como un avance prometedor para tratar eficazmente la DA severa, ofreciendo opciones más allá de los tratamientos convencionales que a menudo son insuficientes para controlar completamente los síntomas. <sup>(1,2)</sup> Estos tratamientos están dirigidos a moléculas específicas involucradas en la inflamación de la piel, como los anticuerpos monoclonales contra interleucinas que desempeñan un papel sumamente importante en la patogenia de la DA.

Para determinar la efectividad de estas terapias biológicas, se utilizan varios índices y escalas clínicas conocidos en inglés como: el *eczema area and severity index* (EASI), el *scoring atopic dermatitis* (SCORAD), y el *dermatology life quality index* (DLQI). El EASI y el SCORAD son esenciales para medir la extensión y la gravedad del eczema, proporcionando una evaluación cuantitativa de la eficacia del tratamiento. Además, el DLQI evalúa el impacto de la dermatitis en la calidad de vida del paciente. La *peak pruritus numerical rating scale* (PP-NRS) y la *numerical rating scale* (NRS) son utilizadas para evaluar la intensidad del prurito, un síntoma predominante que contribuye significativamente al malestar del paciente. <sup>(2)</sup>

Además de estas medidas, la *investigator's global assessment* (IGA) es otra herramienta comúnmente empleada por los investigadores para evaluar el estado general de la enfermedad. Para los pacientes que sufren de insomnio debido a su condición, el *insomnia severity index* (ISI) proporciona una medida valiosa de la severidad del insomnio asociado con la DA. En estudios más orientados al paciente, la *patient-oriented eczema measure* (POEM) captura los resultados reportados directamente por los pacientes, lo que refleja la efectividad del tratamiento desde su perspectiva.

Esta revisión sistemática aspira a sintetizar y evaluar la evidencia existente sobre cómo estas terapias biológicas impactan la reducción de la severidad de los síntomas y la mejora de la calidad de vida en pacientes afectados por esta condición crónica y debilitante. A través de este estudio, buscamos establecer un marco para decisiones terapéuticas más informadas en la práctica clínica, considerando una gama de indicadores de eficacia para proporcionar una evaluación comprensiva de estos tratamientos emergentes.

## Métodos

Para asegurar una evaluación comprensiva y objetiva de la efectividad de las terapias biológicas en pacientes con dermatitis atópica moderada a severa, hemos establecido criterios rigurosos de inclusión y exclusión para esta revisión sistemática:

### Criterios de inclusión

- **Tipo de estudio:** Se incluyeron tanto estudios observacionales como ensayos clínicos controlados que comparen terapias biológicas con terapias convencionales, siempre y cuando hayan sido publicados en revistas revisadas por pares.
- **Población:** Consideraremos a pacientes diagnosticados con dermatitis atópica moderada a severa, utilizando criterios diagnósticos reconocidos internacionalmente.
- **Intervenciones:** Nos centramos en estudios que evalúen el uso de terapias biológicas aprobadas para la dermatitis atópica y que hagan comparaciones directas con terapias convencionales.
- **Idioma:** Se incluyeron publicaciones en inglés o español.

### Criterios de exclusión

- **Tipo de estudio:** Se excluyeron los estudios que no proporcionen datos suficientes para una evaluación fiable de la efectividad y seguridad de las intervenciones.
- **Población:** Descartamos estudios en poblaciones especiales que puedan tener una respuesta diferencial al tratamiento, a menos que el estudio se enfoque específicamente en esas subpoblaciones.
- **Intervenciones:** No se consideraron estudios que no detallen las dosis o duraciones de las terapias investigadas, ni aquellos que evalúen terapias no aprobadas o experimentales sin una comparación clara con tratamientos establecidos.
- **Publicación:** Se descartaron estudios publicados hace más de cinco años, considerando que la relevancia clínica de los datos puede haber cambiado debido a avances recientes en el tratamiento.

### **Proceso de selección de estudios: estrategia de búsqueda**

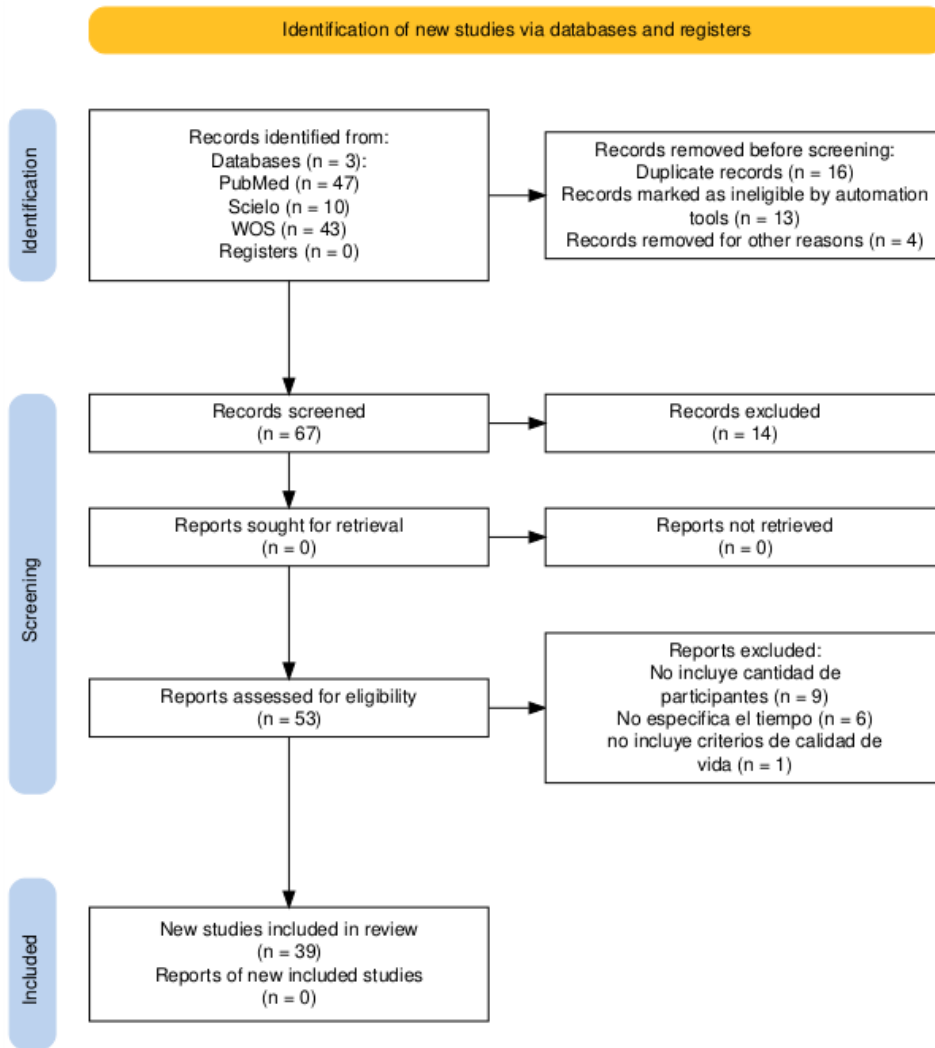
Para asegurar una evaluación exhaustiva y minuciosa de la literatura relevante sobre la efectividad de las terapias biológicas en el tratamiento de la dermatitis atópica moderada a severa, hemos implementado un proceso sistemático de búsqueda siguiendo estos pasos clave:

