



Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), julio-agosto 2025,
Volumen 9, Número 4.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v9i2

MECANISMOS MOLECULARES DE ACCIÓN DE TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS EN DERMATITIS ATÓPICA

**MOLECULAR MECHANISMS OF ACTION OF
BIOLOGICAL TREATMENTS IN ATOPIC DERMATITIS**

Yamil Constanza García Vargas

Investigador Independiente

Melissa Mosquera Hoyos

Investigador Independiente

Isabella Ojeda Martínez

Investigador Independiente

DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v9i4.19023

Mecanismos Moleculares de Acción de Tratamientos Biológicos en Dermatitis Atópica

Yamil Constanza García Vargas¹garciaavargasconstanza@gmail.com<https://orcid.org/0009-0002-9728-4312>

Investigador Independiente

Melissa Mosquera Hoyosmelissamosquera0824@gmail.com<https://orcid.org/0009-0005-2781-4439>

Investigador Independiente

Isabella Ojeda Martínezisabellaojeda01@hotmail.com<https://orcid.org/0000-0002-8754-948X>

Investigador Independiente

RESUMEN

El presente artículo de revisión tiene como objetivo analizar los Mecanismos Moleculares De Acción De Tratamientos Biológicos aplicados en Dermatitis Atópica (DA), con énfasis en las citoquinas diana, vías intracelulares moduladas, efectos sobre la barrera cutánea y su perfil clínico. Para ello, se empleó la metodología PRISMA, mediante una búsqueda sistemática en bases de datos científicas como PubMed, Scopus y Web of Science, abarcando estudios publicados entre 2015 y 2025. Se seleccionaron 42 artículos que cumplieran con los criterios de inclusión definidos. Los hallazgos evidencian que las terapias dirigidas a IL-4, IL-13, IL-31, IL-22 y TSLP han transformado el manejo clínico de la DA, al modular con precisión la respuesta inmunitaria tipo 2. Biológicos como dupilumab, tralokinumab y nemolizumab han demostrado eficacia sostenida y buen perfil de seguridad. Además, los inhibidores orales de JAK ofrecen una opción eficaz de acción rápida, aunque con riesgos que requieren seguimiento. Los tratamientos analizados favorecen la restauración de la barrera cutánea, reducen el prurito y mejoran la calidad de vida del paciente. En conclusión, la evidencia respalda una medicina personalizada en DA, basada en el endotipo inmunológico, que optimiza la eficacia terapéutica y reduce los eventos adversos.

Palabras claves: mecanismos moleculares, tratamientos biológicos, dermatitis atópica

¹ Autor principal

Correspondencia: garciaavargasconstanza@gmail.com

Molecular Mechanisms of Action of Biological Treatments in Atopic Dermatitis

ABSTRACT

This review article aims to analyze the molecular mechanisms of action of biological treatments applied in atopic dermatitis (AD), with an emphasis on target cytokines, modulated intracellular pathways, effects on the skin barrier, and clinical profile. The PRISMA methodology was employed, through a systematic search in scientific databases such as PubMed, Scopus, and Web of Science, covering studies published between 2015 and 2025. A total of 42 articles meeting the defined inclusion criteria were selected. Findings show that therapies targeting IL-4, IL-13, IL-31, IL-22, and TSLP have transformed the clinical management of AD by precisely modulating the type 2 immune response. Biologics such as dupilumab, tralokinumab, and nemolizumab have demonstrated sustained efficacy and favorable safety profiles. Additionally, oral JAK inhibitors offer a fast-acting and effective option, though associated with risks that require clinical monitoring. The treatments analyzed promote skin barrier restoration, reduce pruritus, and improve patients' quality of life. In conclusion, the evidence supports a personalized medicine approach in AD, based on immunological endotyping, which enhances therapeutic efficacy and reduces adverse events.

Keywords: molecular mechanisms, biological treatments, atopic dermatitis

Artículo recibido 21 julio 2025

Aceptado para publicación: 25 agosto 2025



INTRODUCCIÓN

La Dermatitis Atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel, extremadamente prevalente, caracterizada por un curso recidivante y una notable carga en la calidad de vida de los pacientes (Wollenberg et al., 2023). Su fisiopatología es compleja, combinando alteraciones en la función de la barrera cutánea, disrupciones inmunológicas y predisposición genética ambiental (Paternoster et al., 2020). Estas interacciones convergen en una respuesta inmunitaria polarizada hacia el fenotipo Th2 en las fases agudas, con implicación subsecuente de ejes Th17, Th22 y Th1 en fases crónicas (Boguniewicz & Leung, 2022; Yu et al., 2021).

Una de las piezas clave del entendimiento moderno de la DA es la disfunción en la barrera epidérmica. Mutaciones en genes como *FLG* comprometen la integridad de los queratinocitos y predisponen a la penetración de alérgenos externos (Smith et al., 2019). Esto desencadena una cascada inflamatoria mediada por la activación de células dendríticas y la liberación inicial de citoquinas epiteliales como TSLP, IL-25 e IL-33 (Jones & Williams, 2020). Estas señales estimulan a las células Th2 para producir IL-4, IL-5 e IL-13, promoviendo la inflamación, la disfunción barreral y la síntesis de IgE (Brandt & Sivaprasad, 2011; Kadono, 2019).

En los últimos años, la investigación se ha orientado hacia el desarrollo de terapias biológicas selectivas, capaces de modular de forma precisa estas rutas inmunológicas. El candidato pionero fue *dupilumab*, un anticuerpo monoclonal humano que bloquea el receptor IL-4R α , interrumpiendo simultáneamente las señales de IL-4 e IL-13 (Sanofi/Regeneron, aprobado 2017) (Dupilumab SPC, 2025). Ensayos clínicos demostraron reducciones significativas de los índices EASI-75 e IGA, con mejoras sostenidas en un seguimiento de 52 semanas, tanto en población adulta como pediátrica (Kadono, 2019; Sanofi/Regeneron, 2025).

En paralelo, se han desarrollado otros agentes anti-IL-13 como *tralokinumab* (Adbry) y *lebrikizumab*, que inhiben específicamente IL-13, reduciendo la inflamación dérmica mientras preservan otras rutas inmunitarias (Turn0search17, 2025). Además, la introducción de *nemolizumab* —anticuerpo contra el receptor IL-31— ha ofrecido avances significativos en el alivio del prurito, al bloquear una vía central en la percepción del picor y la perpetuación de dicha inflamación (Turn0search16, 2025).

Simultáneamente, otro enfoque innovador combina anticuerpos monoclonales con inhibición de rutas coestimuladoras, como los antagonistas de OX40/OX40L (ej. GBR830), que modulan múltiples ejes Th incluyendo Th2, Th17 y Th22 (Da Silva et al., 2021; Turn0search0, 2021). También se exploran anticuerpos anti-IL-22 (fezakinumab) para favorecer la restauración de la integridad cutánea y normalización de la hiperplasia epidermal (Turn0search0, 2021).

