



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LOS MECANISMOS PATOGÉNICOS Y TERAPIAS DIRIGIDAS EN DERMATITIS ATÓPICA

Memoria de Trabajo de Fin de Grado

Sant Joan d' Alacant

Diciembre 2025

Autor: María Martínez Carrero

Modalidad: Revisión sistemática

Tutor/es: Esther Caparrós Cayuela

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero dedicar este trabajo a todos los farmacéuticos y futuros farmacéuticos, por formar parte de una profesión tan vocacional y bonita.

A mi familia, mi madre, mi hermana y mi padre, por su apoyo incondicional y por acompañarme a lo largo de todos estos años de carrera, incluso en los momentos más difíciles. Todo lo que he conseguido ha sido posible gracias a vosotros. Gracias por creer en mí cuando ni yo misma lo hacía.

A Juan Ángel, Inés y Alba no tengo palabras suficientes para expresar lo agradecida que estoy de haberos conocido. Gracias por no dejarme sola en ningún momento y por haber estado junto a mí cuando más lo necesitaba. Han sido los mejores 5 años de mi vida y compartirlos con vosotros ha sido un regalo.

Y, por último, a Rocío, aunque nuestros caminos se juntaron en el último curso, has dejado una huella en mí para siempre.

Os quiero.

ÍNDICE

1. RESUMEN/ABSTRACT.....	1
2. INTRODUCCIÓN.....	3
3. HIPÓTESIS.....	11
4. OBJETIVOS.....	11
5. METODOLOGÍA	
5.1. Diseño.....	11
5.2. Fuente de obtención de datos y estrategia de búsqueda.....	12
5.3. Selección final de los artículos.....	13
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	
6.1. Actualización sobre la fisiopatología cutánea.....	17
6.2. Terapias emergentes.....	22
6.3. Mecanismos inmunológicos implicados.....	28
7. CONCLUSIONES.....	33
8. BIBLIOGRAFÍA.....	35

1. RESUMEN

Introducción: La dermatitis atópica es una enfermedad cutánea crónica con una base inmunológica caracterizada por una disfunción de la barrera epidérmica y una respuesta tipo 2 mediada por las interleucinas IL-4, IL-13 e IL-31. Su curso clínico está caracterizado por brotes de eccema y prurito intercalados con períodos de remisión parcial o completa. Se incluyen tratamientos tópicos, fototerapia, inmunosupresores sistémicos y fármacos biológicos.

Objetivos: El objetivo principal es analizar la fisiopatología de la dermatitis atópica hasta el momento, identificar las distintas terapias emergentes en el tratamiento de la patología y estudiar los mecanismos inmunológicos implicados en el desarrollo de la enfermedad.

Metodología: Se ha llevado a cabo una revisión sistemática a través de PubMed, realizando tres búsquedas, obteniendo 41 artículos para la elaboración del presente trabajo, los cuales responden a los objetivos.

Resultados y discusión: Se evidencia la disfunción de la barrera epidérmica, activación de la célula Th2 y mutaciones en el gen de la filagrina. Además, se evalúan nuevos tratamientos demostrando mejoras en el prurito, índices EASI, SCORAD que se manifiestan como alternativas seguras, eficaces y prometedoras para abordar la dermatitis atópica. El estudio de los mecanismos inmunológicos evidencia el papel central de las vías JAK/STAT, IL-4/IL-13 en la inflamación de la piel y en las alteraciones cutáneas.

Conclusiones: Las citocinas tipo 2 inducen cambios en la epidermis explicando la cronicidad de la enfermedad y problema de lograr remisiones completas. Las terapias analizadas muestran una clara traducción clínica de conocimiento molecular, consiguiendo la mejora del prurito, eccema y la disbiosis. El estudio de los nuevos mecanismos inmunológicos y biomarcadores ayudan a definir un manejo más preciso para combatir la enfermedad.

Palabras clave: Dermatitis atópica, fisiopatología, barrera epidérmica, inflamación tipo 2, IL-4/IL-13, vía JAK/STAT, terapias emergentes, mecanismos inmunológicos.

ABSTRACT

Introduction: Atopic dermatitis is a chronic skin disease with an immunological basis characterised by epidermal barrier dysfunction and a type 2 response mediated by interleukins IL-4, IL-13 and IL-31. Its clinical course is characterised by outbreaks of eczema and pruritus interspersed with periods of partial or complete remission. Treatment options include topical treatments, phototherapy, systemic immunosuppressants, and biological drugs.

Objectives: The main objective is to analyse the pathophysiology of atopic dermatitis to date, identify the different emerging therapies for treating the condition, and study the immunological mechanisms involved in the development of the disease.

Methodology: A systematic review was conducted using PubMed, performing three searches and obtaining 41 articles for the preparation of this paper, which meet the objectives.

Results and discussion: Evidence of epidermal barrier dysfunction, Th2 cell activation, and mutations in the filaggrin gene is evident. In addition, new treatments are evaluated, demonstrating improvements in pruritus, EASI indices, and SCORAD, which are shown to be safe, effective, and promising alternatives for treating atopic dermatitis. The study of immunological mechanisms highlights the central role of the JAK/STAT and IL-4/IL-13 pathways in skin inflammation and skin disorders.

Conclusions: Type 2 cytokines induce changes in the epidermis, explaining the chronicity of the disease and the difficulty in achieving complete remission. The therapies analysed show a clear clinical translation of molecular knowledge, achieving improvement in pruritus, eczema and dysbiosis. The study of new immunological mechanisms and biomarkers helps to define a more precise management strategy to combat the disease.

Keywords: Atopic dermatitis, pathophysiology, epidermal barrier, type 2 inflammation, IL-4/IL-13, JAK/STAT pathway, emerging therapies, immunological mechanisms.

2. INTRODUCCIÓN

La dermatitis atópica es una enfermedad inflamatoria cutánea mediada por alteración del sistema inmunitario. El término “atopia” no se introdujo hasta 1923, por Arthur Coca y Robert Cooke, para describir la hipersensibilidad hereditaria a ciertos tipos de alérgenos ambientales para desarrollar patologías como la rinitis alérgica, la urticaria y el asma.

Durante la segunda mitad del siglo XX, la dermatitis atópica dejó de considerarse una simple alteración cutánea para ser reconocida como una enfermedad inmunomediada compleja, en la que confluyen la disfunción de la barrera epidérmica, la respuesta inflamatoria tipo 2 y diversos factores genéticos y ambientales. El descubrimiento de las mutaciones en el gen de la filagrina (FLG) y la identificación de citoquinas clave como IL-4, IL-13 e IL-31 marcaron un antes y un después en su comprensión fisiopatológica¹.

Desde entonces, la dermatitis atópica se entiende como una patología sistémica con una sólida base inmunológica. Este cambio de paradigma ha transformado la visión clínica y terapéutica de la enfermedad, orientando la investigación hacia tratamientos dirigidos a dianas inmunológicas específicas.

Es una de las enfermedades cutáneas más frecuentes y de mayor carga a nivel mundial. En España, diversos estudios multicéntricos, como el proyecto ISAAC, estiman una prevalencia cercana al 10%-20% en población pediátrica, mientras que en adultos se sitúa en torno al 7%. En los últimos años ha habido un incremento significativo sobre todo en países industrializados².

Esta patología manifiesta una evolución clínica variable y multifásica, normalmente se inicia en la infancia, pero también puede reaparecer en la adolescencia y la edad adulta. Como acabamos de comentar es más común que los primeros síntomas se presenten durante los primeros años de vida, antes de los cinco años. Relativamente el 50% de los pacientes pediátricos desarrollan síntomas cutáneos en su primer año, y hasta un 85-90% antes de los cinco.

La enfermedad no siempre remite con el crecimiento, ya que la intensidad y el curso clínico son altamente variables, puede variar desde dermatitis atópica recurrente - remitente en la que el paciente presenta brotes y períodos libres de

síntomas, que pueden estar influenciados por factores ambientales (cambios de humedad o temperatura), infecciosos o emocionales (estrés o ansiedad). Dermatitis atópica crónica persistente que está asociada a liquenificación, xerosis intensa y prurito refractario. Por último, pacientes que presentan enfermedad transitoria temprana que desaparece de forma permanente.²

La localización de las lesiones eccematosas varía con la edad del paciente, existiendo tres fases clínico-evolutivas:

- **Fase del lactante** (0-2 años): presentan lesiones agudas en las que se identifican, eccemas exudativos con edemas, vesículas y excoriaciones. Localizadas en las mejillas, cuero cabelludo y zonas de extensión de extremidades, pero no en el área del pañal.
- **Fase infantil** (2-12 años): presentan lesiones subagudas en las que, el eccema se vuelve más localizado que en la infancia, con piel seca y lesiones mal definidas. Localizadas en la flexura cubital y poplíteas, zona periorbitaria y peribucal, dorso de las manos.
- **Fase adolescente-adulta** (>12 años): presentan lesiones con un eccema crónico y liquenificación. Localizadas en superficies flexoras, cuello, párpados, dorso de manos y pies.

La evolución clínica también se vincula al fenómeno conocido como “marcha atópica o alérgica”, alrededor del 30% de los niños que comienzan esta enfermedad experimentará una progresión desde la dermatitis atópica en la infancia hacia otras enfermedades alérgicas, como la rinitis alérgica, el asma bronquial y las alergias alimentarias, constituyendo la llamada marcha atópica. Entre los niños con dermatitis atópica, típicamente el 30% desarrolla asma y el 35% rinitis alérgica. La asociación sugiere una base inmunológica compartida y un papel importante de la predisposición genética y la disfunción de la barrera epidérmica³.

Desde el punto de vista inmunológico la dermatitis atópica se divide en dos fenotipos distintos:

1. Dermatitis atópica extrínseca o alérgica (70% de los casos): caracterizada por presentar niveles altos de IgE y sensibilización a alérgenos

ambientales o alimentarios. Frecuentemente acompañada de asma o rinitis alérgica. Más frecuente en adultos

2. Dermatitis atópica intrínseca o no alérgica (20-30% de los casos): presenta niveles normales de IgE, sin sensibilización demostrable. Más frecuente en mujeres.

Ambos fenotipos comparten las características clínicas esenciales, pero difieren en su perfil inmunológico, genético y respuesta terapéutica, lo que ha impulsado el concepto actual de “endotipos” de dermatitis atópica⁴.

La fisiopatología de la dermatitis atópica es compleja y multifactorial, implica una interacción entre una barrera epidérmica disfuncional, anomalías del microbioma cutáneo y una desregulación inmunitaria.

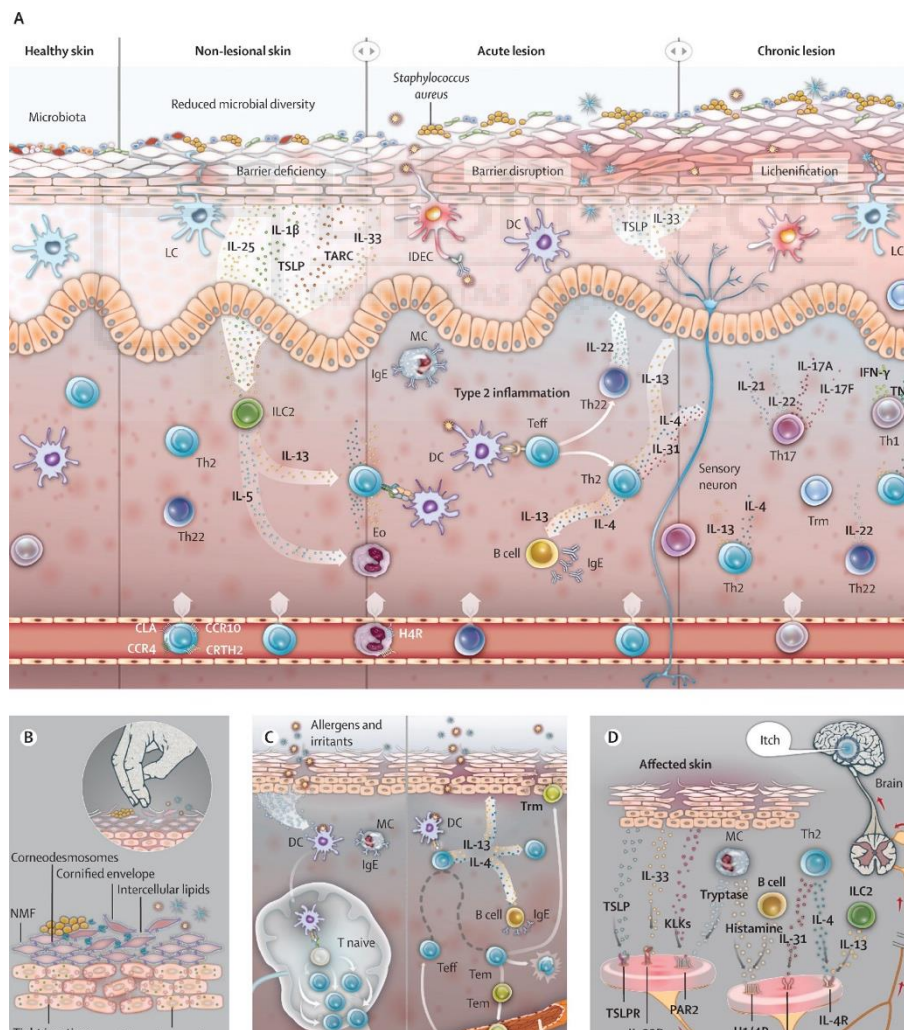


FIGURA 1. Respuesta inmunitaria de la barrera cutánea⁵.

