

Prurito crónico: Una revisión de su fisiopatología y tratamientos actuales

Alejandro Oyarzún^{1,a}, Amparo Muñoz^{1,a}, Sebastián Oyarzún²,
Javier Arellano^{1,3,*}.

Chronic Pruritus: A Review of Its Pathophysiology and Current Treatments

RESUMEN

El prurito crónico se define como una sensación somática displacentera que persiste por más de 6 semanas, involucra componentes sensoriales, emocionales y motivacionales que impulsan al rascado. Es el síntoma cutáneo más frecuente. Su prevalencia oscila entre 8% y 25.5% en población europea. **Objetivo:** Describir las opciones terapéuticas actuales de prurito crónico basadas en la evidencia, incluyendo alternativas innovadoras, a partir de la revisión de las bases fisiopatológicas implicadas en la producción del síntoma. **Métodos:** Se realizó una revisión de alcance de la literatura sobre la fisiopatología y tratamientos del prurito crónico, abarcando estudios desde marzo de 2013 hasta mayo de 2023. La revisión incluyó 24 artículos de MEDLINEplus y SciELO, de los cuales 17 cumplieron con los criterios de inclusión y fueron seleccionados para analizar en profundidad fisiopatología, diagnóstico y opciones terapéuticas, con el fin de mejorar el manejo clínico del prurito crónico. **Resultados:** El prurito crónico implica vías histaminérgicas y no histaminérgicas, transmitidas por receptores acoplados a proteínas G y receptores de potenciales transitorios. Las interleuquinas 4, 13, 21 y la linfopoyetina del estroma tímico desempeñan un papel crucial, ofreciendo nuevas perspectivas terapéuticas. El manejo debe ser holístico y multidisciplinario. Se sugiere tratamiento tópico para el prurito localizado y terapia sistémica (antihistamínicos, inmunosupresores y biológicos) en casos de prurito generalizado o local refractario a tópicos. Actualmente, diversos agentes biológicos, como dupilumab, tralokinumab y lebrikizumab, han demostrado eficacia en dermatitis atópica, mientras que el anticuerpo monoclonal anti-interleucina 31, nemolizumab, se muestra como alternativa prometedora en el manejo del prurito crónico.

¹Departamento de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

²Hospital Juana Ross de Peñablanca. Villa Alemana, Chile.

³Hospital Clínico San Borja-Arriarán. Santiago, Chile.

*Interno/a de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

*Correspondencia: Javier Arellano / javierarlo@uchile.cl

Financiamiento: Este trabajo no contó con apoyo financiero de ningún tipo.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido: 07 de septiembre de 2024.
Aceptado: 16 de enero de 2025.

Conclusiones: *Un enfoque farmacológico escalonado, adaptado a la sintomatología individual de cada paciente, facilita el tratamiento del prurito crónico. Aunque se ha avanzado en la comprensión de la fisiopatología y farmacología asociada al manejo del prurito, este síntoma aún requiere mayor estudio epidemiológico nacionalmente para determinar su prevalencia y evaluar objetivamente su impacto en la calidad de vida de quienes lo padecen.*

Palabras clave: *Administración del Tratamiento Farmacológico; Dermatitis; Interleucinas; Prurito.*

ABSTRACT

Pruritus is defined as an unpleasant somatic sensation that persists for more than 6 weeks. It involves sensory, emotional, and motivational components that drive scratching. It is the most common cutaneous symptom. Its prevalence ranges from 8% to 25.5% in the European population. **Aim:** Describe the current evidence-based therapeutic options for chronic pruritus, including innovative alternatives, based on a review of the pathophysiological mechanisms involved in the production of the symptom. **Methods:** A Scoping Review of the literature on the pathophysiology and treatments of chronic pruritus was conducted, covering studies from March 2013 to May 2023. The review included 24 articles from MEDLINEplus and SciELO, of which 17 met the inclusion criteria and were selected for in-depth analysis. The focus was on pathophysiology, diagnosis, and therapeutic options, with the aim of improving the clinical management of chronic pruritus. **Results:** Chronic pruritus involves both histaminergic and non-histaminergic pathways, mediated by G protein-coupled receptors and transient receptor potential channels. Interleukins 4, 13, 21, and thymic stromal lymphopoietin play a crucial role, offering new therapeutic perspectives. Management should be holistic and multidisciplinary. Topical treatments are suggested for localized pruritus, while systemic therapy (antihistamines, immunosuppressants, and biologics) is recommended for generalized pruritus or localized pruritus refractory to topical treatments. Currently, various biological agents, such as dupilumab, tralokinumab, and lebrikizumab, have demonstrated efficacy in atopic dermatitis, whereas the anti-interleukin 31 monoclonal antibody, nemolizumab, shows promise as an alternative in the management of chronic pruritus. **Conclusions:** A stepped pharmacological approach, tailored to the individual symptomatology of each patient, facilitates the treatment of chronic pruritus. Although progress has been made in understanding the pathophysiology and pharmacology associated with pruritus management, this symptom still requires further national epidemiological studies to determine its prevalence and to objectively assess its impact on the quality of life of affected individuals.

Keywords: *Dermatitis; Interleukins; Medication Therapy Management; Pruritus.*

Prurito crónico es una sensación somática displacentera que persiste por más de 6 semanas. Es producida por componentes de tipo sensorial, emocional y motivacional que dirigen y regulan una conducta irresistible hacia el rascado^{1,2,3}. Se presenta como el síntoma principal en un amplio espectro de patologías dermatológicas y extracutáneas.

Constituye un motivo frecuente de consulta médica y se estima que un 20% de la población padece prurito en algún momento de su vida³. En Chile no existen estudios de prevalencia, mientras se ha reportado en varios estudios de población europea una prevalencia estimada del prurito crónico que varía entre 8% y 25.5%. Es especialmente común en personas mayores, reportándose en un 78% de estas¹, con mayor predisposición en mujeres⁴.

