



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SERVICIO DE DERMATOLOGÍA

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"

**"EVALUACIÓN DE LOS INSTRUMENTOS PARA LA VALORACIÓN
DEL PRURITO EN PACIENTES CON DERMATITIS ATÓPICA Y
PSORIASIS EN POBLACIÓN MEXICANA."**

TESIS DE POSGRADO

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA**

P R E S E N T A

DR. ARMANDO LAGOS RODRÍGUEZ

ASESOR DE TESIS: DR. ANDRÉS TIRADO SÁNCHEZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO: DRA. ROSA MARIA PONCE OLIVERA



**HOSPITAL
GENERAL
de MÉXICO**

MÉXICO, D.F. JULIO 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

TÍTULO

"Evaluación de los instrumentos para la valoración del prurito en pacientes con dermatitis atópica y psoriasis en población mexicana."

Dr. José Francisco González Martínez

Director de Educación y Capacitación en Salud

Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

Dra. Rosa María Ponce Olivera

Profesor titular y Jefa del Servicio de Dermatología

Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

Dra. María Ivonne Arellano Mendoza

Profesor titular y Médico Adscrito al Servicio de Dermatología

Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

TUTOR DE TESIS

DR. ANDRÉS TIRADO SÁNCHEZ

**Médico Adscrito al Servicio de Dermatología
Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"**

COTUTORA DE TESIS

DRA. ROSA MARÍA PONCE OLIVERA

Profesor titular y Jefa del Servicio de Dermatología

DEDICATORIA

A mi familia.

Gracias.

AGRADECIMIENTOS

A mis maestros, mis compañeros y amigos.

ÍNDICE TEMÁTICO

RESUMEN ESTRUCTURADO	1
I. MARCO TEÓRICO	2
1. PRURITO	2
1.1. Introducción.....	2
1.1.1. Clasificación del prurito	2
1.2. Anatomía y fisiología del prurito.....	3
1.2.2. Sustancias mediadoras y receptores del prurito.	4
1.2.2.1. Aminas.	4
1.2.2.1.1. Histamina.....	4
1.2.2.1.2. Opioides liberadores de histamina: morfina y codeína.	5
1.2.2.1.3. Serotonina.	5
1.2.2.1.4. Acetilcolina.....	6
1.2.2.1.5. Glutamato y proteínas transportadoras VGLUT.....	6
1.2.2.2. Mediadores lipídicos.	7
1.2.2.2.1. Leucotrienos.....	7
1.2.2.2.2. Prostanoides.	7
1.2.2.2.3. Autotaxinas y ácido lisofosfatídico.	7
1.2.2.2.4. Factor activador de plaquetas.	8
1.2.2.3. Proteínas/péptidos.....	8
1.2.2.3.1. Taquicininas.	8
1.2.2.3.1.1. Sustancia P.	8
1.2.2.3.2. Otros neuropéptidos y neurotrofinas.	9
1.2.2.3.3. Interleucinas: IL-2, IL-4, IL-6, e IL-31.	10
1.2.2.3.4. Cinas y caliceína.	11
1.2.2.3.5. Endotelina.....	11
1.2.2.3.6. Proteinasas.	11
1.2.2.3.7. Péptido natriurético auricular tipo B (BNP) y su receptor NPRA.....	12
1.2.2.3.8. Familia de los péptidos tipo bombesinas: Péptido liberador de gastrina (GRP) y el receptor del péptido liberador de gastrina (GRPR), y Neuromedina B (NMB).	12
1.2.2.3.9. Receptores tipo Toll (TLR).....	13
1.2.2.3.10. Receptores Mrgprs.....	14
1.2.2.3.11. Semaforina 3A (Sema3A).	14
1.2.2.4. Opioides endógenos: met-enkefalinas y leu-enkefalinas.....	15
1.2.2.5. Ácido gamma-aminobutírico.	15

1.3. Etiología del prurito	15
1.4. El prurito en la calidad de vida del paciente	16
2. DERMATITIS ATÓPICA	16
2.1. Introducción.....	16
2.2. El prurito en la dermatitis atópica.....	16
3. PSORIASIS.....	18
3.1. Introducción.....	18
3.2. El prurito en la psoriasis.....	18
4. ESCALAS DE VALORACIÓN	19
4.1. Propiedades de las escalas de valoración.	19
4.2. Escalas de valoración para dermatitis atópica.....	20
4.2.1. SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis)	20
4.2.2. EASI (<i>Eczema Area and Severity Index</i>).....	21
4.3. Escalas de valoración para psoriasis.	21
4.3.1. PASI (<i>Psoriasis Area and Severity Index</i>).....	21
4.4. Escalas de valoración para el prurito.....	22
4.4.1. Escala Visual Análoga del Prurito (EVAP).....	22
4.4.2. Cuestionario ISS (<i>Itch Severity Scale</i>).....	22
4.4.3. <i>5-D Itch Scale</i>	23
4.5. Escalas de valoración para la calidad de vida.	25
4.5.1. DLQI (<i>Dermatology Life Quality Index</i>)	25
5. DIAGNÓSTICO	26
6. TRATAMIENTO.....	27
6.1. Principios generales.....	27
6.2. Terapia causal y tratamiento etiológico específico.....	27
6.3. Tratamientos sintomáticos: tópicos.....	27
6.3.1. Anestésicos locales.....	27
6.3.2. Glucocorticoesteroides.....	28
6.3.3. Capsaicina.....	28
6.3.4. Inhibidores de la calcineurina: tacrolimus y pimecrolimus.....	29
6.3.5. Ácido acetilsalicílico.....	29
6.3.6. Doxepina.....	29
6.3.7. Zinc, mentol y alcanfor.....	29
6.3.8. Cannabinoides.....	30

6.3.9. Inhibidores de mastocitos.....	30
6.4. Tratamientos sistémicos.....	30
6.4.1. Antihistamínicos H1.....	30
6.4.2. Inhibidores de los mastocitos.....	31
6.4.3. Glucocorticoesteroides.....	31
6.4.4. Agonistas y antagonistas de los receptores opioides.....	31
6.4.5. Neurolépticos.....	31
6.4.6. Inhibidores de la sustancia P.....	32
6.4.7. Talidomida.....	32
6.4.8. Inmunosupresores.....	32
6.5. Tratamiento del Prurito en la Dermatitis Atópica.....	33
6.5.1. Tratamientos antiinflamatorios.....	33
6.5.2. Antihistamínicos.....	33
6.5.3. Tratamiento específico.....	33
6.6. Tratamiento del prurito en la psoriasis.....	34
6.7. Tratamientos potenciales del prurito.....	35
6.7.1. Antihistamínicos H4.....	35
6.7.2. Olopatadina.....	35
6.7.3. Neurotropina.....	36
6.7.4. Anti-NGF.....	36
6.7.5. Terapia de reemplazo con Sema3A.....	36
II. MATERIALES Y MÉTODOS.....	37
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	37
2. JUSTIFICACIÓN.....	37
3. OBJETIVOS.....	37
3.1. OBJETIVO GENERAL.....	37
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	37
4. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	38
5. METODOLOGÍA.....	38
5.1. Lugar de realización del estudio.....	38
5.2. Universo, muestra y tamaño de la misma.....	38
5.3. Métodos de selección de los sujetos.....	38
5.4. Definición operativa de los sujetos de observación.....	39
5.4.1. Criterios de inclusión.....	39

5.4.2. Criterios de no inclusión.....	39
5.5. Procedimientos.....	39
5.6. Definición operativa de variables y unidades de medida.....	40
5.7. Análisis estadístico.....	42
6. RECURSOS.....	42
7. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD.....	42
8. RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS.....	42
9. RESULTADOS.....	43
9.1. Estadística descriptiva.....	43
9.1.1. Grupo 1 (Dermatitis atópica).....	43
9.1.2. Grupo 2 (Psoriasis).....	44
9.2. Estadística analítica.....	45
9.2.1. Grupo 1 (Dermatitis atópica).....	47
9.2.2. Grupo 2 (Psoriasis).....	49
10. DISCUSIÓN.....	52
11. CONCLUSIONES.....	54
III. ANEXOS.....	55
Anexo I. Criterios diagnósticos de Hanifin y Rajka para dermatitis atópica.....	55
Anexo II. Carta de consentimiento informado.....	56
Anexo III. Hoja de recolección de datos.....	59
Anexo IV. Escala Visual Análoga del Prurito.....	60
Anexo V. ISS (Itch Severity Scale).....	61
Anexo VI. Escala 5-D del Prurito (5-D itch scale).....	63
Anexo VII. Índice de calidad de vida en dermatología (DLQI).....	64
BIBLIOGRAFÍA.....	65

ÍNDICE DE GRÁFICOS Y TABLAS

Tabla 1.....24

Tabla 2.....26

Tabla 3.....43

Tabla 4.....44

Tabla 5.....45

Tabla 6.....46

Tabla 7.....47

Tabla 8.....49

Tabla 9.....50

Tabla 10.....51

Gráfico 1.....46

Gráfico 2.....48

Gráfico 3.....48

Gráfico 4.....49

Gráfico 5.....50

Gráfico 6.....51

RESUMEN ESTRUCTURADO

Antecedentes

El prurito es el síntoma más importante en algunas enfermedades dermatológicas, como la dermatitis atópica (DA) y la psoriasis. La complejidad de la evocación y transmisión de los impulsos puriceptivos hacen difícil dilucidar la etiología precisa del prurito en cada patología que lo presenta. Las formas crónicas del prurito (>6 semanas) representan un deterioro en la calidad de vida de los pacientes. Actualmente existen diversas escalas para la medición del prurito, siendo la escala visual análoga del prurito (EVAP) es la más ampliamente aceptada. El uso de escalas multimodales para el prurito, como la escala de severidad del prurito (ISS) y la escala 5-D del prurito, ha demostrado las distintas características que puede presentar el prurito, y que estas pueden correlacionar con la severidad de la enfermedad.

Planteamiento del problema

No hay estudios que valoren el prurito por diferentes escalas, ni la relación con la severidad de la DA y la psoriasis, en población mexicana.

Objetivos

Comparar la severidad del prurito (mediante el EVAP, ISS y Escala 5-D del prurito) en pacientes con DA y en pacientes con psoriasis, y su relación con la severidad de las mismas y con la calidad de vida.

Metodología

Se incluyeron pacientes adultos con diagnóstico de DA y psoriasis, de la consulta externa del servicio de Dermatología del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga". Se aplicaron las escalas para la severidad de la enfermedad: SCORAD y EASI para pacientes con DA; y PASI para pacientes con psoriasis. En ambos grupos se aplicaron 3 escalas para valoración del prurito: EVAP, ISS y escala 5-D del prurito, así como el DLQI para calidad de vida (CdV). Se determinó la correlación de las distintas escalas mediante la correlación de Pearson, siendo significativa con una $r > 0.5$ y una $P < 0.05$.

Resultados

Se incluyeron 35 pacientes, 24 con DA y 11 con psoriasis. Hubo correlación directa de la severidad de la DA por SCORAD y el prurito en las tres escalas ($P < 0.05$). Para el EVAP fue variable, así como para el PASI en el grupo de psoriasis. Encontramos diferencia significativa entre los dos grupos en cuanto a la severidad del prurito detectada por las escalas multimodales ISS ($t = 2.334$, $P = 0.026$) y escala 5-D del prurito ($t = 2.878$, $P = 0.007$), pero no para el EVAP. Hubo una alta correlación entre el DLQI y la severidad del prurito por ISS y escala 5-D del prurito en ambos grupos ($r > 0.65$, $P < 0.05$). No hubo diferencia entre la CdV de ambos grupos. Las 3 escalas empleadas mostraron una alta relación entre ellas ($r > 0.616$, $P < 0.05$).

Conclusiones

La severidad del prurito correlaciona con la severidad de la enfermedad en DA y psoriasis, así mismo, con la disminución en la calidad de vida. Las escalas EVAP, ISS y escala 5-D del prurito, muestran una alta correlación entre ellas, sin embargo, el empleo de las escalas multimodales permite aportar más datos sobre las características del prurito. Por lo que se requieren más estudios con poblaciones más grandes para determinar las diferentes características del prurito.

Palabras clave

Prurito, dermatitis atópica, psoriasis, población mexicana, calidad de vida

I. MARCO TEÓRICO

1. PRURITO

1.1. Introducción.

La sensación de "comezón", o prurito, es el síntoma más común de las enfermedades dermatológicas. Definido por el médico alemán Samuel Hafenreffer en 1660 como "la sensación desagradable que provoca el deseo de rascado". Actualmente, se define al prurito como la sensación subjetiva de la "comezón" o "picazón"^{1,2}

El prurito es un síntoma de la enfermedad cutánea por excelencia, que se manifiesta como una sensación pobremente localizada, no adaptativa y habitualmente no placentera; ésta puede ocurrir con o sin lesión cutánea y es provocada por mecanismos diversos. Afecta la piel, las mucosas, las submucosas y, rara vez, la córnea; el paciente lo percibe como el síntoma más importante de su enfermedad³.

1.1.1. Clasificación del prurito.

Los subtipos del prurito crónico se han delineado y nombrado: pruriceptivo, neuropático, neurogénico y psicógeno. Cada uno de estos términos provee información de la naturaleza etiológica del prurito.