Factores genéticos y alteración de la barrera cutánea

El antecedente familiar es el factor de riesgo más importante para desarrollar la enfermedad, heredabilidad del 70-80% aproximadamente. El factor genético mejor conocido es la mutación del gen de la FLG. Las alteraciones genéticas se traducen en una disminución de esta proteína, que conlleva a una mayor pérdida transepidérmica de agua y mayor pH cutáneo, lo que provoca mayor susceptibilidad frente a la entrada de microorganismos y alérgenos. En la figura 2A podemos observar la piel no lesionada de un paciente con dermatitis atópica ya presenta deficiencia de barrera y microbioma reducido. En cambio, en la figura 2B observamos daño causado por el rascado, que agrava la disfunción estructural al alterar las uniones estrechas, lípidos intracelulares y proteínas.

Además, también observamos que la figura 2A se muestra la transición de una piel sana hacia la piel con lesión aguda, la barrera se daña aun más por la disbiosis microbiana destacando la colonización por *Staphylococcus aureus* y *Malassezia*. Diferentes estudios han demostrado que hasta un 70% de las lesiones activas presentan dominio de *S. aureus* y 40% en las zonas no lesionadas, es el agente más frecuente de colonización.

La inflamación cutánea es fundamental en la patogénesis de la dermatitis atópica, la disrupción de la barrera epidérmica activa de la liberación de alarminas, como TSPL, IL-25 e IL-33. Estas citocinas activan las células dendríticas epidérmicas y las células linfoides innatas tipo 2, las células Th2 secretan IL-13, IL-4 e IL-5 que promueven el cambio de clase de IgE en las células B. en fases crónicas también se activan las respuestas mediadas por Th1 y Th17, responsables de la liquenización y engrosamiento cutáneo. Todo esto amplifica la inflamación deteriorando aún más la barrera. La Figura 2C amplía este proceso, mostrando cómo los alérgenos e irritantes penetran la piel dañada, son captados por células dendríticas y presentados a linfocitos T, que luego migran al tejido cutáneo y perpetúan la inflamación⁵.

El prurito es el síntoma dominante de la dermatitis atópica, las citocinas tipo 2 actúan sobre los receptores neuronales periféricos y estimulan las fibras sensoriales generando picor. El cual, perpetua el ciclo prurito-rascado,

agravando la lesión cutánea. La relevancia clínica de este eje neuroinmunológico se confirma por la eficacia de fármacos dirigidos a estos mediadores, como dupilumab (bloqueo de IL-4R α) y nemolizumab (bloqueo de IL-31R α), que reducen significativamente el prurito y la inflamación cutánea.

Como se ha visto antes, la dermatitis atópica no es una patología aislada, suele ser la primera manifestación de la llamada marcha atópica y se asocia con alta frecuencia al desarrollo de asma bronquial, rinitis alérgica y alergias alimentarias, particularmente en aquellos con dermatitis atópica severa de inicio temprano.

Además, los pacientes con dermatitis atópica son susceptibles a infecciones cutáneas recurrentes tanto bacterianas, fúngicas y virales debido a la alteración de la barrera epidérmica, la disminución de péptidos antimicrobianos y el predominio de citocinas tipo 2. Las guías EADV recomiendan la vigilancia y tratamiento precoz de las complicaciones infecciosas para evitar exacerbaciones⁶.

El impacto psicológico es igual de importante, los efectos físicos de la dermatitis son evidentes y pueden condicionar a la aparición de ansiedad, depresión o trastornos del sueño. El estrés psicológico puede exacerbar la inflamación cutánea, perpetuando el ciclo "picor-rascado". Los niños especialmente pueden sentirse señalados por verse diferentes. Lo que puede producir un deterioro de la calidad de vida del paciente, afectando a la vida académica, social y laboral. Por lo que es de vital importancia brindar un enfoque integral a los pacientes con dermatitis atópica, manejo de los síntomas cutáneos y apoyo psicológico necesario para abordar el impacto psicosocial.

El tratamiento de la dermatitis atópica busca la mejora de los síntomas (prurito cutáneo y eccema), prevenir las exacerbaciones y minimizar los riesgos del tratamiento para poder establecer un control a largo plazo de la enfermedad. Normalmente, la dermatitis atópica leve suele controlarse con tratamientos tópicos, pero en casos más graves se emplean tratamientos sistémicos o fototerapia. Se recomiendan medidas de evitación de factores desencadenantes irritativos que puedan alterar la barrera cutánea: tejidos de lana, detergentes alcalinos, suavizantes, sudoración abundante, cambios climáticos, exposición a alimentos y alérgenos de contacto⁷.

Los pacientes con dermatitis atópica suelen tener la barrera epidérmica deteriorada y esto es una característica fundamental, una adecuada hidratación de la piel constituye el componente fundamental para el manejo de la patología cutánea. Los emolientes son ideales para mejorar la función barrera ya que, proporcionan una fuente de lípidos exógenos (reducen la pérdida transepidérmica de agua). Hay estudios que describen que el empleo regular de cremas hidratantes aparte de estar asociado con una correcta hidratación, reducen el prurito, la xerosis y una menor necesidad de tratamiento antiinflamatorio con el uso normal. Generalmente se recomiendan emolientes con pocos ingredientes, sin perfumes ni fragancias para evitar la posible irritación, teniendo en cuenta para la elección el tipo de piel del paciente, zona corporal y grado de sequedad.

Aunque los emolientes constituyen la base del tratamiento, muchas veces se requieren medidas adicionales para controlar la inflamación cutánea, los tratamientos tópicos son la primera línea en el manejo de la enfermedad:

- Corticoesteroides tópicos: empleados durante el brote agudo una o dos veces al día, durante un periodo inferior a dos semanas. La elección se basa en potencia y vehículo según la localización y edad del paciente.
 - El vehículo del corticoide depende de la localización y tipo de eccema: para lesiones exudativas crema o emulsión, para lesiones crónicas o liquenificadas se emplearán pomadas y ungüentos.
 - La potencia la elegiremos en función de donde se presenten las lesiones (Imagen D):
 - Cara, axilas, ingles y genitales potencia baja, si no hay mejoría subir a media.
 - Tronco, extremidades y cuero cabelludo potencia media, si no hay mejoría subir a potencia alta

POTENCIA	FÁRMACO
Baja	• Hidrocortisona 1-2.5% • Fluocortina 0.75%
Media	• Dexametasona 0.2% • Clobetasona, butirato 0.05% • Flucinolona, acetónido 0.01%

	• Flumetasona, pivalato 0.025% • Triamcinolona, acetónido 0.04%
Alta	• Betametasona, dipropionato 0.05% • Betametasona, valerato 0.1% • Beclometasona, dipropionato 0.02% • Budesónido 0.025% • Desoximetasona 0.25% • Diflucortolona, valerato 0.1% • Fluciclorolona, acetónido 0.025% • Fluocinolona, acetónido 0.025% • Fluocinónido 0.05% • Fluocortolona, monohidrato 0.2% • Metilprednisolona, aceponato 0.1% • Mometasona, furoato 0.1%
Muy alta	• Clobetasol, dipropionato 0.05% • Diflorasona, diacetato 0.05% • Difluocortolona, valerato 0.3% • Fluocinolona, acetónido 0.2% • Halcinónido 0.1% • Halometasona 0.05%

Tabla 1. Corticoesteroides según potencia⁷

- Inhibidores de la calcineurina: suponen alternativa a los corticoides tópicos, muy útiles en zonas donde el uso de corticoides es más limitado como la cara, cuello, párpados. Presentan como efecto adverso sensación transitoria de escozor o ardor.
 - Tracolumus 0.1 % eficacia comparada con corticoides de potencia media.
 - Tracolumus 0.03% y primecrolimus 1% dermatitis atópica leve a moderada.
- Inhibidor PDE4 tópico: Crisaborol 2%, aprobado en 2016. Tratamiento de pacientes a partir de 2 años con dermatitis atópica leve a moderada.

Cuando no es posible controlar la enfermedad con medidas tópicas, se considera la fototerapia. Las opciones recomendables y más efectivas son: la radiación ultravioleta B de banda estrecha y la radiación ultravioleta A1 de dosis media. Deberán valorarse los riesgos y efectos adversos ya que, a largo plazo tenemos

envejecimiento prematuro de la piel, cáncer de piel y riesgo de melanoma, mientras que a corto plazo tenemos quemazón, quemaduras y prurito⁸.

Las alternativas a pacientes que no responden a estos tratamientos son los inmunosupresores sistémicos, indicados para pacientes con dermatitis atópica grave refractaria, pero su uso es más limitado ya que causan efectos adversos. El más usado en la práctica clínica habitual no respondedora a corticoides, la ciclosporina A y tiene los datos más sólidos de eficacia y seguridad, mejora la gravedad clínica un 55% desde las primeras 6-8 semanas de tratamiento. Sin embargo, debido a su toxicidad acumulada (nefrotoxicidad y HTA) no se recomienda el uso más de 1-2 años en tratamientos cortos o intermitentes. Otros fármacos inmunosupresores, azatioprina, metotrexato y micofenolato mofetilo son alternativas útiles cuando la ciclosporina no se tolera o no se indica.

Como se ha expuesto antes, la dermatitis atópica invade muchas vías inmunitarias, pero, tiene una acción dominante de la inmunidad tipo 2 mediada por linfocitos Th2, con producción de IL-13, IL-4 y por células linfoides innatas ILC2 con producción de las mismas citocinas, por lo que bloquear la estas citocinas es una estrategia terapéutica. El dupilumab es un anticuerpo monoclonal humano que se une al receptor de la IL-4 bloqueando la señalización de la IL-4 e IL-13, aprobado para la dermatitis atópica moderada-grave. En la UE está pendiente de aprobación para pacientes de menos de 12 años. Su efecto adverso más común es la conjuntivitis y se maneja con tratamiento ocular tópico sin tener que suspender el biológico. Para niños, el omalizumab ha demostrado buenos resultados en el tratamiento de la dermatitis atópica⁹.

En los últimos años, el avance de la comprensión de los mecanismos inmunológicos ha permitido el estudio de los inhibidores orales de JAK que permiten una alternativa eficaz y personalizada.

- *Baricitinib*: inhibidor JAK1 y JAK2, mostró superioridad sobre placebo en múltiples medidas, seguridad a corto plazo, eficacia mantenida con dosis de 4 mg. Entre los efectos adversos comunes se encuentra la cefalea, nasofaringitis y aumento de la concentración de creatinina fosfocinasa en sangre.

- *Upadacitinib*: inhibidor de JAK1, actualmente sólo se han completado ensayos de fase 2, en monoterapia, a las 16 semanas redujo todas las medias de la enfermedad clínica.
- *Abrocitinib*: también inhibidor de JAK1, estudios de fase 3, mejoría clínica de los pacientes del prurito dentro de las primeras 48h.

Los inhibidores orales de JAK en desarrollo parecen tener una alta eficacia y un inicio de acción rápido, pero se necesitan estudios a largo plazo para establecer el perfil riesgo-beneficio para la enfermedad¹⁰.

3. HIPÓTESIS

La dermatitis atópica tiene componentes inmunológicos alterados y tratables con terapias emergentes que pueden intervenir en su patofisiología.

4. OBJETIVOS

El presente Trabajo de Fin de Grado tiene como objetivos:

- Analizar la fisiopatología de la dermatitis atópica descrita hasta el momento.
- Identificar las distintas terapias emergentes en el tratamiento de la patología.
- Estudiar los mecanismos inmunológicos implicados en el desarrollo de la enfermedad.

5. METODOLOGÍA

5.1 Diseño

Este trabajo se ha desarrollado mediante una revisión bibliográfica sistemática de carácter cualitativo, cuyo objetivo fue identificar, analizar y sintetizar la evidencia científica más reciente relacionada con la dermatitis atópica, centrándose en la fisiopatología, las terapias emergentes y los mecanismos inmunológicos implicados.

La revisión se llevó a cabo mediante la consulta de artículos científicos recientes, para poder garantizar la actualidad de la información. Se establecieron unos criterios de inclusión y exclusión específicos para poder asegurar relevancia y validez de los artículos que se seleccionaron.

Esta estructura ha permitido estructurar el análisis de los artículos de manera clara, distribuyéndolos en tres bloques correspondientes a los objetivos pautados para organización posterior de los resultados y discusión.

5.2 Fuente de obtención de datos y estrategia de búsqueda

Los datos necesarios para este trabajo fueron obtenidos de la base de datos biomédica PubMed. La estrategia de búsqueda se llevó a cabo empleando palabras clave mediante operadores booleanos (*AND*, *OR*) para poder formular las ecuaciones adaptadas a los tres objetivos, con el fin de encontrar los artículos más relevantes sobre la dermatitis atópica.

Para cada uno de los objetivos del presente trabajo se formularon las siguientes ecuaciones de búsqueda:

- **Objetivo 1:** Contextualizar la dermatitis atópica y revisar su fisiopatología. Para este objetivo se empleó: ((atopic dermatitis) AND (physiopathology)). Como filtro, se aplicó “Full text” para poder asegurar el acceso completo a los artículos seleccionados, pudiendo realizar una revisión crítica y absoluta de la información, así como, “Humans” y “English” incluyendo solo artículos en inglés y realizados en la población humana. Se utilizó también el filtro de los años, en el que se filtró de 2022 a 2025 para conseguir la información más actual.
- **Objetivo 2:** Terapias emergentes en la dermatitis atópica. Para este objetivo se empleó: ((atopic dermatitis) AND (therapy)) AND (new drugs). Como filtro, se aplicó “Full text” para poder asegurar el acceso completo a los artículos seleccionados, pudiendo realizar una revisión crítica y absoluta de la información, así como, “Humans” y “English” incluyendo solo artículos en inglés y realizados en la población

humana. Se utilizó también el filtro de los años, en el que se filtró los artículos de 2023 a 2025.

- Objetivo 3: Mecanismos inmunológicos en la dermatitis atópica.

Para este objetivo se empleó: (atopic dermatitis) AND (immune system).