Prurito crónico es caracterizado por su difícil manejo, causando un impacto negativo significativo en la calidad de vida de quienes lo padecen, afectando diversas esferas: alteraciones del sueño, salud mental, interacciones sociales y gran costo económico asociado⁵.

Históricamente se ha asociado a falta de aseo personal o a enfermedades transmisibles generando estigma social en la población. En esa línea ha sido omitido en avances científicos y reconocimiento médico. No obstante, gracias a nuevos hallazgos cruciales en su fisiopatología, como el estudio de la interacción neuro-humoral, sumado a la aparición de ensayos clínicos recientes con moléculas terapéuticas nuevas, prurito crónico emerge como un ejemplo paradigmático del éxito traslacional en la medicina⁶.

El objetivo de esta revisión es describir las opciones terapéuticas actuales de prurito crónico basadas en la evidencia, incluyendo alternativas innovadoras, a partir de una revisión sistemática de las bases fisiopatológicas implicadas en la producción del síntoma.

Métodos

Se realizó una revisión de alcance (*Scoping Review*) de la literatura científica sobre la fisiopatología y los tratamientos actuales del prurito crónico. Este enfoque metodológico fue seleccionado para

mapear la evidencia disponible, identificar vacíos en la literatura y proporcionar una visión general de los conceptos claves relacionados con el tema, siguiendo el marco metodológico de Arksey y O'Malley y las recomendaciones del manual PRISMA-ScR (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews). El análisis abarcó el período de marzo de 2013 a mayo de 2023, sin restricciones de idioma, grupo etario ni género. La búsqueda se realizó en las bases de datos MEDLINEplus y SciELO, utilizando los descriptores "prurito" (*pruritus*) [Mesh], "interleucina" (*interleukins*) [Mesh], "dermatitis" (dermatitis) [Mesh] y "administración del tratamiento farmacológico" (*medication therapy management*) [Mesh]. Dentro de los criterios de inclusión, se consideraron estudios primarios y revisiones relacionadas con la fisiopatología, diagnóstico y tratamiento del prurito crónico, publicaciones en inglés o español y artículos que incluyan enfoques farmacológicos y no farmacológicos. Dentro de los criterios de exclusión: estudios no relacionados específicamente con el prurito crónico, datos insuficientes o que no abordaran los objetivos del análisis.

En relación con la selección de estudios, la búsqueda inicial identificó 24 artículos. De estos, 17 cumplieron con los criterios de inclusión, mientras que 7 fueron excluidos por no ajustarse a los parámetros establecidos. La selección de los estudios se realizó en dos etapas:

1. Revisión de títulos y resúmenes: Dos revisores independientes evaluaron los artículos para identificar aquellos relevantes.
2. Revisión del texto completo: Los estudios preseleccionados fueron revisados en su totalidad para confirmar su inclusión final. Los desacuerdos entre revisores se resolvieron mediante consenso.

En relación con la extracción y síntesis de datos, de los estudios seleccionados, se extrajeron datos claves relacionados con las bases fisiopatológicas del prurito, el abordaje clínico inicial y las recomendaciones de tratamiento, farmacológicos y no farmacológicos; incluyendo nuevas alternativas terapéuticas. Los hallazgos se organizaron en categorías temáticas para facilitar

su análisis y presentación narrativa. El objetivo principal es proporcionar herramientas prácticas y actualizadas para el manejo del prurito crónico, con un enfoque en la mejora de la calidad de vida de los pacientes mediante un diagnóstico oportuno y específico.

Resultados

A) Fisiopatología del prurito crónico

Vías de transmisión del prurito

Existe una verdadera interacción neuro-inmune-cutánea en la producción de este complejo síntoma, mediado por diversos elementos de sistemas neuronales como inmunes. A continuación, se exponen las principales vías de transmisión y mecanismos involucrados:

1. Receptores y vías de prurito

Los receptores involucrados en el prurito pueden ser receptores de canales de potencial transitorio (TRP) o acoplados a proteína G. Los primeros incluyen TRPV1 y TRPA1, y activan los canales de sodio Nav1.7 y Nav1.8, propagando el potencial de acción de la señal de prurito. La transmisión nerviosa de esta señal es modulada por la temperatura de la piel, su pH y el dolor. Este síntoma puede ser producido a través de dos vías: la histaminérgica y la no histaminérgica (Figura 1). En relación con la primera, la histamina es secretada por mastocitos, basófilos y queratinocitos. Se une a receptores H1 a H4 activando TRPV1. En la segunda, los pruritógenos (como triptasa, proteasas, leucotrienos, factor de crecimiento nervioso (NGF), especies reactivas de oxígeno, factor de necrosis tumoral alfa y encefalinas) son liberados por mastocitos, granulocitos, macrófagos, linfocitos, queratinocitos y neuronas que activan nervios que conducen la señal^{7,8}.

2. La participación de receptores neuronales y no neuronales en la iniciación y mediación del prurito

La detección y señalización del prurito se efectúa principalmente mediante un reducido conjunto de seis familias de receptores. La señalización histaminérgica ha sido la más estudiada hasta el momento. Esta posee 4 receptores de