1. **Selección de bases de datos:** Se eligieron bases de datos esenciales como PubMed, Scielo y Web of Science. Dicha selección tiene como fin abarcar un espectro amplio de literatura médica y clínica, proporcionando una base de datos diversa y amplia para nuestra revisión.
2. **Elección de palabras clave y términos de búsqueda:** Se identificaron términos clave que incluyen los conceptos de «dermatitis atópica», «terapias biológicas», y «medidas de eficacia». Algunos de los términos seleccionados incluyen «*eczema*», «*atopic dermatitis*», «*biologics*», «*monoclonal antibodies*», «*quality of life*», «SCORAD», y «EASI».

- 3. Concepción de la estrategia de búsqueda:** Se emplearon operadores booleanos para combinar términos como: (*eczema* OR «*atopic dermatitis*») AND («*biologic therapies*» OR «*biologics*») AND («*quality of life*» OR *SCORAD* OR *EASI*), con el fin de captar estudios relevantes sobre el uso de terapias biológicas en dermatitis atópica. Se aplicaron filtros para incluir estudios en inglés y español, publicados en los últimos cinco años, y enfocados en humanos, asegurando la actualidad y pertinencia de la información recopilada.

## Resultados

Los datos se presentaron de manera descriptiva, enfatizando la contextualización de los hallazgos en el ámbito clínico evaluado. A partir de la búsqueda realizada en tres bases de datos principales —PubMed, Scielo, y Web of Science— se identificaron inicialmente 67 registros. Tras eliminar duplicados y registros ilegibles, se evaluaron 53 estudios en total para su elegibilidad. De estos, 30 estudios cumplieron con los criterios de inclusión y fueron analizados en profundidad. Estos incluyeron una mezcla de 4 revisiones sistemáticas, 5 revisiones sistemáticas con metaanálisis, 15 estudios experimentales y 15 estudios observacionales, proporcionando una visión integral de las modalidades de tratamiento evaluadas (ver Figura 1).



**Fig. 1.** Flujograma de Prisma <sup>(3)</sup>

## Eficacia de las terapias biológicas y convencionales para la dermatitis atópica moderada y grave

Estudios recientes han demostrado que las terapias biológicas son altamente efectivas para tratar la dermatitis atópica severa en comparación con las terapias convencionales. Dupilumab, la primera terapia biológica aprobada, demostró una eficacia superior al placebo en múltiples ensayos. <sup>(4,5)</sup> Nuevas terapias biológicas como lebrikizumab y tralokinumab también han mostrado ser prometedoras, con una eficacia comparable a dupilumab en algunas medidas. <sup>(6,7)</sup> Los inhibidores de Janus quinasa (iJAK), particularmente upadacitinib y abrocitinib, han demostrado incluso una mayor eficacia que las



terapias biológicas en metaanálisis en red. <sup>(7,8)</sup> Estudios han confirmado la efectividad de terapias biológicas como tralokinumab. <sup>(9)</sup> Los inhibidores de IL-13, como lebrikizumab y tralokinumab, ofrecen ventajas potenciales en términos de perfil de seguridad y en el enfoque específico de las vías de la dermatitis atópica. <sup>(10)</sup> En general, estas terapias dirigidas proporcionan mejoras significativas en la severidad de la enfermedad y la calidad de vida de los pacientes con dermatitis atópica severa.

### **Análisis de resultados de EASI**

El índice de gravedad y área del eccema (EASI, por sus siglas en inglés) es una herramienta validada, como señalan Hanifin et al., <sup>(11)</sup> esencial para evaluar la gravedad de la dermatitis atópica. Con el objetivo de ampliar su aplicabilidad en diversos tipos de piel, Silverberg et al. <sup>(8)</sup> han desarrollado un atlas que incluye una guía actualizada. Este recurso es particularmente útil para asegurar una evaluación precisa y uniforme en diferentes pacientes. Además, Ribero et al. <sup>(12)</sup> destacan que las puntuaciones del EASI en áreas específicas del cuerpo, especialmente en la cabeza y el cuello, tienen un impacto significativo en las medidas de calidad de vida de los pacientes. Esto subraya la importancia de considerar la localización de las lesiones en la evaluación global de la enfermedad.

En un estudio retrospectivo sobre la efectividad de dupilumab en pacientes indios con dermatitis atópica moderada a severa, se observaron mejoras significativas, con una reducción en los puntajes de EASI de 19,48 a 4,84 en seis meses, donde el 68 % de los pacientes alcanzó un EASI de 75. <sup>(13)</sup> Esta tendencia hacia la mejora también se reflejó en el trabajo de Kabashima et al., <sup>(14)</sup> quienes reportaron una reducción promedio del 46,0 % en los puntajes de EASI en pacientes tratados con nemolizumab en Japón, comparado con un 33,2 % en el grupo placebo.