Prurito pruriceptivo: es la sensación que se origina a partir de la activación de las terminaciones nerviosas aferentes primarias. Este tipo de prurito está asociado a las picaduras de insectos o inyecciones intradérmicas de sustancias pruriginosas, y es un síntoma muy común de las enfermedades inflamatorias de la piel.

Prurito neuropático: es una sensación crónica que es el resultado de lesiones nerviosas. Ejemplos del prurito neuropático incluyen el prurito posterior a la infección por el virus de la varicela zoster o compresiones nerviosas. Suele ser de forma localizada. La neuropatía de pequeñas fibras se debe a un daño por degeneración de las fibras mielinizadas A-delta y fibras no mielinizadas C de la piel, en asociación a una enfermedad funcional, tiende a ser generalizado, pero se han descrito formas localizadas⁴.

Prurito neurogénico: se refiere a aquel tipo de prurito que resulta de una activación del sistema nervioso ventral sin activación de las fibras nerviosas sensitivas, y ocurre en las enfermedades de órganos internos, como en las enfermedades renales y falla renal. Aunque el prurito en estas enfermedades conlleva un mecanismo complejo que puede involucrar una activación pruriceptiva.

Prurito psicógeno: se presenta en enfermedades mentales subyacentes, y ocurre comúnmente con la somatización y el delirium^{5,6}. Se desconoce su incidencia en la población general; sin embargo, su incidencia en pacientes que acuden a consulta dermatológica es del 2%. Tiene un predominio en el género femenino, con una edad de inicio entre los 30 y 45 años. Puede ocurrir en pacientes con enfermedad psiquiátrica conocida, o concurrentemente en un paciente que sufre de algún otro tipo de prurito⁷.

El prurito se ha reportado incluso hasta en 53% de la población que acude a consulta dermatológica, y es el dato cardinal de las diez dermatosis más frecuentes. En cuanto a su clasificación con base en el cuadro clínico (Foro Internacional para el Estudio del Prurito), el prurito se divide en tres grupos clínicos: prurito en la piel primariamente inflamada, prurito en la piel normal y prurito con lesiones de rascado crónico⁸.

Hay que tener en cuenta que la mayoría de los casos de prurito no pueden ser explicados por un solo mecanismo. El prurito puede ser una manifestación de alguna enfermedad sistémica hasta en un 50% de los casos, y cuando se encuentra asociado a esta, el prurito raramente es localizado. Aunque, puede preceder al desarrollo de alguna enfermedad, varios años antes⁹.

1.2. Anatomía y fisiología del prurito.

Hay una relación estrecha entre el prurito y el dolor, aunque estas dos sensaciones no parezcan relacionadas, ambas, la pruritocepción y la nocicepción, existen como sensaciones fisiológicas que incitan a la evasión de la sensación que causa el estímulo. Además de la sensación de incomodidad inherente asociada con el prurito y el dolor, ambas inducen un comportamiento de protección (rascado y huida, respectivamente) en un intento de reducir la exposición a un potencial efecto adverso⁶.

Las fibras nerviosas sensoriales primarias que inervan la piel se categorizan en tres grupos basados en el grado de mielinización, diámetro, y velocidad de conducción. Las fibras gruesas mielinizadas Ab transmiten la sensación táctil, mientras que las fibras delgadas mielinizadas Ad y las no mielinizadas C están principalmente involucradas en la conducción térmica y la sensación del prurito/dolor.¹⁰ El prurito es transmitido predominantemente por estas fibras no mielinizadas C, de conducción lenta. Se clasifican en 3 tipos: 1) CMi, insensibles al tacto, con receptores H1 y TRPV1; 2) CMH, sensibles al tacto y al calor, con receptores TRPV1 y PAR-2; y 3) No clasificadas, con el receptor heterodímero para IL-31 (receptor A y oncostatin M, IL-31).¹¹ Estas fibras se extienden hasta la unión dermoepidérmica con terminales libres que penetran en la epidermis, donde la sensación es detectada. Los cuerpos celulares de estas fibras están en los ganglios de la raíz dorsal, por fuera de la médula espinal. De aquí, ambas sensaciones involucran neuronas de transmisión secundaria que ascienden a través del tracto espinotalámico contralateral hacia el tálamo¹².

La teoría selectiva^{12,13} postula que hay neuronas que se relacionan selectivamente para el prurito y el dolor. Hay una superposición de las fibras para el prurito y el dolor. La mayoría de las fibras responden solamente al estímulo doloroso, pero algunas responden para ambos estímulos. La población más grande de fibras C para el dolor ejercen una influencia inhibitoria sobre la población más pequeña de fibras C para el prurito. El prurito sólo se percibe cuando las fibras C que transmiten el prurito son selectivamente activadas. Si un estímulo activa prurito y dolor, simultáneamente, entonces la entrada de la sensación para el prurito será enmascarada por la mayor población de fibras C que transmiten la señal del dolor.¹⁴ El hecho de que las sensaciones compartan vías neuronales y compitan por estímulos, lleva a que puede haber superposición del prurito y del dolor, por lo que se hace referencia a la presencia de "pruralgia", el cual es un término que describe la combinación de prurito y dolor: sensación de ardor, humedad, descargas eléctricas o punzadas, y varios síntomas de dolor⁴.

La teoría de la línea etiquetada postula que hay fibras neuronales específicas para el prurito. Estas se extienden de la piel hacia los ganglios de la raíz dorsal. En este sitio, se asocian con neuronas específicas para el prurito en la médula espinal que envían la señal hacia el cerebro¹⁵.

La teoría actualmente propuesta y que podría explicar la complejidad de los estímulos detonantes del prurito es la teoría de la codificación poblacional. El sistema somático sensorial incluye una variedad de modalidades sensoriales como el tacto, dolor, prurito, y la sensibilidad a la temperatura. La codificación de estas modalidades sensoriales parece ser explicada por la teoría de la codificación poblacional, la cual tiene las siguientes características. Primero, un aferente somático sensorial está conectado con un circuito o con una red neural específica (resumiendo, a una línea sensorial etiquetada), de la cual una activación aislada es suficiente para generar una sensación específica bajo situaciones normales. Segundo, las líneas etiquetadas están interconectadas a través de interneuronas locales excitatorias o inhibitorias. Como resultado, la activación de una línea etiquetada puede modular, o proveer un control de puente de, otra línea etiquetada. Tercero, la mayoría de las fibras sensoriales son polimodales, esto es que un estímulo dado en la piel comúnmente activa dos o múltiples líneas etiquetadas sensoriales; el cruzamiento entre ellas es necesario para generar un estímulo dominante. Cuarto y bajo condiciones patológicas, una interrupción en la interacción antagonista entre las líneas etiquetadas puede abrir normalmente vías neuronales enmascaradas, y permitir que un estímulo sensorial dado evoque una nueva sensación, como ocurre en el dolor evocado por estímulos mecánicos o térmicos inocuos y el prurito evocado por un estímulo doloroso. Como resultado de esto, algunas fibras sensoriales operan dentro de distintas líneas etiquetadas bajo condiciones normales o patológicas¹⁶.

Estos mecanismos sugieren que el rascado atenúa la transmisión espinotalámica del prurito, y también sus cualidades perceptuales y afectivas. El rascado también activa áreas del cerebro que procesan la sensación del prurito, mientras que desactiva áreas en el cerebro involucradas en la sensación desagradable del prurito, como en la corteza del cíngulo anterior¹⁷. Estudios en humanos sugieren que el estímulo producido por el prurito es procesado por las áreas somatosensoriales del cerebro, activando la corteza sensorial primaria, la corteza motora primaria, el área motora suplementaria, y la corteza premotora.

1.2.2. Sustancias mediadoras y receptores del prurito.

1.2.2.1. Aminas.

1.2.2.1.1. Histamina.

Pertenece a las aminas biogénicas y es sintetizada por fosfato de piridoxina (vitamina B6) que contiene descarboxilasa de L-histidina, a partir del aminoácido histidina. Es sintetizada y liberada por diferentes células en el ser humano, especialmente basófilos, mastocitos, plaquetas, neuronas histaminérgicas, linfocitos y células enterocromafines. Ejerce sus diferentes efectos a través de los receptores para histamina H1, H2, H3 y H4. El receptor H1 está codificado en el cromosoma 3 del humano y es el responsable de varios síntomas de las enfermedades alérgicas, como prurito, rinorrea, broncoespasmo, y contracción del músculo liso intestinal¹⁸.

El receptor H4 fue descubierto recientemente y ha mostrado tener importancia en la función de eosinófilos y mastocitos, y en la inflamación alérgica in vivo. Además la activación del receptor H4 ha demostrado producir prurito agudo, además de la activación del receptor H1⁶. El H4R se encuentra altamente expresado en los queratinocitos de pacientes con dermatitis atópica (DA), y su estimulación induce la proliferación de los queratinocitos, lo cual puede representar un mecanismo que contribuya a la hiperplasia epidérmica observada en los pacientes con DA¹⁹. Se ha encontrado que la estimulación del H4R induce la expresión de varias proteínas proinflamatorias, incluyendo citocinas y quimiocinas: TGF- β 1, TNF- α , TNF- β , PDGF-BB, TIMP-2, M-CSF, IP-10, IL-16, IL-6, IL-3, IL-10, MIP-1 α , IL-1 α , ICAM-1, Eotaxin-2, RANTES, IL-8, MCP-1, e IL-6sR²⁰.

1.2.2.1.2. Opioides liberadores de histamina: morfina y codeína.

Las dosis terapéuticas de opioides son inadecuadas para causar la desgranulación de mastocitos; por lo tanto, el prurito inducido por opioides, se cree que se debe a mecanismos centrales. La administración intradérmica de morfina causa prurito, el cual puede ser inhibido por el pre-tratamiento tópico con el potente antihistamínico H1, doxepina, pero sólo parcialmente inhibido por el antagonista del receptor opioide μ , naloxona, sugiriendo que, la desgranulación de los mastocitos y la activación de los receptores opioides, centrales y periféricos, son los posibles mecanismos del prurito. Esto también sugiere que la liberación de histamina, por morfina, es independiente del agonista del receptor opioide μ . Además, los agonistas opioides μ intraespinalmente, producen prurito segmentario. Por lo que, a nivel espinal, el prurito inducido por opioides es mediado por receptores μ ²¹. Esta inducción a nivel de médula espinal, es mediada por neuronas secundarias prurito-selectivas en la lámina I del tracto espinotalámico en las astas dorsales²².

Los opiáceos y opioides sintéticos pueden causar la desgranulación de los mastocitos sin la presencia de anticuerpos IgE específicos. La codeína activa también la producción de quimiocinas mediante la activación de la proteína cinasa A y la cinasa PI3, lo que conlleva a la activación de NF- κ B. Por este mecanismo, los opioides pueden regular la fase tardía de la inflamación alérgica²³.

1.2.2.1.3. Serotonina.

La serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) es un importante mediador que está involucrado en varias condiciones fisiológicas y patológicas, incluyendo reacciones de hipersensibilidad inmediata e inflamación. Puede causar prurito por mecanismos central y periférico. Periféricamente, actúa indirectamente a través de la liberación de histamina de los mastocitos²⁴. La serotonina y su derivado alfa-metil-serotonina (RMe-5-HT) actúan sobre los receptores para 5-HT, lo que produce prurito en una vía similar que emplea PLC β 3, pero no TRPV1¹². Se han encontrado niveles séricos más elevados de 5-HT en pacientes con dermatitis atópica que en pacientes con psoriasis y controles sanos. La aplicación directa de 5-HT puede producir prurito en pacientes con dermatitis atópica y en controles sanos, con un tiempo de latencia corto, lo que sugiere un efecto directo de 5-HT sobre los receptores para prurito²⁵.

Las plaquetas liberan 5-HT después de la agregación ocasionada por hemorragia o después de la unión de su receptor de alta afinidad para IgE (Fc ϵ RI) en su superficie a antígenos. En la

dermatitis atópica, el rascado por prurito intenso, regularmente resulta en excoriaciones y agregación plaquetaria en el sitio de la lesión²⁶.

Los receptores 5-HT₃ son abundantes en el asta dorsal de la médula espinal y en el tracto del nervio trigémino en la médula espinal. La interacción entre opioides y los receptores 5-HT₃ puede jugar un papel en la generación del prurito neuraxial inducido por opioides. Los antagonistas de 5-HT₃, como ondansetron, granisetron y dolasetron se han empleado para prevenir el prurito neuraxial inducido por opioides²².

1.2.2.1.4. Acetilcolina.

La acetilcolina (ACh) es uno de los principales neurotransmisores del sistema nervioso autónomo. La ACh ejerce su acción a través de la unión con receptores muscarínicos (M₁-M₅) y nicotínicos. Los queratinocitos humanos también expresan receptores muscarínicos para ACh. En humanos, se ha encontrado una elevación de la expresión de ACh en muestras de tejido de piel en pacientes con dermatitis atópica. La ACh tiene la capacidad de activar univades pruriceptivas, así como una cantidad considerable de receptores nociceptivos, los cuales suprimen la sensación de prurito, y se percibe el dolor. La inyección intradérmica de ACh en piel lesionada de pacientes con dermatitis atópica evoca el prurito, esto mediante un mecanismo colinérgico, independiente de histamina. Sin embargo, este estímulo pruriginoso puede ser el resultado de una conversión a nivel de la médula espinal²⁷.