histamina, HRH1-4². Tienen rol en la inmunidad innata y adaptativa mediando quimiotaxis, polarización celular y liberación de citoquinas^{2,9}. En humanos, se ha demostrado concluyentemente que la histamina liberada por mastocitos activa los HRH1 expresado por aferentes sensoriales primarios². Por otro lado, los receptores de proteína G relacionados con Mas, se han convertido, recientemente, en los sensores neuronales del prurito por excelencia. Detectan pruritógenos exógenos y endógenos procedentes de queratinocitos y células inmunes, especialmente en procesos independientes de histamina^{2,9}. La señalización serotoninérgica es la tercera vía neuronal principal del prurito. Los receptores de serotonina (HTRs) en la piel están en células inmunes y neuronas sensoriales, modulando la respuesta inmune y la percepción sensorial dependiente del contexto. En presencia de prurito, los HTR se expresan en neuronas del GDR^{2,9}. Otros tipos son los receptores tipo toll (TLRs) que reconocen patrones moleculares asociados a patógenos. La activación de TLR3 y TLR7 aumenta y prolonga la excitabilidad de las neuronas de prurito por un mecanismo transcripcional. La delección genética de un conjunto de TLR atenúa la sensibilidad aguda a prurito^{2,9}. La quinta familia pertenece a los receptores activados por proteasas (PAR) que detectan proteasas exógenas y endógenas derivadas por mastocitos², (Figura 1). Son expresados por queratinocitos, células inmunes y neuronas. PAR2 y PAR4 están implicados en la iniciación del prurito^{2,9}. Finalmente, las citoquinas relacionadas con la respuesta inmune tipo 2 y sus receptores tienen un importante rol en la modulación del prurito. La TSLP (linfopoyetina tímica estromal) instiga la respuesta de los Th2. El complejo receptor IL7R α /TSLPR se expresa en neuronas sensibles al prurito. TSLP es altamente expresado en pieles con dermatitis atópica (DA), siendo liberada por queratinocitos en respuesta a alergia y activación de PAR2. La activación neuronal directa de TSLPR es pruritogénica^{9,10}.

3. Citoquinas

Hay múltiples interleuquinas (IL) involucradas en la transmisión de la señal pruritogénica.

Por ejemplo, las células Th2 liberan IL-4, IL-13 e IL-31. Los queratinocitos secretan IL-33 y TSLP, aumentando con el rascado y potenciando el ciclo prurito-rascado, que inducen directamente el prurito y promueven inflamación mediada por Th2 (Figura 1).

La transducción de la mayoría de estas señales se relaciona con la activación intracelular de proteínas de JAK/STAT, siendo una diana terapéutica incipiente en la actualidad^{7,10}.

Algunas IL se asocian de manera más específica con el prurito como es el caso de: IL-17 que juega un rol importante en el prurito de la psoriasis, IL-22 vía GRP (péptido liberador de gastrina), participaría en el ciclo intratable prurito-

rascado del prurigo nodular (PN), y las IL-2 e IL-31 estarían relacionadas con el prurito urémico (PU). La IL-33 es importante en DA, dermatitis de contacto (DC) y xerosis⁹. Y la IL-31 y su receptor son objetivos terapéuticos potenciales para DA, psoriasis, escabiosis, dermatomiositis y pacientes con linfoma cutáneo de células T¹¹.

4. Neuropeptidos y neurotransmisores

La Sustancia P (SP) y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) son liberadas por neuronas sensoriales activadas, causando inflamación neurogénica y degranulación de mastocitos (Figura 1). SP se une a receptores de neuroquinina 1 en terminaciones nerviosas

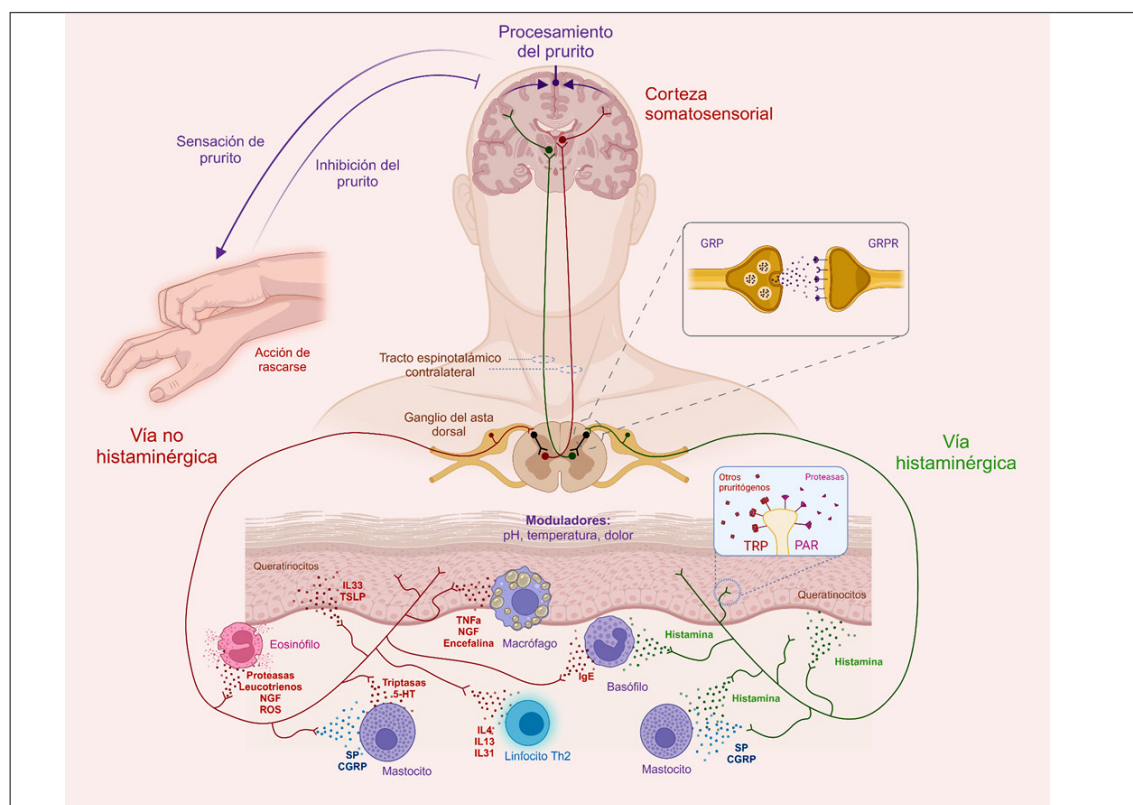


Figura 1: Resumen de las vías de transmisión del prurito, a través de la médula espinal, hacia el cerebro. GRP: péptido liberador de gastrina, GRPR: receptor del péptido liberador de gastrina, IL: interleuquina, SP: sustancia P, CGRP: proteína reguladora del gen de la calcitonina, 5-HT: serotonina, NGF: factor de crecimiento nervioso, ROS: especies reactivas de oxígeno, TNFα: Factor de necrosis tumoral alfa, TSLP: linfopoyetina del estroma tímico, IgE: inmunoglobulina E, TRP: receptor de canal de potencial transitorio, PAR: receptor activado por proteasas.

sensoriales, queratinocitos y células inmunes. Los opioides son pruritogénicos que se unen al receptor opioide μ y al receptor opioide κ en las neuronas sensoriales. El prurito es inducido por la actividad μ -opioide y suprimida por la actividad κ -opioide; un desequilibrio de estos 2 receptores contribuye al desarrollo de prurito^{2,7}.