Como filtro, se aplicó “Full text” para poder asegurar el acceso completo a los artículos seleccionados, pudiendo realizar una revisión crítica y absoluta de la información, así como, “Humans” y “English” incluyendo solo artículos en inglés y realizados en la población humana. Se utilizó también el filtro de los años, en el que se filtró por aquellos publicados en 2025.

5.3 Selección final de los artículos

Criterios de inclusión: se tuvieron en cuenta aquellos artículos que estaban disponibles en texto completo, en idioma inglés, realizados en población humana o en modelos experimentales con aplicación directa a la dermatitis atópica y que hubiesen sido publicados en los últimos 3 años, con el objetivo de asegurar la actualidad de los datos.

Criterios de exclusión: por lo contrario, se excluyeron aquellos artículos que trataban de otras patologías cutáneas con solo menciones tangenciales a la dermatitis atópica. Además, no se tuvieron en cuenta las revisiones, artículos sin acceso a texto completo o que presentaban limitaciones metodológicas.

Para el objetivo 1, se recuperaron un total de 73 artículos iniciales, todos ellos vía PubMed. Además, teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión, se recuperaron 2 artículos, mediante una búsqueda manual, a través de la revisión de las bibliografías de los artículos seleccionados. Tras ajustar todos los criterios de búsqueda, descritos anteriormente, se descartaron, del total, 27 artículos por abordar objetivos distintos a los de este trabajo, quedando así 48 estudios (64%) para una primera selección.

Posteriormente, durante la revisión se excluyeron 30 referencias (62,5%) por ser revisiones sistemáticas, quedando así 14 estudios (29,16%) totales. Sin embargo, 2 de ellos, no disponían de acceso al texto completo, y por esta razón, fueron seleccionados para llevar a cabo su revisión y análisis, un total de 12 artículos.

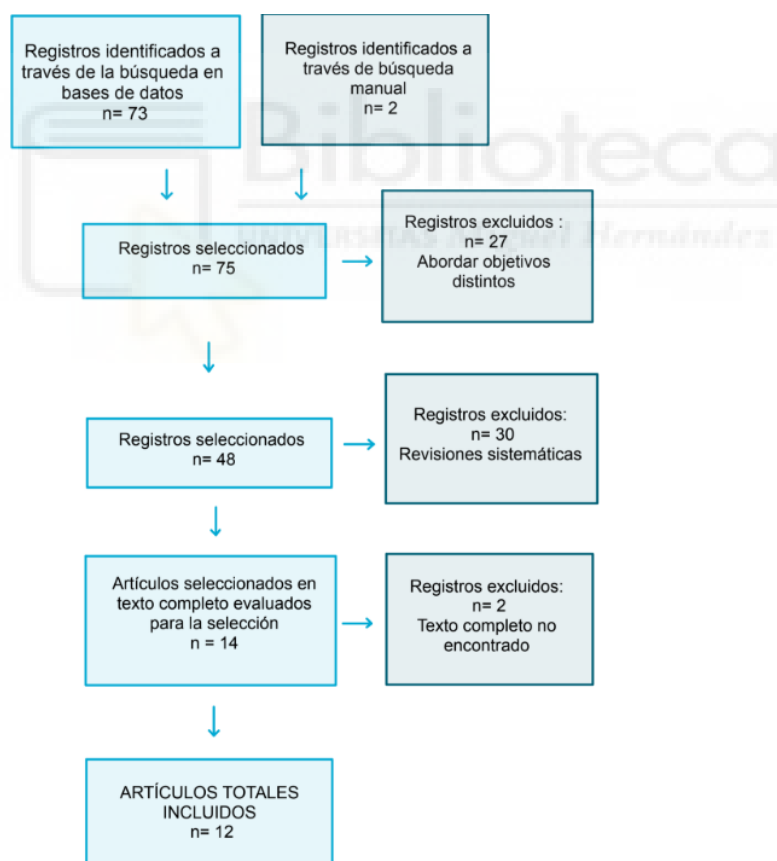


Figura 2. Ecuación de búsqueda para el objetivo 1.

Para el objetivo 2, se recuperaron un total de 109 artículos iniciales, todos ellos vía PubMed. Además, teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión, se recuperaron 5 artículos, mediante una búsqueda manual, a través de la revisión de las bibliografías de los artículos seleccionados. Tras ajustar todos los criterios de búsqueda, descritos anteriormente, se descartaron, del total, 58 artículos por abordar objetivos distintos a los de este trabajo, quedando así 56 estudios (49,1%) para una primera selección.

Posteriormente, durante la revisión se excluyeron 31 referencias (55,4%) por ser revisiones sistemáticas, quedando así 25 estudios (44,6%) totales. Sin embargo, 10 de ellos, no disponían de acceso al texto completo, y por esta razón, fueron seleccionados para llevar a cabo su revisión y análisis, un total de 15 artículos.

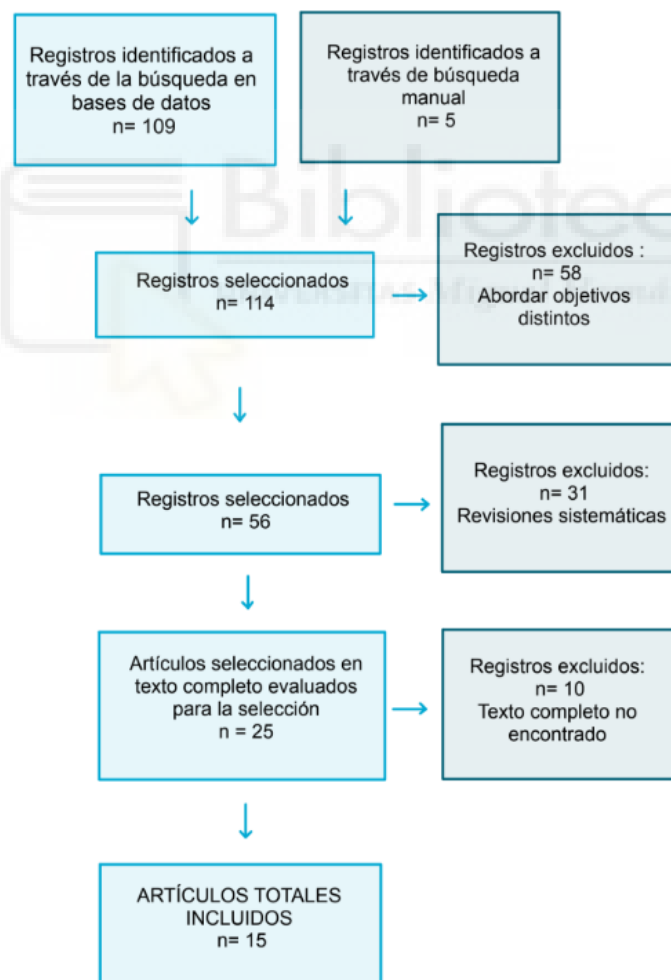


Figura 3. Ecuación de búsqueda para el objetivo 2.

Para el objetivo 3, se recuperaron un total de 139 artículos iniciales, todos ellos vía PubMed seleccionados. Tras ajustar todos los criterios de búsqueda, descritos anteriormente, se descartaron, del total, 94 artículos por abordar objetivos distintos a los de este trabajo, quedando así 45 estudios (32,4%) para una primera selección.

Posteriormente, durante la revisión se excluyeron 24 referencias (54%) por ser revisiones sistemáticas, quedando así 21 estudios (46,7%) totales. Sin embargo, 7 de ellos, no disponían de acceso al texto completo, y por esta razón, fueron seleccionados para llevar a cabo su revisión y análisis, un total de 14 artículos.

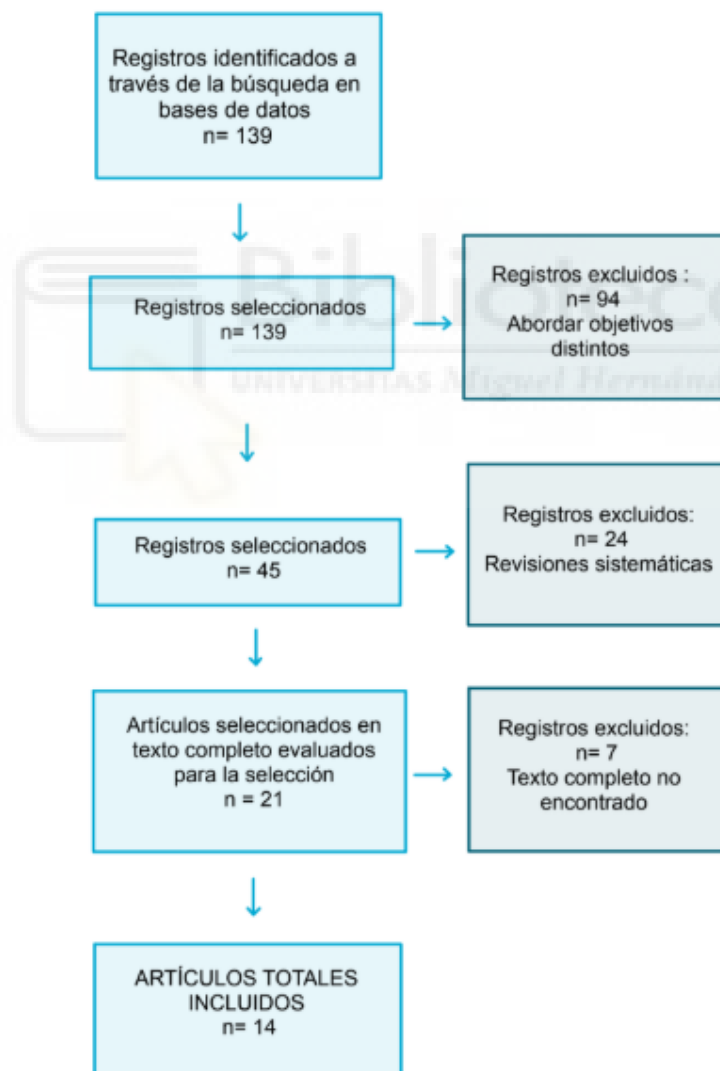


Figura 4. Ecuación de búsqueda para el objetivo 3.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

6.1 Actualización sobre la fisiopatología cutánea de la dermatitis atópica

La dermatitis atópica, también conocida como eccema atópico, es uno de los trastornos inflamatorios más comunes. Es una enfermedad crónica multifactorial, caracterizada por una disfunción de la barrera cutánea, inflamación inmunológica tipo 2, prurito recidivante, modulados por el entorno y factores psicológicos del paciente. Esto no se concibe como un trastorno cutáneo simple, las investigaciones lo definen como un trastorno sistémico neuro-inmuno-cutáneo donde estos procesos perpetúan la inflamación. Los hallazgos de los artículos analizados en el presente trabajo permiten contextualizar la dermatitis atópica, donde cada componente contribuye al desarrollo, mantenimiento y recurrencia del cuadro clínico.

La alteración inmunológica tipo 2 es el núcleo fisiopatológico de la patología, inicialmente se activan los linfocitos Th2 que segregan interleucinas (IL-4, IL-13, IL-31) y estas, a su vez activan la vía JAK-STAT que es el factor crítico para las respuestas inflamatorias en la dermatitis atópica. La producción de IL-31 sensibiliza las terminaciones nerviosas e intensifica el prurito al ser un inductor en la patología¹¹.

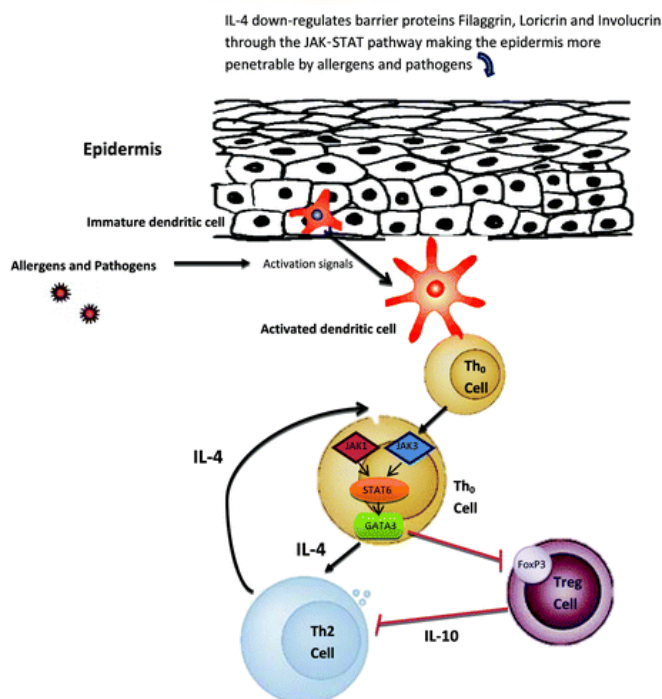


Figura 5. Esquema del papel de la vía JAK-STAT en la dermatitis atópica. IL-4 activa JAK1-JAK3 y a su vez STAT6 que induce el factor de transcripción GATA-3, promoviendo la diferenciación del linfocito Th0 hacia el Th2, que secreta IL-4, IL-5, IL-13 y IL-31. Estas citocinas reducen las proteínas de barrera aumentando la permeabilidad epidérmica, permitiendo el paso de más alérgenos y patógenos perpetuando la inflamación¹¹.

Desde la perspectiva experimental, Zhang et al¹² demostraron que la señalización mediada por IL-4 e IL-13 no solo induce inflamación, sino que altera el metabolismo lipídico cutáneo. En su estudio usan células humanas de glándulas sebáceas (sebocitos), la exposición a citoquinas tipo 2 induce la sobreexposición de la enzima HSD3B1, implicada en la síntesis de esteroides sexuales. Esta inducción aumenta la producción de andrógenos en los sebocitos, lo que provoca alteraciones lipídicas y alteraciones del epitelio cutáneo. Lo relevante del estudio fue que la inhibición de IL-4Rα con el anticuerpo monoclonal dupilumab normaliza los parámetros de la enzima HSD3B1, restaurando la barrera cutánea y el metabolismo lipídico en pacientes con dermatitis atópica. Aunque es un modelo in vitro, las replicas independientes y la validación (qPCR, Western blot) refuerza la credibilidad de los resultados.