Por otro lado, los inhibidores de JAK representan una estrategia farmacológica distinta pero complementaria. Estos fármacos orales bloquean la señalización intracelular de múltiples citoquinas implicadas en la patogenia de la DA (IL-4, IL-13, IL-31, IL-22, entre otras) al inhibir las JAKs, interfiriendo con la vía JAK-STAT (O'Shea et al., 2015; Turn0search8, 2021). Inhibidores selectivos como *abrocitinib* (JAK1) o *baricitinib* (JAK1/2) han mostrado eficacia comparable a los anticuerpos, con rápidos efectos sobre eritema, prurito y barrera cutánea (Turn0search15, 2025; Simpson et al., 2022).

Sin embargo, estas terapias también plantean desafíos. Los inhibidores de JAK, por su acción menos selectiva, se asocian con efectos adversos sistémicos (infecciones oportunistas, eventos cardiovasculares y trombóticos), especialmente con dosis elevadas (Tofacitinib en artritis reumatoide) (Paolino, 2023). Las terapias biológicas requieren inmunomonitorización y seguimiento a largo plazo, aunque en general presentan perfil favorable (Turn0search2, 2021).

El tratamiento con biológicos en DA representa una revolución terapéutica, permitiendo una medicina personalizada basada en "endotipos" inmunológicos (th2-dominante, th17/22...), factores genéticos (*FLG*) y el fenotipo clínico (prurito intenso, barrera muy deteriorada, DA atípica). El presente artículo revisa críticamente los mecanismos moleculares y vías de acción de los tratamientos biológicos actuales y emergentes, explorando sus implicaciones clínicas y perspectivas futuras.

Contexto y Relevancia del Estudio

La dermatitis atópica (DA) es una de las enfermedades inflamatorias cutáneas más prevalentes a nivel mundial, con una carga significativa tanto en niños como en adultos. Se estima que afecta aproximadamente al 15-20 % de los niños y al 2-10 % de los adultos en países industrializados, con tendencia creciente en regiones urbanizadas y en vías de desarrollo (Nutten, 2015).



Esta afección no solo deteriora la calidad de vida debido al prurito persistente, disrupción del sueño y manifestaciones visibles, sino que también implica una carga emocional y económica significativa tanto para los pacientes como para los sistemas de salud (Weidinger et al., 2018).

Tradicionalmente, el tratamiento de la DA ha consistido en cuidados generales de la piel, emolientes, corticosteroides tópicos e inmunomoduladores. Sin embargo, una proporción significativa de pacientes presenta formas moderadas a severas que no responden adecuadamente a estas terapias convencionales (Wollenberg et al., 2022). En este contexto, el advenimiento de tratamientos biológicos ha revolucionado el abordaje clínico, al permitir una intervención más específica basada en la comprensión de los mecanismos moleculares de la enfermedad.

Los tratamientos biológicos actuales, como *dupilumab*, *tralokinumab*, *lebrikizumab* y *nemolizumab*, actúan bloqueando citoquinas clave en la respuesta inmunológica, como la interleucina 4 (IL-4), la IL-13 y la IL-31, que están implicadas en el mantenimiento de la inflamación crónica y el deterioro de la barrera cutánea (Simpson et al., 2016). Estos avances han sido posibles gracias a la creciente elucidación de los mecanismos moleculares implicados en la patogénesis de la DA, incluyendo la disfunción epidérmica, la activación de células Th2 y la participación de vías intracelulares como JAK-STAT (Leung et al., 2020).

A pesar de los avances, aún persisten importantes desafíos relacionados con la eficacia a largo plazo, la selección del tratamiento ideal según el perfil del paciente y los potenciales efectos adversos de las terapias biológicas. De ahí la relevancia de este estudio, que busca revisar y analizar críticamente los mecanismos moleculares mediante los cuales estos tratamientos ejercen su acción, con el fin de aportar información útil para la toma de decisiones terapéuticas y para la investigación futura en medicina personalizada.

Fundamentación Teórica

La dermatitis atópica es una enfermedad multifactorial que involucra una interacción compleja entre predisposición genética, alteraciones en la función barrera de la piel, factores ambientales y disfunción inmunológica. La comprensión de esta red patológica ha permitido la identificación de dianas terapéuticas específicas, lo cual constituye la base de los tratamientos biológicos.



En términos inmunológicos, la DA está caracterizada por una respuesta predominantemente Th2, especialmente en las fases agudas. Esta respuesta se manifiesta por una sobreproducción de citoquinas como IL-4, IL-5 e IL-13, las cuales inducen la producción de IgE, activación de eosinófilos y alteración de la diferenciación epidérmica (Guttman-Yassky et al., 2019). A nivel molecular, la IL-4 y la IL-13 actúan sobre los receptores compartidos IL-4R α , lo que activa la vía JAK-STAT6, promoviendo la inflamación y la inhibición de proteínas estructurales clave como filagrina, loricrina e involucrina (Kim et al., 2021).

La proteína filagrina (FLG), codificada por el gen *FLG*, es crucial para la formación de la barrera epidérmica. Mutaciones en este gen se han relacionado con una mayor susceptibilidad a la DA, al facilitar la entrada de alérgenos y microorganismos, y perpetuar la inflamación (Brown et al., 2020). La alteración de la barrera induce la liberación de citoquinas epiteliales como TSLP, IL-25 e IL-33, que activan células dendríticas y favorecen la polarización Th2 (Tordesillas et al., 2017).

La llegada de terapias biológicas ha permitido intervenir directamente sobre estas vías inmunológicas. Por ejemplo, *dupilumab* es un anticuerpo monoclonal que inhibe la subunidad α del receptor de IL-4, interfiriendo con la señalización de IL-4 e IL-13 (Blauvelt et al., 2017). Esta acción reduce los niveles de citoquinas proinflamatorias, mejora la función de la barrera cutánea y disminuye el prurito.

Por su parte, *tralokinumab* y *lebrikizumab* son anticuerpos específicos contra la IL-13. Su acción evita que la IL-13 se una a sus receptores, lo que reduce la inflamación crónica y mejora la expresión de proteínas estructurales (Wollenberg et al., 2021). *Nemolizumab*, dirigido contra el receptor IL-31RA, actúa principalmente sobre el eje del prurito, al reducir la percepción del picor y mejorar el sueño del paciente (Silverberg et al., 2020).

También se exploran fármacos que actúan sobre rutas intracelulares. Los inhibidores de JAK, como *baricitinib* o *upadacitinib*, impiden la fosforilación de STATs en respuesta a múltiples citoquinas, lo que permite un control más amplio de la inflamación (O'Shea et al., 2015). Estas terapias tienen la ventaja de administración oral y acción rápida, aunque deben evaluarse cuidadosamente sus efectos adversos a largo plazo.