5. Prurito en el sistema nervioso central

El potencial de acción viaja desde somas en el ganglio de la raíz dorsal (GRD) hasta la asta dorsal (AD) de la médula espinal (ME). Las neuronas sensoriales liberan GRP, que se une a neuronas que poseen receptor para GRP (GRPR (+)) en la ME (Figura 1). Las GRPR (+) solo se activan para prurito. Las interneuronas son moduladas por κ -opioide, y atenúan el prurito inhibiendo GRPR mediante dinorfina, glicina y ácido gamma aminobutírico. Anomalías en ME causan prurito neuropático localizado como la radiculopatía cervical, prurito braquiorraxial, neuralgia y meralgia parestésica⁷.

La percepción del prurito involucra: corteza somatosensorial primaria y secundaria, ínsula y la corteza cingulada anterior. El rascado inhibe áreas relacionadas con la sensación desagradable de prurito, incluyendo la corteza cingulada anterior y la ínsula. Rascarse proporciona placer activando áreas del sistema de recompensa, incluyendo el área del tegmento ventral en mesencéfalo y el cuerpo estriado a través de un ciclo adictivo⁷.

Se ilustran las vías de transmisión del prurito (Figura 1).

En suma, el prurito está influenciado por una red interactiva de receptores, citoquinas, neuropéptidos y neurotransmisores que actúan a nivel periférico en la piel, en la ME, y a nivel central en el cerebro. El entendimiento de estas vías es crucial para el desarrollo de estrategias terapéuticas efectivas para tratar patologías dermatológicas y extracutáneas asociadas con prurito crónico.

B) Diagnóstico del prurito crónico

El diagnóstico de prurito es clínico. En el abordaje de prurito crónico, se sugiere utilizar

la clasificación del International Forum for the Study of Itch (IFSI) para reducir la lista de potenciales diagnósticos y focalizar estudio, diagnóstico y tratamiento. Esta clasificación se basa en la presencia o no de lesiones cutáneas, y su localización, por lo que será indispensable un acucioso examen cutáneo. Esta clasificación de prurito crónico comprende tres grupos 1:

- Grupo I o primario: prurito crónico sobre piel alterada o inflamada primariamente.
- Grupo II: prurito crónico sobre piel previamente inalterada.
- Grupo III o predominio de excoriaciones: prurito crónico con lesiones secundarias al rascado.

Paralelamente, para llegar a un diagnóstico correcto, se deberá realizar una anamnesis detallada, identificar factores exacerbantes, irritantes ocupacionales o potenciales desencadenantes pruriginosos⁴. Los grupos II y III IFSI podrían requerir un estudio complementario, inicialmente de laboratorio y luego imagenológico, según la anamnesis y sospecha diagnóstica¹.

Dado lo anterior, en primer lugar, es necesario identificar la presencia de lesiones cutáneas primarias. Estas sugieren un trastorno dermatológico primario (Grupo I según clasificación IFSI)^{3,4}. En todos los pacientes es necesario descartar *xerosis cutis* como causa primaria del prurito. Este es un signo prevalente de prurito crónico, presentándose como descamación, piel áspera, erosiones o dolor. En pacientes con prurito crónico y lesiones cutáneas primarias, un grupo etiológico de patologías dermatológicas primarias corresponde a las enfermedades inflamatorias cutáneas³. Dentro de las más importantes podemos mencionar:

1. Erupciones eczematosas:
 - a. Dermatitis atópica.
 - b. Dermatitis de contacto (alérgica e irritante).
 - c. Dishidrosis
 - d. Dermatitis seborreica.
2. Urticaria crónica.
3. Desórdenes papuloescamosos:
 - a. Psoriasis.
 - b. Liquen plano.

4. Infecciones e infestaciones:

- a. Tiña o infección por dermatofitos.
- b. Sarna.

En caso de encontrar al examen cutáneo, exclusivamente lesiones secundarias a prurito, tales como excoriaciones, clasificamos a nuestro paciente en el grupo III IFSI. Que incluye, por ejemplo, PN y liquen simple crónico (LSC).

En caso de ausencia de lesiones primarias y secundarias en piel, podríamos estar en presencia de una etiología no dermatológica Grupo II IFSI, antes denominado "*prurito sine materiae*" o "las dermatosis invisibles". Para este grupo se recomienda evaluar si el prurito es generalizado o localizado. El prurito crónico localizado sin lesiones primarias de piel sugiere etiología neuropática. Como, por ejemplo: síndrome de compresión de nervios espinales, neuralgia postherpética, notalgia/meralgia/braquialgia parestésica, esclerosis múltiple y neuropatía de pequeña fibra¹. Por otro lado, el prurito crónico generalizado sin cambios en la piel sugiere etiología sistémica o prurito de origen indeterminado. En este grupo se sugiere preguntar dirigidamente antecedentes mórbidos, familiares y farmacológicos³. Causas sistémicas de prurito incluyen: enfermedad hepatobiliar, renal, tiroidea, autoinmune, oncológicas de causa hematológica o tumor sólido o infecciosas.