**Tabla 1.** Comparación de la efectividad de terapias biológicas en el tratamiento de la dermatitis atópica moderada a severa: resultados clínicos y calidad de vida

Autor y año	Diseño	Semanas	N	Medicamento	EASI	PP-NRS	NRS	SCORAD	DLQI	ISI	POEM	IGA
Silverberg et al 2020(2)	ECA	12	391	Abrocitinib(A) Placebo (P)	61.0% (p < .001 vs placebo)	reducción -4 puntos		disminución p < 0.001.				38.1% p < .001
Dhar, S et al 2021(13)	OBS	24	25	Dupilumab	reducido de 19,48 a 4,84; 68% p < 0.001.			disminuyó de 37,32 a 8,04 p < 0.001.	mejoró de 17,08 a 6,52 p < 0.001.			
Kabashima, K et al 2023(14)	ECA	12		Nemolizumab (N) Placebo (P)					45,2% vs. (P) 18,6% (p < 0.01)	(N)45,4% vs. (P) 10,9% (p < 0.01)	43,4% vs. (P) 7,5% (p < 0.01)	
Silverberg, J et al 2020(15)	ECA	25	226	Nemolizumab	Reducción del 68,8% (P = 0.016).	Mejora del 67,3% (P < 0.0001).	reducción (≥4 puntos) (P ≤ .01).					33.3% (P = 0.008).
Miniotti, M et al 2022(16)	OBS	32	171	Dupilumab	89.6% (p-value): < 0.001							
Offidani, a et al 2022(17)	ECA	16	229	Dupilumab(D) Control (C) + corticoides	(D) 80,6%; (C) 33,1% (p-value): < 0.001	(D) 55,3%; (C) 17,7% (p-value): < 0.001			(D) 84,2%; (C) 41,9%			Mejora signif p < 0.0001.
Reich, K et al 2022(18)	ECA	17	89	Baricitinib 1 mg - 2 mg - 4 mg			4 mg: 36.6% 2 mg: 29.4% (P): 12.0%				Mejora significativa p < 0.0001.	
Cork, M et al 2022(19)	ECA	16	1379	Dupilumab(D) Placebo (P)			(D) mejora significativa; p < 0.0001.	(D) mejora significativa vs. (P); p < 0.0001.	(D) mejora significativa vs. (P); p < 0.0001.		(D) mejora significativa vs. (P); p < 0.0001.	
Wollenberg, A et al 2019(20)	ECA	12	204	Tralokinumab	(-4.94) IC del 95%: -8.76 a -1.13 Valor p: 0.01			Mejora significativa p < 0.0001.				
Melgosa, F et al 2023(21)	OBS	52	21	Upadacitinib	Inicial: 19,8 Semana 52: 0,6		Inicial: 7,6 Semana 4: 1,5				Mejora significativa p < 0.0001.	
Simpson E et al 2019(22)	ECA	12	113	Tezepelumab	Mejora 64.7%	Mejora significativa p < 0.0001.						Mejora significativa p < 0.0001.
Ariëns, L et al 2019(23)	OBS	30	163	Dupilumab vs Cyclosporine	Mejora 80% p < 0.001			Mejora signif p < 0.0001.				
Simpson, E et al 2020(24)	ECA	22	111	Baricitinib			Mejora signif p < 0.0001.	Mejora signif p < 0.0001.		Mejora signif p < 0.0001.		
He, H et al 2020(25)	OBS	16	26	Dupilumab	72.4% p < 0.001				Mejora signif p < 0.0001.			
Kim, B et al 2020(26)	ECA	8	307	Ruxolitinib			42.5% p < 0.0001.	Mejora signif p < 0.0001.			Mejora signif p < 0.0001.	
Guttman-Yassky, E et al 2019(27)	ECA	16	54	Dupilumab	Mejora significativa p < 0.0001.			Mejora significativa p < 0.0001.				Mejora significativa p < 0.0001.

Por otro lado, Silverberg et al. <sup>(15)</sup> demostraron que nemolizumab a una dosis de 30 mg logró reducciones significativas en los puntajes de EASI frente al placebo, con una reducción porcentual del -68,8 % a las 24 semanas, mostrando diferencias significativas ya desde la semana 8. Este patrón de respuestas rápidas y eficaces también fue evidente en el análisis de Offidani et al., <sup>(17)</sup> donde dupilumab indujo mejoras independientemente de la severidad inicial de la enfermedad, logrando que más del 80 % de los pacientes tratados mostraran una mejora de  $\geq 50$  % en el EASI.

Los estudios de Wollenberg et al. <sup>(20)</sup> y Melgosa Ramos et al. <sup>(21)</sup> enfatizaron la eficacia de dupilumab y upadacitinib, respectivamente, reportando mejoras rápidas y substanciales en los puntajes de EASI en contextos de tratamiento variados. Simpson et al. <sup>(22)</sup> aportaron datos de un estudio de fase 2a de tezepelumab, donde un 64,7 % de los pacientes tratados alcanzaron un EASI de 50 a las 12 semanas, aunque sin alcanzar significancia estadística.

Finalmente, en una comparación indirecta entre dupilumab y ciclosporina, Ariëns et al. <sup>(23)</sup> encontraron que dupilumab era superior en términos de respuestas EASI de 50 y EASI de 75, destacando la potencia y el perfil de eficacia de dupilumab en el tratamiento de la dermatitis atópica severa.

Este cuerpo de investigación evidencia la potente eficacia de las terapias biológicas en mejorar los puntajes de EASI en pacientes con dermatitis atópica, reflejando mejoras significativas en la severidad de la enfermedad y proporcionando una base sólida para el uso de estas terapias en la práctica clínica.

### **Evaluación SCORAD de la dermatitis atópica**

La herramienta *scoring atopic dermatitis* (SCORAD) es fundamental para evaluar la severidad de la dermatitis atópica. Varias investigaciones han explorado los efectos del tratamiento con terapias biológicas sobre los puntajes SCORAD.