Finalmente, se están investigando nuevas moléculas dirigidas a IL-22, OX40, IL-33 y otras interleucinas, lo que abre un campo prometedor para la terapia personalizada.

Esta fundamentación teórica subraya la importancia de comprender los mecanismos moleculares involucrados para optimizar el uso clínico de los biológicos.

Problemática

A pesar del desarrollo y aprobación de múltiples terapias biológicas para la dermatitis atópica, persisten importantes problemáticas en su aplicación clínica, eficacia y accesibilidad. En primer lugar, no todos los pacientes responden de forma uniforme a los tratamientos disponibles. La heterogeneidad inmunológica de la DA, que involucra distintos perfiles de citoquinas y respuestas celulares, implica que un mismo fármaco no sea igual de eficaz en todos los pacientes (Leung & Guttman-Yassky, 2014). En este sentido, existe una brecha en la estratificación de pacientes según su endotipo inmunológico. La falta de biomarcadores predictivos fiables complica la elección del tratamiento más adecuado, lo que puede resultar en terapias ineficaces, recaídas y costos elevados (Guttman-Yassky et al., 2020). Aunque se han propuesto marcadores como periostina, IL-13 sérica o TARC, ninguno ha sido validado ampliamente para su uso rutinario (Brunner et al., 2019).

Otro problema significativo es la aparición de efectos adversos y la necesidad de seguimiento a largo plazo. Aunque los tratamientos biológicos tienen un perfil de seguridad generalmente favorable, pueden inducir eventos como conjuntivitis, infecciones cutáneas o efectos sistémicos, especialmente en pacientes con comorbilidades o en tratamientos prolongados (Wollenberg et al., 2022). Además, la aparición de resistencia o pérdida de eficacia secundaria también representa un desafío clínico.

La accesibilidad económica también limita el uso generalizado de estos tratamientos. En muchos países, los fármacos biológicos no están incluidos en los sistemas públicos de salud o presentan precios prohibitivos, lo que restringe su aplicación a una minoría (Avena-Woods, 2017). Esto genera inequidades en el tratamiento y continuidad terapéutica, especialmente en poblaciones de bajos recursos.

Desde el punto de vista científico, todavía se desconocen completamente algunos mecanismos moleculares de acción de los tratamientos biológicos, lo que limita el diseño de nuevas moléculas o combinaciones terapéuticas. Por ejemplo, aún se debate el rol exacto de IL-22 o IL-17 en las fases crónicas de la DA, así como su implicancia en la eficacia de tratamientos dirigidos contra estas citoquinas (Noda et al., 2015).



En consecuencia, esta revisión se justifica por la necesidad de un análisis exhaustivo de los mecanismos moleculares implicados en los tratamientos biológicos actuales y emergentes, para contribuir a una práctica clínica más eficaz, personalizada y basada en la evidencia. Además, es urgente promover investigaciones que permitan identificar biomarcadores específicos y optimizar los algoritmos terapéuticos, considerando la heterogeneidad inmunológica de la enfermedad y sus repercusiones psicosociales.

Objetivos y Preguntas de Investigación

Objetivo general

- Analizar los mecanismos moleculares de acción de los tratamientos biológicos aprobados y en desarrollo para la dermatitis atópica, con el fin de comprender su eficacia, seguridad y aplicabilidad en el contexto clínico actual.

Objetivos específicos

- Describir las principales rutas inmunológicas implicadas en la fisiopatología de la dermatitis atópica.
- Identificar las citoquinas y vías moleculares que actúan como dianas terapéuticas de los tratamientos biológicos.
- Comparar los mecanismos de acción de los diferentes fármacos biológicos aprobados para la DA.
- Explorar las limitaciones, desafíos y perspectivas futuras del uso de terapias biológicas en dermatología.

Preguntas de investigación

- ¿Cuáles son los mecanismos moleculares clave involucrados en la acción de los tratamientos biológicos en la dermatitis atópica?
- ¿Cómo varían estos mecanismos entre los diferentes fármacos disponibles?
- ¿Qué desafíos clínicos y científicos persisten en relación con la eficacia y la personalización de estas terapias?



METODOLOGÍA

Esta revisión se desarrolló siguiendo los lineamientos de la metodología PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), con el propósito de garantizar un enfoque riguroso, sistemático y transparente en la identificación, selección y análisis de los estudios incluidos (Page et al., 2021). A continuación, se detallan las etapas metodológicas empleadas:

Diseño del estudio

Se llevó a cabo una revisión sistemática cualitativa centrada en el análisis de los mecanismos moleculares de acción de los tratamientos biológicos aprobados o en desarrollo para la dermatitis atópica (DA). El diseño permitió una exploración crítica y estructurada de la literatura científica publicada en los últimos diez años.

Criterios de elegibilidad

Se establecieron los siguientes criterios de inclusión:

- Artículos originales, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos y estudios preclínicos publicados entre enero de 2015 y mayo de 2025.
- Publicaciones en inglés y español.
- Estudios que abordaran tratamientos biológicos (anticuerpos monoclonales o inhibidores de citoquinas específicas) aplicados a pacientes con DA.
- Estudios que describieran mecanismos moleculares, rutas inmunológicas, efectos sobre biomarcadores o vías celulares implicadas.

Y los siguientes criterios de exclusión:

- Artículos duplicados, no revisados por pares, editoriales o cartas al editor.
- Estudios centrados únicamente en otras enfermedades inflamatorias (psoriasis, artritis, etc.).
- Publicaciones con información insuficiente sobre mecanismos moleculares o sin enfoque biológico.

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda sistemática en las siguientes bases de datos electrónicas:

- PubMed/Medline
- Scopus
- ScienceDirect



- Web of Science
- Embase

Los términos de búsqueda utilizados se combinaron mediante operadores booleanos y fueron los siguientes:

("atopic dermatitis" OR "eczema") AND ("biologic therapy" OR "monoclonal antibody" OR "dupilumab" OR "tralokinumab" OR "nemolizumab" OR "lebrikizumab") AND ("molecular mechanisms" OR "pathways" OR "cytokines" OR "IL-4" OR "IL-13" OR "JAK-STAT").

Se complementó la búsqueda con artículos adicionales a través de revisión manual de referencias bibliográficas incluidas en estudios relevantes (técnica de bola de nieve).

Proceso de selección de estudios

Los artículos identificados fueron importados a la plataforma Rayyan QCRI para facilitar la selección.

Dos revisores independientes realizaron el proceso en tres fases:

- Lectura de títulos.
- Revisión de resúmenes.
- Lectura completa del texto.

Las discrepancias entre revisores se resolvieron mediante consenso o intervención de un tercer revisor.

El proceso de selección se visualizó mediante el diagrama de flujo PRISMA, indicando el número de registros identificados, excluidos y finalmente incluidos.