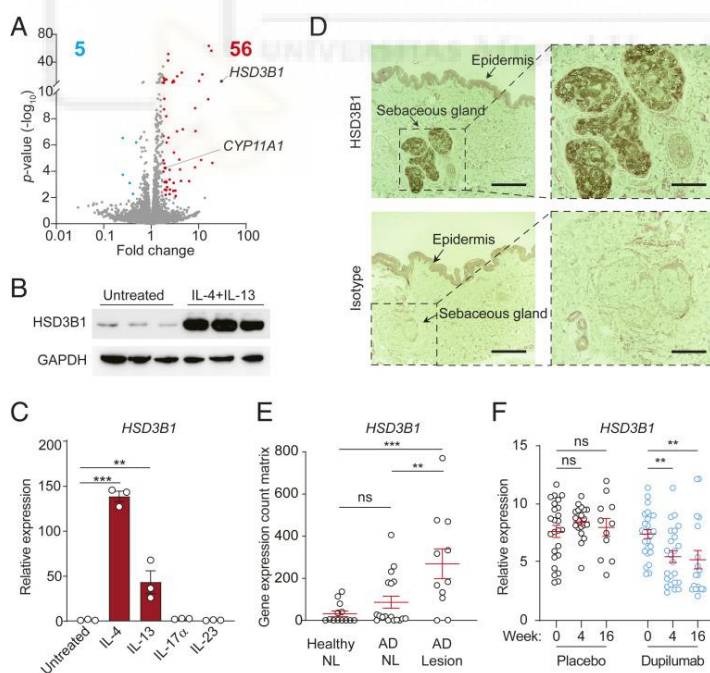


Figura 6. Expresión de la enzima HSD3B1 inducida por IL-4/IL-13 y reversión de la misma gracias a dupilumab en dermatitis atópica. Resultados visibles en la figura F, restaurando la homeostasis metabólica cutánea¹³.

Flori et al.¹³ complementan estos resultados desarrollando un modelo tridimensional de epidermis humana. Observaron una disminución de la expresión de elongasas y de la serina palmitotransferasa. Destacan que la inhibición de la vía JAK/STAT con tofacitinib revierte las anomalías lipídicas de la barrera epidérmica y son de gran beneficio para la enfermedad. Ambos estudios conectan la alteración inmunológica con la disfunción metabólica, demostrando que la vía JAK/STAT actúa como nexo entre la inflamación y barrera cutánea.

El estudio clínico de Moon et al.¹⁴ demostró que en pacientes con dermatitis atópica hasta la piel no lesionada presentaba una respuesta exagerada al *cowhage* (*Mucuna pruriens*), activando los receptores PAR-2, PAR-4 y H4R (implicados en la inflamación y picor) demostrando sensibilización neurosensorial. La conclusión que observamos de este estudio es que, los pacientes con dermatitis atópica, la piel aparentemente normal se encuentra en un estado proinflamatorio latente y una hipersensibilidad basal. Demostrando que no es una patología localizada si no sistémica.

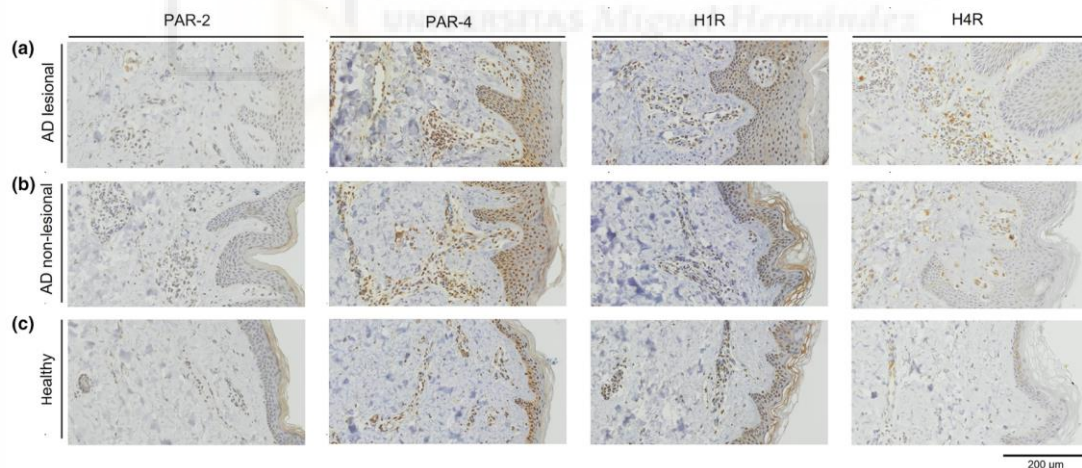


Figura 7. Expresión cutánea de los receptores pruritógenos en piel lesionada (a), no lesionada (b) y sana (control). Las imágenes se muestran con un aumento de 20x.

Con la Figura 7¹⁴, corroboramos lo anteriormente mencionado, en las muestras a y b observamos tinción marrón intenso lo que indica el predominio de los receptores PAR-2, PAR-4 y H4R. Por lo que, la piel no lesionada tiene un patrón

muy similar a la lesionada demostrando la evidencia de que la piel atópica esta inmunológicamente activada.

Lo que comenta el estudio anterior se puede complementar con un modelo matemático en el que la cronicidad de la enfermedad se expresa entre la alternancia de los brotes y los periodos de remisión. El modelo es desarrollado por Kang et al.¹⁵ es una simulación matemática que demuestra que las variaciones mínimas en la barrera epidérmica o en la inmunidad pueden desencadenar un brote. Aunque es teórico explica la complejidad de la enfermedad siendo difícilmente predecible.

El prurito constituye uno de los síntomas más molestos e incapacitantes de la dermatitis atópica, siendo considerado como componente central de la fisiopatología atópica y el elemento de perpetuación del ciclo picor-rascado. Tiene un gran impacto sobre el sueño, apariencia y bienestar psicológico, que se traduce en un deterioro de la calidad de vida¹⁶. El estudio multicéntrico de Sang et al.¹⁷ con un tamaño muestral de 241 pacientes, demostró, que el prurito tiene un punto máximo de picor y es durante la noche. Un ritmo circadiano nocturno, con máxima intensidad entre las 20:00 a 00:00 horas, estando vinculado con un descenso nocturno del cortisol, aumento de IL-31 y mayor temperatura cutánea en la noche. Mientras que el período 04:00 a 08:00 horas constituye el de menor intensidad y frecuencia de prurito. Con correlación con el índice EASI (severidad clínica) y DLQI (deterioro del sueño) ($p < 0.001$). Se reveló que los pacientes con mayor puntuación EASI tenían familiares con antecedentes en la enfermedad atópica y pertenecían al género masculino, esto ultimo puede estar relacionado con estilos de vida específicos de los hombres.

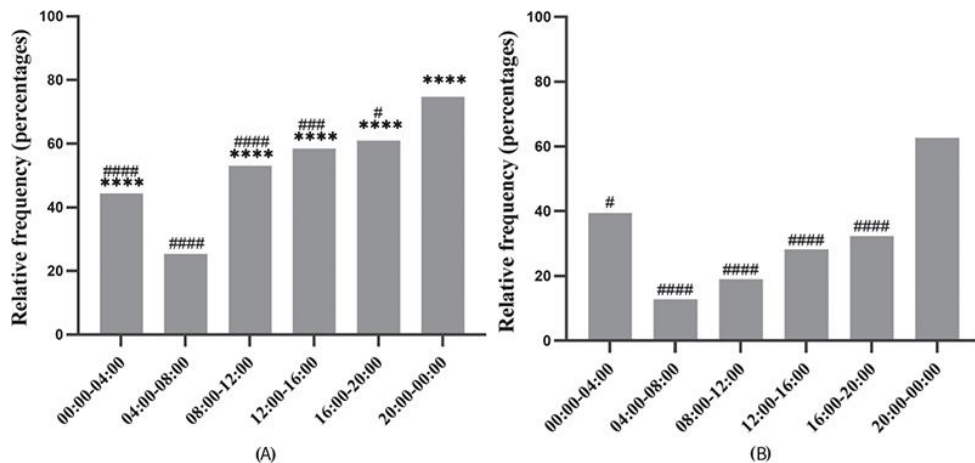


Figura 8. Distribución circadiana del prurito (n=241). (A) Período del día el cual los pacientes experimentan picor. (B) Período del día en el experimentan la máxima intensidad del picor.¹⁷

Complementariamente, Fluhr et al¹⁸ demostró la viabilidad de modular el prurito mediante estímulos térmicos (aplicando calor, 49°C durante 5 segundos). Redujo la sensación de picor tanto en la piel lesionada como en la piel no lesionada. Mencionan el potencial que tiene este método como intervención práctica para el tratamiento no farmacológico. La relación entre el picor y los estímulos externos ha impulsado el interés por comprender los mecanismos neurocognitivos. Siguiendo el tema, Wu et al¹⁹ mediante fMRI (resonancia magnética funcional) describe que en los pacientes con dermatitis atópica hay disfunción en los circuitos sensorimotrices los cuales están implicados en regular la sensación de picor en el prurito. Implicando una pérdida de control inhibitorio y manteniendo la sensación de picor hasta cuando hay reducción de la inflamación de la piel. El prurito tiene circuitos neuronales con el dolor crónico, señalando que la ansiedad y la rumiación activan las mismas, el sistema nervioso no solo recibe la señal del picor del eccema, sino que es capaz de poder gestionarla teniendo en cuenta el estado emocional o psicológico del paciente.²⁰

En esta línea, muchos investigadores han puesto en el punto de mira la conexión entre la respuesta inmunitaria de la dermatitis atópica con el estado emocional del paciente, ya que, por ejemplo, el estrés puede agravar un brote de picor, modulando la liberación de IL-4, IL-13, IL-31 que son las responsables de la acción inflamatoria. Por lo que, Tejos Bravo et al²¹ en su estudio comparó el efecto del estrés en los perfiles sensoriales de pacientes con dermatitis atópica y en pacientes sanos. Evaluando las respuestas mediante una escala de CORT (cortisol salival), FC (frecuencia cardíaca) y ansiedad. Los investigadores

podieron concluir que los pacientes con la patología presentaban una respuesta más atenuada del cortisol que el grupo control. Se observa además que la sensibilidad térmica se redujo al disminuir el pico de estrés en el grupo control (piel sana) pero no en las pieles lesionadas. Este estudio refuerza la necesidad de abordajes terapéuticos integrados para el control de la patología.

Para finalizar, me gustaría remarcar cómo la enfermedad trasciende del componente inmunitario y cutáneo, afectando a las demás esferas de la vida de los pacientes afectados. En este sentido, Rodríguez-Pozo et al²². gracias a sus aportaciones evidenció como en las mujeres la dermatitis atópica les provocó una disminución de la sexualidad y deseo de gestar, todo ello generado por el malestar físico ligado a la imagen corporal. Se analizaron 102 mujeres adultas con dermatitis atópica y constó que, el 68% reconoció una alteración en su vida sexual y el 51% consideró que podría influir la enfermedad en su deseo de tener hijos. Se necesitan más estudios para comprender el tema ya que, en el estudio no se incluyen marcadores biológicos. Pero queda muy claro como la dermatitis atópica no es sólo una enfermedad aislada.

6.2 Terapias emergentes en el tratamiento de la dermatitis atópica

En los últimos años, el manejo de la dermatitis atópica he evolucionado mucho gracias al desarrollo de terapias emergentes dirigidas a las principales vías afectadas por la patología, las vías inmunológicas e inflamatorias. Los artículos científicos analizados en el presente trabajo abarcan los siguientes temas: fármacos biológicos anti-IL-13, inhibidores orales de JAK1, terapias tópicas emergentes y, por último, estrategias naturales y nanotecnológicas.

Biológicos anti-IL-13

Los anticuerpos monoclonales anti-IL-13 son una de las estrategias mas efectivas y consolidadas en el tratamiento de la dermatitis atópica moderada-grave. El Tralokinumab es un anticuerpo monoclonal IgG4 que se une a la citocina Th2 IL-13, neutralizando la interacción con el receptor, como con el complejo IL-13Ra1/IL-4Ra. La citocina IL-13 como ya se ha mencionado antes, es clave en la disfunción de la barrera epidérmica y en la inflamación cutánea,

irrumpiendo el fármaco esta vía. Los ensayos ECZTRA 1 y 2 (Eczema Tralokinumab Trials) son estudios de fase III, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, con duración de 52 semanas de duración para adultos con dermatitis atópica moderada-grave. Los pacientes fueron aleatorizados en proporción 3:1 para recibir el fármaco subcutáneo 300mg (Q2W) cada dos semanas o placebo. En el estudio se confirmó una mejoría clínica frente a placebo, EASI- 75 del 28-33% e IGA 0/1 del 15-22% pasadas 16 semanas.