Cork et al. <sup>(19)</sup> informaron mejoras significativas en los puntajes SCORAD con el tratamiento de dupilumab en comparación con placebo. En particular, observaron que los pacientes tratados con dupilumab mostraron un mayor cambio medio de los cuadrados mínimos desde el inicio en la puntuación de prurito de SCORAD en la semana 16 en comparación con placebo (-4,00 para dupilumab cada 2 semanas, -4,06 para dupilumab semanalmente, vs. -1,26 para placebo;  $p < 0,0001$ ). Esto indica que dupilumab fue efectivo en reducir la severidad del prurito medida por SCORAD.

El estudio también examinó las puntuaciones de sueño de SCORAD y encontró mejoras similares con dupilumab. En la semana 16, los pacientes tratados con dupilumab tuvieron un cambio mayor en el promedio de los cuadrados mínimos desde el inicio en el sueño SCORAD en comparación con placebo (-3,3 para dupilumab cada 2 semanas, -3,4 para dupilumab semanalmente, vs. -0,82 para placebo;  $p < 0,0001$ ). Esto sugiere que dupilumab también mejoró las perturbaciones del sueño asociadas con la dermatitis atópica.

Dhar et al. <sup>(13)</sup> realizaron un estudio de mundo real en pacientes indios y también encontraron mejoras significativas en los puntajes SCORAD con el tratamiento de dupilumab. Reportaron que el puntaje medio de SCORAD mejoró de 37,32 al inicio a 8,04 a los seis meses de tratamiento con dupilumab. Esta mejora fue estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ).

Los hallazgos de ensayos clínicos y estudios en contextos reales muestran consistentemente que el tratamiento con dupilumab conduce a mejoras sustanciales y estadísticamente significativas en los puntajes SCORAD, incluyendo los componentes de prurito y sueño. Esto proporciona evidencia

contundente de la eficacia de dupilumab en reducir la severidad de los síntomas de la dermatitis atópica, medida por esta herramienta de evaluación validada.

### **Aplicación de PP-NRS y NRS en la evaluación clínica de terapias para la dermatitis atópica**

Las escalas numéricas de valoración del pico de prurito (PP-NRS) y de valoración general (NRS) se han validado como herramientas eficaces para medir la severidad del prurito en dermatología. Estudios recientes han confirmado su fiabilidad *test-retest* y validez convergente en la evaluación del prurito asociado a la dermatitis atópica <sup>(28)</sup>.

En un estudio de 2020, Silverberg et al. emplearon la PP-NRS para evaluar la eficacia de nemolizumab en pacientes con dermatitis atópica moderada a severa <sup>(15)</sup>. Este estudio destacó la capacidad de la PP-NRS para detectar cambios significativos en la intensidad del prurito desde la primera semana de tratamiento, observando mejoras notables en las puntuaciones con nemolizumab 30 mg en comparación con el placebo.

En investigaciones subsecuentes, Silverberg et al. <sup>(29)</sup> analizaron datos de cuatro ensayos clínicos de fase 3, utilizando la PP-NRS diaria para monitorear el prurito en adultos y adolescentes tratados con dupilumab. Los resultados mostraron reducciones rápidas y significativas del prurito desde el segundo día en adultos y desde el quinto día en adolescentes, subrayando la utilidad de la PP-NRS para capturar mejoras consistentes y sostenidas en el prurito mediante tratamientos biológicos.

Kim et al. <sup>(26)</sup> utilizaron la NRS para medir el prurito en un estudio sobre la crema de ruxolitinib aplicada en DA. Reportaron que el 42,5 % de los pacientes experimentó una mejora clínicamente significativa en el prurito dentro de las primeras 36 horas de tratamiento. Además, identificaron una correlación significativa entre la reducción del prurito y la mejora en la calidad de vida, lo

que resalta la capacidad de la NRS para reflejar cambios clínicamente relevantes.

En 2023, Kishi et al. <sup>(30)</sup> compararon la NRS con otras escalas de severidad de la DA, como el EASI. Encontraron que las puntuaciones de la NRS se correlacionaban positivamente con biomarcadores inflamatorios y con el engrosamiento epidérmico, demostrando que la NRS no solo captura la experiencia subjetiva del prurito, sino que también refleja indicadores objetivos de la actividad de la enfermedad.

Es crucial reconocer que, a pesar de su amplia utilización y validación, estas escalas presentan limitaciones. Takeuchi et al. <sup>(31)</sup> notaron que las mejoras en las puntuaciones de NRS-I para el prurito no diferían significativamente entre pacientes con y sin prurigo, aunque aquellos con prurigo mostraban una mejora más lenta en otros indicadores como el EASI. Esto sugiere que, aunque la NRS es una herramienta valiosa, debe ser interpretada junto con otras medidas de severidad para una evaluación comprensiva de la respuesta al tratamiento.

### **Impacto de terapias biológicas en la calidad de vida con DLQI**

El índice de calidad de vida en dermatología (DLQI, por sus siglas en inglés) es una medida de resultados informada por el paciente ampliamente utilizada en estudios dermatológicos, valorada por su solidez y simplicidad. Amplia evidencia de validación respalda su uso en varios países y condiciones de la piel. <sup>(32)</sup>

Investigaciones contemporáneas han validado la eficacia de las terapias biológicas en mejorar la calidad de vida en pacientes con dermatitis atópica grave. Cork et al. <sup>(19)</sup> y Dhar et al. <sup>(13)</sup> destacaron que dupilumab mejora significativamente los índices de calidad de vida, reduciendo la puntuación media del DLQI de 17,08 a 6,52 en seis meses. De manera similar, Kabashima et al. <sup>(14)</sup> reportaron mejoras significativas con nemolizumab en comparación con

placebo, mientras que Offidani et al. <sup>(17)</sup> encontraron que dupilumab mejora el DLQI independientemente de la puntuación EASI inicial de los pacientes.