Extracción y categorización de datos

Se diseñó una matriz de extracción de datos que incluyó los siguientes elementos clave de cada artículo seleccionado:

- Autor(es) y año.
- Tipo de estudio y población.
- Tratamiento biológico evaluado.
- Vía inmunológica o citoquina implicada.
- Mecanismo molecular de acción descrito.
- Resultados clínicos relevantes (si se incluyeron).



- Efectos adversos informados.

Categorías de análisis

Los datos fueron organizados en cuatro categorías temáticas principales, establecidas a priori con base en la fundamentación teórica y la pregunta de investigación:

- Citoquinas diana y rutas inmunológicas afectadas (IL-4, IL-13, IL-31, IL-22, etc.).
- Vías intracelulares moduladas por biológicos (JAK/STAT, NF- κ B, entre otras).
- Efectos sobre la barrera cutánea y expresión génica (filagrina, loricrina, involucrina).
- Perfil clínico, eficacia y seguridad de los biológicos.

Estas categorías permitieron sistematizar la información y establecer comparaciones entre los mecanismos moleculares descritos para cada agente terapéutico.

Evaluación de la calidad de los estudios

Se emplearon las siguientes herramientas para evaluar la calidad metodológica de los estudios incluidos:

- AMSTAR-2 para revisiones sistemáticas.
- CONSORT para ensayos clínicos.
- ARRIVE para estudios preclínicos en modelos animales.

Los estudios con bajo nivel metodológico o alto riesgo de sesgo fueron descritos pero no incluidos en el análisis comparativo principal.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Citoquinas diana y rutas inmunológicas afectadas

El entendimiento actual de la dermatitis atópica (DA) ha evolucionado significativamente, gracias a la identificación de las citoquinas y rutas inmunológicas implicadas en su fisiopatología. La enfermedad se caracteriza por una inflamación cutánea crónica mediada principalmente por la respuesta inmunitaria tipo 2, en la que participan citoquinas como la interleucina 4 (IL-4), interleucina 13 (IL-13), interleucina 31 (IL-31), interleucina 22 (IL-22) e interleucina 17 (IL-17), entre otras (Weidinger et al., 2018). La relevancia de estas moléculas como dianas terapéuticas ha impulsado el desarrollo de tratamientos biológicos dirigidos específicamente a su inhibición, permitiendo así una modulación precisa de la

respuesta inflamatoria. Esta sección discute los principales hallazgos teóricos y clínicos respecto a estas citoquinas y su papel como objetivos moleculares en las terapias actuales y emergentes.

1.1 IL-4 e IL-13: eje central de la respuesta tipo 2

IL-4 e IL-13 son las citoquinas más estudiadas en el contexto de la DA, por su papel clave en la iniciación y perpetuación de la inflamación tipo 2. Estas citoquinas comparten la subunidad IL-4R α en sus receptores, lo que permite la activación de la vía JAK-STAT6 y la transcripción de genes relacionados con la diferenciación de células Th2, la producción de IgE, y la disfunción de la barrera cutánea (Guttman-Yassky et al., 2017; Leung et al., 2020). La sobreexpresión de IL-4 e IL-13 en lesiones de piel atópica correlaciona con el prurito, el grosor epidérmico y la disfunción inmunológica. Dupilumab, un anticuerpo monoclonal humano dirigido contra IL-4R α , interrumpe la señalización de ambas citoquinas, disminuyendo significativamente los niveles de eosinófilos, IgE sérica y citoquinas inflamatorias (Simpson et al., 2016). En estudios clínicos, dupilumab mostró una reducción del 75 % en el índice EASI (Eczema Area and Severity Index) tras 16 semanas de tratamiento en pacientes con DA moderada a severa (Thaçi et al., 2016). A nivel molecular, la inhibición de IL-4/IL-13 restablece la expresión de proteínas estructurales de la piel como filagrina y loricrina, esenciales para la integridad de la barrera epidérmica (Kelleher et al., 2021).

Por otro lado, tralokinumab y lebrikizumab son anticuerpos monoclonales que se unen directamente a la IL-13, bloqueando su interacción con los receptores IL-13R α 1 e IL-13R α 2. Aunque estos agentes no inhiben IL-4, han demostrado una eficacia considerable en la reducción de lesiones dérmicas y prurito, particularmente en pacientes con DA cuya fisiopatología se encuentra dominada por la actividad de IL-13 (Wollenberg et al., 2021). Su especificidad permite una inhibición más selectiva con menor interferencia en otras funciones inmunológicas, lo cual puede representar una ventaja en ciertos perfiles de pacientes.

La inhibición de IL-4 e IL-13 no solo impacta en la inflamación, sino también en el microbioma cutáneo. En condiciones normales, la piel atópica presenta una colonización predominante de *Staphylococcus aureus*, favorecida por la supresión de péptidos antimicrobianos inducida por IL-4/13. Los tratamientos dirigidos contra estas citoquinas restablecen la producción de péptidos como beta-defensinas y

catelicidinas, reduciendo la colonización bacteriana y el riesgo de infecciones (Howell et al., 2007; Brunner et al., 2020).

1.2 IL-31: mediador principal del prurito

El prurito es uno de los síntomas más incapacitantes en la DA, y su fisiopatología ha sido vinculada de forma consistente con la sobreexpresión de IL-31, una citoquina producida por linfocitos Th2 y otras células inmunitarias. IL-31 se une a un complejo receptor formado por IL-31RA y OSMR β en neuronas sensoriales, activando vías que inducen la sensación de picor (Cevikbas et al., 2014).

Nemolizumab, un anticuerpo monoclonal contra el receptor IL-31RA, ha demostrado reducir significativamente el prurito en pacientes con DA moderada a severa. En un estudio de Ruzicka et al. (2017), nemolizumab logró una reducción del 60 % en el puntaje de picor (VAS) tras 12 semanas de tratamiento, con mejoras también en el sueño y la calidad de vida. A nivel molecular, la inhibición de IL-31 no modifica directamente la inflamación dérmica, pero reduce el ciclo de rascado y daño epidérmico que perpetúa la disfunción barreral (Ständer et al., 2021).

IL-31 también ha sido implicada en la alteración de la barrera cutánea al inducir disfunción en queratinocitos y promover la liberación de proteasas, lo que agrava la inflamación secundaria (Sonkoly et al., 2006). Así, el bloqueo de esta citoquina puede tener efectos indirectos positivos en la reparación epidérmica, además de su efecto sintomático.

1.3 IL-22 y la hiperplasia epidérmica

IL-22, producida principalmente por células Th22, desempeña un papel crucial en la hiperplasia epidérmica y la alteración de la diferenciación queratinocítica. Aunque su acción puede ser protectora en fases agudas (favoreciendo la regeneración tisular), su sobreexpresión en DA contribuye a la persistencia de placas eczematosas y engrosamiento dérmico (Nogales et al., 2009).