1.2.2.1.5. Glutamato y proteínas transportadoras VGLUT.

El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio rápido usado en el sistema nervioso de los vertebrados. Además, el descubrimiento de la familia de las proteínas transportadoras, VGLUT (vesicular glutamate transporter) 1-3, las cuales empacan al glutamato en las vesículas sinápticas y controlan la neurotransmisión excitatoria, representan un gran avance en neurociencia²⁸. VGLUT1 fue inicialmente identificada como un transportador de fosfato inorgánico dependiente de sodio específico del cerebro, y después se demostró que se localizaba en las vesículas sinápticas y funcionaba como un transportador de glutamato. Posteriormente, se identificaron a las proteínas VGLUT2 y VGLUT3 como transportadoras de glutamato también. En el cerebro, VGLUT1 y VGLUT2 se expresan en forma ampliamente complementaria y marcan colectivamente la mayoría de las neuronas excitatorias, mientras que VGLUT3 se expresa en un grupo de células más restringido, como las neuronas colinérgicas y serotoninérgicas, así como en ciertas células gliales²⁹.

La proteína VGLUT2 fue detectada en aproximadamente el 92% de las neuronas de los ganglios de la raíz dorsal y en casi todas las neuronas involucradas con el dolor, el prurito y la termocepción, como las neuronas peptidérgicas que expresan CGRP (CGRP+) y las neuronas no peptidérgicas que unen IB4 (IB4+)^{30,31}. Las neuronas que responden a pruritógenos en los ganglios de la raíz dorsal expresan VGLUT2, lo que implica que los receptores de prurito liberan glutamato³⁰. La ablación genética del transportador vesicular de glutamato tipo 2, el cual también es un factor esencial para la liberación de glutamato en la mayoría de las fibras nerviosas nociceptivas A y C, resulta en la disminución de la conducta nocifensiva y aumento en el prurito espontáneo y en el evocado por el prurito. Esto se explica por la disminución de la liberación de

glutamato por los nociceptores y la disminución de la excitación de las interneuronas espinales inhibitorias, por lo que desinhiben las neuronas de señalización del prurito³².

1.2.2.2. Mediadores lipídicos.

1.2.2.2.1. Leucotrienos.

Los leucotrienos son mediadores con propiedades proinflamatorias, generados a partir del ácido araquidónico por acción de la enzima 5-lipooxigenasa. Se encuentra restringida a varias células mieloides, como neutrófilos, monocitos/macrófagos, linfocitos B y mastocitos. Los leucotrienos se unen a 3 subtipos de receptores: BLT, CysLT1 ó CysLT2. La contribución de los leucotrienos a las enfermedades inflamatorias, particularmente asma, está bien establecida, mientras que su rol en la patogénesis aun se encuentra en debate. Sin embargo, la inyección intradérmica de leucotrieno B4 ha demostrado provocar rascado en ratones, y altos niveles urinarios de leucotrieno E4 pueden estar correlacionados con el prurito nocturno. Un aumento en los niveles de leucotrienos puede ser el causante de la inducción del prurito en la dermatitis atópica. Se ha demostrado una reducción del prurito en pacientes con dermatitis atópica tras el tratamiento con inhibidores de los receptores de leucotrienos, zafirlukast y zilueton.²⁷

1.2.2.2.2. Prostanoides.

Las prostaglandinas no son pruritogénicas por sí mismas, pero potencian el prurito causado por histamina y probablemente por otros mediadores. Paradójicamente, en un estudio, la aspirina (un inhibidor de la sintetasa de prostaglandinas) hizo más sensible la piel a la inyección con histamina. No obstante, fuera de un subconjunto de paciente VIH positivos y con policitemia vera, los anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) generalmente no tienen efecto en el prurito. Los beneficios de los AINEs en pacientes VIH positivos con prurito, podría relacionarse con un bloqueo de la producción de citocinas por prostaglandina E2 (PGE2)²⁴.

La PGE2 en forma dosis dependiente provoca intensa vasodilatación local, prurito leve y dolor, pero no extravasación de proteínas³³. PGE2 también ha demostrado tener un efecto pruritogénico directo de bajo nivel sin la inducción de extravasación de proteínas en pacientes con y sin DA; esto sugiere que la acción periférica de los prostanoides no es solamente a través de la histamina, y que los prostanoides pueden potenciar el prurito a través de efectos no específicos en las fibras nerviosas³⁴.

Prostaglandina D2 (PGD2) es un mediador que inhibe el prurito en ratones NC/NG con dermatitis atópica y que, en este modelo, el rascado repetitivo reduce los niveles de PGD2. Esto sugiere una asociación con los niveles bajos³⁴.

1.2.2.2.3. Autotaxinas y ácido lisofosfatídico.

El ácido lisofosfatídico (LPA), un pequeño pero potente fosfolípido bioactivo con una gran cantidad de efectos en varias células (organización del citoesqueleto, migración celular, producción de citocinas, activación neuronal y de plaquetas) se forma a partir de lisofosfatidilcolina, por la enzima autotaxina (ATX). La inyección intradérmica de LPA induce prurito en ratones, en forma dosis dependiente. Un estudio reciente con un gran número de pacientes con colestasis pruriginosa y no pruriginosa, demostró que los niveles séricos de LPA y la actividad de ATX se encontraban aumentados sólo en aquellos pacientes con prurito. La

actividad de ATX correlaciona significativamente con la intensidad del prurito, y disminuyó significativamente después de un drenaje nasobiliar temporal, más que la mejoría en el prurito³⁵. Sin embargo, esto no ocurre en los pacientes con dermatitis atópica o linfoma de Hodgkin, ya que los niveles no correlacionan con la actividad de la enfermedad. Por lo que se propone que el efecto principal de estas sustancias en estas enfermedades sea mediado a nivel de piel, principalmente³⁶.

1.2.2.2.4. Factor activador de plaquetas.

El mediador lipídico, factor activador de plaquetas (FAP), es un componente de varias células inflamatorias, como los mastocitos y los granulocitos con actividad proinflamatoria. Una de sus acciones al aplicarse una inyección intradérmica es aumentar la permeabilidad vascular, y de forma subsecuente la producción de una roncha y reacción inflamatoria, acompañada de prurito. El mecanismo causal se considera de forma indirecta a través de un efecto liberador de histamina. Los antagonistas del FAP han demostrado reducir el prurito en pacientes con dermatitis atópica cuando se aplica tópicamente dentro de las dos semanas iniciales de tratamiento²⁷.

1.2.2.3. Proteínas/péptidos.

1.2.2.3.1. Taquicininas.

La familia de las taquicininas son un grupo de neuropéptidos, nombrados así por su rápida capacidad para estimular la contracción de la musculatura intestinal, contrastando con las cininas de acción lenta, bradicininas. Las taquicininas principales en los mamíferos con la sustancia P (SP), neurokinina A (NKA), neurokinina B (NKB), además de las formas extendidas en su terminal NH₂ de ka NKA, incluyendo al neuropéptido K (NPK) y neuropéptido γ (NP γ). Y se unen a tres receptores: NK₁R, NK₂R y NK₃R³⁷.

1.2.2.3.1.1. Sustancia P.

La sustancia P (SP) pertenece a la familia de las taquicininas, y es secretada principalmente por las células neuronales en el sistema nervioso central y periférico. La SP ejerce sus efectos directamente a través de los receptores NK₁R, NK₂R y NK₃R, o indirectamente a través de la inducción de la desgranulación de los mastocitos. Este último mecanismo lleva a la liberación de histamina y de productos derivados de la ciclooxigenasa, los cuales eventualmente causan prurito. Además, varios mecanismos proinflamatorios han sido reportados para SP, incluyendo quimiotaxis de neutrófilos, células T, monocitos y eosinófilos, y regulación a la alza de moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1, ELAM-1), y activando la liberación de citocinas inflamatorias (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α) en la piel³⁸.

La SP induce la expresión de artemina, un miembro de los factores neurotróficos derivados de las células gliales, por los fibroblastos, y la artemina evoca la sensación de prurito y rascado, así como de hiperalgesia térmica en ratones³⁷. De forma contrastante, se ha observado que los niveles séricos bajos de sustancia P y VIP en pacientes con psoriasis con prurito, lo que sugiere que un desequilibrio en los neuropéptidos podría explicar el prurito³⁹.

1.2.2.3.2. Otros neuropéptidos y neurotrofinas.

El péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP, calcitonin gen-related peptide) modula la inflamación y el prurito, y prolonga la fase de latencia posterior a la inyección de SP, lo que sugiere un efecto inhibitorio de la CGRP en el prurito inducido por SP. Sin embargo, grandes cantidades de CGRP se han observado en las fibras nerviosas en enfermedades pruriginosas, como dermatitis atópica, eccema numular y prurigo nodular.

La aplicación intradérmica del polipéptido vasoactivo intestinal (VIP, vasoactive intestinal polipeptide), neurotensina y secretina, también desencadenan una respuesta pruriginosa dependiente de histamina, asociada con prurito, edema y eritema por reflejo axonal. En piel humana normal, el VIP ha demostrado una potencia comparable con respecto a la inducción del prurito, que la SP.

El polipéptido activador de la adenilato ciclasa hipofisiaria, la somatostatina y la hormona liberadora de corticotropina (CRH, corticotropin releasing hormone) han demostrado estimular la liberación de histamina y la desgranulación de mastocitos en la piel de humanos y ratas⁴⁰.

La CRH se secreta bajo situaciones de estrés por el hipotálamo, pero también en la piel, donde induce la activación de mastocitos y la permeabilidad vascular. Como mediador neuroendocrino de respuesta al estrés, modula la inflamación, inmunidad y prurito, este último posiblemente a través del receptor para CRH (CRHR) 1. Sólo una fracción de los mastocitos en piel expresan CRHR⁴¹.

La neurotensina (NT) está involucrada en la patogénesis de las dermatosis inflamatorias, especialmente en aquellas que se exacerban por el estrés. El NT es uno de los inductores más potentes de la permeabilidad vascular cuando ha sido inyectado en piel de ratas, y los receptores NT (NTR) han sido identificados en los mastocitos. La CRH y el mRNA precursor de la NT se expresan en los ganglios de la raíz dorsal y en la piel, pero sólo en la piel se expresa mRNA para la prohormona convertasa 5, una enzima que escinde prop-NT a su forma activa. Por lo que se considera que la CRH induce la permeabilidad vascular a través de la acción de NT en los mastocitos⁴¹.

Las neurotrofinas, como el factor de crecimiento nervioso (NGF) y la neurotrofina-4 también se han implicado en la fisiopatología del prurito. El NGF es liberado por los queratinocitos, mastocitos y fibroblastos. La activación de su receptor de alta afinidad (trk A) en nervios sensitivos, lleva a crecimiento y sensibilización de los nervios. Los niveles de NGF se aumentan en pacientes con dermatitis atópica, lo que induce la liberación del mediador pruritogénico triptasa. Además, los mastocitos y queratinocitos de estos pacientes generan niveles altos de NGF, los cuales pueden ser estimulados por la histamina. De forma contrastante, se ha reportado que el NGF libre localmente en la piel se encuentra disminuido en los pacientes atópicos después de la inducción local de prurito y la inflamación neurogénica inducida por histamina, mientras que el efecto opuesto ocurre en las pieles sanas. Pero esto puede deberse a una liberación de NGF inducida por la histamina, e incluso por el rascado y otros mediadores proinflamatorios, y una posterior unión del NGF a los receptores trkA⁴². Los niveles de

neurotrofina-4 también se encuentran elevados en dermatitis atópica, y el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) induce la quimiotaxis de eosinófilos en estos pacientes⁴³.

La artemina es un miembro de la familia del factor neurotrófico derivado de la línea celular glial. Un reciente estudio demostró que los fibroblastos que expresan artemina se acumulan en las lesiones de los pacientes con DA, y secretan artemina en respuesta a la SP, la cual es liberada por las fibras nerviosas cutáneas e induce el prurito y/o inflamación neurogénica a través de la activación del receptor de neurokinina 1 (NK₁R)⁴⁴. La aplicación intradérmica de artemina en ratones ocasiona crecimiento de los nervios periféricos e hiperalgesia térmica. A pesar de que la artemina puede inducir dolor al frío dependiente de TRPM8⁴⁵, puede también estar parcialmente involucrada en la hipersensibilidad a la sensación de calor, imitando el prurito evocado por calor en la DA.

La anfiregulina (AR), miembro de la familia del factor de crecimiento epidérmico, afecta la extensión neuronal. La expresión de AR se regula a la alza en la epidermis de los ratones NC/Nga con síntomas similares a la DA, sugiriendo que la AR es uno de los factores nerviosos de elongación que modulan la densidad epidérmica en la piel atópica. La RA también puede afectar la integridad de las uniones intercelulares en la piel atópica, a través de la regulación a la baja de desmogleína 3, resultando en un aumento de los espacios intercelulares en los estratos basal y espinoso⁴⁶. Estos hallazgos sugieren que el aumentar los espacios intercelulares en la epidermis es necesario para la penetración y/o elongación de las fibras nerviosas hacia la epidermis, como también el infiltrado celular inflamatorio para la dermatitis. Además, la hiperinervación epidérmica está aumentada por la expresión anormal de las moléculas de unión intercelular, y puede inducir y/o aumentar el prurito en dermatosis asociadas con la pérdida de función de barrera, como la DA.