Para los grupos IFSI II y III se sugiere como estudio primario solicitar un hemograma completo con diferencial, glicemia en ayunas, función tiroidea, hepática y renal. Pruebas adicionales según sospechas dirigidas incluyen: tamizaje VIH (paciente de alto riesgo o con inmunodeficiencia), serologías de hepatitis o estudio parasitológico en heces. De forma secundaria se sugiere complementar con exámenes imagenológicos de tórax y abdomen^{3,5}.

En ausencia de enfermedad sistémica, el prurito psicógeno, o somatomorfo, constituye un diagnóstico de exclusión, puede ser generalizado o localizado. Se describe incidencia del 2% en consultas dermatológicas³. Puede ocurrir como entidad aislada o en presencia de comorbilidad psiquiátrica, se reporta co-

múnmente entre pacientes con ansiedad y depresión, conduciendo a mayores probabilidades de ideación suicida⁴.

Finalmente, en casos de no identificación de etiología, los pacientes pueden recibir el diagnóstico de Prurito Crónico de Origen Desconocido (CPUO), que puede o no acompañarse de eosinofilia en sangre. Se reporta hasta un 44,5% de los casos sin etiología demostrada¹.

C) Tratamiento del prurito crónico

El manejo del prurito requiere determinar el fenotipo clínico, subtipos etiológicos y grado de disfunción inflamatoria, sistémica, neurológica y psicológica. Las terapias eficaces a menudo modulan los componentes neurales e inmunológicos de la transmisión del síntoma⁷.

Independiente de la etiología, se propone la siguiente terapia no farmacológica: higiene no abrasiva de la piel, eliminación de potenciales gatillantes y humectación frecuente. Se sugiere manejo holístico incluyendo terapias complementarias y manejo psicoterapéutico en pacientes con sospecha de etiología psicógena, especialmente en pacientes con trastornos emocionales o ansiosos³.

A modo general, se recomienda el tratamiento tópico en prurito localizado. El prurito generalizado o localizado refractario a tratamiento tópico requiere terapia sistémica³. Independientemente, es importante considerar que actualmente no existen fármacos aprobados por la FDA específicamente indicados para prurito crónico⁶. A continuación, se muestran aquellas terapias tópicos y sistémicas que han demostrado utilidad para el tratamiento del prurito crónico (Tabla 1 y 2).

Es crucial destacar que, aunque esta revisión subraya la importancia de conocer las vías fisiopatológicas del prurito crónico para comprender y seleccionar más adecuadamente el tratamiento para cada paciente, los autores proponen un enfoque práctico. En este enfoque, se presenta un algoritmo inicial que clasifica el prurito crónico en tres categorías: "localizado", "localizado refractario" y "generalizado". A continuación, se presenta de manera esquemática el manejo recomendado por estos autores para el tratamiento del prurito crónico (Figura 2).

Tabla 1. Terapias tópicas para el prurito.

Clase	Mecanismo de acción y características	Tratamiento	Dosis	Usos sugeridos	Reacción adversa a medicamento (RAM)
Corticoesteroides 7	Son el pilar de tratamiento en prurito inflamatorio. Reducen la inflamación e inhiben cascadas de citoquinas pruriginosas	El clobetasol y la betametasona podrían ser útiles	Dosificación variable según la meta clínica propuesta	Los corticoides intralesionales otorgarían alivio prolongado en dermatosis localizadas como el LSC	Riesgo de atrofia cutánea, telangiectasias e hipopigmentación
Inhibidores de la calcineurina 7, 13, 14	Han sido aprobados en mayores de 2 años. Poseen efectos modestos en inflamación y sensibilización de neuronas sensoriales aferentes primarias por agonismo TRPV1	Tacrolimus Pimecrolimus	0.03%-0,10% 1%	Prurito neuropático e inflamación dérmica activa	Sensación de ardor dolorosa
Anestésicos 7, 13, 14	Actúan mediante antagonismo de canales de sodio dependientes de voltaje	Pramoxina Lidocaína (crema) Lidocaína (parche) Prilocaína Ketamina- amitriptilina- lidocaína	1% 2.5%-5% 5% 2.5% 10%-5%-5%	Prurito neuropático, CPUO, PU.	Irritación local, disminución temporal de la sensación. No deben aplicarse a más del 50% de la superficie corporal total, ya que la absorción sistémica podría producir una encefalopatía tóxica
Capsaicina 7, 13, 14	Disponible en forma de parche o crema, desensibiliza los canales TRPV1 con el uso crónico y antagoniza la histamina, PAR2 y SP	Capsaicina (crema) Capsaicina (parche)	0.025%-1% 8%	Prurito neuropático, urémico y acuagénico	Dolor o ardor transitorio. Múltiples aplicaciones diarias y sensación de ardor inicial pueden limitar la adherencia del paciente
Refrigerantes 7	Activan la melastatina 8 en los nervios aferentes proporcionando un efecto refrescante y antipruriginoso. Son	Mentol Alcanfor	1%-3% 0.5%	Prurito neuropático	Irritación dérmica en altas dosis

...continuación tabla 1.