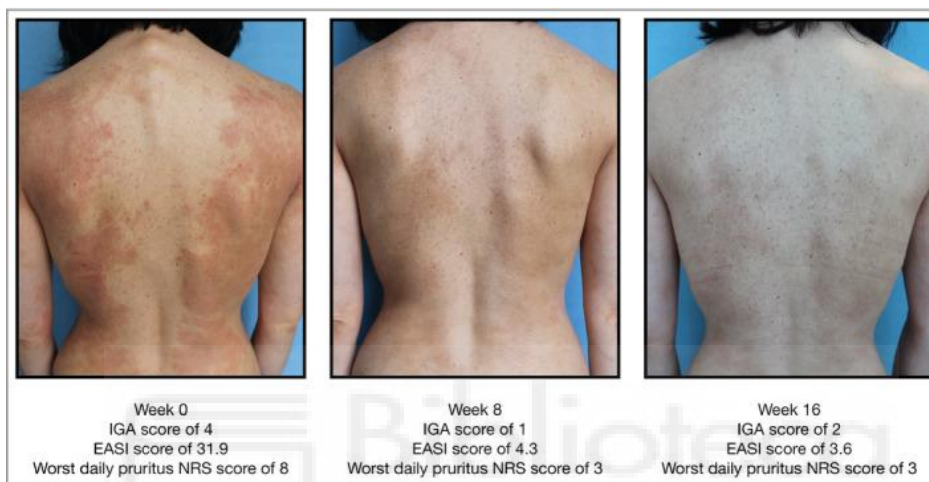


Figura 9. Evidencia clínica de la mejoría obtenida gracias al tratamiento con Tralokinumab. Notándose una mejoría del prurito y una reducción del eccema. Mejoría de las puntuaciones EASI, IGA y NRS²³.

Esto demuestra la durabilidad clínica del anticuerpo monoclonal ya que se mantuvieron los efectos a lo largo de todo el estudio y es una propiedad fundamental en las terapias emergentes crónicas²³. Análisis complementarios en el estudio, evidenciaron que el fármaco produjo una mayor diversidad microbiana y una reducción de la colonización de *Staphylococcus aureus*, beneficioso sobre la función barrera y microbioma cutáneo²⁴.

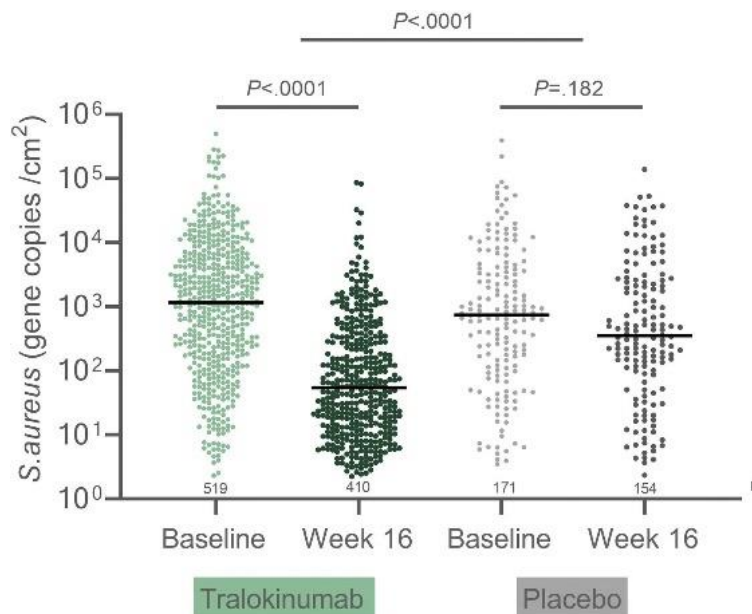


Figura 10. Reducción de la colonización por *Staphylococcus aureus* en pacientes con dermatitis atópica tratado con tralokinumab frente a placebo. Los datos enseñan una disminución significativa del número de copias génicas de *S. aureus* tras 16 semanas en tratamiento comparado con la ausencia de cambios en el grupo control²⁴.

Por su parte, el Lebrikizumab otro anticuerpo monoclonal humano que bloquea la IL-13, evitando su unión al receptor IL-4Rα/IL-13Rα1 y activación de la vía JAK-STAT6. Se realizaron ensayos fase III ADvocate 1 y ADvocate 2 durante 16 semanas, en los que se incluyeron 851 pacientes, 424 en tratamiento con lebrikizumab 250 mg cada dos semanas y el resto con placebo. Los resultados mostraron: **IGA 0-1** en 43,1 % y 33,2 % de los pacientes tratados vs 12,7 % y 10,8 % con placebo ($p < 0,001$). **EASI-75** en 58,8 % y 52,1 % vs 16,2 % y 18,1 % con placebo ($p < 0,001$). **EASI-90** en 38 % y 30 % de los tratados ($p < 0,001$). Asimismo, se observaron reducciones del prurito y de la interferencia con el sueño a las 16 semanas (NEJM 2023)²⁵. Para apoyar la durabilidad del efecto, el estudio posterior de Guttman-Yassky et al²⁶ evaluó a los pacientes de los ensayos ADvocate 1-2 que no habían alcanzado respuesta a las 16 semanas y continuaron en tratamiento abierto con lebrikizumab durante 52 semanas. Los resultados mostraron que, a las 52 semanas, el 75,5 % logró EASI-75, el 44,2 % EASI-90 y el 36,1 % IGA 0-1, con una mejoría media del 83 % en EASI y reducción ≥ 4 puntos en el NRS de prurito en 66,4 % de los pacientes. Estas cifras demuestran que una proporción considerable de no respondedores iniciales puede beneficiarse de la continuación del tratamiento, sugiriendo que

lebrikizumab mantiene una eficacia sostenida y progresiva a largo plazo. El perfil de seguridad tras 52 semanas se mantuvo estable, sin incremento de acontecimientos graves.

Inhibidores orales selectivos JAK1

Actualmente, dos inhibidores de JAK están aprobados para la dermatitis atópica moderada-grave, actúan inhibiendo JAK1. Tanto upadacitinib como abrocitinib demuestran resultados sólidos en ensayos clínicos, siendo de primera elección en pacientes con necesidad de respuesta rápida.

En el caso del upadacitinib, los estudios Mesare Up 1 y Mesare Up 2²⁷ demostraron que la dosis de 15mg y 30mg diarios lograron tasas de respuesta EASI-75 muy buenas con reducción rápida del prurito desde la primera semana de tratamiento, principal ventaja frente a los biológicos. El estudio de Alan et al.²⁸ Evaluó la seguridad y eficacia del fármaco en un estudio durante 140 semanas en adultos y adolescentes con dermatitis atópica moderada a grave. Se evidenció la estabilidad clínica sin aparecer señales de seguridad siendo clave para tratamiento crónico. Estudios farmacocinéticos en población pediátrica fueron generalmente seguros y bien tolerados en pacientes de 2 a 12 años lo que lo hace extrapolable su utilidad a la población infantil²⁹.

Por su parte, abrocitinib es una terapia sistémica emergente muy eficaz para el tratamiento de la patología. El ensayo clínico de Thomas et al³⁰ demuestra superioridad frente al placebo y su inicio de acción es más rápido que el dupilumab en cuanto a la respuesta al prurito (57%). Especialmente a una dosis de 200 mg. Adicionalmente, se realizó un estudio en pacientes de difícil manejo de la dermatitis atópica y se demuestra la eficacia aun habiendo fracasos anteriores de otros tratamientos sistémicos. Por lo que abrocitinib es un tratamiento emergente muy prometedor con acción rápida, eficacia y perfil de seguridad excelente³¹.

Terapias tópicas y nuevos sistemas liberación

Los tratamientos tópicos con corticoesteroides siguen siendo la primera línea para el control de la patología, ya que son los esenciales para restaurar la barrera cutánea y controlar la inflamación, el prurito y la sequedad. El estudio de hidrogel κ-carragenano: PVA³² cargado con betametasona se consideró como una alternativa terapéutica para la reutilización de corticoesteroides. Capaz de dar una liberación sostenida del fármaco para una mayor retención cutánea, para prevenir los efectos secundarios del corticoesteroide. Reduciendo la aplicación de este y su absorción sistémica. Este tipo de aplicaciones con los geles híbridos representa una alternativa para cubrir los efectos inflamatorios de la enfermedad.

Otra de las terapias tópicas emergentes es el crisaborol 2%, inhibidor no esteroideo de la fosfodiesterasa 4, para tratar la dermatitis atópica leve a moderada con potencial para mantenerlo a largo plazo. Alternativa para reducir dependencia a corticoesteroides, actuando sobre las citocinas inflamatorias implicadas en la patología. Para profundizar se han analizado dos estudios clínicos que evalúan su eficacia y seguridad a largo plazo, Lawrence et al.³³ realizó un estudio de fase III, que duró 52 semanas y controlado con vehículo. Se incluyeron 270 pacientes para evaluar la seguridad, 135 con placebo y los 135 restantes recibieron crisaborol. 229 pacientes para evaluar la eficacia. Los resultados mostraron una reducción del número de brotes, mayor tiempo libre de lesiones, retraso en la aparición del primer brote, en comparación con el grupo placebo. No se notificó dolor o reacción en el sitio de aplicación. Estos hallazgos confirman el uso del crisaborol 2% en pacientes para el mantenimiento a largo plazo, especialmente en áreas sensibles. Adicionalmente, evaluó la seguridad y eficacia del crisaborol en pacientes previamente tratados con corticoesteroides tópicos o sistémicos, inhibidores tópicos de la calcineurina o sin tratamiento previo³⁴. Se demostró que es una alternativa eficaz y bien tolerada, reduciéndose la gravedad de las lesiones.

Ambos estudios demuestran que el crisaborole 2% es la alternativa al manejo crónico de la patología, sin los efectos adversos asociados al uso prolongado de los fármacos.

Estrategias naturales y nanotecnológicas

El extracto de *Pulsatilla Koreana Nakai*³⁵ (PKN) es un estudio relevante de fitoterapia experimental con base molecular. Demostraron que el extracto acuoso de PKN alivia los síntomas cutáneos de la patología debido a la disminución de la infiltración de mastocitos y eosinófilos, aumento de proteínas estructurales e inhibición de la vía JAK1/STAT6. Lo sugieren como potencial candidato para tratar la enfermedad y como aditivo en alimentos para prevenir la afección.

Zhong et al.³⁶ propusieron el desarrollo de una nueva estrategia, doble reparación en el tratamiento de la dermatitis atópica. Fusión entre la nanotecnología y biomateriales naturales, el uso de TDNV natural y un hidrogel de metal-polifenol para restaurar la barrera cutánea, promoviendo la regeneración del estrato córneo, reducir la pérdida transepidérmica de agua y disminuir los mediadores inflamatorios de la enfermedad. Los efectos sinérgicos del hidrogel son muy eficaces aliviando los síntomas de la dermatitis atópica. por lo que este enfoque proporciona agentes novedosos terapéuticos para reparar la fisiología cutánea alterada.

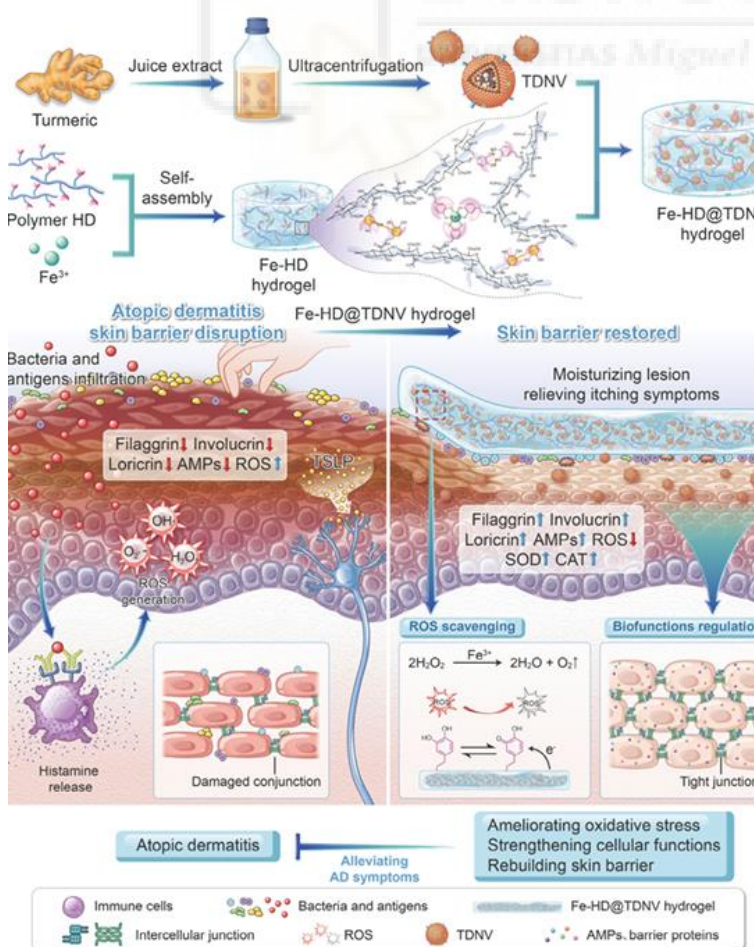


Figura 11³⁶. Mecanismo de acción del Fe-HD@TDNV hidrogel en dermatitis atópica. Las nanopartículas derivadas del TDNV aportan actividad antiinflamatoria. La matriz del hidrogel repara la barrera cutánea por un aumento en la producción de filagrina, involucrina y loricrina, y reduciendo las especies reactivas de oxígeno (ROS).

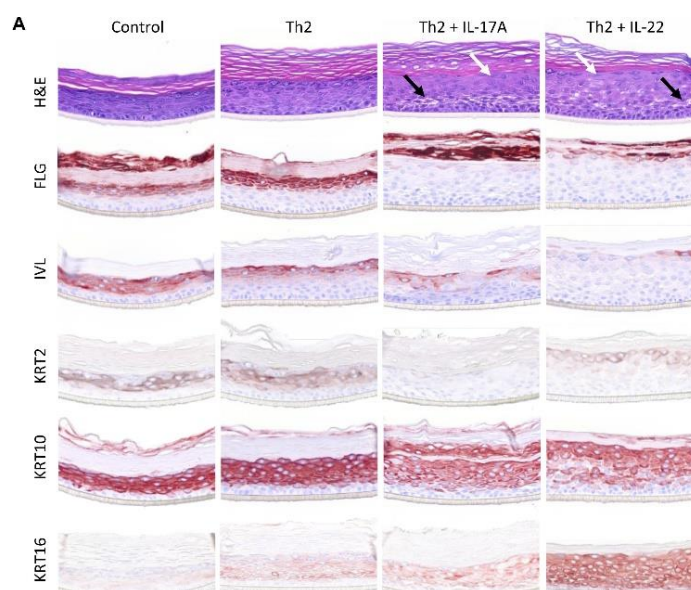
Para acabar, el trabajo sobre inhibidores naturales del canal iónico Kv1.3³⁷ muestra una diana novedosa para el tratamiento de la enfermedad. El canal Kv1.3 regula la activación y proliferación de linfocitos T, cuya hiperactividad es forma la inflamación persistente. Encontrar inhibidores del canal es una alternativa para tener nuevas dianas terapéuticas contra la dermatitis atópica.