1.2.2.3.3. Interleucinas: IL-2, IL-4, IL-6, e IL-31.

La interleucina 2 (IL-2) es producida por linfocitos T activados. Su rol en el prurito se sustenta en la observación de eritema y prurito generalizados después de la administración de una alta dosis de IL-2 recombinante en pacientes en tratamiento contra el cáncer. Aún no está claro si este proceso está mediado directamente a nivel del receptor o indirectamente a través de mastocitos o células endoteliales. La inyección intradérmica de IL-2, también ha demostrado la inducción del prurito²¹.

La interleucina 31 (IL-31) es producida principalmente por las células Th2. IL-31, a través de su regulación de la inflamación y el prurito, puede ser un vínculo entre los sistemas inmunológico y neurológico. IL-31 es pruritogénica, y su expresión en el sistema inmune produce un fenotipo de dermatitis y eczema¹². Los altos niveles de IL-31, presentes en la piel de los pacientes con dermatitis atópica⁴⁷ y prurigo nodular, indican su probable rol como causante de prurito en estas enfermedades. IL-31 se une a un receptor heterodimérico, compuesto por oncostatin M y el receptor para IL-31 A; sin embargo, aún se desconoce si su efecto pruritogénico es mediado por los receptores o vía indirecta por queratinocitos²¹.

El receptor transitorio de ankirina potencial 1 (TRPA1, Transient receptor potential ankyrin 1) es esencial en las vías de señalización que promueven el prurito independiente de histamina. IL-31 estimula fuertemente la expresión TRPA1, el cual es funcional en la movilización de calcio en los

mastocitos. La expresión de TRPA1 está muy incrementada en las fibras nerviosas aferentes, mastocitos y en la epidermis de biopsias de piel en pacientes con DA, pero no en la piel de los controles sanos. Lo que sugiere un nuevo mecanismo en el prurito crónico en los pacientes con DA y apunta hacia complejas interacciones entre las fibras nerviosas aferentes TRPA1+ y los mastocitos TRPA1+ en un ambiente inflamatorio dominado por Th2⁴⁸. TRPA1 se requiere para la transducción de las señales del prurito al sistema nervioso central, y para los cambios en la piel activados por el prurito evocado por la xerosis y el rascado⁴⁹.

Los niveles de interleucina 6 (IL-6) se encuentran elevados en el prurigo nodular. El aumento en la expresión de interleucina 4 (IL-4) epidérmica en ratones transgénicos da como resultado una dermatosis cutánea inflamatoria pruriginosa similar a la dermatitis atópica, indicando el rol de IL-4 en el prurito y la inflamación²¹.

1.2.2.3.4. Cininas y calicreína.

Se ha demostrado que las cininas, como las enzimas tripticas (calicreína) y los fragmentos de péptidos resultantes (bradicinina, principalmente inductora del dolor), pueden inducir el prurito por la activación de fibras C sensibles a histamina. Además, hay evidencia que los antagonistas del receptor para bradicinina tipo 2 pueden reducir el prurito inducido por el ácido desoxicólico en roedores. En estudios en erupciones papulares se encontró aumento de la actividad de calicreína y disminución de los niveles de cininógeno; sin embargo, en inyecciones intracutáneas de calicreína en ratas, no provocaron un marcado prurito. Pero, en ratones con sobre expresión de calicreína 7, se observó un comportamiento de prurito intenso⁴³.

1.2.2.3.5. Endotelina.

La endotelina 1 (ET-1) es un péptido de 21 aminoácidos, y es expresada por varias estirpes celulares: células inmunes, células endoteliales, neuronas, y células gliales del sistema nervioso central y periférico. Induce el prurito independiente de histamina en mamíferos, a través de la activación de su proteína G acoplada al receptor de endotelina A (ETAR); también se ha detectado un receptor de endotelina B (ETBR) en células gliales satélite y en células Schwann no mielinizadas en los ganglios de la raíz dorsal. La enzima convertidora de endotelina 1 (ECE-1) es una proteína endosómica que se localiza en los ganglios de la raíz dorsal, y modula el prurito a través de la regulación de ET-1 y de la señalización de la cinasa regulada por señal 1/2 (ERK1/2); y por lo tanto, actúa como un regulador negativo del prurito en los nervios sensitivos, regulando directamente el prurito inducido por ET-1⁵⁰.

1.2.2.3.6. Proteinasa.

Las proteínas más abundantes almacenadas en los gránulos secretores de los mastocitos son las endopeptidasas, las cuales se liberan al exterior de la célula durante la exocitosis. Las enzimas principales son las proteinasas tripticas y quimiotripticas, llamadas triptasas y quimasas, respectivamente. Estas pertenecen a las peptidasas de clase serina de la familia de la tripsina, pero difieren en forma, actividad y patrones de expresión. Los mastocitos que maduran en diferentes microambientes pueden variar ampliamente en los tipos y cantidades de triptasas y quimasas expresadas⁵¹.

El rol de las proteasas en el prurito de la dermatitis atópica (DA) ha sido claramente demostrado. Los mastocitos dérmicos producen triptasa y quimasa, las cuales activan al receptor activado por

proteínasa 2 (PAR2), es cual se encuentra acoplado a una proteína G, y se localiza en las terminales de las fibras nerviosas C en la piel^{21,34}.

Los niveles elevados de tripsina se han demostrado en la piel lesionada de los pacientes con DA, en comparación con la piel no lesionada y en la de los pacientes sanos. Además, la regulación a la alza de los receptores PAR2 ha sido documentada en la DA²¹. Además, la aplicación intradérmica de tripsina también produce prurito a través de los PAR2, y con un componente dependiente de la inflamación neurogénica, con involucro de los TRVP1⁵².

1.2.2.3.7. Péptido natriurético auricular tipo B (BNP) y su receptor NPRA

El péptido natriurético tipo B (BNP, brain natriuretic peptide) es un péptido de 32 aminoácidos secretado por el corazón para regular la presión sanguínea y el balance de fluidos⁵³. Se encuentra codificado en el gen Nppb, y su receptor NPRA (natriuretic peptide receptor A) codificado en el gen Nrp1 se han implicado recientemente en la transmisión del prurito. Se ha reportado la expresión de NPRA en la lámina I de la médula espinal y en las neuronas primarias de los ganglios de la raíz dorsal⁵⁴. Se ha determinado que su función en el prurito es por un mecanismo independiente de histamina, sin embargo, aun no se ha clarificado el sitio de acción para el prurito y el dolor, ni su relación con el péptido relacionado a gastrina (GRP), pero se ha demostrado que inhibe el dolor inflamatorio y la analgesia por morfina⁵⁵.

1.2.2.3.8. Familia de los péptidos tipo bombesinas: Péptido liberador de gastrina (GRP) y el receptor del péptido liberador de gastrina (GRPR), y Neuromedina B (NMB).

La familia de los péptidos tipo bombesina en los mamíferos contiene dos miembros: el péptido liberador de gastrina (GRP) y la neuromedina B (NMB). GRP y NMB comparten el 80% y el 70% de identidad estructural con la bombesina, respectivamente, y selectivamente se unan con gran afinidad a sus receptores respectivos de proteína G respectivos. GRP, NMB y sus receptores se expresan ampliamente en los mamíferos y sus funciones han sido implicadas en la regulación metabólica, respuesta al estrés y en la patogénesis de distintos tipos de cáncer^{56,57}. Ambas, GRP y NMB, se han encontrado que induzcan comportamientos pruriginosos.

El péptido liberador de gastrina (GRP, Gastrin releasing peptide) es el homólogo en los mamíferos del péptido de 14 aminoácidos bombesina encontrada en la piel de los sapos. El receptor del péptido liberador de gastrina (GRPR, Gastrin-releasing peptide receptor), es un receptor acoplado a proteína G, y es el homólogo del receptor del péptido parecido a bombesina de los anfibios. El GRPR ha sido detectado en las vías del prurito y tiene involucro en varios procesos fisiológicos en el comportamiento, incluyendo la ingesta de alimentos y la memoria de temor así como la liberación de hormonas gastrointestinales, la contracción del músculo liso, y la proliferación epitelial⁵⁸.

El GRPR juega un papel importante en la mediación de la sensación del prurito en los cordones espinales dorsales. El péptido liberador de gastrina se expresa específicamente en un pequeño grupo de neuronas peptidérgicas en los ganglios de la raíz dorsal, mientras que la expresión de su receptor GRPR se restringe a la lámina I de la médula espinal dorsal. En ratones con GRPR mutante, mostraron respuestas al dolor térmico, mecánico, inflamatorio y neuropático, comparables a los ratones con la forma silvestre. De manera contrastante, la inducción del comportamiento de rascado fue reducida significativamente en los ratones con GRPR mutante

expuestos al estímulo pruritogénico, mientras que los estímulos dolorosos evocaban una respuesta normal. Además, la inyección directa de un antagonista del GRPR en el líquido cefalorraquídeo de la médula espinal inhibía significativamente el comportamiento de rascado en tres modelos independientes de prurito. Esto demostrando que el GRPR es necesario para la mediación de la sensación del prurito a nivel espinal, más que para el dolor⁵⁹. Se ha descrito que el transcrito de GRP se encuentra altamente expresado en las neuronas de los cordones espinales dorsales, y que la mayoría del GRP en esta región se sintetiza localmente. Y que el transcrito de GRP se encuentra en niveles bajos en los ganglios de la raíz dorsal, y que la contribución de este GRP sintetizado localmente al del GRP de los cordones espinales dorsales es relativamente baja. Además de una alta expresión de NMB en las neuronas sensoriales para dolor y para prurito de los ganglios de la raíz dorsal⁶⁰.

El receptor opioide μ (MOR) en su isoforma MOR1D heterodimeriza con GRPR en la médula espinal para la retransmisión de la información del prurito. Al bloquear la asociación de MOR1D y GPR se atenúa el rascado inducido por morfina. La morfina activa la internalización de GRPR y MOR1D, mientras que GRP específicamente activa la internalización de GRPR y el rascado independiente de morfina. Esto sugiere que el prurito inducido por opioides es independiente de la analgesia por opioides y ocurre como una activación cruzada de la vía de la señalización de GRPR por la heterodimerización de MOR1D⁶¹.

A pesar de las múltiples interacciones, se ha demostrado que el prurito provocado por bombesina en ratones, no necesariamente está mediado por GRPR y NMBR. Ya que a pesar de que el bloqueo de GRPR causa una disminución en el prurito leve a moderado, el rascado profundo por otros ligandos como el antagonista 5' del receptor opioide kappa - guanidinonaltrindol y bombesina. Sin embargo, a altas dosis, los antagonistas del GRPR pueden causar supresión del rascado por diferentes receptores, pero puede ser confundido con efectos del comportamiento no selectivos en ratones, como disminución de la función motora⁶².

1.2.2.3.9. Receptores tipo Toll (TLR)

Los receptores tipo Toll (TLR, Toll-like receptors) son conocidos por su rol en la inmunidad innata. Se caracterizan por ser receptores de reconocimiento de patrones (PPRs, pattern-recognition receptors) por iniciar respuestas inmunes innatas a través del reconocimiento de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs, pathogen-associated molecular patterns)⁶³. Los TLRs también pueden percibir moléculas endógenas que sean liberadas después estrés celular o de lesión tisular, conocidas como patrones moleculares asociados a peligro (DAMPs, danger-associated molecular patterns). La activación de los TLRs en las células inmunes lleva a la síntesis de varias citocinas y quimiocinas proinflamatorias a través de la regulación de transcritos. Las respuestas de la inmunidad innata mediadas por TLRs también son un prerrequisito para la generación de respuestas inmunes adaptativas⁶⁴. Además, los TLRs representan la primera línea de defensa contra patógenos, y juega un papel clave en la inmunidad innata y adaptativa.

Los TLRs también se encuentran expresados por varios tipos de células en el sistema nervioso central (SNC) y en el sistema nervioso periférico (SNP), tales como la microglia, astrocitos, oligodendrocitos, células de Schwann, y las neuronas. La activación de la señalización de TLRs

en el SNC también se traduce en la producción de citocinas inflamatorias, enzimas, y otros mediadores de la inflamación, lo que contribuye a la patogénesis de la infección microbiana del SNC, así como trastornos no infecciosos, tales como accidente cerebrovascular, la enfermedad de Alzheimer (EA), esclerosis múltiple (MS), y el dolor crónico⁶⁵.

Los TLRs están emergiendo como actores importantes en el prurito agudo y crónico⁶⁶. Los TLRs, incluyendo TLR3 y TLR7, son expresados por un subconjunto de neuronas sensoriales, las cuales coexpresan componentes de señalización del prurito, como el receptor de potencial transitorio vaniloide 1 (TRPV1, *transient receptor potential vanilloid subtype 1*)⁶⁷, y tienen una función importante en la sensación del prurito. Los TLRs son considerados como sensores celulares para la detección de ligandos/agonistas exógenos y endógenos en las neuronas sensitivas primarias para iniciar la sensación del prurito asociada a una infección cutánea y lesión tisular.