Además, Cork et al. <sup>(19)</sup> observaron una rápida mejora en las puntuaciones del DLQI, notando cambios significativos tan solo dos semanas después de iniciar el tratamiento con dupilumab. Tanto Offidani et al. <sup>(17)</sup> como Dhar et al. <sup>(13)</sup> indicaron que una gran proporción de pacientes experimentó mejoras de más de cuatro puntos en el DLQI en dieciséis semanas.

Los estudios examinados muestran que las terapias biológicas, específicamente dupilumab y nemolizumab, son efectivas en mejorar la calidad de vida de aquellos que sufren de esta condición, con dupilumab ofreciendo mejoras rápidas y extendidas, observables independientemente de la severidad inicial de la enfermedad. Estos resultados subrayan la relevancia de las terapias biológicas como una opción significativa para pacientes con formas moderadas a severas de dermatitis atópica.

### **Evaluación global del investigador en estudios de dermatitis atópica**

La IGA, por sus siglas en inglés, es una herramienta esencial utilizada en ensayos clínicos para evaluar la severidad y la mejora de la dermatitis atópica. Diversos estudios han utilizado esta medida para evaluar la eficacia de varios tratamientos.

Estudios de Tralokinumab Silverberg et al. <sup>(20)</sup> evaluaron nemolizumab, un agente biológico diferente, pero su estudio proporciona contexto para el uso de IGA en ensayos de AD. Descubrieron que las tasas de IGA 0/1 (piel clara o casi clara) eran significativamente más altas para nemolizumab 30 mg en comparación con placebo en la semana 16 (33,3% vs 12,3%,  $P = 0,008$ ). Sin embargo, esta diferencia no se mantuvo en la semana 24 debido a un efecto aumentado del placebo y los corticosteroides tópicos (36,8% vs 21,1%,  $P = 0,06$ ).



Torres et al. (33) realizaron una comparación indirecta ajustada por coincidencia entre tralokinumab y dupilumab. En la semana 32, tralokinumab en combinación con corticosteroides tópicos (TCS) mostró una eficacia similar a dupilumab más TCS para alcanzar puntajes de IGA 0/1 (49,9% vs 39,3%). Esto sugiere que tralokinumab puede ser comparable a dupilumab en mejorar la severidad general de la AD medida por IGA.

Pereyra-Rodríguez et al. (34) realizaron un estudio de mundo real de tralokinumab en pacientes con AD severa. Al inicio, el 65 % de los pacientes tenía una puntuación de IGA de 4, indicando una enfermedad muy severa. Aunque no reportaron resultados específicos de IGA en la semana 16, notaron mejoras significativas en todas las escalas, lo que sugiere que las puntuaciones de IGA probablemente también mejoraron.

Morra y Drucker (35) revisaron los ensayos ECZTRA 1, 2 y 3 de tralokinumab. En ECZTRA 1 y 2 (ensayos de monoterapia), tralokinumab condujo al éxito de IGA (puntuación de 0 o 1) en aproximadamente el doble de pacientes que el placebo:

ECZTRA 1: 15,8 % vs. 7,1% ECZTRA 2: 22,2 % vs. 10,9 % En ECZTRA 3, donde se permitieron corticosteroides tópicos, las tasas de éxito de IGA fueron más altas tanto para tralokinumab como para placebo (38,9 % vs. 26,2 %). Esto destaca el beneficio aditivo de combinar tralokinumab con tratamientos tópicos.

La IGA ha demostrado consistentemente su valor para evaluar la severidad de la AD y la eficacia del tratamiento en múltiples estudios. Tralokinumab, un inhibidor selectivo de IL-13, ha mostrado mejoras significativas en las puntuaciones de IGA comparado con placebo, tanto en monoterapia como en combinación con corticosteroides tópicos. La eficacia parece comparable a otros agentes biológicos como dupilumab, aunque serían necesarios ensayos directos para comparaciones directas. Los datos del mundo real apoyan además los hallazgos de los ensayos clínicos, indicando que tralokinumab

puede mejorar efectivamente la severidad de la AD medida por IGA en pacientes con enfermedad severa.

### **Discusión sobre el índice de severidad del insomnio en dermatitis atópica**

La dermatitis atópica es una afección crónica de la piel que impacta profundamente la calidad de vida de los pacientes, incluyendo la calidad del sueño. Diversos estudios han explorado el impacto de los tratamientos biológicos emergentes en los síntomas de la DA, utilizando el ISI como un indicador clave de los resultados reportados por los pacientes. En un análisis post hoc de un ensayo clínico de fase III en Japón, Kabashima et al. <sup>(14)</sup> examinaron los efectos del nemolizumab, un anticuerpo monoclonal contra el receptor A de la interleucina 31, en pacientes con DA moderada a severa. Los resultados indicaron mejoras notables en el ISI, donde un porcentaje significativamente mayor de pacientes tratados con nemolizumab reportó una puntuación ISI de 0 para dificultades al dormirse (41,6 % vs 13,1%) y para mantener el sueño (45,4 % vs 10,9 %) a las 16 semanas. Además, Knox y Mahr <sup>(36)</sup> encontraron que el 55 % de los pacientes tratados con nemolizumab alcanzaron un cambio en la puntuación ISI  $\leq 7$  a las 16 semanas, comparado con el 21 % en el grupo placebo, lo que sugiere mejoras significativas en la calidad del sueño.

Aunque el omalizumab se ha estudiado principalmente en urticaria idiopática crónica, Casale et al. <sup>(37)</sup> observaron mejoras rápidas y sostenidas en el ISI durante un tratamiento de 48 semanas. Por otro lado, aunque el estudio de Ferri et al. <sup>(38)</sup> se centró en pacientes con rinosinusitis crónica con pólipos nasales, los hallazgos son pertinentes ya que dupilumab, utilizado también para tratar la DA, mostró mejoras significativas en el ISI después de un mes de terapia y estas mejoras continuaron al tercer mes.