Clase	Mecanismo de acción y características	Tratamiento	Dosis	Usos sugeridos	Reacción adversa a medicamento (RAM)
	productos orgánicos disponibles sin receta, en crema, loción y en polvo				
Cannabinoides 7	N-palmitoiletanolamina mejora la señalización endocannabinoide	N-palmitoiletanolamina	0.3%	DA, PN, LSC, prurito acuagénico	Ardor transitorio
Inhibidores de la fosfodiesterasa 7, 14, 15	La fosfodiesterasa 4 (PDE4) es una enzima que descompone el AMP cíclico en los leucocitos. En pacientes con DA aumenta la actividad de PDE	Crisaborol	2%	DA	Dolor o ardor transitorio
Antidepresivos tricíclicos	La doxepina, por ejemplo, corresponde a un antidepresivo tricíclico que genera antagonismo de los receptores H1/H2	Doxepina	5%	LSC, prurito neuropático, DA	La aplicación mayor al 10% de la superficie corporal total puede causar somnolencia (precaución en personas mayores). Ardor transitorio, somnolencia
Gabapentinoides 7	Disminuye la excitabilidad neuronal y la transmisión de señales pruriginosas	Gabapentina	6%-10%	Tópica al 6% redujo el PU sin efectos adversos relacionados con el fármaco. La formulación al 10% proporciona alivio parcial de prurito del cuero cabelludo	Hipersensibilidad
Neurotoxina botulínica 7	La aplicación intralesional puede reducir el prurito al inhibir la liberación de pruritógenos, como SP, CGRP y acetilcolina	Neurotoxina botulínica	2-10U	LSC, prurito neuropático	Sequedad, dolor, ardor en el sitio de la inyección
Inhibidores JAK 8	La vía JAK/STAT es un mecanismo de señalización crucial que controla la expresión génica dentro de las células mediante citoquinas y factores de crecimiento celular, como las IL y el interferón	Ruxolitinib (JAK1/2)	1.5%	DA	Nasofaringitis, acné y niveles elevados de creatina fosfoquinasa en sangre

Tabla 2. Terapias sistémicas para el prurito.

Clase	Mecanismo de acción y/o características (RAM)	Tratamiento a medicamento	Dosis	Usos sugeridos	Reacción adversa
Antihistamínicos (primera generación)	Reducen el prurito bloqueando receptores de histamina. Los de primera generación tienen mayor utilidad en prurito crónico debido a su capacidad para cruzar la barrera hematoencefálica y a sus efectos sedantes. Esto último explica que su uso sea recomendado en prurito nocturno	Hidroxicina	10-25 mg TVD	Urticaria, prurito nocturno	Somnolencia
Antihistamínicos (segunda y tercera generación)		Difenhidramina	10-25 mg DVD	Urticaria, picadura de insectos, mastocitosis	Somnolencia (en dosis altas)
7, 14, 16		Cetirizina	10 mg D		
		Loratadina	10 mg D		
		Fexofenadina	180 mg D		
Antidepresivos	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y serotonina/norepinefrina han mostrado efectividad en tratamiento de prurito crónico en un limitado número de ensayos clínicos y reportes de casos. Actúan modulando vías serotoninérgicas descendentes en ME	Amitriptilina	25-75 mg CN	Prurito neuropático, urticaria crónica	Somnolencia, boca seca, mareos, visión borrosa
7, 14, 16		Doxepina	10-50 mg CN	Prurito colestático, paraneoplásico, asociado a depresión	Malestar gastrointestinal, insomnio, somnolencia
		Sertralina	75-100 mg D		Malestar gastrointestinal, insomnio, disfunción sexual
		Paroxetina	10-40 mg D		
		Mirtazapina	7.5-15 mg CN	DA, prurito nocturno y paraneoplásico	Somnolencia, ganancia de peso, sequedad de boca
Anticonvulsivantes	Inhiben los canales de calcio dependientes de voltaje en el DRG y asta dorsal reduciendo pruritocepción central y excitación neural	Gabapentina	100-1200 mg TVD	PN, CPUO sin diferenciación	Somnolencia, ganancia de peso, edema de extremidades inferiores, ataxia
3, 16		Pregabalina	25-100 mg TVD	Th2, PU, prurito neuropático	
		Carbamazepina	200-1200 mg D	Purito paraneoplásico y neuropático	Malestar gastrointestinal, somnolencia, mareos, mielosupresión
Inmunodepresores	Reducen la inflamación y la actividad inmunitaria en la piel, lo que ayuda a controlar la respuesta del sistema inmunitario que contribuye al prurito	Metotrexato Ciclosporina Micofenolato Azatioprina	7.5-20 mg S 2.5-5 mg/kg D 1-2 g D 1-3 mg/kg (típicamente 50-100 mg) D	DA Psoriasis PN	Malestar gastrointestinal

...continuación tabla 2.

Clase	Mecanismo de acción y/o características (RAM)	Tratamiento a medicamento	Dosis	Usos sugeridos	Reacción adversa
Biológicos e inhibidores de moléculas pequeñas 7, 8, 9, 14, 17	Los biológicos actúan bloqueando la señalización de citoquinas inflamatorias Los inhibidores JAK interfieren con vías de señalización intracelular para reducir la actividad inflamatoria generalizada	Dupilumab Tralokinumab Lebrikizumab Inhibidores JAK, como Baricitinib y los inhibidores selectivos de JAK1 upadacitinib y abrocitinib	600 mg inicialmente, 300 mg CDS	DA, PN, CPUO DA DA DA	Conjuntivitis, reacción alérgica en sitio de inyección
Moduladores de los receptores opioides 7, 13, 16	Antagonista mu opioide Antagonista mu y agonista k	Naltrexona Butorfanol (intranasal)	2-50 mg D 1-4 mg CN (1 spray en 1 fosa nasal)	Prurito colestásico, prurito neuropático y PU Prurito intratable y colestático	Malestar gastrointestinal, cefalea, insomnio Somnolencia, malestar gastrointestinal, dependencia
Resinas de ácidos biliares y rifampicina 7	Actúan uniéndose a los ácidos biliares en el intestino, previniendo su reabsorción y eliminándolos del cuerpo Actúa inhibiendo la ARN polimerasa bacteriana, bloqueando la transcripción del ADN bacteriano y, en consecuencia, la síntesis de ARN y proteínas. Promueve la conversión de ácidos biliares en formas menos pruritogénicas con eficacia demostrada	Colestiramina Rifampicina	4-12 mg D 300-600 mg D	Prurito colestásico Prurito colestásico	Malestar gastrointestinal Hepatotoxicidad, nefrotoxicidad, interacción con fármacos
Fototerapia 7, 16	Disminuyen el prurito reduciendo la inflamación local y sistémica, la degranulación de mastocitos dependiente de IgE, migración de las células de Langerhans a la epidermis, y la expresión de MOR, aumentando la	UVA (340-400 nm) Psoraleno UVA y UVB de banda angosta (311 nm)	Variable	Prurito inflamatorio, colestático y PU	Malignidades cutáneas e hiperpigmentación

...continuación tabla 2.