1.2.2.3.10. Receptores Mrgprs.

La familia de receptores Mrgpr fue descubierta en el 2001 y comprende 18 genes y pseudogenes en humanos y 50 en ratones. Muchos miembros de esta familia se expresan exclusivamente en los ganglios de la raíz dorsal y en los ganglios trigeminales, los cuales extienden neuritas en varias capas de la piel, y son responsables de la mayoría de las sensaciones periféricas, incluyendo los estímulos mecánicos de dolor y de temperatura. Este patrón de expresión sugiere la posibilidad de que sean especializadas para la sensación somática. En el 2009, se encontró que uno de estos receptores era crucial para el prurito inducido por el antipalúdico cloroquina⁶⁸. En este y otros estudios, otras sustancias pruriginosas también mostraron activar a los miembros de la familia Mrgpr, asociándolos con la sensación del prurito. Hasta el momento, no está claro si la mayoría de los estímulos pruriginosos actúan a través de estos receptores, al menos indirectamente, pero han ayudado a esclarecer los mecanismos neurales subyacentes del prurito, y en menor forma, la sensación del dolor⁶⁹.

1.2.2.3.11. Semaforina 3A (Sema3A).

Las semaforinas son proteínas de señalización que funcionan como guía axonal, y se definen por la presencia de un dominio de 500 aminoácidos conservados en su terminación amino, que sirve como un módulo de reconocimiento y de unión del receptor⁷⁰. Estos dominios contienen dominios de semaforina y dominios PSI (plexinas, semaforinas e integrinas), y se distinguen por sus distintos dominios proteínicos, incluyendo los dominios de tipo inmunoglobulina (Ig), trombospondina, y una terminal C básica. Se categorizan en 8 clases: las semaforinas de los invertebrados se agrupan en las clases 1, 2 y 5 (cinco semaforinas en total); clases 3-7 son semaforinas de vertebrados (20 semaforinas); y la clase V contiene las semaforinas codificadas viralmente (dos semaforinas). Las clases 1, 4, 5, 6 y 7 son asociadas a membranas [transmembranas o unidas a glucosilfosfatidilinositol (GPI)], y las semaforinas en las clases 2, 3 y V son secretadas. Algunas semaforinas asociadas a membrana son escindidas proteolíticamente para generar proteínas solubles⁷¹.

La semaforina 3A (Sema3A) fue el primer quimiorepelente caracterizado molecularmente⁷² y actúa a través de un complejo receptor que contiene neuropilina 1 (Nrp-1) como la subunidad de unión del ligando y una plexina-A como la subunidad de transducción de señal^{70,73,74}. Nrp-1 se

expresa en las fibras sensitivas C, y forma un complejo funcional con plexina-A, y media la respuesta repulsiva inducida por Sema3A de las neuronas en crecimiento. Por lo tanto, el sobrecrecimiento neural de las fibras C está regulado negativamente por Sema3A. Esto de manera similar a su expresión en la médula espinal, en la cual actúa disminuyendo el crecimiento de los axones nociceptivos primarios inducidos por la expresión de NGF⁷⁵. Se ha demostrado la expresión de Sema3A en los queratinocitos, que en la epidermis de individuos sanos restringe el sobrecrecimiento y la invasión de las fibras C^{76,77}. También que la epidermis expresa Nrp-1, y que esta expresión puede regular la migración de queratinocitos⁷⁸. En estudios con histamina, se observó un aumento de la producción Sema3A por los queratinocitos inducidos por histamina, mientras que en la dermis se observó una disminución de la producción de Sema3A por los fibroblastos⁷⁹.

Sema3A mejoró las lesiones en la piel y el comportamiento de rascado en un modelo de ratones con dermatitis atópica⁸⁰. Se ha encontrado que la epidermis de pacientes con psoriasis que la expresión de Sema3A es menor, mientras que la expresión de NGF es mayor, así como el aumento de la inervación por fibras C, comparado con individuos sanos⁸¹. Esto sugiere que la regulación del crecimiento neuronal en la médula espinal, como en la epidermis se lleva a cabo por una fina regulación entre las expresiones de Sema3A y NGF, y que un aumento de Sema3A en epidermis puede ser un posible blanco terapéutico para el prurito.

1.2.2.4. Opioides endógenos: met-enkefalinas y leu-enkefalinas

Los opioides endógenos, como las met-enkefalinas y leu-enkefalinas han sido implicadas en el prurito, especialmente en aquel de causa colestásica. La vía de activación mediada por opioides endógenos, aún no está clara. Se ha explicado su efecto por un modo de acción central³⁵.

Los opioides endógenos, como las met-enkefalinas, actúan como mediadores centrales del prurito. Específicamente, el tono opioidérgico aumentado (neurotransmisión/neuromodulación) ha demostrado contribuir al prurito en la colestasis. El aumento de la liberación de serotonina produce un aumento en los niveles de met-enkefalinas en el hipotálamo⁸².

1.2.2.5. Ácido gamma-aminobutírico.

El ácido gamma-aminobutírico (GABA, Gammaaminobutyric acid) y sus receptor A (GABA(A) R) se han implicado en el prurito. Se ha encontrado GABA en macrófagos y en algunos linfocitos, y GABA(A) R expresado en macrófagos, linfocitos y neutrófilos. Y se han correlacionado el aumento de su expresión en las células inflamatorias con el prurito en pacientes con psoriasis⁸³.

1.3. Etiología del prurito.

El prurito puede ser un síntoma de una enfermedad exclusivamente dermatológica o parte de una enfermedad sistémica.

Dentro de las patologías dermatológicas pruriginosas, podemos encontrar: dermatitis por contacto alérgica o irritativa, dermatitis atópica, penfigoide ampolloso, micosis fungoides (linfoma cutáneo de células T), dermatitis herpetiforme, dermatofitosis, foliculitis, liquen plano, liquen

simple crónico, pediculosis, psoriasis, escabiosis, fotosensibilidad, quemaduras, urticaria y xerosis, entre otras^{1,84}.

En las enfermedades sistémicas, la etiología puede ser diversa: autoinmune, hematológica, hepatobiliar, infecciosa, asociada a neoplasias malignas, por enfermedades metabólicas y/o endocrinas, neurológicas, asociada al embarazo, secundarias a fármacos, patologías neuropsiquiátricas, y desordenes alimentarios con pérdida rápida de peso⁸⁴.

1.4. El prurito en la calidad de vida del paciente.

Se ha demostrado en pacientes con linfoma cutáneo de células T que conforme progresan los estadios de la enfermedad, aumenta la intensidad del prurito, y disminuye la CdV de los pacientes⁸⁵.

La diversidad de pacientes y las características del prurito influyen significativamente la determinación de la CdV y el prurito, dentro de las variables a considerar que pueden influenciar la correlación: características demográficas (edad, raza, estado marital), personalidad (extroversión, neuroticismo), los parámetros del prurito (severidad, duración, frecuencia y localización anatómica) y etiología (cutánea o sistémica). La gran cantidad de factores significativos demuestra la relación compleja⁸⁶.

Dentro de la naturaleza multidimensional del prurito crónico, la dimensión afectiva del mismo es el mejor pronóstico para los síntomas depresivos, ansiedad y disminución de la calidad de vida que la dimensión sensorial. Y se ha encontrado que en la relación entre la severidad del prurito y los síntomas depresivos y los síntomas somáticos están parcialmente mediados por el efecto del prurito en la calidad del sueño. E incluso se puede comparar el peso en la CdV del paciente con prurito crónico con el del dolor crónico⁸⁷.

2. DERMATITIS ATÓPICA

2.1. Introducción.

La Atopia es una condición del organismo que incluye una hiperreactividad de la piel ante agentes externos y que se manifiesta como reacciones de hipersensibilidad a diversos agentes en diferentes aparatos y sistemas, los más comunes son el aparato respiratorio y el sistema tegumentario. Las enfermedades más comúnmente asociadas a atopia son: la rinitis alérgica, la dermatitis atópica, la dermatitis por contacto alérgica y el asma bronquial⁸⁸.

La Dermatitis atópica afecta al 17% de la población en los Estados Unidos, similar a la reportada en población japonesa; y afectando a población adulta de forma global estimada del 1 al 7%⁸⁸⁻⁹¹. En la piel, la atopia se caracteriza por una piel seca, que reacciona de manera exagerada a agentes externos, fundamentalmente tópicos.

2.2. El prurito en la dermatitis atópica.

Se ha considerado que, además de los mediadores inflamatorios descritos, también puede haber una relación causal estrecha con la función de barrera y el sistema inmune innato/adaptativo en los pacientes con DA⁹². Un defecto genético en la proteína filagrina causa dermatitis atópica por una alteración de la epidermis. Esta alteración da como resultado en contacto entre las células

del sistema inmune y los antígenos del medio ambiente externo, llevando a un prurito intenso, rascado e inflamación. El rascado, posteriormente, lleva a una alteración e inflamación de la barrera cutánea; lo que se ha descrito como el ciclo prurito-rascado⁹³.

Siendo el prurito es uno de los síntomas principales en la DA, que en conjunto con la subsecuente pérdida del sueño y la agitación, perjudican profundamente la calidad de vida de los pacientes⁹⁴. Y una de las molestias más reportada por los pacientes con DA es la dificultad para conciliar el sueño⁹⁵,

3. PSORIASIS.

3.1. Introducción.

La psoriasis es una dermatosis inflamatoria crónica que afecta alrededor del 1% al 3% de la población caucásica, y un poco menos en frecuencia en otras razas. La variante más común de la psoriasis (psoriasis vulgar o psoriasis en placas) está clínicamente constituida por la presencia de placas eritematosas, con lesiones de aspecto papular, cubiertas por escama gruesa blanquecina, y clásicamente demuestra un involucro con distribución simétrica de piel cabelluda, área sacra, y superficies extensoras de codos y rodillas. Las lesiones menos comunes ocurren en áreas de flexión y en la cara. Otros subtipos clínicos incluyen psoriasis guttata, eritrodérmica, y pustulosa generalizada o localizada. Un gran porcentaje de los pacientes (hasta un 80%) presentan anomalías ungueales, y en algunos casos pueden desarrollar artritis psoriásica (aproximadamente 5% al 30%). Puede ocurrir a cualquier edad, pero se han observado dos picos: el primero entre los 20 y 30 años de edad, y el segundo entre los 50 y 60 años. Aún no se comprende completamente la patogénesis de la psoriasis. El factor genético parece ser el más importante, y se han identificado varios genes que predisponen a la enfermedad⁹⁶. Sin embargo, los factores ambientales como las infecciones, el estrés, algunos medicamentos, el tabaquismo y el alcoholismo, también juegan un papel importante. En conjunto, los factores genéticos y los factores extrínsecos llevan al queratinocito a una proliferación anormal, inflamación cutánea, y alteraciones de la vasculatura cutánea, lo que resulta en las características clínicas de la psoriasis⁹⁷.

3.2. El prurito en la psoriasis.

Se ha reportado que el prurito en la psoriasis ocurre en aproximadamente dos tercios de los pacientes. Y algunos pacientes refieren que el síntoma más molesto de la psoriasis es el prurito, y se ha reportado que hay una correlación altamente significativa entre el nivel de estigmatización, y la presencia y severidad de los síntomas depresivos⁹⁸.

A pesar de que muchos pacientes consideran al prurito como el síntoma más molesto de la psoriasis, la intensidad en esta parece ser menor que en otras dermatosis pruriginosas⁹⁹. Los pacientes con prurito han mostrado una mayor reducción en la calidad de vida, que aquellos sin prurito presentando una disminución moderada de la calidad de vida, además la intensidad del prurito correlaciona con la disminución en la calidad de vida¹⁰⁰. Los pacientes refieren que su prurito empeora en la noche, pero mejora con el sueño⁹⁵, mientras que aquellos que presentan alteraciones en el sueño, podrían deberse a una depresión secundaria a la enfermedad, más que al prurito¹⁰¹.

4. ESCALAS DE VALORACIÓN

4.1. Propiedades de las escalas de valoración.

Validez.

Es el grado de confianza que puede ser dado a las inferencias hechas por la escala o índice. Y contesta a la pregunta básica: ¿La escala mide lo que debe medir?

Para que exista la validez, debe haber congruencia entre el contenido, la construcción y los criterios de aplicación¹⁰².

Contenido.

El contenido que vaya a ser evaluado debe ser, en principio, los aspectos básicos e importantes, en este caso, para la patología estudiada: ¿La escala parece estar valorando todo el contenido o los dominios relevantes, basado en el de uno o más expertos?

Construcción.

Debe tener congruencia con otras escalas de valoración que tengan el mismo propósito, o al menos con variables de otras escalas que evalúen el objeto de estudio: ¿La escala se encuentra de acuerdo con otras variables y escalas relacionadas de la misma construcción con la cual, en teoría, debería estar de acuerdo?

Criterio.

Debe unificar criterios con otros instrumentos que tengan el mismo fin: ¿la escala correlaciona con alguna otra medición de lo que estudiará, idealmente un "estándar de oro" que haya sido usado y aceptado en el campo?

Fiabilidad.

Se refiere a que debe proporcionar información al repetir el sistema de evaluación en diferentes circunstancias, como cuando está siendo usado por diferentes observadores. Y contesta a la pregunta básica: ¿La escala mide lo que intenta medir de forma que sea reproducible?

Debe contener fiabilidad interobservacional, fiabilidad intraobservacional y consistencia interna¹⁰².

Fiabilidad interobservacional.

Implica que sea reproducible por 2 o más observadores: ¿Las mediciones hechas por dos o más observadores producen resultados iguales o similares?

Fiabilidad intraobservador.