### **Medida de eczema orientada al paciente en dermatitis atópica**

La POEM es una herramienta crucial para evaluar la gravedad de la dermatitis atópica desde la perspectiva del paciente, reflejando directamente el impacto de la enfermedad en su calidad de vida. Recientes investigaciones han evaluado cómo diversos tratamientos biológicos afectan las puntuaciones de POEM. Kabashima et al. <sup>(14)</sup> estudiaron los efectos del nemolizumab en pacientes japoneses con DA moderada a grave. Los resultados indicaron mejoras notables en las puntuaciones de POEM, con un porcentaje significativamente mayor de pacientes tratados con nemolizumab alcanzando cero días por semana de perturbaciones del sueño (50,8 % vs 16,9 %) y de sangrado de la piel (43,4 % vs 7,5 %) a las 16 semanas de tratamiento. Estas mejoras resaltan una reducción significativa en los síntomas que afectan directamente la vida diaria de los pacientes.

Griffiths et al. <sup>(39)</sup> reportaron que el dupilumab condujo a mejoras considerables y rápidas en las puntuaciones de POEM en pacientes con DA moderada a grave, observadas independientemente del uso previo de inmunosupresores no esteroideos. Además, Chung et al. <sup>(40)</sup> confirmaron la efectividad a largo plazo del dupilumab en un estudio con pacientes asiáticos, notando una mejora sustancial desde una puntuación media inicial de 19,1 a 7,2 tras un año de tratamiento. Este resultado subraya la capacidad del dupilumab para ofrecer alivio duradero de los síntomas de la DA.

Por su parte, Reich et al. <sup>(18)</sup> analizaron la influencia del baricitinib en pacientes con DA moderada a grave, observando mejoras sustanciales en las puntuaciones de POEM, especialmente en términos de reducción del prurito. Este estudio también reveló que las mejoras en los síntomas se correlacionaban más estrechamente con las evaluaciones de los pacientes sobre su calidad de vida y la severidad de la DA que las mejoras observadas en la inflamación de la piel.

## Conclusiones

Esta revisión sistemática confirma la efectividad de las terapias biológicas frente a las convencionales en el tratamiento de la dermatitis atópica moderada a severa, demostrando mejoras significativas en síntomas y calidad de vida. Las escalas clínicas utilizadas, como EASI, SCORAD, DLQI, PP-NRS, NRS, IGA, POEM e ISI, revelan que estas terapias reducen la severidad de la enfermedad y alivian efectivamente síntomas clave como el prurito, las perturbaciones del sueño, y el impacto emocional, lo que evidencia su eficacia en diversos aspectos de la vida del paciente.

En resumen, los tratamientos biológicos no solo proporcionan alivio significativo en términos de indicadores clínicos, sino que también mejoran de manera integral la calidad de vida de los pacientes. Estos resultados apoyan la inclusión de terapias biológicas en los planes de tratamiento para la dermatitis atópica, enfatizando la necesidad de un enfoque terapéutico holístico que atienda tanto las manifestaciones físicas como las psicosociales de la enfermedad. Estos hallazgos promueven una adopción más amplia de tratamientos personalizados y efectivos en la gestión de esta condición compleja.

## Referencias bibliográficas

1. Uppal SK, Kearns DG, Chat VS, Han G, Wu JJ. Review and analysis of biologic therapies currently in phase II and phase III clinical trials for atopic dermatitis. *Journal of Dermatological Treatment*. 2022 Feb 17;33(2):626–36. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/09546634.2020.1775775>
2. Silverberg JI, Simpson EL, Thyssen JP, Gooderham M, Chan G, Feeney C, et al. Efficacy and Safety of Abrocitinib in Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol*. 2020 Aug 1;156(8):863. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.1406>
3. Haddaway NR, Page MJ, Pritchard CC, McGuinness LA. *PRISMA 2020*: An R package and Shiny app for producing PRISMA 2020-compliant flow diagrams, with interactivity for optimised digital transparency and Open Synthesis. *Campbell Systematic Reviews*. 2022 Jun 27;18(2). Disponible en: <https://doi.org/10.1002/cl2.1230>

4. Peng G, Li L, Han X. 140 The clinical efficacy and safety of biologic agents for moderate to severe atopic dermatitis: a meta- analysis. *Journal of Investigative Dermatology*. 2019 Sep;139(9):S238. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2019.07.144>
5. Sesi J, Feldman SR. Comparative efficacy of systemic treatments for atopic dermatitis in adults. *Expert Rev Clin Immunol*. 2024 Mar 3;20(3):313–20. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/1744666X.2023.2291038>
6. Silverberg JI, Horeczko J, Alexis A. Development of an Eczema Area and Severity Index Atlas for Diverse Skin Types. *Dermatitis*®. 2024 Apr 1;35(2):173–7. Disponible en: <https://doi.org/10.1089/derm.2023.0051>
7. Hong HC ho, Armstrong AW, Calimlim BM, Lee WJ, Teixeira HD, Collins EB, et al. 516 - Comparative efficacy of targeted systemic therapies with topical corticosteroids for moderate-to-severe atopic dermatitis: an updated network meta-analysis. *British Journal of Dermatology*. 2024 Feb 7;190(Supplement\_2):ii19–20.
8. Silverberg JI, Hong HC ho, Calimlim BM, Lee WJ, Teixeira HD, Collins EB, et al. Comparative Efficacy of Targeted Systemic Therapies for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis without Topical Corticosteroids: An Updated Network Meta-analysis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023 Oct 1;13(10):2247–64. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s13555-023-01000-3>
9. De Greef A, Ghislain PD, Bulinckx A, Coster A, de Halleux C, Damsin T, et al. Real-Life Experience of Tralokinumab for the Treatment of Adult Patients with Severe Atopic Dermatitis: A Multicentric Prospective Study. *Clin Drug Investing* . 2023 Apr 3;43(4):299–306. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40261-023-01258-7>
10. Ratnarajah K, Le M, Muntyanu A, Mathieu S, Nigen S, Litvinov I V., et al. Inhibition of IL-13: A New Pathway for Atopic Dermatitis. *J Cutan Med Surg*. 2021 May 22;25(3):315–28. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/1203475420982553>
11. Hanifin JM, Baghoomian W, Grinich E, Leshem YA, Jacobson M, Simpson EL. The Eczema Area and Severity Index—A Practical Guide. *Dermatitis*. 2022 May;33(3):187–92. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/DER.0000000000000895>
12. Ribero S, Puglisi B, Giura MT, Viola R, Siliquini N, Quaglino P, et al. Head and neck severity index is associated to a significant worsening of quality of life in atopic dermatitis patients. *Exp Dermatol*. 2021 Nov 31;30(11):1717–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/exd.14368>