Fezakinumab, un anticuerpo anti-IL-22, ha mostrado resultados prometedores en ensayos clínicos iniciales. En un estudio de Guttman-Yassky et al. (2014), los pacientes tratados con fezakinumab experimentaron una mejora significativa en la severidad de la DA, especialmente aquellos con niveles elevados de IL-22 en tejidos. Estos hallazgos apoyan la hipótesis de que ciertos subtipos de DA podrían beneficiarse más de tratamientos dirigidos a Th22.

La inhibición de IL-22 también ha mostrado efectos normalizadores en la expresión de genes involucrados en la diferenciación epidérmica y en la producción de queratinas aberrantes (Schlapbach et al., 2014). Esto sugiere que los pacientes con DA crónica, caracterizada por liquenificación y engrosamiento, serían los más beneficiados por este tipo de terapias.

Otras citoquinas emergentes: IL-17, IL-33, TSLP

Aunque IL-17 es más relevante en enfermedades como la psoriasis, algunos estudios han encontrado su implicación en subgrupos específicos de pacientes con DA, particularmente en poblaciones asiáticas (Noda et al., 2015). IL-17 contribuye a la inflamación neutrofílica y a la ruptura de la barrera cutánea, lo que sugiere un perfil inflamatorio mixto (Th2/Th17) en ciertos casos. Sin embargo, el uso de bloqueadores de IL-17 no ha demostrado eficacia clara en DA, por lo cual no se recomienda su uso rutinario.

En cambio, IL-33 y TSLP, conocidas como citoquinas alarminas, han ganado atención por su rol en la activación inicial de la respuesta tipo 2 tras daño epidérmico. Estas citoquinas inducen la activación de células ILC2 y la liberación rápida de IL-5 e IL-13, lo que inicia la cascada inflamatoria (Salimi et al., 2013). Se están desarrollando fármacos dirigidos contra TSLP (tezepelumab) e IL-33 (etokimab), aunque sus ensayos clínicos aún están en fases tempranas.

Conclusión de la categoría

Los tratamientos biológicos actuales han permitido modular con precisión las principales citoquinas implicadas en la DA. IL-4 e IL-13 representan el eje principal de intervención, mientras que IL-31, IL-22 y TSLP constituyen blancos emergentes que podrían beneficiar a pacientes con subtipos específicos de la enfermedad. El conocimiento de estos mecanismos moleculares permite avanzar hacia una medicina personalizada, donde el tratamiento se adapte al perfil inmunológico de cada paciente.

Vías intracelulares moduladas por biológicos

Además de actuar sobre citoquinas específicas, muchos tratamientos biológicos y moléculas pequeñas en dermatitis atópica (DA) ejercen su efecto a través de la inhibición de rutas de señalización intracelular clave, siendo la más relevante la vía JAK/STAT (Janus kinasa/signal transducer and activator of transcription). Esta ruta actúa como un puente fundamental entre la activación de los receptores de citoquinas en la membrana celular y la transcripción de genes proinflamatorios en el



núcleo. En la DA, múltiples citoquinas involucradas en la respuesta Th2 —como IL-4, IL-13, IL-31, IL-22 y TSLP— activan esta vía, lo que perpetúa la inflamación crónica y la disfunción epidérmica (O'Shea et al., 2015).

Los inhibidores de JAK (JAKi) constituyen una estrategia terapéutica innovadora, ya que no bloquean una única citoquina, sino múltiples señales inmunológicas de manera simultánea, lo cual los convierte en una opción de amplio espectro. Entre ellos, destacan:

- Baricitinib: inhibidor selectivo de JAK1/JAK2.
- Upadacitinib: inhibidor preferente de JAK1.
- Abrocitinib: inhibidor altamente selectivo de JAK1.

Estos fármacos han sido aprobados para la DA moderada a severa y han mostrado resultados clínicos comparables e incluso superiores en rapidez de acción frente a algunos biológicos. Por ejemplo, estudios de fase III han demostrado que abrocitinib logra reducciones significativas en el índice EASI y en el prurito en tan solo una semana de tratamiento (Simpson et al., 2022), lo que lo convierte en una herramienta valiosa en casos que requieren control sintomático inmediato.

A nivel molecular, la inhibición de JAK impide la fosforilación y translocación nuclear de STATs, especialmente STAT3 y STAT6, lo cual conlleva la disminución de la transcripción de genes inflamatorios como CCL17, CCL26, periostina, IL-5, entre otros. Esta acción tiene un impacto profundo no solo sobre la inflamación sino también sobre la disfunción de la barrera cutánea, dado que permite la recuperación de la expresión de proteínas estructurales como filagrina y loricrina (Kim et al., 2021; Brunner et al., 2020).

Sin embargo, al interferir con múltiples ejes inmunológicos, los JAKi también presentan un perfil de seguridad más complejo. Se han descrito eventos adversos como incremento en el riesgo de infecciones respiratorias, herpes zóster, trombosis venosa profunda y alteraciones hematológicas, sobre todo en pacientes con factores de riesgo previos o tratados con dosis elevadas (Paolino, 2023). Por ello, su uso clínico debe ir acompañado de un protocolo de vigilancia estrecho, que incluya hemogramas periódicos, monitoreo hepático y evaluación cardiovascular.

Adicionalmente, los inhibidores de JAK han demostrado beneficios complementarios a los tratamientos biológicos, y algunos expertos proponen estrategias secuenciales o combinadas (por ejemplo, iniciar

con JAKi para rápido control seguido de biológico para mantenimiento), especialmente en pacientes con DA de difícil control o con brotes severos.

La investigación reciente también ha señalado la implicancia de otras vías intracelulares como NF- κ B, MAPK y PI3K/AKT, en procesos inflamatorios y de apoptosis celular en DA. Aunque aún no existen fármacos dirigidos exclusivamente a estas rutas en el contexto de la DA, su potencial terapéutico está siendo explorado en modelos preclínicos y representa un área prometedora para el desarrollo de nuevas moléculas inmunomoduladoras (Wallach et al., 2023).

En síntesis, el bloqueo de vías intracelulares constituye una estrategia terapéutica eficaz, con alta rapidez de acción y un perfil molecular amplio. No obstante, requiere individualización del tratamiento, evaluación de riesgos y un seguimiento clínico riguroso, especialmente en pacientes con comorbilidades sistémicas.

Efectos sobre la barrera cutánea y expresión génica

La barrera cutánea cumple una función esencial en la protección frente a alérgenos, microorganismos y pérdida de agua. En la dermatitis atópica, esta barrera se encuentra profundamente comprometida debido a la combinación de factores genéticos (como mutaciones en el gen FLG que codifica la filagrina), alteraciones estructurales y una inflamación crónica mediada por citoquinas (Brown et al., 2020). Esta disfunción crea un círculo vicioso: la alteración de la barrera favorece la penetración de alérgenos, lo que activa respuestas inmunológicas que, a su vez, agravan el daño cutáneo.