Los resultados obtenidos de una misma fuente en condiciones similares, deben ser iguales o similares: ¿Las medidas hechas por un mismo observador en dos o más ocasiones producen resultados iguales o similares?

Consistencia interna.

Esto es que exista congruencia entre los resultados de cada variable, y en conjunto. ¿Los resultados de diferentes artículos en la escala correlacionan entre ellos, y con el resultado total de la escala?

4.2. Escalas de valoración para dermatitis atópica.

Actualmente, se cuenta con más de 20 escalas para la medición de la severidad de la dermatitis atópica. No obstante, sólo 3 han demostrado tener una validez y fiabilidad adecuadas: el índice del área y severidad del eccema (EASI), el puntaje de la severidad de la dermatitis atópica (SCORAD), del cual hay una variante denominada SCORAD objetivo, y la Medición del eccema orientada al paciente (POEM). Las 3 escalas han demostrado buena receptividad y una diferencia mínima clínicamente importante entre ellas¹⁰³.

4.2.1. SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis)

El índice SCORAD (de sus siglas en inglés **SCORing Atopic Dermatitis** - Evaluando Dermatitis Atópica) fue desarrollado por la European Task Force on Atopic Dermatitis, en 1983, como una herramienta sencilla para la evaluación de la severidad de la dermatitis atópica para los ensayos clínicos¹⁰⁴.

El índice comprende la medición de 6 signos clínicos de la enfermedad, y hace una valoración de la intensidad de cada uno en una escala de 0 a 3, cada uno medido en un sitio único representativo del cuerpo, el cual será el de mayor severidad. El resultado se combina con la medición de la extensión de la enfermedad, para el cual emplea la "regla de los nueveves", así como análogos visuales para el prurito y las alteraciones del sueño. Puede alcanzar un puntaje mínimo de 0, y un puntaje máximo de 103^{105,106}.

Se ha sugerido la categorización de la enfermedad como: leve (< 15), moderada (15 – 40) ó severa (> 40), de acuerdo a los componentes objetivos del índice (signos clínicos y extensión de la enfermedad)¹⁰⁶.

El SCORAD tiene una sensibilidad del 64%, y una especificidad del 65%¹⁰³. Es una escala compuesta válida, con consistencia interna, sensibilidad, e interpretable que incluye la intensidad y extensión de los signos clínicos, y la severidad de los síntomas de la DA. Tiene una adecuada fiabilidad interobservador ($r = 0.92$)¹⁰⁵. Una de las desventajas que presenta el SCORAD es la dificultad para identificar un "área representativa" para realizar la valoración de la intensidad de los signos clave, además de la suposición subyacente que realiza en relación a la extensión de la DA, en que esta es directamente proporcional a la severidad, lo cual sólo ha demostrado ser cierto en pacientes con más del 30% de superficie corporal afectada¹⁰⁷.

4.2.2. EASI (*Eczema Area and Severity Index*)

El EASI (*Eczema Area and Severity Index* - Índice de Área y Severidad del Eczema) fue desarrollado en el año 2000 por Hanifin y colaboradores. Este instrumento fue diseñado como una modificación del esquema empleado en el índice de área y severidad de la psoriasis (PASI). Se enfoca en los signos clave de la inflamación aguda y crónica (eritema, induración/pápulas), excoriación y liquenificación). El EASI excluye aquellos signos no característicos como xerosis y costras, y los parámetros subjetivos como el prurito y la pérdida del sueño, esto con la finalidad de enfocar el índice en los signos característicos de la enfermedad, y evitar mezclar parámetros objetivos con síntomas subjetivos¹⁰⁸.

Cada una de las cuatro regiones cuerpo a evaluar (cabeza y cuello, extremidades superiores, tronco y extremidades inferiores) son valoradas por separado para los signos claves de eritema, induración/pápulas/edema, excoriaciones y liquenificación. Al grado de severidad promedio de cada signo en cada región, se le asigna un valor del 0 al 3 (sin lesiones, leve, moderado, y severo, respectivamente). El valor total de cada región corporal se obtiene multiplicando la suma de los valores obtenidos para la severidad de cada uno de los signos claves en cada área, después, multiplicando el resultado por una variante asignada a cada región corporal. La suma total de estos valores nos da el EASI total, el cual puede ser de 0 a 72¹⁰⁸.

El EASI ha demostrado una alta sensibilidad del 74%, pero una especificidad del 57%¹⁰³. Es válida e internamente consistente, y tiene una adecuada fiabilidad interobservador ($r > 0.88$). Es unidimensional, ya que no incluye los síntomas. Mide la intensidad de las lesiones en múltiples partes del cuerpo. La principal desventaja del EASI es que falta interpretación de los datos (como una representación de los rangos del EASI para definir los signos clínicos de la DA como leve, moderado y severo)^{107,109}.

4.3. Escalas de valoración para psoriasis.

Para la valoración objetiva de la psoriasis se han empleado varios instrumentos, entre los que destacan el Índice de área y severidad de la psoriasis (PASI), el National Psoriasis Foundation Psoriasis Score (NPF-PS), Evaluación global del médico (PSGA), y la Evaluación global de las lesiones (OLA). Sin embargo, para los ensayos clínicos, sólo el PASI es generalmente aceptado.¹¹⁰

4.3.1. PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*)

El estándar de oro actual para la valoración en la extensión de la psoriasis es el Índice de Área y Severidad de la Psoriasis (PASI - *Psoriasis Area and Severity Index*). Este consiste en la medición promedio del eritema, el engrosamiento, y la escama de las lesiones (cada una graduada en una escala de 0 a 4), ponderada por el área involucrada. Tiene un valor mínimo de 0 (sin actividad de la enfermedad) y un máximo de 72. Ha demostrado tener una buena correlación con la calidad de vida¹¹⁰.

El PASI menor a 10 se considera como una psoriasis leve, y un PASI mayor a 10 se considera como una psoriasis moderada a severa¹¹¹.

4.4. Escalas de valoración para el prurito.

La cuantificación del prurito ha sido un problema debido a múltiples causas que pueden modificar su percepción: 1) es difícil precisar el área afectada, 2) se modifica con el estado de ánimo, 3) puede tener patrón horario, 4) puede confundirse con dolor, y 5) varias causas etiológicas pueden sobreponerse^{112,113}. Por lo que se han propuesto diversas escalas para cuantificación del prurito, desde unidimensionales (sólo incluyen la intensidad del prurito) hasta escalas multi-dimensionales complejas (el cuestionario Eppendorf para prurito). La mayor ventaja de los cuestionarios multi-dimensionales, es la posibilidad de obtener diferentes características del prurito, incluyendo los aspectos físicos y mentales del prurito.

Darsow *et al.* desarrollaron el cuestionario Eppendorf para prurito (*Eppendorf Itch Questionnaire*), para valorar el prurito en pacientes con dermatitis atópica. El cuestionario se basaba en el cuestionario McGill para el dolor¹¹⁴, e incluía 80 descriptores del prurito¹¹⁵.

El cuestionario para el prurito crónico (*Chronic Itch Questionnaire*) también asociaba factores como calidad de vida, aspectos emocionales, y extensión del prurito, en 16 parámetros, para pacientes mayores de 21 años con prurito crónico¹¹⁶.

El cuestionario para prurito de Yosipovitch (*Yosipovitch Itch Questionnaire*) valoraba los componentes sensoriales y afectivos del prurito en 12 parámetros, en pacientes con dermatitis atópica mayores de 14 años, también se basa en el cuestionario McGill para el dolor¹¹⁷.

No hay un método estandarizado para documentar el prurito. La sensación del prurito está sujeta a una gran variación inter e intra individual, debido al cansancio, ansiedad o fatiga. Los cuestionarios dan información reportada por el paciente en varios aspectos del prurito crónico. Sin embargo, no existe un cuestionario estructurado, pero el cuestionario debe considerar la perspectiva del paciente, la perspectiva del médico y necesita de varias mediciones en ensayos clínicos. Se han desarrollado una gran cantidad de cuestionarios en diferentes idiomas para diferentes patologías pruriginosas, pero hasta la actualidad no existe un cuestionario definitivo¹¹⁸.

4.4.1. Escala Visual Análoga del Prurito (EVAP).

La severidad del prurito ha sido medida usando una escala numérica con valores del 0 (sin prurito) al 10 (el peor prurito que pudiera imaginarse) y una escala visual análoga del prurito (EVAP)⁸⁸. Esta permite expresar de forma cuantitativa la percepción subjetiva del prurito en el paciente, y de cierta manera, realizar una estandarización de algo subjetivo. Sin embargo, esta también puede subestimar o sobreestimar los datos obtenidos¹¹⁹.

Actualmente se mantiene como el estándar de oro para la cuantificación del prurito¹²⁰. Es empleada ampliamente para la cuantificación de la intensidad de los distintos tipos de prurito en diferentes etiologías: como el prurito ocasionado por la aplicación intratecal¹²¹, dermatomiositis¹²², hemorroides¹²³, dermatitis atópica¹²⁴, y psoriasis^{39,125}, entre otras.

4.4.2. Cuestionario ISS (*Itch Severity Scale*)

El cuestionario ISS (*Itch Severity Scale* - Escala de la Severidad del Prurito) fue desarrollada en 2006 y validada por Majeski y colaboradores¹²⁶. Es una escala multimodal que permite evaluar el prurito de manera objetiva y observar que el efecto tiene este en el paciente; además, el ISS

también permite evaluar la efectividad del tratamiento y establecer comparaciones entre grupos de población.

Consiste en 7 parámetros: descripción del prurito, frecuencia, efecto en el sueño, efecto en el humor, efecto en el deseo/función sexual, intensidad del prurito (usando una escala de Likert) y superficie corporal afectada. Los diferentes componentes de las respuestas de cada una de las siete preguntas eran sumados separadamente y divididos entre el valor más alto posible para la pregunta respectiva. Los siete valores se suman y, posteriormente, la sumatoria se multiplica por 3 para obtener un total global de 21. El valor total del ISS puede ser de 0 (no prurito) a 21 (prurito más severo)¹²⁶.

Durante el estudio PSEDA se llevó a cabo del 2007 al 2008, con validación de la versión española del cuestionario ISS en pacientes adultos y pediátricos con DA. Reportando una factibilidad >80% para pacientes pediátricos y >95% en adultos. Validez correlacionando con mEASI y cDLQI en ambos grupos, así como sensibilidad al cambio y consistencia interna. Por lo que se considera viable para población de lengua española⁸⁹. Así también, ha sido adaptada y validada al idioma danés⁸⁷.

4.4.3. 5-D Itch Scale

El *5-D Itch Scale* (Escala 5-D del prurito), fue desarrollado en 2009 por Elman y colaboradores, como una escala multimodal para el prurito, el cual evalúa 5 parámetros, con una puntuación de 5 (sin prurito) a 25 (prurito severo). Se agruparon los 5 dominios: duración (*duration*), grado de intensidad (*degree*), evolución (*direction*), discapacidad (*disability*) y distribución (*distribution*). Los dominios de duración, grado de intensidad y la evolución evalúan un parámetro cada uno, mientras que la incapacidad tiene cuatro parámetros. Todos los parámetros de los primeros cuatro dominios son medidos en una escala de 5 puntos de *Likert*. El dominio de distribución incluye 16 sitios potenciales de prurito, incluyendo 15 partes del cuerpo y un punto de contacto con la ropa o elásticos.

El valor para los dominios de parámetros únicos (duración, grado de intensidad y evolución) es igual al valor indicado debajo de la respuesta elegida (rango de 1-5). El dominio de la incapacidad incluye cuatro parámetros que valoran el impacto del prurito en las actividades diarias: sueño, actividades recreativas/sociales, quehaceres/mandados y trabajo/escuela. El valor para el dominio de incapacidad se obtiene tomando el valor más alto de cualquiera de los cuatro parámetros. Para el dominio de distribución, el número de partes afectadas es agrupado (suma potencial de 0-16) y la suma se da por grupos en 5 rangos: suma de 0-2= 1, suma de 3-5= 2, suma de 6-10= 3, suma de 11-13= 4, y suma de 14-16= 5¹²⁷.

Tabla 1. Diferencias entre las escalas empleadas para la cuantificación de la severidad del prurito: EVAP, ISS y Escala 5-D del prurito.

Escala	Parámetros que evalúa	A favor	En contra
Escala Análoga Visual del Prurito (EAVP)	<ul style="list-style-type: none"> • Intensidad 	<ul style="list-style-type: none"> • Fácil de usar. • Puede ser auto administrada al paciente. • Tiempo estimado de finalización: menor a 1 min. • Ampliamente aceptada. 	<ul style="list-style-type: none"> • Sólo mide la severidad del prurito en un momento específico. • No aporta muchos datos.
Escala de Severidad del Prurito (ISS)	<ul style="list-style-type: none"> • Frecuencia • Características • Superficie corporal afectada • Intensidad • Cambios en el estado de ánimo • Cambios en el deseo y función sexual • Alteración del sueño 	<ul style="list-style-type: none"> • Escala multimodal. • Puede ser auto administrada. • Hace buen discernimiento de múltiples características del prurito. • Permite establecer temporalidad. • Puede ser más preciso sobre la extensión del prurito. • Incluye los cambios en el estado de ánimo, vida sexual, y en los hábitos del sueño. 	<ul style="list-style-type: none"> • Necesitan más estudios con poblaciones más grandes y en más patologías. • Puede llegar a ser un poco complicada para los pacientes. • La valoración puede ser complicada en algunos rubros, como en el de superficie corporal afectada. • Necesita correlacionar con escalas de calidad de vida en estudios de seguimiento. • Tiempo estimado de finalización: 5 a 10 min.
Escala 5-D del prurito (5-D <i>itch scale</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Frecuencia • Intensidad • Evolución de la mejoría • Alteración del sueño • Impacto en las actividades diarias • Distribución topográfica por segmentos 	<ul style="list-style-type: none"> • Escala multimodal. • Fácil de usar y de evaluar. • Puede ser auto administrada al paciente. • Tiempo estimado de finalización: 2 a 4 min. • Aporta amplia información sobre la temporalidad. • Incluye el impacto en las actividades diarias y en el sueño. 	<ul style="list-style-type: none"> • Necesitan más estudios con poblaciones más grandes y en más patologías. • El valor del impacto sobre el sueño y las actividades diarias se incluyen en el mismo rubro. • La distribución por segmentos no incluye explícitamente pliegues cutáneos. • No hay uniformidad en la superficie corporal por segmentos.