13. Dhar S, De A, Srinivas SM. Real-World Effectiveness and Safety of Dupilumab for the Treatment of Moderate to Severe Atopic Dermatitis in Indian Patients. *Indian J Dermatol.* 2021 May;66(3):297–301. Disponible en: [https://doi.org/10.4103/ijd.ijd\\_860\\_20](https://doi.org/10.4103/ijd.ijd_860_20)
14. Kabashima K, Matsumura T, Komazaki H, Kawashima M. Nemozumab Improves Patient-Reported Symptoms of Atopic Dermatitis with Pruritus: Post Hoc Analysis of a Japanese Phase III Randomized Controlled Trial. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2023 Apr 11;13(4):997–1011. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s13555-023-00901-7>
15. Silverberg JI, Pinter A, Pulka G, Poulin Y, Bouaziz JD, Wollenberg A, et al. Phase 2B randomized study of nemozumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis and severe pruritus. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2020 Jan;145(1):173–82. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.08.013>
16. Miniotti M, Lazzarin G, Ortoncelli M, Mastorino L, Ribero S, Leombruni P. Impact on health-related quality of life and symptoms of anxiety and depression after 32 weeks of Dupilumab treatment for moderate-to-severe atopic dermatitis. *Dermatol Ther.* 2022 May 3;35(5). Disponible en: <https://doi.org/10.1111/dth.15407>
17. Offidani A, Stingeni L, Neri I, Cipriani F, Chen Z, Rossi AB, et al. Dupilumab treatment induced similar improvements in signs, symptoms, and quality of life in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis with baseline Eczema Area and Severity Index Score  $\leq 24$  or  $\geq 24$ . *Italian Journal of Dermatology and Venereology.* 2022 Feb;157(1). Disponible en: <https://doi.org/10.23736/S2784-8671.21.06952-2>
18. Reich K, DeLozier AM, Nunes FP, Thyssen JP, Eichenfield LF, Wollenberg A, et al. 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. *Journal of Dermatological Treatment.* 2022 Apr 3;33(3):1521–30. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/09546634.2020.1839008>
19. Cork MJ, Eckert L, Simpson EL, Armstrong A, Barbarot S, Puig L, et al. Dupilumab improves patient-reported symptoms of atopic dermatitis, symptoms of anxiety and depression, and health-related quality of life in moderate-to-severe atopic dermatitis: analysis of pooled data from the randomized trials SOLO 1 and SOLO 2. *Journal of Dermatological Treatment.* 2020 Aug 17;31(6):606–14. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1612836>

20. Wollenberg A, Howell MD, Guttman-Yassky E, Silverberg JI, Kell C, Ranade K, et al. Treatment of atopic dermatitis with tralokinumab, an anti-IL-13 mAb. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* . 2019 Jan;143(1):135–41. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.05.029>
21. Melgosa Ramos FJ, González-Delgado V, Motilla JMS, Marta GP, Mateu Puchades A, Sergio SA. Upadacitinib effectiveness in moderate-to-severe atopic dermatitis: A real-life multicentre and retrospective study. *Australasian Journal of Dermatology* . 2023 Nov 24;64(4). Disponible en: <https://doi.org/10.1111/ajd.14164>
22. Simpson EL, Parnes JR, She D, Crouch S, Rees W, Mo M, et al. Tezepelumab, an anti-thymic stromal lymphopoietin monoclonal antibody, in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis: A randomized phase 2a clinical trial. *J Am Acad Dermatol* . 2019 Apr;80(4):1013–21. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.11.059>
23. Ariëns L, Gadkari A, Os-Medendorp H, Ayyagari R, Terasawa E, Kuznik A, et al. Dupilumab Versus Cyclosporine for the Treatment of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis in Adults: Indirect Comparison Using the Eczema Area and Severity Index. *Acta Dermato Venereologica* . 2019;99(10):851–7. Disponible en: <https://doi.org/10.2340/00015555-3219>
24. Simpson EL, Lacour J -P., Spelman L, Galimberti R, Eichenfield LF, Bissonnette 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. *British Journal of Dermatology* . 2020 Aug 5;183(2):242–55. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/bjd.18898>
25. He H, Olesen CM, Pavel AB, Clausen ML, Wu J, Estrada Y, et al. Tape-Strip Proteomic Profiling of Atopic Dermatitis on Dupilumab Identifies Minimally Invasive Biomarkers. *Front Immunol* . 2020 Aug 6;11. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01768>
26. Kim BS, Sun K, Papp K, Venturanza M, Nasir A, Kuligowski ME. Effects of ruxolitinib cream on pruritus and quality of life in atopic dermatitis: Results from a phase 2, randomized, dose-ranging, vehicle- and active-controlled study. *J Am Acad Dermatol* . 2020 Jun;82(6):1305–13. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.02.009>
27. Guttman-Yassky E, Bissonnette R, Ungar B, Suárez-Fariñas M, Ardeleanu M, Esaki H, et al. Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities in patients with atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* . 2019 Jan;143(1):155–72. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.08.022>