Clase	Mecanismo de acción y/o características (RAM)	Tratamiento a medicamento	Dosis	Usos sugeridos	Reacción adversa
	producción de dinorfina. Además, aminoran la densidad de fibras nerviosas, NGF y activación de fibras nerviosas periféricas, reduciendo la proliferación de glóbulos blancos. Se prefiere UVB banda angosta por sobre UVA por el potencial carcinogénico				

TVD, tres veces al día; DVD, dos veces al día; D, diariamente; CN, cada noche; S, semanalmente; CDS, cada dos semanas.

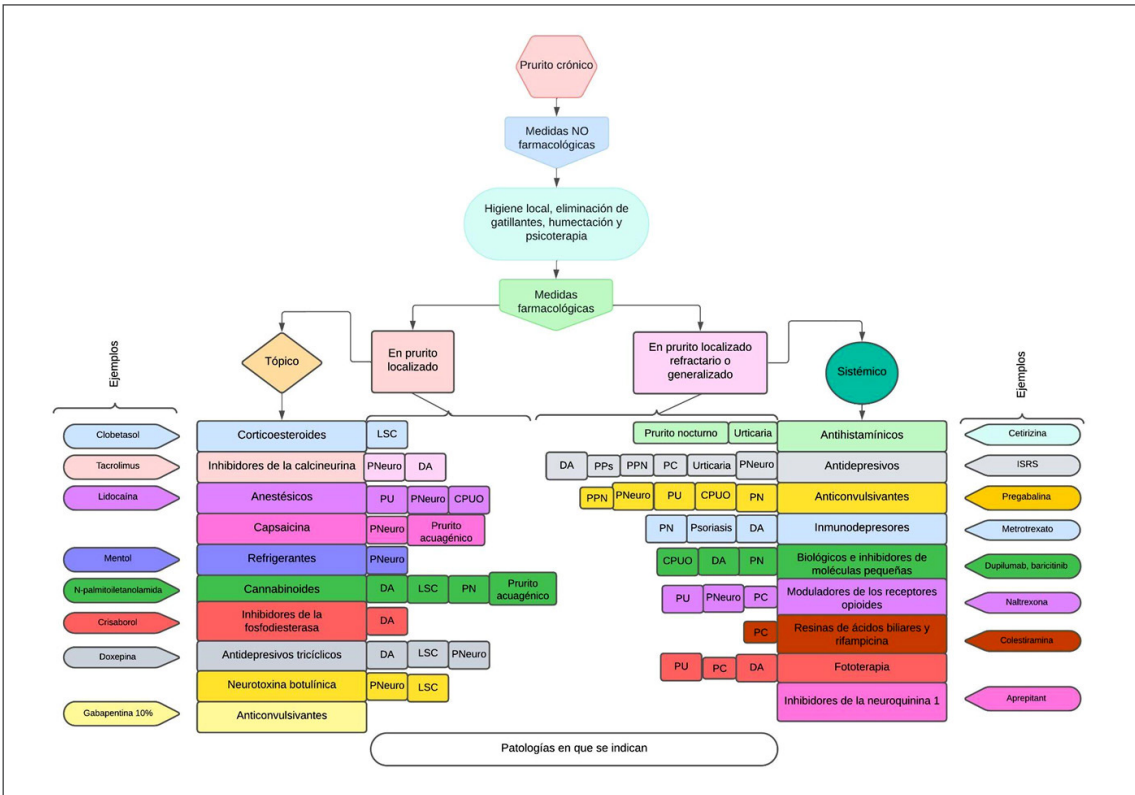


Figura 2: Tratamientos disponibles para el prurito crónico según el uso o no de fármacos y su prescripción dependiendo del tipo de prurito: localizado o refractario - generalizado. LSC: líquen simple crónico, PNeuro: prurito neuropático, DA: dermatitis atópica, PU: prurito urémico, CPUO: Prurito Crónico de Origen Desconocido, PN: prurigo nodular, PPs: prurito psicógeno, PPN: prurito paraneoplásico, PC: prurito colestásico.

Discusión

El prurito, manifestación de una variedad de patologías tanto dermatológicas como extracutáneas, es un síntoma inherentemente complejo, además de ser el síntoma cutáneo más frecuente. La interacción neuro-inmune-cutánea subyacente implica diversas interleuquinas y vías de señalización que desempeñan roles cruciales.

Las terapias efectivas no solo abordan los aspectos neurales e inmunológicos del prurito, sino que también reconocen la importancia de la terapia no farmacológica, incluyendo intervenciones complementarias y psicoterapéuticas, especialmente en casos con sospecha de etiología psicógena.

Para el abordaje farmacológico se recomienda un enfoque escalonado, con terapias tópicos como primera línea para el prurito localizado, y opciones sistémicas para el prurito generalizado o refractario. Los corticosteroides, con su efecto modulador de cascadas de citoquinas pruriginosas, continúan siendo una piedra angular en el tratamiento del prurito inflamatorio. Sin embargo, la emergencia de nuevos blancos terapéuticos, como la inhibición de señales vía JAK, resalta la importancia de comprender la fisiopatología del prurito, y la necesidad de nuevas investigaciones para comprobar la efectividad de estos nuevos fármacos en los distintos tipos de prurito y validar su uso en la práctica clínica.

En conclusión, el abordaje terapéutico del prurito debe ser integral, considerando los diversos fenotipos clínicos y etiológicos, así como los componentes inflamatorios, neurológicos y psicológicos asociados. Siendo esto fundamental para mejorar la calidad de vida de los pacientes y avanzar en la eficacia terapéutica de este campo médico tan desafiante.