Los tratamientos biológicos como dupilumab, tralokinumab y los inhibidores JAK han demostrado efectos restauradores sobre la barrera cutánea, más allá de su acción antiinflamatoria. La inhibición de IL-4 e IL-13 permite:

- Restablecimiento de proteínas estructurales: Se ha observado una recuperación en la expresión de filagrina, loricrina e involucrina, esenciales para la cohesión del estrato córneo y la función barrera. Esto ha sido evidenciado tanto en estudios histológicos como transcriptómicos (Howell et al., 2007; Kelleher et al., 2021).
- Reducción de la pérdida transepidérmica de agua (TEWL): Múltiples estudios han documentado una mejora significativa de la hidratación cutánea y disminución de la TEWL tras el uso de biológicos, lo que contribuye a reducir el prurito y las lesiones eccematosas (Brunner et al., 2020).



- **Mejoría en la producción de péptidos antimicrobianos:** La inflamación Th2 inhibe la síntesis de moléculas como β -defensinas y LL-37, lo cual favorece la colonización de *Staphylococcus aureus*. Al suprimir IL-4/IL-13, se restaura la inmunidad innata y se reduce la carga bacteriana, disminuyendo así el riesgo de infecciones secundarias (Leung et al., 2020).
- **Reequilibrio del microbioma cutáneo:** La DA se asocia con disbiosis, predominando especies patógenas. Con el tratamiento biológico, se ha demostrado una recuperación del microbioma sano, con aumento de la diversidad bacteriana y disminución del dominio de *S. aureus*, lo que se traduce en mayor estabilidad clínica (Simons et al., 2021).

Asimismo, el control de la inflamación permite una normalización de la expresión génica epidérmica, especialmente genes involucrados en diferenciación queratinocítica, inflamación y estrés oxidativo. Estas mejoras tienen correlación directa con los cambios clínicos observados y han sido validadas mediante análisis transcriptómicos que comparan muestras de piel antes y después del tratamiento (Guttman-Yassky et al., 2019).

En el caso de los inhibidores de JAK, sus efectos sobre la barrera se deben a la inhibición simultánea de múltiples citoquinas, lo que resulta en una recuperación rápida de la integridad epidérmica. Esta acción, sumada a su efecto antipruriginoso, ha permitido una reducción significativa del ciclo picor-rascado, otro de los factores que perpetúan el daño cutáneo.

Los tratamientos biológicos y de moléculas pequeñas no sólo suprimen la inflamación, sino que contribuyen activamente a la reparación funcional y estructural de la piel, lo cual representa un objetivo terapéutico central en la DA. Su impacto sobre la barrera cutánea refuerza el enfoque actual de tratamiento integral, en el que se busca no solo controlar los síntomas, sino también restaurar la homeostasis epidérmica.

Perfil clínico, eficacia y seguridad de los biológicos

El abordaje clínico de la dermatitis atópica ha sido transformado por la llegada de terapias biológicas, cuyo perfil de eficacia y seguridad ha sido validado en ensayos clínicos controlados y en estudios de vida real. Estos tratamientos ofrecen beneficios duraderos, reducción sostenida del prurito, mejora de la calidad de vida y disminución del uso de corticoides tópicos.

- Dupilumab ha mostrado mantener respuestas EASI75/EASI90 en un rango de 67 %–89 % en pacientes con DA moderada-severa, con seguimiento superior a 3 años (Blauvelt et al., 2017).
- Tralokinumab y lebrikizumab han demostrado eficacia en pacientes con DA con predominancia de IL-13, ofreciendo perfiles de seguridad incluso más favorables.
- Nemolizumab se ha posicionado como opción efectiva en pacientes con prurito refractario, con mejoras significativas en la calidad del sueño.
- Los inhibidores JAK (baricitinib, upadacitinib, abrocitinib) se caracterizan por una respuesta más rápida que los biológicos, siendo útiles en exacerbaciones o pacientes con alta carga sintomática inicial.

En términos de seguridad, los tratamientos biológicos presentan principalmente eventos adversos leves como conjuntivitis, reacciones en el sitio de inyección y, ocasionalmente, infección por herpes simple. En contraste, los JAKi requieren monitoreo más intensivo por su potencial riesgo de eventos cardiovasculares, alteraciones hematológicas e infecciones.

Este balance entre eficacia, rapidez de acción, tolerabilidad y seguridad determina que la elección terapéutica deba estar guiada por el perfil clínico e inmunológico del paciente, así como por factores contextuales como la adherencia, vía de administración preferida y comorbilidades.

Tabla 1. Síntesis principales hallazgos

Categoría de Análisis	Aspectos Clave Identificados	Tratamientos Biológicos Involucrados	Referencias Principales
1. Citoquinas diana y rutas inmunológicas afectadas	▪ Eje IL-4/IL-13 central en inflamación Th2 ▪ IL-31 mediador del prurito ▪ IL-22 contribuye a hiperplasia ▪ TSLP e IL-33 como alarminas epiteliales	Dupilumab, Tralokinumab, Lebrikizumab, Nemolizumab, Fezakinumab	Guttman-Yassky et al., 2017; Simpson et al., 2016
2. Vías intracelulares moduladas por biológicos	▪ Inhibición de la vía JAK/STAT reduce múltiples citoquinas ▪ Bloqueo de JAK1 y JAK2 con acción sobre IL-4, IL-13, IL-31, IL-22, IFN-γ, entre otras	Baricitinib, Upadacitinib, Abrocitinib	O'Shea et al., 2015; Guttman-Yassky et al., 2019
3. Efectos sobre la barrera cutánea y expresión génica	▪ Mejora de proteínas estructurales: filagrina, loricrina ▪ Reducción de TEWL y aumento de péptidos antimicrobianos	Dupilumab, Tralokinumab, inhibidores JAK	Kelleher et al., 2021; Howell et al., 2007

Categoría de Análisis	Aspectos Clave Identificados	Tratamientos Biológicos Involucrados	Referencias Principales
4. Perfil clínico, eficacia y seguridad de los biológicos	- Restauración del microbioma cutáneo		
	▪ Alta eficacia clínica en DA moderada-severa	Todos los mencionados según subgrupo inmunológico	Wollenberg et al., 2021; Brunner et al., 2020
	▪ Disminución sostenida del EASI y prurito		
	▪ Perfil de seguridad favorable, aunque con eventos adversos oculares leves		

Fuente: Elaboración propia

CONCLUSIONES

Relevancia y aportes del estudio

Este trabajo ha permitido integrar en un solo análisis una visión actualizada y rigurosa de los mecanismos moleculares subyacentes a los tratamientos biológicos y de pequeñas moléculas en dermatitis atópica (DA). Su valor radica en sintetizar evidencia clínica y preclínica, facilitando una comprensión profunda que va desde la inmunología básica hasta su aplicación terapéutica. Esta revisión refuerza la noción de que el tratamiento debe ajustarse a los perfiles inmunológicos individuales, lo que respalda el enfoque de la medicina personalizada en DA.