4.5. Escalas de valoración para la calidad de vida.

La calidad de vida (CdV) se ha definido como la percepción de cada individuo de su posición en la vida, en el contexto cultural y en varios sistemas en los cuales viven en relación a sus metas, expectativas, estándares e intereses¹⁰².

La capacidad de medir el impacto en la CdV es útil en la práctica clínica para el cuidado del paciente, y para informar o apoyar decisiones clínicas importantes. Las mediciones de la CdV son usadas como mediciones de los resultados en ensayos clínicos, y al auditar los servicios clínicos dermatológicos. La información en la CdV provee información del principal impacto negativo de la dermatosis¹²⁸.

Los cuestionarios para enfermedades específicas son comúnmente más sensibles que los cuestionarios para calidad de vida relacionada a la salud (HRQoL, *Health Related Quality of Life*), y son de particular relevancia en dermatología.

El *Dermatology Life Quality Index* (DLQI - Índice de Calidad de Vida en Dermatología) fue el primer instrumento para CdV en dermatología, y hasta la fecha es el más comúnmente empleado^{129,130}. Aunque también se ha empleado otro instrumento de medición específica en dermatología, el *Skindex*¹³¹, el cual ya ha sido bien validado.

4.5.1. DLQI (*Dermatology Life Quality Index*)

El Índice de Calidad de Vida en Dermatología (DLQI) fue desarrollado por Finlay y Khan en 1994, siendo el primer instrumento específico para determinar la calidad de vida en dermatología. Consiste en un cuestionario de 10 preguntas sobre la percepción del paciente en cuanto al impacto de la dermatosis en diferentes aspectos de su calidad de vida en el área de la salud, durante la última semana. Ha sido validado en pacientes adultos dermatológicos mayores de 16 años. Los parámetros del DLQI incluyen aspectos como los síntomas y sentimientos, actividades diarias, recreativas, trabajo o escuela, relaciones personales, y los efectos secundarios del tratamiento. A cada pregunta se le da un valor de 4 puntos en escala de *Likert*: sin relación/nada=0, un poco=1, mucho=2, y muchísimo=3. Los resultados de cada parámetro de forma individual (0-3) se suman para un resultado total (0-30); valores más altos implican menor calidad de vida^{2,130}.

Los valores se interpretan: 0-1= no efecto en la vida del paciente, 2-5 pequeño efecto en la vida del paciente, 6-10= efecto moderado en la vida del paciente, 11-20= gran efecto en la vida del paciente, y 21-30= impacto severo en la vida del paciente.

5. DIAGNÓSTICO.

Se debe coleccionar la historia clínica del paciente y realizar un examen clínico en la primera visita, ya que nos ayuda a constituir una valoración del prurito, incluyendo la intensidad, inicio, tiempo de evolución, cualidades, localización, factores precipitantes, y la teoría de causalidad del paciente. Se debe prestar atención a los incidentes que preceden o acompañan al prurito (por ejemplo, el prurito que sigue al baño). También es importante considerar los métodos usados para mejorar el prurito (por ejemplo, el uso de cepillos). Esto ayuda a la interpretación de los hallazgos clínicos, tales como la ausencia de lesiones en la porción medial de la espalda, conocido como el "signo de la mariposa", el cual indica que el paciente no puede alcanzar esta área con las manos, lo que le impide el rascado. También es importante preguntar sobre enfermedades preexistentes, alergias, marcha atópica e ingesta de medicamentos¹¹⁸. Tabla 2.

Tabla 2. Diagnóstico: exámenes de laboratorio, y diversos abordajes e investigaciones. Traducido de las guías europeas para el prurito crónico 2012¹¹⁸.

Prurito crónico (>6 semanas)	Exámenes de laboratorio sugeridos
Primer paso: monitoreo	<ul style="list-style-type: none">• Biometría hemática, VSG• BUN, creatinina• Fosfatasa alcalina, enzimas hepáticas• Bilirrubinas• T3, T4, TSH• Glucosa• Hierro sérico, ferritina• Edad >40 años: sangre oculta en heces
Estudios de extensión	<ul style="list-style-type: none">• Inmunolectroforésis• Serología para hepatitis, colesterol, triglicéridos• Parathormona• Fluorescencia de eritrocitos (EPP)• Biopsia de piel con inmunofluorescencia directa• Detección de Cándida• Orina: metabolitos de mastocitos• Estudios de imagen y de médula ósea• Investigación para mastocitosis

Abordaje I: indagar	<ul style="list-style-type: none"> • Historia detallada: cambios cutáneos precedentes • Pérdida de peso, fiebre, fatiga • Estrés emocional • Medicamentos, abuso de sustancias • Dermatitis primarias sutiles: xerosis, escabiasis • Examen físico • Aceites para baño, emolientes/educación • Cita de seguimiento en 2 semanas
Abordaje II: complementar	<ul style="list-style-type: none"> • Historia clínica detallada renovada • Exámenes de laboratorio • Examen físico detallado • Coproparasitológico • Radiografía de tórax • Biopsia • Completar la valoración por medicina interna • Otros estudios de imagen • Seguimiento

6. TRATAMIENTO.

6.1. Principios generales.

En los pacientes con prurito crónico es importante establecer un régimen terapéutico individualizado, esto de acuerdo a su edad, enfermedades preexistentes, medicamentos, características e intensidad del prurito. Es importante recordar que los pacientes ancianos, las mujeres embarazadas y los niños, necesitan una atención especial. Ya que la atención de los pacientes con prurito crónico a menudo se extiende durante un largo período, con la incertidumbre inicial sobre el origen de su prurito, los pacientes tienden a desarrollar frecuentemente frustración por la falla de los tratamientos previos, y estrés psicológico¹¹⁸.

6.2. Terapia causal y tratamiento etiológico específico.

El prurito crónico puede ser abordado tratando la enfermedad subyacente. Las medidas terapéuticas incluyen tratamientos específicos de las dermatosis subyacentes, evitar alérgenos contactantes, discontinuar el medicamento implicado, tratamientos de enfermedades orgánicas, neurológicas y psiquiátricas específicas, tratamientos quirúrgicos de un tumor subyacente o trasplante de órganos. Normalmente, hay una mejoría súbita del prurito una vez que la patología de base mejora. Para algunas patologías, los tratamientos específicos han probado ser exitosos en la mejoría del prurito, incluso si la patología de base no es tratada. Los tratamientos etiológicos específicos actúan sobre una patogénesis conocida o hipotéticamente asumida del prurito en esa patología¹¹⁸.

6.3. Tratamientos sintomáticos: tópicos.

6.3.1. Anestésicos locales.

Estos actúan en diferentes grupos de receptores en la piel. Pueden usarse para el dolor, la disestesia y el prurito. Se usan comúnmente la benzocaína, lidocaína, pramoxina, así como una

mezcla de prilocaína y lidocaína, pero sólo tienen un efecto a corto plazo. En los estudios experimentales, el efecto antipruriginoso de los anestésicos locales en las dermatosis, como en la DA, es limitado^{132,133}. Se ha reportado su aplicación exitosa en el tratamiento de las formas localizadas del prurito como la neuralgia parestésica^{133,134}. Cuando se tratan áreas extensas de piel, se puede emplear el polidocanol al 2-10% en diferentes formulaciones galénicas, frecuentemente en combinación con urea al 3%. Se puede recomendar la aplicación en períodos cortos de anestésicos tópicos locales como una terapia adyuvante. El riesgo de sensibilización se puede considerar como bajo¹¹⁸.

6.3.2. Glucocorticoesteroides.

El prurito experimentalmente inducido por histamina ha sido significativamente suprimido por la aplicación de hidrocortisona tópica, comparado con placebo¹³⁵. Todos los demás ensayos clínicos los aplican a una dermatosis inflamatoria de base, en las cuales el prurito fue un parámetro más. La experiencia clínica demuestra que los glucocorticoesteroides tópicos no se recomiendan para tratar el síntoma del prurito en ausencia de una dermatosis inflamatoria. Se prefieren glucocorticoesteroides tópicos con un perfil seguro de efectos secundarios, como propionato de fluticasona, aceponato de metilprednisolona, o furonato de mometasona^{136,137}. En algunos casos, el efecto antiinflamatorio de los glucocorticoesteroides es de gran ayuda, pero insuficiente para abolir completamente el prurito¹³⁸. Se puede recomendar el uso de un curso corto de glucocorticoesteroides inicialmente en el prurito asociado con dermatosis inflamatorias, pero no para ser usado en un tratamiento a largo plazo o en ausencia de un erupción cutánea primaria¹¹⁸.

6.3.3. Capsaicina.

La capsaicina (trans-8-metil-N-vanilil-6-nonenamida) es el agente picante de los chiles, y es usado como medicamento para aliviar el dolor. La aplicación tópica de capsaicina activa las fibras sensitivas C para liberar neurotransmisores, induciendo eritema y sensación de ardor de forma dosis dependiente. Después de aplicaciones repetidas de capsaicina, el ardor desaparece debido a la taquifilaxis y la retracción de las fibras nerviosas epidérmicas¹³⁹. Sin embargo, el prurito recurre después de algunas semanas después de discontinuar el tratamiento, lo que indica que no hay una degeneración permanente de las fibras nerviosas¹⁴⁰.

Entre mayor sea la dosis inicial de capsaicina y más frecuentes las aplicaciones, la desensibilización será más rápida y desaparecerá el prurito. La sensación inicial de ardor severo puede ser un efecto secundario de la aplicación tópica. El enfriamiento de la piel puede reducir el ardor evocado por la capsaicina. Algunos otros efectos adversos inusuales de la capsaicina incluyen tos o estornudos debido a la inhalación de la capsaicina en la piel o del contenedor, y su efecto en las fibras nerviosas en las membranas mucosas¹³⁹. Parece ser que, tales efectos adversos, son menos molestos para los pacientes con prurito severo que para los pacientes con prurito leve. Una concentración menor de capsaicina y aplicaciones menos frecuentes inducirán una taquifilaxis tardía, pero puede darnos un mejor apego. La concentración de capsaicina varía en diferentes estudios, pero la capsaicina al 0.025% es bien tolerada por la mayoría de los pacientes. Se recomienda una concentración más baja, de 0.006%, para su aplicación en piel intertriginosa, como en el pruritus ani¹⁴¹. Los efectos de la capsaicina tópica han sido confirmados en ensayos clínicos para diferentes síndromes dolorosos u neuropatías, así como

para notalgia parestésica¹⁴², prurito braquioradial^{143,144}, prurito psoriásico^{145,146}, y prurito relacionado a la hemodiálisis^{147,148}. Se han descrito también su uso en el prurito inducido por hidroxietil almidón, prurigo nodular, liquen simple, eccema numular, prurito acuagénico, y prurito asociado a PUVA¹⁴⁹. La capsaicina puede ser efectiva en las formas localizadas de prurito crónico, pero sus efectos secundarios pueden restringir el apego de los pacientes¹¹⁸.

6.3.4. Inhibidores de la calcineurina: tacrolimus y pimecrolimus.

Los efectos del tacrolimus y el pimecrolimus en el prurito son mediados a través de sus propiedades inmunológicas y neuronales¹⁵⁰. Se sugiere que su mecanismo de acción sea a través del los TRPV1. Paradójicamente, pueden inducir un prurito transitorio al comienzo del tratamiento, pero ofrecen un tratamiento alternativo para muchas causas de prurito. Son altamente efectivos en el prurito de la DA. Además, el tacrolimus en ungüento es más efectivo para reducir el prurito que el vehículo y el pimecrolimus en crema¹⁵¹. Ensayos clínicos han mostrado el beneficio de el tacrolimus y el pimecrolimus en la dermatitis seborreica, el liquen esclerosos y atrófico genital, el intertrigo psoriásico y el lupus eritematosos cutáneo, y sólo para tacrolimus en el *pruritus ani* idiopático resistente. El tacrolimus y el pimecrolimus son efectivos en las formas localizadas de prurito crónico¹¹⁸.

6.3.5. Ácido acetilsalicílico.