Referencias

1. Navarro-Triviño FJ. Pruritus in Dermatology: Part 1 - General Concepts and Pruritogens. *Actas Dermosifiliogr.* 2023; 114(6): 512-522. English, Spanish. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2023.03.003>. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com> [Consultado el 11 de marzo de 2024].
2. Misery L, Pierre O, Le Gall-Ianotto C, Lebonvallet N, Chernyshov PV, Le Garrec R, Talagas M. Basic mechanisms of itch. *J Allergy Clin Immunol.* 2023; 152(1): 11-23. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.05.004>. Disponible en: <https://www.jacionline.org> [Consultado el 11 de marzo de 2024].
3. Lipman ZM, Ingrasci G, Yosipovitch G. Approach to the Patient with Chronic Pruritus. *Med Clin North Am.* 2021; 105(4): 699-721. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2021.04.007>. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com> [Consultado el 12 de marzo de 2024].
4. Roh YS, Choi J, Sutaria N, Kwatra SG. Itch: Epidemiology, clinical presentation, and diagnostic workup. *J Am Acad Dermatol.* 2022; 86(1): 1-14. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.07.076>. Disponible en: <https://www.jaad.org> [Consultado el 13 de marzo de 2024].
5. Zeidler C, Raap U, Witte F, Ständer S. Clinical aspects and management of chronic itch. *J Allergy Clin Immunol.* 2023; 152(1): 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.04.018>. Disponible en: <https://www.jacionline.org> [Consultado el 14 de marzo de 2024].
6. Kim BS. The translational revolution of itch. *Neuron.* 2022; 110(14): 2209-2214. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2022.03.031>. Disponible en: <https://www.cell.com> [Consultado el 16 de marzo de 2024].
7. Sutaria N, Adawi W, Goldberg R, Roh YS, Choi J, Kwatra SG. Itch: Pathogenesis and treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2022; 86(1): 17-34. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.07.078>. Disponible en: <https://www.jaad.org> [Consultado el 18 de marzo de 2024].
8. Han Y, Woo YR, Cho SH, Lee JD, Kim HS. Itch and Janus Kinase Inhibitors. *Acta Derm Venereol.* 2023; 103:adv00869. doi: 10.2340/actadv.v103.5346. Disponible en: <https://medicaljournalsweden.se> [Consultado el 19 de marzo de 2024].
9. Guo CJ, Grabinski NS, Liu Q. Peripheral Mechanisms of Itch. *J Invest Dermatol.* 2022; 142(1): 31-41. doi: 10.1016/j.jid.2021.10.024. Disponible en: <https://www.jidonline.org> [Consultado el 2 de marzo de 2024].
10. Ingrasci G, Lipman ZM, Hawash AA, Girolomoni G, Yosipovitch G. The pruritogenic role of the type 2 immune response in diseases associated with chronic itch. *Exp Dermatol.* 2021; 30(9): 1208-1217. doi: 10.1111/exd.14401. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com> [Consultado el 22 de marzo de 2024].
11. Du LX, Zhu JY, Mi WL. Cytokines and Chemokines Modulation of Itch. *Neuroscience.* 2022; 495: 74-85. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2022.05.035>. Disponible en: <https://www.ibrneuroscience.org> [Consultado el 11 de marzo de 2024].
12. Yosipovitch G, Bernhard JD. Clinical practice. Chronic pruritus. *N Engl J Med.* 2013; 368(17): 1625-1634. doi: 10.1056/NEJMcp1208814. PMID: 23614588. Disponible en: <https://www.nejm.org> [Consultado el 3 de marzo de 2024].
13. Pereira MP, Schmelz M, Ständer S. Mechanisms and therapeutic targets for neuropathic itch. *Curr Opin Neurobiol.* 2022 Aug; 75: 102573. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2022.102573>. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com> [Consultado el 15 de marzo de 2024].

14. Misery L, Brenaut E, Pierre O, Le Garrec R, Gouin O, Lebonvallet N, Abasq-Thomas C, Talagas M, Le Gall-Blanotto C, Besner-Morin C, Fluhr JW, Leven C. Chronic itch: emerging treatments following new research concepts. *Br J Pharmacol*. 2021 Dec; 178(24): 4775-4791. doi: 10.1111/bph.15672. Disponible en: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com> [Consultado el 24 de marzo de 2024]. <http://doi:10.1111/bph.15672>
15. Labib A, Ju T, Yosipovitch G. Emerging treatments for itch in atopic dermatitis: A review. *J Am Acad Dermatol*. 2023; 89(2): 338-344. doi: 10.1016/j.jaad.2023.04.057. Disponible en: <https://www.jaad.org> [Consultado el 26 de marzo de 2024].
16. Navarro-Triviño FJ. Pruritus in Dermatology: Part 2 - Diseases and Their Treatment. *Actas Dermosifiliogr*. 2023; 114(7): 613-626. English, Spanish. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2023.03.004>. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com> [Consultado el 11 de marzo de 2024].
17. Traidl S, Freimooser S, Werfel T. Janus kinase inhibitors for the therapy of atopic dermatitis. *Allergol Select*. 2021; 5: 293-304. doi: 10.5414/ALX02272E. Disponible en: <https://www.dustri.com> [Consultado el 28 de marzo de 2024].

Abreviaturas

IFSI	International Forum for the Study of Itch	PN	Prurigo nodular
TRP	Receptores de canales de potencial transitorio	PU	Prurigo urémico
NGF	Factor de crecimiento nervioso	DC	Dermatitis de contacto
HRH	Receptor de histamina	SP	Sustancia P
HTR	Receptores de serotonina	CGRP	Péptido relacionado con el gen de la calcitonina
TLR	Receptores tipo toll	GRD	Ganglio de la raíz dorsal
PAR	Receptores activados por proteasas	AD	Asta dorsal
TSLP	Linfopoyetina tímica estromal	ME	Médula espinal
DA	Dermatitis atópica	LSC	Líquen simple crónico
IL	Interleuquinas	CPUO	Prurito crónico de origen desconocido
GRP	Péptido liberador de gastrina		