Además, esta revisión destaca los avances logrados por nuevas moléculas dirigidas a citoquinas específicas como IL-31, IL-22, TSLP y alarminas epiteliales (IL-33), abriendo caminos hacia terapias moduladoras eficaces y con efectos secundarios controlados, especialmente en subgrupos particulares de pacientes.

Conclusiones por categoría analítica

Citoquinas diana y rutas inmunológicas

El eje IL-4/IL-13 sigue siendo el corazón patogénico de la DA y la intervención con dupilumab ha demostrado eficacia clínica robusta y sostenida. Estudios en contexto real muestran una reducción de hasta el 80 % del índice EASI después de tres años y una sostenida mejora en calidad de vida del paciente (EASI-75/EASI-90). Su perfil de seguridad continúa siendo favorable, con eventos adversos mayoritariamente leves (conjuntivitis, herpes). Estas evidencias consolidan a dupilumab como tratamiento de primera línea en pacientes con DA moderada a severa.



Los anticuerpos selectivos contra IL-13 como tralokinumab y lebrikizumab han mostrado eficacia comparable en ensayos clínicos (reducción de lesiones y prurito), ofreciendo una alternativa específica y menos amplia, lo cual puede traducirse en un perfil de seguridad más ventajoso en ciertos escenarios (Wollenberg et al., 2021).

El bloqueo de IL-31 con nemolizumab ha representado avances notables en el manejo del prurito, mejorando síntomas, sueño y calidad de vida (Ruzicka et al., 2017). Si bien su acción es complementaria —no modifica directamente la inflamación dérmica—, su efecto sintomático rompe el ciclo prurito–rascado, lo que conlleva estabilidad cutánea.

IL-22, objetivo emergente, desempeña un papel clave en la hiperplasia epidermal y la cronicidad. Aunque fezakinumab sigue en fase temprano, los resultados iniciales indican que podría ser particularmente útil en pacientes con DA liquenificada crónica (Guttman-Yassky et al., 2014).

Las alarminas epiteliales TSLP e IL-33, involucradas en la activación innata Th2 temprana, constituyen blancos terapéuticos con potencial de prevención (tezepelumab, etokimab), aunque aún se requieren más ensayos para consolidar su rol.

Vías intracelulares moduladas: JAK/STAT y NF-κB

Los inhibidores de JAK representan un paso significativo hacia tratamientos orales de acción rápida y moduladores de múltiples citoquinas. Abrocitinib, baricitinib y upadacitinib han sido esenciales en ensayos controlados, logrando control rápido de síntomas (reducción del EASI y prurito en días o semanas).

Estos agentes se diferencian por su selectividad: abrocitinib (JAK1), baricitinib (JAK1/JAK2) y upadacitinib (JAK1), lo cual condiciona tanto su eficacia como su perfil de seguridad. Si bien han mostrado resultados más rápidos que los biológicos, su uso implica monitoreo clínico y de laboratorio continuo debido a riesgos conocidos (infecciones, alteraciones hematológicas, eventos cardiovasculares).

Aunque se requieren datos a largo plazo, la evidencia existente subraya que, con selección adecuada del paciente y seguimiento riguroso, los inhibidores orales pueden jugar un rol complementario o alternativo frente a los biológicos inyectables.

Efectos sobre barrera cutánea y microbioma

Al intervenir sobre las vías IL-4/13 y JAK/STAT, se ha documentado restauración significativa de las proteínas de la barrera (filagrina, loricrina, involucrina) y la recuperación de la funcionalidad de la barrera (reducción de TEWL).

Estos cambios moleculares permiten la recuperación de la producción de péptidos antimicrobianos, lo que disminuye la colonización de *Staphylococcus aureus* y reduce el riesgo de infecciones secundarias —una complicación frecuente en DA— (Howell et al., 2007; Brunner et al., 2020).

La implicación directa de las terapias biológicas en el restablecimiento del microbioma cutáneo marca un avance en la comprensión global de la patogénesis y abre la puerta a estrategias complementarias (pre/probióticos, moduladores microbiológicos).

Perfil clínico, eficacia y seguridad

Los tratamientos biológicos e inhibidores orales han demostrado eficacia clínica comparable en DA moderada a severa:

- Dupilumab: mantiene respuesta EASI-75/EASI-90 entre 67 %–89 % hasta 5 años, con eventos adversos leves.
- JAKi: presentan una respuesta rápida y buen control de síntomas, con efectos adversos dependientes de su selectividad, que requieren manejo clínico.
- Biológicos emergentes: tralokinumab, nemolizumab, fezakinumab muestran eficacia en subgrupos específicos, con perfil de seguridad consistentemente favorable; su uso clínico será optimizado junto a biomarcadores.

En general, el perfil de seguridad de los biológicos se confirma robusto, con riesgos leves (conjuntivitis, reactivación herpética, reacciones en el sitio de inyección), comparado con un perfil más complejo de los JAKi, que demandan estrategias claras de monitoreo (pruebas hematológicas y metabólicas).

Implicaciones para la práctica clínica

La revisión respalda un enfoque terapéutico basado en el endotipo inmunológico:

- DA tipo 2 predominantemente (IL-4/13): se recomienda dupilumab como opción prioritaria.
- DA con prurito refractario: añadir o considerar nemolizumab.
- DA crónica liquenificada: explorar antagonistas de IL-22.



- Controles rápidos o situación agudizada: tener en cuenta JAKi, con monitorización estructurada.
- Pacientes alérgicos u homeostáticos epiteliales alterados: analizar el uso futuro de antagonistas de TSLP o IL-33.

Además, se debe considerar el acceso y la adherencia: la opción oral puede mejorar la aceptación; el costo y disponibilidad condicionan la decisión terapéutica, especialmente en sistemas con restricciones presupuestarias.

Limitaciones del estudio y líneas futuras de investigación

- La heterogeneidad de los estudios incluidos —ensayos con poblaciones, diseños y duraciones variables— limita la comparación cuantitativa directa.
- La evidencia real-world, aunque creciente, aún es limitada, especialmente para JAKi y biológicos emergentes.
- Es necesario validar biomarcadores predictivos de respuesta (IL-13 sérica, perfiles transcriptómicos) y establecer algoritmos guiados por ellos.
- Se requieren más estudios directamente comparativos (biológicos vs JAKi, o combinaciones), para optimizar estrategias de tratamiento, así como evaluar la combinación o secuenciación entre fármacos.
- El impacto del tratamiento sobre microbioma, salud mental, comorbilidades y costo beneficio debe ser analizado en estudios longitudinales y de salud poblacional.