En conclusión, estos tres enfoques se consolidan formando líneas innovadoras de investigación emergente, su constante evolución transforma el paradigma terapéutico actual.

6.3 Mecanismos inmunológicos implicados en el desarrollo de la enfermedad.

Los artículos que se estudian a continuación demuestran la complejidad de la dermatitis atópica, siendo una patología en la que interaccionan entre sí la inmunidad innata, inmunidad adaptativa, mecanismos humorales, alteraciones moleculares, disfunción de la barrera cutánea...

Las citocinas tipo 2, reducen las proteínas esenciales de la barrera epidérmica, al combinarse con citocinas tales como IL-17A o IL-22 los efectos negativos de la enfermedad se aumentan, deteriorando aun más la función barrera³⁸.



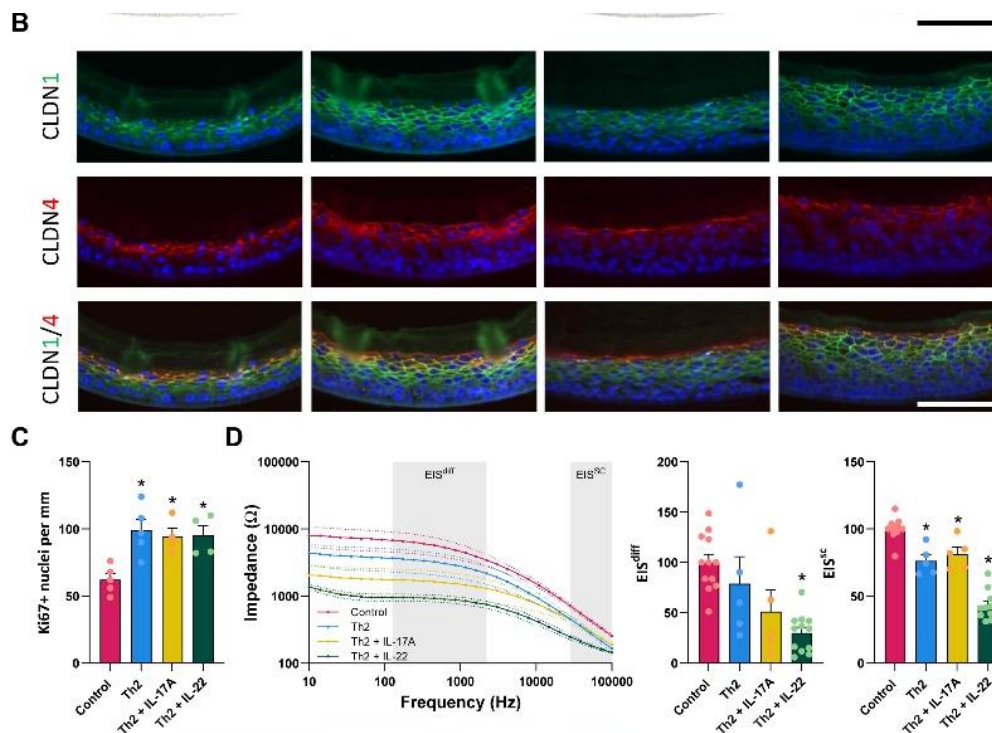


Figura 12³⁸. Alteraciones epidérmicas inducidas por citocinas Th2 y su potenciación con IL-17A o IL-22 sobre queratinocitos humanos. (A) Cambios morfológicos en la expresión de las proteínas FLG, IVL, KRT2, KRT10, KRT16. La flecha blanca indica hipogranulosis (típico de la piel inflamada, disminución de la capa granular) y la flecha negra indica espongiosis (queratinocitos separados por edema). (B) Se muestran alteraciones de las uniones estrechas mediante CLDN-1, CLDN-4 y DAPI. (C) Aumento de queratinocitos evaluado por la proteína Ki-67. (D) Mediante espectroscopía de impedancia eléctrica (EIS) se valora y se aprecia la disminución de la función barrera.

La presencia de IL-9 sensibiliza la expresión de las células Th2 a las señales proinflamatorias de IL-18, conllevando esto a la inflamación, clínica de la dermatitis atópica, La vía IL-9/IL-8 mantiene la inflamación cutánea por lo que, son imprescindibles nuevas terapias dirigidas a los activadores de las células Th2³⁹.

García-Jiménez et al.⁴⁰ evalúa la producción de IL-22 por células T de memoria que expresan CLA⁺ en 58 pacientes con dermatitis atópica moderada grave. Los evaluadores dividieron a los pacientes en “IL-22 productores” (n=17) y “no productores” (n=41). Concluyeron que los pacientes productores de IL-22 tenían un perfil inflamatorio más marcado, mayor grosor de lesión, niveles más altos de IgE. Se vuelve a cerciorar que la patología es una enfermedad heterogénea y esto lleva a la idea, de que se podría determinar subgrupos de pacientes para aprovecharse de las terapias contra IL-22.

Siguiendo el tema, el estudio de Mehta et al.⁴¹ analizó biopsias de lesiones en pacientes con dermatitis atópica y se presencié infiltración de células TRM (residentes de memoria) mostrando relación directa con la afectación clínica. Al actuar las células como un reservorio de memoria inmunológica esto perpetúa, la inflamación y la presencia de las lesiones en la piel. Teniendo relación, con un estudio el cuál compara datos de secuenciación de ARN de CD30L y OX40L. Donde CD30L se muestra que, está relacionado con la activación de las células T encajando con las células y vías predominantes en dermatitis atópica por lo que la inhibición de CD30L es una diana más prometedora ya que, tendría mayor impacto terapéutico⁴².

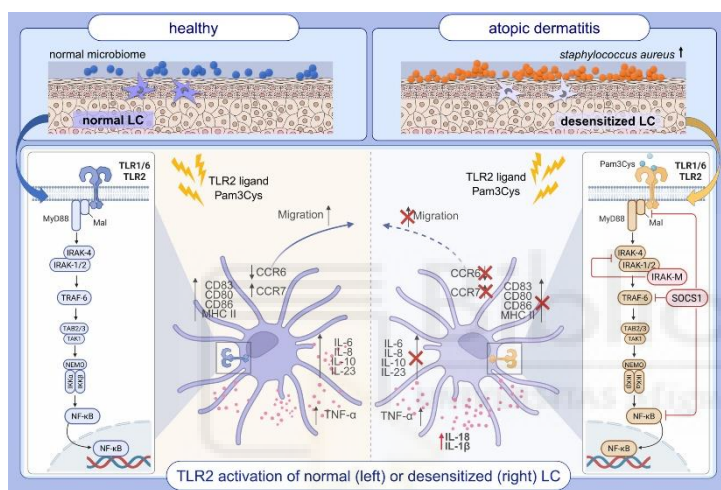


Figura 13⁴³. Comparación del comportamiento de las células de Langerhans en piel sana y piel atópica tras activar TLR2 que desensibiliza las células y con ello, reduce su maduración y la capacidad migratoria. Aumentando IL-1β e IL-18. Efectos mediados por SOCS1 e IRAK-M reversibles con inhibidores de JAK.

En la patología, los macrófagos y células dendríticas adoptan un perfil orientado a las respuestas tipo 2. Las imágenes basadas en inmunohistoquímica son una herramienta fundamental para detectar respuestas inmunitarias específicas de la dermatitis atópica. Los subtipos de macrófagos y células dendríticas pueden ser considerados un método para identificar patomecanismos de cada paciente y con ello, facilitar terapias precisas⁴⁴. A esto se le suma la participación de los monocitos productores de IL-36G, contribuyendo a la inflamación directa, siendo otro componente de la inmunidad innata alterada en la enfermedad. La vía del IL-36 podría ser considerada una diana terapéutica ya que, los monocitos IL-36G⁺ tienen implicación directa en la inflamación tipo 2.⁴⁵

Estudios adicionales, basados en la obtención de tape-strips⁴⁶-técnica no invasiva que consiste en aplicar una tira adhesiva en la piel para posteriormente, retirarla y poder examinar el material adherido- demuestran que es una buena

alternativa para la detección de alteraciones inmunológicas además de dar información adicional sobre la disfunción epidérmica.

La IgG es partícipe en la inflamación cutánea ya que, en pieles de pacientes con dermatitis atópica estas vías están enriquecidas. Se produce expansión clonal de células B IgG⁺, aunque la piel no es el principal sitio de producción de IgE también se sugiere que estaría implicada en la promoción de la inflamación Th2 en pieles con dermatitis atópica⁴⁷.

A su vez, el estudio de J. Čelakovská et al.⁴⁸ demuestra la asociación entre la CD23 en los linfocitos B y los niveles de IgE frente a componentes alérgenos en pacientes tratados con dupilumab. Los resultados aportan información sobre como el dupilumab influye en las interacciones de la IgE para poder hacer tratamientos más específicos, centrados en evaluar la molécula CD23 y los anticuerpos IgE involucrados en la acción inflamatoria de la enfermedad.

Expression of CD23 on B lymphocytes		Molecular allergens							
		Bet v 1	Cyn d	Fag s 1	Cor a 1.0103	Phl p 1	Cor a 1.0401	Lol p 1	Phl p 5
		Spearman correlation (R ²)							
CD23 memory	DUP-	0.2459 (6.05 %)	0.5230 (27.35 %)	0.2492 (6.21 %)	0.3226 (10.41 %)	0.4421 (19.54 %)	0.2225 (4.95 %)	0.4660 (21.71 %)	-0.0208 (0.04 %)
	DUP+	0.5137 (26.4 %)	0.3805 (14.4 %)	0.4045 (16.3 %)	0.5174 (26.7 %)	0.4864 (23.6 %)	0.5433 (29.5 %)	0.4712 (22.2 %)	-0.2897 (8.3 %)
CD23 naive	DUP-	0.2086 (4.3 %)	0.5393 (29.1 %)	0.2130 (4.5 %)	0.2532 (6.4 %)	0.4125 (17.0 %)	0.1465 (2.1 %)	0.4378 (19.1 %)	-0.0296 (0.09 %)
	DUP+	0.5440 (29.5 %)	0.4100 (16.8 %)	0.4770 (22.7 %)	0.5440 (29.6 %)	0.5271 (27.7 %)	0.5943 (35.3 %)	0.5197 (27.0 %)	-0.2420 (5.8 %)
CD23 non switched	DUP-	0.2379 (5.6 %)	0.5756 (33.1 %)	0.2499 (6.2 %)	0.3358 (11.2 %)	0.4709 (22.1 %)	0.2247 (5.0 %)	0.4927 (24.2 %)	0.0040 (0.00 %)
	DUP+	0.5394 (29.0 %)	0.3858 (14.8 %)	0.4008 (16.0 %)	0.5120 (26.2 %)	0.4804 (23.1 %)	0.5380 (28.9 %)	0.4849 (23.5 %)	-0.2946 (8.6 %)
CD23 switched	DUP-	0.0376 (0.1 %)	0.3608 (13.0 %)	0.0295 (0.1 %)	0.1399 (1.9 %)	0.2640 (6.9 %)	0.0698 (0.4 %)	0.3055 (9.3 %)	-0.0756 (0.5 %)
	DUP+	0.5167 (26.7 %)	0.3539 (12.53 %)	0.3819 (14.5 %)	0.4587 (21.1 %)	0.4654 (21.6 %)	0.5501 (30.2 %)	0.4667 (21.7 %)	-0.1547 (2.3 %)
CD23 total B lymphocytes	DUP-	0.2203 (4.8 %)	0.5087 (25.8 %)	0.2229 (4.9 %)	0.2678 (7.1 %)	0.3991 (15.9 %)	0.1677 (2.8 %)	0.4273 (18.2 %)	-0.0471 (0.2 %)
	DUP+	0.5440 (29.5 %)	0.3986 (15.8 %)	0.4604 (21.2 %)	0.5387 (29.0 %)	0.4684 (21.9 %)	0.5875 (34.5 %)	0.4591 (21.1 %)	-0.2502 (6.2 %)

The results of statistical analysis (Spearman correlation, and R²) are demonstrated.

Explanation: DUP- patients without dupilumab treatment, DUP+ patients with dupilumab treatment. In all AD patients we calculated R² (%), percent of variation explained). R² of one quantity (dependent) can be explained by another quantity (independent). Bet v 1 (PR-10 protein, birch), Cyn d (Beta expansin, Bermuda grass), Fag s 1 (PR-10 protein, European beech), Cor a 1.0103 (PR-10 protein, hazel pollen), Phl p 1 (Beta expansin, Timothy grass), Lol p 1 (Beta expansin, rye grass), Cor a 1.0401 (PR-10 protein, hazel pollen), Phl p 5 (grass group 5/6, Timothy grass). Spearman correlation higher than 0.45 with calculation R² is shown extra bold.