28. Rams A, Baldasaro J, Bunod L, Delbecque L, Strzok S, Meunier J, et al. Assessing Itch Severity: Content Validity and Psychometric Properties of a Patient-Reported Pruritus Numeric Rating Scale in Atopic Dermatitis. *Adv Ther* . 2024 Apr 16;41(4):1512–25. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12325-024-02802-3>
29. Silverberg JI, Simpson EL, Thyssen JP, Gooderham M, Chan G, Feeney C, et al. Efficacy and Safety of Abrocitinib in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol*. 2020 Aug 1;156(8):863.
30. Kishi R, Toyama S, Tominaga M, Kamata Y, Komiya E, Kaneko T, et al. Effects of Dupilumab on Itch-Related Events in Atopic Dermatitis: Implications for Assessing Treatment Efficacy in Clinical Practice. *Cells* . 2023 Jan 5;12(2):239. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/cells12020239>
31. Takeuchi S, Inoue K, Kuretake K, Kiyomatsu-Oda M, Furue M. Dupilumab shows slow, steady effectiveness for intractable prurigo in patients with atopic dermatitis. *J Dermatol* . 2021 May 20;48(5):638–44. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/1346-8138.15843>
32. Johns J, Vyas J, Ali F, Ingram J, Salek S, Singh R, et al. P82 Validation of the dermatology life quality index (DLQI): a systematic review of the literature. *British Journal of Dermatology* . 2023 Jun 26;188(Supplement\_4). Disponible en: <https://doi.org/10.1093/bjd/ljad113.110>
33. Torres T, Sohrt Petersen A, Ivens U, Bosch Vilaro A, Stinson J, Carrascosa JM. Matching-Adjusted Indirect Comparison of the Efficacy at Week 32 of Tralokinumab and Dupilumab in the Treatment of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *Dermatol Ther (Heidelb)* . 2024 Apr 13;14(4):983–92. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s13555-024-01143-x>
34. Pereyra-Rodríguez JJ, Herranz P, Ruiz-Villaverde R, Elosua-González M, Galán-Gutiérrez M, Figueras-Nart I, et al. Treatment of severe atopic dermatitis with tralokinumab in clinical practice: short-term effectiveness and safety results. *Clin Exp Dermatol* . 2023 Aug 25;48(9):991–7. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ced/llad153>
35. Morra DE, Drucker AM. Tralokinumab for atopic dermatitis: a promising new therapy. *British Journal of Dermatology* . 2021 Mar 21;184(3):386–7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.04.020>
36. Knox S, Mahr T. Trial of Nemolizumab and Topical Agents for Atopic Dermatitis with Pruritus. *Pediatrics* . 2021 Dec 1;148(Supplement 3):S19–S19. Disponible en: <https://doi.org/10.1542/peds.2021-053843z>



37. Casale TB, Murphy TR, Holden M, Rajput Y, Yoo B, Bernstein JA. Impact of omalizumab on patient-reported outcomes in chronic idiopathic urticaria: Results from a randomized study (XTEND-CIU). *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019 Sep;7(7):2487-2490.e1.
38. Ferri S, Casini M, Malvezzi L, Pirola F, Paoletti G, Russo E, et al. Rapid improvement of sleep quality, insomnia, and sleepiness in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) treated with Dupilumab. In: *Sleep & Breathing disorders* . European Respiratory Society; 2023. p. 9. Disponible en: <https://doi.org/10.1183/23120541.sleepandbreathing-2023.9>
39. Griffiths C, de Bruin-Weller M, Deleuran M, Fargnoli MC, Staumont-Sallé D, Hong C ho, et al. Dupilumab in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis and Prior Use of Systemic Non-Steroidal Immunosuppressants: Analysis of Four Phase 3 Trials. *Dermatol Ther (Heidelb)* . 2021 Aug 18;11(4):1357–72. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s13555-021-00558-0>
40. Chung WH, Kataoka Y, Chu CY, Takeoka S, Lee CH, Tada Y, et al. 538 - Physician-assessed effectiveness and patient-reported outcomes in adult and adolescent patients with atopic dermatitis in the Asian subpopulation treated with dupilumab: real-world insights 1 year into the GLOBOSTAD multinational prospective observational study. *British Journal of Dermatology* . 2024 Feb 7;190(Supplement\_2):ii38–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/bjd/ljad498.040>

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### **Financiamiento**

No se recibió patrocinio de ninguna otra fuente para llevar a cabo este estudio.

### **Contribuciones de los autores**

*Conceptualización:* Kimberly Kitana Eugenio Jordan, Jonathan Xavier Burbano Aragundi, Viviana Belén Valverde Gallegos, Lissette Emileny Quizhpe Palaquibay, Andrea Stephanie León López

*Curación de datos:* Kimberly Kitana Eugenio Jordan, Jonathan Xavier Burbano Aragundi

*Análisis formal:* Kimberly Kitana Eugenio Jordan, Jonathan Xavier Burbano Aragundi, Viviana Belén Valverde Gallegos, Lissette Emileny Quizhpe Palaquibay, Andrea Stephanie León López

*Investigación:* Kimberly Kitana Eugenio Jordan, Jonathan Xavier Burbano Aragundi, Viviana Belén Valverde Gallegos, Lissette Emileny Quizhpe Palaquibay, Andrea Stephanie León López

*Metodología:* Kimberly Kitana Eugenio Jordan, Jonathan Xavier Burbano Aragundi

*Administración del proyecto:* Kimberly Kitana Eugenio Jordan, Jonathan Xavier Burbano Aragundi

*Supervisión:* Viviana Belén Valverde Gallegos, Lissette Emileny Quizhpe Palaquibay, Andrea Stephanie León López

*Validación:* Kimberly Kitana Eugenio Jordan, Jonathan Xavier Burbano Aragundi, Viviana Belén Valverde Gallegos, Lissette Emileny Quizhpe Palaquibay, Andrea Stephanie León López

*Visualización:* Kimberly Kitana Eugenio Jordan, Jonathan Xavier Burbano Aragundi, Viviana Belén Valverde Gallegos, Lissette Emileny Quizhpe Palaquibay, Andrea Stephanie León López

*Redacción borrador original:* Kimberly Kitana Eugenio Jordan, Jonathan Xavier Burbano Aragundi

*Revisión y edición:* Kimberly Kitana Eugenio Jordan, Jonathan Xavier Burbano Aragundi