Contribución académica y conclusiones generales

En síntesis, este trabajo respalda que la IA basada en citoquinas ha transformado el manejo de la DA: las terapias biológicas y los inhibidores orales permiten intervenir con precisión en la fisiopatología, restaurando funciones cutáneas y mejorando síntomas y calidad de vida. La incorporación de marcadores y decisiones personalizadas marcará la próxima fase en dermatología inmunológica.

El futuro de la DA promete:

- Tratamientos combinados (por ejemplo, dupilumab + nemolizumab, o dupilumab + JAKi de baja dosis).
- Secuenciación terapéutica según respuesta y perfil de seguridad.



- Desescalado controlado con extensión de intervalos, en pacientes bien controlados —como lo sugieren datos acerca de dupilumab a largo plazo.
- Biomarcadores clínicos y moleculares para guiar el tratamiento.
- Investigaciones traslacionales que incluyan microbioma, epigenética, inflamación sistémica y salud mental.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Blair, H. A., & Deeks, E. D. (2018). Dupilumab: A review in moderate-to-severe atopic dermatitis in adults. *Drugs*, 78(12), 1301–1310. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0964-7>
- Brunner, P. M., Guttman-Yassky, E., & Leung, D. Y. M. (2020). The immunology of atopic dermatitis and its reversibility with broad-spectrum and targeted therapies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 145(1), 65–73. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.11.012>
- Cevikbas, F., Wang, X., Akiyama, T., Kempkes, C., Savinko, T., Antal, A., ... & Steinhoff, M. (2014). A sensory neuron-expressed IL-31 receptor mediates T helper cell-dependent itch: Involvement of TRPV1 and TRPA1. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 133(2), 448–460. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.07.049>
- Dupixent. (2023). *Información profesional de DUPIXENT® (dupilumab)*. Sanofi-Regeneron. <https://www.dupixenthcp.com/>
- Guttman-Yassky, E., Brunner, P. M., & Leung, D. Y. (2017). Biological therapy for atopic dermatitis: A major advance. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 140(3), 633–640. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.07.004>
- Guttman-Yassky, E., Krueger, J. G., & Lebwohl, M. G. (2014). Early clinical and molecular effects of fezakinumab in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 134(1), 139–145. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.03.039>
- Howell, M. D., Kim, B. E., Gao, P., Grant, A. V., Boguniewicz, M., De Benedetto, A., ... & Leung, D. Y. M. (2007). Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 120(1), 150–155. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.03.010>



- Kelleher, M. M., Dunn-Galvin, A., Gray, C., Murray, D. M., Kiely, M., Kenny, L. C., ... & Hourihane, J. O. (2021). Skin barrier impairment at birth predicts food allergy at two years of age. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 137(4), 1111–1116.
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.12.003>
- Leung, D. Y., Berdyshev, E., Goleva, E. (2020). Cutaneous barrier dysfunction in allergic diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 145(6), 1485–1497.
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.001>
- Noda, S., Suarez-Fariñas, M., Ungar, B., Kim, S. J., de Guzman Strong, C., Xu, H., ... & Guttman-Yassky, E. (2015). The Asian atopic dermatitis phenotype combines features of atopic dermatitis and psoriasis with increased TH17 polarization. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 136(5), 1254–1264. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.08.015>
- Nogales, K. E., Zaba, L. C., Shemer, A., Fuentes-Duculan, J., Cardinale, I., Kikuchi, T., ... & Krueger, J. G. (2009). IL-22-producing "T22" T cells account for upregulated IL-22 in atopic dermatitis despite reduced IL-17-producing Th17 T cells. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 123(6), 1244–1252. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.03.036>
- O'Shea, J. J., Holland, S. M., & Staudt, L. M. (2015). JAKs and STATs in immunity, immunodeficiency, and cancer. *New England Journal of Medicine*, 373(2), 161–170.
<https://doi.org/10.1056/NEJMr1402110>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., ... & Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Ruzicka, T., Hanifin, J. M., Furue, M., Pulka, G., Mlynarczyk, I., Wollenberg, A., ... & Kabashima, K. (2017). Anti-Interleukin-31 receptor A antibody for atopic dermatitis. *New England Journal of Medicine*, 376(9), 826–835. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606597>
- Salimi, M., Barlow, J. L., Saunders, S. P., Xue, L., Gutowska-Owsiak, D., Wang, X., ... & McKenzie, A. N. (2013). A role for IL-25 and IL-33-driven type-2 innate lymphoid cells in atopic dermatitis. *Journal of Experimental Medicine*, 210(13), 2939–2950.
<https://doi.org/10.1084/jem.20130351>



- Schlapbach, C., Hänni, T., Yawalkar, N., & Hunger, R. E. (2014). Expression of the IL-22 pathway in atopic dermatitis skin lesions. *European Journal of Dermatology*, 24(2), 144–149.
<https://doi.org/10.1684/ejd.2014.2301>
- Simons, M., Guttman-Yassky, E., & Pavel, A. B. (2021). Insights from transcriptomic studies in atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 148(1), 1–15.
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.03.008>
- Simpson, E. L., Bieber, T., Guttman-Yassky, E., Beck, L. A., Blauvelt, A., Cork, M. J., ... & Eichenfield, L. F. (2016). Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *New England Journal of Medicine*, 375(24), 2335–2348. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1610020>
- Singh, D., Boguniewicz, M., Beck, L. A., & Blauvelt, A. (2023). Targeting cytokines in atopic dermatitis: From pathogenesis to treatment. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 43(2), 209–223. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2023.02.001>
- Sonkoly, E., Müller, A., Lauerma, A. I., Pivarsci, A., Soto, H., Kemeny, L., ... & Homey, B. (2006). IL-31: A new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 117(2), 411–417. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.10.033>
- Ständer, S., Yosipovitch, G., Legat, F. J., Lacour, J. P., Paul, C., Reich, A., ... & Kabashima, K. (2021). Nemolizumab for atopic dermatitis with moderate-to-severe pruritus. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 85(2), 387–395. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.03.096>
- Thaçi, D., Simpson, E. L., Beck, L. A., Bieber, T., Blauvelt, A., Papp, K., ... & de Bruin-Weller, M. (2016). Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 74(3), 491–498. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.11.029>
- Wallach, D., Martin, C., & Langley, R. G. (2023). Cytokines in dermatology: Mechanisms and therapeutic targets. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 64(2), 233–248.
<https://doi.org/10.1007/s12016-022-08995-2>
- Weidinger, S., Beck, L. A., Bieber, T., Kabashima, K., & Irvine, A. D. (2018). Atopic dermatitis. *Nature Reviews Disease Primers*, 4(1), 1. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0001-z>



Wollenberg, A., Blauvelt, A., Guttman-Yassky, E., Thyssen, J. P., Lacour, J. P., Gadkari, A., ... & Eichenfield, L. F. (2021). Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from two 52-week, randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled trials (ECZTRA 1 and 2). *British Journal of Dermatology*, 184(3), 437–449. <https://doi.org/10.1111/bjd.19644>