Figura 14. Asociación entre IgE específica contra componentes moleculares y expresión de CD23 en linfocitos B en pacientes con dermatitis atópica con y sin tratamiento con dupilumab. J. Čelakovská et al.⁴⁸

Si observamos la figura 14 podemos comprobar como los parámetros refuerzan que la vía CD23/IgE están implicadas en la inmunopatogénesis de la dermatitis

atópica. Estos resultados se complementan con el siguiente estudio⁴⁹, que muestra que, En conjunto, los hallazgos del estudio (6) refuerzan la idea de que la dermatitis atópica mantiene una activación inmune persistente, aunque esté tratado el paciente con dupilumab, se centra en que en temporadas de alergia hay más activación de linfocitos B y sobreexposición de CD23 (marcador de la regulación de la inmunoglobulina IgE). Y, como en el anterior estudio gracias al inhibidor selectivo de JAK1 modula la respuesta controlando la inflamación tipo 2, conduce a la normalización de los linfocitos T reguladores y de los linfocitos B de memoria totales en pacientes con la patología.

Estudios genéticos identifican loci de susceptibilidad asociados con la dermatitis atópica. Como ya se ha explicado en el presente trabajo las mutaciones del gen de la filagrina se vinculan con la disfunción de la barrera cutánea y, por tanto, mayor riesgo a contraer la enfermedad. También la exposición a alérgenos y agentes microbianos contribuyen a la exacerbación de esta, el estudio de Sun et al.⁵⁰ investigó el papel de LINC00114 en la dermatitis atópica mediante muestras de piel lesionada y no lesionada de pacientes con la enfermedad, moderada a grave.

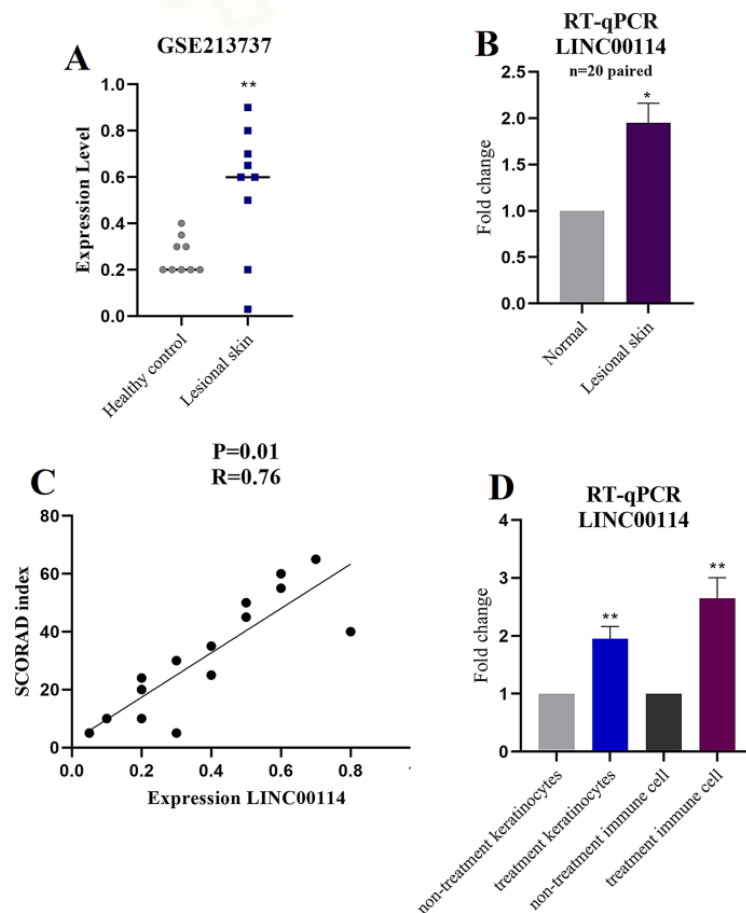


Figura 15. (A) La expresión de LINC00114 está sobreexpresado en la piel lesionada con relación directa con la enfermedad. (B) PCR cuantitativa en tiempo real donde vemos el aumento significativo de LINC00114 en la piel lesionada. (C) el análisis de correlación con asociación entre la expresión del loci y el índice SCOARD. (D) Tratamientos con IL-3 e IL-13 inducen más la expresión de LINC00114.⁵⁰

Finalmente, también se muestra la evidencia de que los pacientes con dermatitis atópica tienen alteraciones sistémicas, los biomarcadores hematológicos demuestran el estado inmunológico activado. Apoyando la dermatitis como enfermedad inmunológica sistémica.⁵¹

7. CONCLUSIONES

La dermatitis atópica es un trastorno inflamatorio crónico complejo y recurrente de la piel que se caracteriza por prurito, xerosis y lesiones eczematosas. La patogenia de la enfermedad integra mecanismos inmunológicos, predisposición genética y factores ambientales.

Principalmente, he podido comprobar que la inflamación tipo 2 no es solamente superproducción de IL-31, IL-3, IL-4, si no que las modificaciones van mucho más allá, altera la síntesis lipídica, modifica las uniones estrechas de la epidermis, genera inflamación incluso en la piel de los pacientes no lesionada. Hallazgo clave, ya que, demuestra que la enfermedad no sólo se expresa únicamente donde podemos ver las lesiones, existe una preactivación inmunológica basal explicando la dificultad de los pacientes por tener remisiones completas de dermatitis atópica.

A continuación, las terapias dirigidas analizadas confirman que comprende molecularmente la enfermedad tiene traducción directa con la práctica clínica. Desde el punto de vista tópico, el crisaborol 2% es una alternativa innovadora que mejora parámetros del prurito y de las lesiones eczematosas comunes en la dermatitis atópica. Si nos fijamos en las terapias sistémicas, el abrocitinib ha demostrado su inicio de acción rápido reduciendo los brotes y evitando el ciclo del prurito-rascado en pacientes con dermatitis atópica moderada a grave. Los anticuerpos monoclonales dirigidos a la interleucina IL-13 son un gran avance al

actuar sobre una citocina implicada en la patogénesis, mostrando mejoras clínicas y microbiológicas.

Por último, el estudio de los mecanismos inmunológicos me ha permitido comprender que la patogenia incluye muchos niveles ampliando más allá de la respuesta Th2 tradicional. Apuntando a futuros biomarcadores y nuevas dianas terapéuticas para combatir la enfermedad. Técnicas con los tape-strips revelan el potencial para conseguir caracterizar perfiles inmunes de forma no invasiva y respetuosa para la piel, permitiendo estratificar endotipos.

Concluyendo, este trabajo me ha permitido analizar la dermatitis atópica desde una perspectiva integral, entendiendo que la enfermedad se puede abordar de manera segura integrado vías metabólicas, inmunológicas y neurofisiológicas. Hemos contemplado tratamientos emergentes comprometedores, pero considero que es importante seguir investigando para profundizar y evaluar la seguridad de las terapias dirigidas. Con la terapia multidisciplinar se avanzará hacia una medicina personalizada que reforme el manejo de la dermatitis atópica.



8. BIBLIOGRAFÍA

1. Ständer, S. (2021). Atopic dermatitis. *The New England Journal of Medicine*, 384(12), 1136–1143. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2023911>
2. Morales Suárez-Varela, M. M., García-Marcos Alvarez, L., González Díaz, C., Arnedo Pena, A., Domínguez Aurrecoechea, B., Busquets Monge, R. M., Blanco Quiros, A., Batlles Garrido, J., Miner Canflanca, I., López-Silvarrey Varela, A., Martínez Gimeno, A., Aguinagua Ontoso, I., Llopis González, A., & Jiménez López, M. C. (2007). Prevalencia de dermatitis atópica y factores nutricionales en niños de 6-7 años [Prevalence of atopic eczema and nutritional factors in 6-7 year old children]. *Atencion primaria*, 39(7), 355–360. <https://doi.org/10.1157/13107723>
3. https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/11_dermatitis_atopica.
4. <https://www.almirall.es/tu-salud/tu-piel/enfermedades-de-la-piel/dermatitis-atopica/diagnostico>
5. Guttman-Yassky E, Renert-Yuval Y, Brunner PM. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2025 Feb 15;405(10478):583-596. doi: 10.1016/S0140-6736(24)02519-4. PMID: 39955121.
6. Guía Europea dermatitis atópica <https://doi.org/10.1111/jdv.20639>
7. <https://med-enfermeria.com/corticoterapia-en-dermatologia/>
8. Musters, A. H., Mashayekhi, S., Harvey, J., Axon, E., Lax, S. J., Flohr, C., Drucker, A. M., Gerbens, L., Ferguson, J., Ibbotson, S., Dawe, R. S., Garritsen, F., Brouwer, M., Limpens, J., Prescott, L. E., Boyle, R. J., & Spuls, P. I. (2021). Phototherapy for atopic eczema. *The Cochrane database of systematic reviews*, 10(10), CD013870. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013870.pub2>
9. Meledathu, S., Naidu, M. P., & Brunner, P. M. (2025). *Update on atopic dermatitis*. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 155(4), 1124–1132. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2025.01.013>
10. Guttman-Yassky E, Renert-Yuval Y, Brunner PM. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2025 Feb 15;405(10478):583-596. doi: 10.1016/S0140-6736(24)02519-4. PMID: 39955121.
11. Bao L, Zhang H, Chan LS. The involvement of the JAK-STAT signaling pathway in chronic inflammatory skin disease atopic dermatitis. *JAKSTAT*. 2013 Jul 1;2(3):e24137. doi: 10.4161/jkst.24137. Epub 2013 Aug 15. PMID: 24069552; PMCID: PMC3772104.
12. Zhang, C., Chinnappan, M., Prestwood, C. A., Edwards, M., Artami, M., Thompson, B. M., Eckert, K. M., Vale, G., Zouboulis, C. C., McDonald, J. G., & Harris-Tryon, T. A. (2021). Interleukins 4 and 13 drive lipid abnormalities in skin cells through regulation of sex steroid hormone synthesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 118(38), e2100749118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2100749118>

13. Flori E, Cavallo A, Mosca S, Kovacs D, Cota C, Zaccarini M, Di Nardo A, Bottillo G, Maiellaro M, Camera E, Cardinali G. JAK/STAT Inhibition Normalizes Lipid Composition in 3D Human Epidermal Equivalents Challenged with Th2 Cytokines. *Cells*. 2024 Apr 29;13(9):760. doi: 10.3390/cells13090760. PMID: 38727296; PMCID: PMC11083560.
14. Moon S, Stasikowska-Kanicka O, Wągrowaska-Danilewicz M, Hawro M, Metz M, Maurer M, Hawro T. Clinically uninvolved but not healthy-The skin of patients with atopic dermatitis is primed for itch and inflammation. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2024 Jun;38(6):1089-1100. doi: 10.1111/jdv.19694. Epub 2023 Dec 8. PMID: 38063249.
15. Kang Y, Hwang J, Jang YH, Lai YC, Do Y. Inflammation dynamics of atopic dermatitis: Phase transition and scaling law of remission time. *Comput Biol Med*. 2025 Aug;194:110391. doi: 10.1016/j.compbimed.2025.110391. Epub 2025 Jun 2. PMID: 40460568.
16. Farmer WS, Marathe KS. Atopic Dermatitis: Managing the Itch. *Adv Exp Med Biol*. 2024;1447:191-207. doi: 10.1007/978-3-031-54513-9_16. PMID: 38724794.
17. Sang X, Lu J, Tan L, Zeng J, Wang D, Guo A, Tang S, Zeng Q, Liu W, Gao L. The Circadian Rhythm of Itching among 241 Adults with Atopic Dermatitis: A Cross-sectional Study. *Acta Derm Venereol*. 2024 Aug 5;104:adv35427. doi: 10.2340/actadv.v104.35427. PMID: 39101338; PMCID: PMC11318504.
18. Fluhr JW, Herzog L, Darlenski R, Mentel T, Zuberbier T. Short-term Heat Application Reduces Itch Intensity in Atopic Dermatitis: Insights from Mechanical Induction and Real-life Episodes. *Acta Derm Venereol*. 2024 Jun 17;104:adv40127. doi: 10.2340/actadv.v104.40127. PMID: 38887031; PMCID: PMC11196986.
19. Wu H, Dai W, Hong Z, Qin Y, Yang M, Wang B, Liao J. Higher-order sensorimotor circuit of the whole-brain functional network involved in pruritus regulation in atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2024 May;38(5):873-882. doi: 10.1111/jdv.19691. Epub 2023 Dec 8. PMID: 38069553.
20. Kim JJ, Day MA. The neuroscience of itch in relation to transdiagnostic psychological approaches. *Sci Rep*. 2024 Sep 14;14(1):21476. doi: 10.1038/s41598-024-69973-5. PMID: 39277649; PMCID: PMC11401925.
21. Tejos-Bravo M, Cid D, Espinoza F, Rojas-Thomas F, Torres G, Cossio ML, Borzutzky A, Calvo M. Altered Sensory and Stress Responses in Atopic Dermatitis: Effects of Acute Stress on Lesional and Non-Lesional Skin. *Exp Dermatol*. 2025 Mar;34(3):e70083. doi: 10.1111/exd.70083. PMID: 40095276.
22. Rodríguez-Pozo JA, Montero-Vílchez T, Díaz Calvillo P, Sanabria de la Torre R, Ureña Paniego C, Ramirez-Muñoz A, Arias Santiago S. The Impact of Atopic Dermatitis on Sexual Function and Reproductive Desires in Women. *Acta Derm Venereol*. 2024 Jun 11;104:adv35107. doi: 10.2340/actadv.v104.35107. PMID: 38860625; PMCID: PMC11181923.

23. Wollenberg A, Blauvelt A, Guttman-Yassky E, Worm M, Lynde C, Lacour JP, Spelman L, Katoh N, Saeki H, Poulin Y, Lesiak A, Kircik L, Cho SH, Herranz P, Cork MJ, Peris K, Steffensen LA, Bang B, Kuznetsova A, Jensen TN, Østerdal ML, Simpson EL; ECZTRA 1 and ECZTRA 2 study investigators. Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2). *Br J Dermatol*. 2021 Mar;184(3):437-449. doi: 10.1111/bjd.19574. Epub 2020 Dec 30. PMID: 33000465; PMCID: PMC7986411.
24. Beck LA, Bieber T, Weidinger S, Tauber M, Saeki H, Irvine AD, Eichenfield LF, Werfel T, Arlert P, Jiang L, Röpke M, Paller AS. Tralokinumab treatment improves the skin microbiota by increasing the microbial diversity in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: Analysis of microbial diversity in ECZTRA 1, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2023 Apr;88(4):816-823. doi: 10.1016/j.jaad.2022.11.047. Epub 2022 Dec 5. PMID: 36473633.
25. Silverberg JI, Guttman-Yassky E, Thaçi D, Irvine AD, Stein Gold L, Blauvelt A, Simpson EL, Chu CY, Liu Z, Gontijo Lima R, Pillai SG, Seneschal J; ADvocate1 and ADvocate2 Investigators. Two Phase 3 Trials of Lebrikizumab for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2023 Mar 23;388(12):1080-1091. doi: 10.1056/NEJMoa2206714. Epub 2023 Mar 15. PMID: 36920778.
26. Guttman-Yassky E, Rosmarin D, de Bruin-Weller M, Weidinger S, Bieber T, Hong HC, Elmaraghy H, Atwater AR, Pierce E, Xu C, Agell H, Garcia Gil E, Simpson E. The efficacy of longer-term lebrikizumab treatment in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis who did not meet protocol-defined response criteria at week 16 in 2 randomized controlled clinical trials. *J Am Acad Dermatol*. 2025 May;92(5):1024-1031. doi: 10.1016/j.jaad.2024.12.026. Epub 2024 Dec 27. PMID: 39733939.
27. Guttman-Yassky E, Teixeira HD, Simpson EL, Papp KA, Pangan AL, Blauvelt A, Thaçi D, Chu CY, Hong HC, Katoh N, Paller AS, Calimlim B, Gu Y, Hu X, Liu M, Yang Y, Liu J, Tenorio AR, Chu AD, Irvine AD. Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2021 Jun 5;397(10290):2151-2168. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00588-2. Epub 2021 May 21. Erratum in: *Lancet*. 2021 Jun 5;397(10290):2150. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01214-9. PMID: 34023008.
28. Irvine AD, Prajapati VH, Guttman-Yassky E, Simpson EL, Papp KA, Blauvelt A, Chu CY, Hong HC, Gold LFS, de Bruin-Weller M, Bieber T, Kabashima K, Rosmarin D, Sancho C, Calimlim BM, Grada A, Yang Y, Wu X, Levy G, Raymundo EM, Teixeira HD, Silverberg JI. Efficacy and Safety of Upadacitinib in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Phase 3 Randomized

- Clinical Trial Results Through 140 Weeks. *Am J Clin Dermatol*. 2025 Nov;26(6):1003-1016. doi: 10.1007/s40257-025-00975-3. Epub 2025 Sep 3. PMID: 40900410; PMCID: PMC12615543.
29. Qian Y, Raymundo EM, Hao S, Unnebrink K, Levy GF, Teixeira HD, Chu AD, Zinn ZA, Paller AS, Liu W, Mohamed MF. Pharmacokinetics, Safety, Tolerability, and Exploratory Efficacy of Upadacitinib in Children with Severe Atopic Dermatitis. *Clin Ther*. 2024 Oct;46(10):733-741. doi: 10.1016/j.clinthera.2024.07.003. Epub 2024 Aug 13. PMID: 39142926.
 30. Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI, Thaçi D, Paul C, Pink AE, Kataoka Y, Chu CY, DiBonaventura M, Rojo R, Antinew J, Ionita I, Sinclair R, Forman S, Zdybski J, Biswas P, Malhotra B, Zhang F, Valdez H; JADE COMPARE Investigators. Abrocitinib versus Placebo or Dupilumab for Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2021 Mar 25;384(12):1101-1112. doi: 10.1056/NEJMoa2019380. PMID: 33761207.
 31. Simpson EL, Silverberg JI, Thyssen JP, Viguier M, Thaçi D, de Bruin-Weller M, Weidinger S, Chan G, DiBonaventura M, Biswas P, Feeney C, Koulias C, Cork MJ. Efficacy and Safety of Abrocitinib in Patients with Severe and/or Difficult-to-Treat Atopic Dermatitis: A Post Hoc Analysis of the Randomized Phase 3 JADE COMPARE Trial. *Am J Clin Dermatol*. 2023 Jul;24(4):609-621. doi: 10.1007/s40257-023-00785-5. Epub 2023 May 22. PMID: 37213005; PMCID: PMC10293387.
 32. Barbosa AI, Yousef I, Costa Lima SA, Reis S. Design and characterization of κ -Carrageenan:PVA hydrogels to repurpose the topical delivery of betamethasone. *Int J Pharm*. 2025 Feb 25;671:125305. doi: 10.1016/j.ijpharm.2025.125305. Epub 2025 Feb 1. PMID: 39894090.
 33. Eichenfield LF, Gower RG, Xu J, Alam MS, Su JC, Myers DE, Sanders P, Vlahos B, Zang C, Lan J, Werth J. Once-Daily Crisaborole Ointment, 2%, as a Long-Term Maintenance Treatment in Patients Aged ≥ 3 Months with Mild-to-Moderate Atopic Dermatitis: A 52-Week Clinical Study. *Am J Clin Dermatol*. 2023 Jul;24(4):623-635. doi: 10.1007/s40257-023-00780-w. Epub 2023 May 15. PMID: 37184828; PMCID: PMC10184626.
 34. Stein Gold LF, Tom WL, Shi V, Sanders P, Zang C, Vlahos B, Cha A. Impact of Crisaborole in Treatment-Experienced Patients With Mild-to-Moderate Atopic Dermatitis. *Dermatitis*. 2024 Jan-Feb;35(1):84-91. doi: 10.1089/derm.2023.0112. Epub 2024 Jan 11. PMID: 38206678.
 35. Zhang S, Chen N, Wu F, Xu X, Zheng X, Cheng Z, Wang M, Wu Y, Jiang S, Liu Q, Liu C, Zhang F, Han B. Discovery of therapeutic promising natural products to target Kv1.3 channel, a transmembrane protein regulating immune disorders, through multidimensional virtual screening, molecular dynamics simulations and biological validation. *Int J Biol Macromol*. 2025 May;308(Pt 2):142636. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2025.142636. Epub 2025 Mar 28. PMID: 40158604.

36. Zhong M, Liao T, Zeng Z, Mei J, Wu B, Lin S, Zhao Y, Tan Y, Li N, Xiu Q, Liu C, Wu X, Nie C, Lin H, Zhang Y, Li W, Li B, Pan W, Zheng L. Natural Turmeric-Derived Nanovesicles-Laden Metal-Polyphenol Hydrogel Synergistically Restores Skin Barrier in Atopic Dermatitis via a Dual-Repair Strategy. *Adv Healthc Mater.* 2025 Aug;14(20):e2500081. doi: 10.1002/adhm.202500081. Epub 2025 Apr 29. PMID: 40302269.
37. Kim HJ, Park M, Jang S, Song HK, Lee SK, Kim T. *Pulsatilla koreana* Nakai Extract Attenuates Atopic Dermatitis-like Symptoms by Regulating Skin Barrier Factors and Inhibiting the JAK/STAT Pathway. *Int J Mol Sci.* 2025 Mar 25;26(7):2994. doi: 10.3390/ijms26072994. PMID: 40243650; PMCID: PMC11988913.
38. Meesters LD, Roubroeks JAY, Gerritsen A, Velthuijs N, Klijnhout JA, Laberthonnière C, van Vlijmen-Willems IM, Hübenthal M, Rodijk-Olthuis D, Peters RHW, Rikken G, Szymczak S, Fyhrquist N, Alenius H, Weidinger S, Smits JPH, Mhlanga M, Zhou H, Niehues H, van den Bogaard EH. Dissecting key contributions of T_H2 and T_H17 cytokines to atopic dermatitis pathophysiology. *J Allergy Clin Immunol.* 2025 Sep;156(3):690-704. doi: 10.1016/j.jaci.2025.05.007. Epub 2025 May 21. PMID: 40409379.
39. Schärli S, Luther F, Di Domizio J, Hillig C, Radonjic-Hoesli S, Thormann K, Simon D, Rønnstad ATM, Ruge IF, Fritz BG, Bjarnsholt T, Vallone A, Kezic S, Menden MP, Roesner LM, Werfel T, Thyssen JP, Eyerich S, Gilliet M, Bertschi NL, Schlapbach C. IL-9 sensitizes human T_H2 cells to proinflammatory IL-18 signals in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2025 Feb;155(2):491-504.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2024.10.027. Epub 2024 Nov 7. PMID: 39521283.
40. García-Jiménez I, Sans-de San Nicolàs L, Díez-Ribas S, Curto-Barredo L, Bertolín-Colilla M, Vivancos-Melenchón A, Figueras-Nart I, Bonfill-Ortí M, Ryzhkova A, Ferran M, Czarnowicki T, Pujol RM, Santamaria-Babí LF. Allergen-specific circulating CLA⁺ memory T cells stratify IL-22 response in atopic dermatitis skin. *Front Immunol.* 2025 Jul 1;16:1599892. doi: 10.3389/fimmu.2025.1599892. PMID: 40666509; PMCID: PMC12259416.
41. Mehta H, Pellerin L, Rubio M, Maari C, Proulx ÉS, Nischal S, Moulton VR, Leung MWL, Bissonnette R, Sarfati M. Tissue-Resident Memory and Follicular/Peripheral Helper PD-1⁺ T Cells Infiltrate Lesional Skin in Atopic Dermatitis. *Eur J Immunol.* 2025 Jun;55(6):e51820. doi: 10.1002/eji.202551820. PMID: 40534582; PMCID: PMC12177702.
42. Gupta RK, Figueroa DS, Ay F, Causton B, Abdollahi S, Croft M. Comparison of CD30L and OX40L Reveals CD30L as a Promising Therapeutic Target in Atopic Dermatitis. *Allergy.* 2025 Feb;80(2):500-512. doi: 10.1111/all.16412. Epub 2024 Nov 26. PMID: 39589186; PMCID: PMC12330979.
43. Deng Y, Leib N, Schnautz S, Benfadal S, Oldenburg J, Bieber T, Herrmann N. Langerhans Cell Modulation in Atopic Dermatitis Is TLR2/SOCS1-Dependent and JAK Inhibitor-Sensitive. *Allergy.* 2025 Sep;80(9):2586-2599. doi:

- 10.1111/all.16641. Epub 2025 Jul 9. PMID: 40631910; PMCID: PMC12444830.
44. Behr NJ, Pierre S, Ickelsheimer T, Ziegler N, Luckhardt S, Kannt A, Pinter A, Geisslinger G, Schäfer SMG, König A, Scholich K. High content imaging shows distinct macrophage and dendritic cell phenotypes for psoriasis and atopic dermatitis. *Sci Rep.* 2025 May 29;15(1):18904. doi: 10.1038/s41598-025-99727-w. PMID: 40442215; PMCID: PMC12122870.
 45. Yang Y, Wang L, Yu L, Chang C, Zhang H, Hu L, Liu J, Zhang Y, Han H, Zhang H, Zhou Y, Wang J. Monocytes Expressing IL-36G Play a Crucial Role in Atopic Dermatitis. *J Cell Mol Med.* 2025 Apr;29(7):e70503. doi: 10.1111/jcmm.70503. PMID: 40159643; PMCID: PMC11955416.
 46. Ungar B, Manson M, Kim M, Gour D, Temboonnark P, Metukuru R, Correa Da Rosa J, Estrada Y, Gay-Mimbrera J, Gómez-Arias PJ, Ruano J, Shemer A, Hanna D, Burnett P, Guttman-Yassky E. Tape-strip profiling identifies unique immune and lipid dysregulation in patients with seborrheic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2025 Jun;92(6):1277-1287. doi: 10.1016/j.jaad.2025.01.082. Epub 2025 Feb 1. PMID: 39900186.
 47. Xu J, Chen X, Shen X, Zhu R, Yin H, Mao L, Wang S, Gu C, Yao X, Li W. IgG Signalling Involves in Skin Inflammation of Atopic Dermatitis. *Exp Dermatol.* 2025 Feb;34(2):e70058. doi: 10.1111/exd.70058. PMID: 39912287.
 48. Čelakovská J, Čermáková E, Boudková P. The interaction between the expression of CD23 molecule on B- lymphocytes and the level of specific IgE against molecular components of pollen in atopic dermatitis patients with and without dupilumab therapy. *J Immunotoxicol.* 2025 Dec;22(1):2507311. doi: 10.1080/1547691X.2025.2507311. Epub 2025 May 28. PMID: 40432597.
 49. Čelakovská J, Čermáková E, Boudková P, Andýs C, Krejsek J. Differences in immunological profile in atopic dermatitis patients with and without dupilumab therapy. *Immunol Med.* 2025 Mar;48(1):33-46. doi: 10.1080/25785826.2024.2387882. Epub 2024 Aug 16. PMID: 39148480.
 50. Sun Y, Li X, Deng N, Zhao T, Lv J, Chu J. The role of LINC00114 in atopic dermatitis: modulating inflammation and epidermal barrier dysfunction. *Arch Dermatol Res.* 2025 Apr 1;317(1):662. doi: 10.1007/s00403-025-04168-0. PMID: 40167775.
 51. Chen X, Yang X, Zhang M, Zhao Y, Guo S. Neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios as systemic inflammatory biomarkers for atopic dermatitis in US adults: a cross-sectional NHANES study revealing subgroup heterogeneity. *Front Immunol.* 2025 Jun 18;16:1585451. doi: 10.3389/fimmu.2025.1585451. PMID: 40607418; PMCID: PMC12213362.