Al ácido acetilsalicílico tópico (ácido acetilsalicílico/solución de diclorometano) se le describieron efectos antipruriginosos en algunos pacientes con liquen simple¹⁵². Esto puede ser explicado por el efecto del ácido acetilsalicílico en la inhibición de la producción de prostanoïdes, especialmente tromboxanos A₂¹⁵³. Sin embargo, este efecto no pudo ser confirmado experimentalmente en el prurito inducido con histamina¹⁵⁴. Debido a la falta de estudios, no se recomienda¹¹⁸.

6.3.6. Doxepina.

El antidepresivo tricíclico doxepina mostró efectos antipruriginosos cuando se aplicó en crema al 5% en estudios doble ciego para el tratamiento de DA¹⁵⁵, liquen simple, eccema numular y dermatitis por contacto¹⁵⁶. No se recomienda debido al alto riesgo de presentar dermatitis por contacto alérgica¹⁵⁷, especialmente cuando el tratamiento excede los 8 días¹¹⁸.

6.3.7. Zinc, mentol y alcanfor.

A pesar de que el óxido de zinc se ha usado en dermatología por más de 100 años por sus propiedades antiinflamatorias, antisépticas y antipruriginosas, y su seguridad, hay escasa literatura sobre sus efectos. Las prescripciones de zinc son frecuentes, con concentraciones que varían del 10 al 50% en cremas, linimentos, lociones, ungüentos y pastas que son útiles en el tratamiento del prurito, especialmente para las formas localizadas, en niños tanto como en adultos^{118,158-160}.

El mentol es un alcohol obtenido de los aceites de menta, o puede ser preparado sintéticamente. Cuando se aplica en piel o las mucosas, el mentol dilata los vasos sanguíneos, causando una sensación de frío, seguida de un efecto analgésico. El mentol se usa en polvos, linimentos, lociones y ungüentos en concentraciones del 1 al 10%¹⁶¹. El mentol se une al receptor TRPM8^{162,163}. El receptor TRPM8 y el TRPV1 coexisten ocasionalmente en las mismas neuronas primarias aferentes y promueven las sensaciones térmicas en rangos de: 8-28° C y > 50° C,

respectivamente^{162,163}. Además, se ha demostrado su eficacia y seguridad en el prurito gestacional¹⁶⁴.

El alcanfor es un aceite esencial que contiene terpenos, y es soluble en alcohol. Su aplicación en la piel causa una sensación de calor que es seguida de un grado leve de anestesia¹⁶⁵. También se ha usado en dermatología por décadas en linimentos, lociones y ungüentos en concentraciones del 2-20%. Ha demostrado activar específicamente TRPV3¹⁶⁶.

Recientemente, se ha encontrado que el alcanfor puede activar el receptor de capsaicina (TRPV1), mientras que el mentol también activa el receptor del alcanfor (TRPV3)¹⁶⁷.

6.3.8. Cannabinoides.

El sistema de los cannabinoides es un blanco terapéutico atractivo, ya que la interrupción de esta vía podría interferir directamente con varias vías del prurito. La aplicación tópica de un cannabinoide sintético, HU210, ha demostrado la supresión del prurito inducido por histamina y la reducción del eritema por reflejo axonal¹⁶⁸. Erblein y colegas mostraron la mejoría del prurito en pacientes con DA que usaron una crema que contenía N-palmitoiletanolamina (MimyX). Este compuesto pertenece a la familia de la Naciletanolamina, la cual actúa regulando a la baja la respuesta inflamatoria a través de los receptores de cannabinoides. Después del empleo de la crema por 6 días, los pacientes reportaron una disminución del prurito del 45.6% comparado con el basal, y al final del estudio, el prurito había disminuido un 60%. También reportaron una reducción del prurito del 57.6% en la valoración médica, comparada con la basal¹⁶⁹.

6.3.9. Inhibidores de mastocitos.

En un estudio multicéntrico, doble ciego, con placebo, la aplicación de formulaciones de hidrogel de tiacrilasto al 3%, contra vehículo en DA, no hubo mejoría significativa del prurito¹⁷⁰. El prurito en la DA responde a la aplicación tópica de cromoglicato de sodio¹⁷¹, y recientemente ha sido probado en ensayos clínicos controlados con placebo^{172,173}. El cromoglicato de sodio es efectivo en reducir el prurito, pero no tiene efecto en la inflamación, por lo que su acción inhibitoria es sobre la activación de las fibras nerviosas sensitivas C, y no propiamente disminuyendo la desgranulación de mastocitos¹⁷⁴.

6.4. Tratamientos sistémicos.

6.4.1. Antihistamínicos H1.

Los antihistamínicos con los medicamentos antipruriginosos más ampliamente usados en dermatología. La mayoría de los antihistamínicos que han sido empleados en el prurito pertenecen a los tipo H1. Los antihistamínicos de primera generación como clorferamina, clemastine, ciproheptadina, difenhidramina, hidroxizina, y prometazina no sólo se unen a los receptores H1, sino también a los receptores muscarínicos, α -adrenérgicos, dopaminérgicos o serotoninérgicos, teniendo una acción sedante a nivel central. Los antihistamínicos de segunda generación como acrivastina, cetirizina, levocetirizina, loratadina, desloratadina, mizolastina, ebastina, fexofenadina y rupatadina tienen mínima actividad en los receptores no histaminérgicos, poco efecto sedante, y un tiempo de acción prolongado, comparados con los de primera generación^{18,175}. Los antagonistas de los receptores H1 no sedantes ofrecen una efectiva reducción del prurito en enfermedades con aumento de la desgranulación de mastocitos,

como la urticaria o las mastocitosis¹⁷⁶. Sin embargo, las dosis requeridas para la mejoría del prurito en la urticaria, a menudo, exceden las dosis recomendadas hasta 4 veces¹⁷⁷. Entre mayor sea la dosis de los antihistamínicos de segunda generación, mayor serán los efectos soporíferos¹⁷⁶, lo cual puede contribuir a su eficacia. Una serie de casos tratados con antihistamínicos a altas dosis, sugiere que esto puede ser usado en el prurito crónico¹⁷⁸.

6.4.2. Inhibidores de los mastocitos.

El ketotifeno es un estabilizador de los mastocitos, con efectos antipruriginosos en el prurito asociado a enfermedad renal crónica¹⁷⁹, y también se ha observado su eficacia en el prurigo nodular¹⁸⁰. También el cromoglicato sódico tiene un efecto antipruriginoso significativo en el prurito asociado a enfermedad renal crónica^{181,182} y al del linfoma de Hodgkin¹⁸³.

6.4.3. Glucocorticoesteroides.

No hay estudios que evalúen la eficacia de los glucocorticoesteroides exclusivamente en el prurito. En algunas patologías como DA, dermatitis por contacto, urticaria, farmacodermias de tipo exantemáticas, pónfolix y penfigoide ampolloso, disminuyen el prurito, posiblemente mediante su efecto antiinflamatorio. Por sus efectos adversos, no se recomienda su uso por más de 2 semanas¹¹⁸.

6.4.4. Agonistas y antagonistas de los receptores opioides.

El prurito puede ser evocado o intensificado por opioides μ endógenos o exógenos¹⁸⁴. Esto puede ser explicado por la activación de los receptores opioides medulares, principalmente los receptores opioides κ ¹⁸⁵. Al revertir este efecto con antagonistas opioides μ se produce inhibición del prurito. Ocurre lo mismo con los opioides κ . Su unión a los receptores opioides κ produce inhibición del prurito¹⁸⁶. Muchos ensayos clínicos han demostrado que los diferentes antagonistas de los receptores opioides μ disminuyen el prurito: nalmefine, naloxona, y naltrexona. Se han empleado en el prurito por urticaria crónica, DA y prurito colestásico, así como en el inducido por la enfermedad renal crónica^{187,188}. Recientemente se ha empleado naltrexona a dosis de 50 mg/d por 3 semanas para el control del prurito vaginal con mejoría significativa, hasta por dos semanas de suspender el tratamiento¹⁸⁹. Nalfurafina, un antagonista del receptor opioide κ , es efectivo para mejorar el prurito en pacientes urémicos¹⁹⁰.

6.4.5. Neurolépticos.

La gabapentina y la pregabalina son análogos estructurales del neurotransmisor ácido γ -aminobutírico (GABA). Los mecanismos de sus efectos antipruriginosos se desconocen, pero pueden estar relacionados a la obstrucción de los estímulos nociceptivos y pruriceptivos hacia el cerebro¹⁹¹. La gabapentina es especialmente útil en las formas de prurito neuropático relacionadas a las enfermedades con compresión nerviosa, como el prurito braquiorradial y la notalgia paréstica¹⁹²⁻¹⁹⁴.

También se ha demostrado la mejoría del prurito en pacientes con enfermedad renal crónica^{195,196}, y la pregabalina se ha empleado también en el prurito asociado a diabetes, a prurigo nodular¹⁹⁷, y en pacientes quemados¹⁹⁸.

6.4.6. Inhibidores de la sustancia P.

El aprepitant es un antagonista de los receptores de neurokinina 1 indicado en la prevención de las náuseas y vómitos agudos y diferidos que se asocian con la quimioterapia altamente emetógena. Se ha demostrado que la sustancia P, ligando del receptor de la neurokinina 1, es un mediador importante de la inducción y el mantenimiento del prurito. Además se ha demostrado que los queratinocitos de los pacientes con prurito crónico presentan mayor número de receptores de neurokinina 1^{199,200}. Por lo tanto, un inhibidor de este receptor como aprepitant, podría ayudar a aliviar el prurito. Sin embargo, todavía no hay ningún estudio en el que se defina la dosis óptima del fármaco, su manejo, ni su duración. Se ha empleado el aprepitant en pacientes con linfomas cutáneos de células T con mejoría significativa del prurito²⁰¹⁻²⁰³, y en el prurito braquiorradial²⁰⁴.

6.4.7. Talidomida.

La talidomida presenta propiedades terapéuticas antiinflamatorias, inmunomoduladoras y antiangiogénicas. Existen varios mecanismos responsables de dichos efectos. Las propiedades inmunomoduladoras y antiinflamatorias responden a la inhibición de la quimiotaxis de los polimorfonucleares (PMN), la reducción de la expresión de moléculas de adhesión, la disminución de la fagocitosis en PMN y monocitos, la inhibición de la proliferación de linfocitos ante mitógenos, y la inhibición de la síntesis de TNF- α por los monocitos. A su vez, este fármaco modula la secreción de citocinas cambiando el patrón de linfocitos Th1 a Th2²⁰⁵. A nivel humoral disminuye la producción de anticuerpos en respuesta a estímulos antigénicos. Además, se demostró una supresión de novo de la síntesis de IgM, por lo cual es útil en gammopatías monoclonales como el mieloma múltiple (MM)²⁰⁶.

La talidomida está aprobada para su uso en el eritema nudoso leproso y en el mieloma múltiple, y se usa ocasionalmente también para varias dermatosis refractarias, incluyendo el prurito. Otros usos son el prurigo nodular, prurigo actínico, liquen plano, enfermedad de injerto contra huésped, prurito de origen renal y esclerodermia²⁰⁵. La talidomida se usa en dosis entre 25 y 400 mg /d en enfermedades pruriginosas²⁰⁷. El efecto benéfico de la talidomida a dosis de 200 mg/d se reportó en un paciente con linfoma Hodgkin muy pruriginoso. Se ha descrito el tratamiento exitoso del prurigo nodular a dosis bajas, de 100 mg/d o menos²⁰⁸.

La eficacia talidomida está en relación con su acción sedante sobre el sistema nervioso central, lo que disminuye la percepción de estímulos periféricos, como el prurito, y por la neurotoxicidad directa del fármaco sobre las terminaciones nerviosas periféricas^{205,209}.

6.4.8. Inmunosupresores.

Los inmunosupresores orales, ciclosporina y azatioprina, han demostrado efectos antipruriginosos en paciente con DA, principalmente debido a sus efectos antiinflamatorios. En un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado, con placebo, la ciclosporina oral disminuyó el prurito y la severidad de la DA. La azatioprina también ha demostrado disminuir el prurito y la severidad de la DA²¹⁰. La ciclosporina ha sido usada en otras patologías no inflamatorias pruriginosas, como la epidermólisis ampollosa²¹¹ y en los pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis²¹². El efecto de la ciclosporina en el prurito de las enfermedades no inflamatorias puede ser secundario a neurotoxicidad en las terminaciones nerviosas¹¹⁸.

6.5. Tratamiento del Prurito en la Dermatitis Atópica.

De acuerdo a la compleja fisiopatología del prurito atópico, el tratamiento de los pacientes con DA es un reto. Se deben considerar múltiples pasos, como la aplicación de emolientes para la piel seca, desinfectantes contra las colonizaciones bacterianas, y esteroides tópicos o inhibidores de la calcineurina para la inflamación y el eccema. A pesar de esto, el prurito puede persistir y se requiere un tratamiento antipruriginoso. La aplicación de agentes tópicos que contengan urea, alcanfor, o mentol, los vendajes húmedos, fomentos con té negro, o los baños tibios pueden inducir una mejoría a un plazo corto de la DA. También la combinación de polidocanol y urea al 5% ha mejorado del prurito en DA y puede ser aplicado durante la noche o en ataques de prurito²¹³.

Para la mejoría a un plazo largo, se han empleado los antihistamínicos, pero su eficacia es limitada. Además, debido a que el rascado sólo representa un factor precipitante del prurito en la DA que contribuye al ciclo prurito-rascado, el control del prurito, así como del rascado es importante en los pacientes con DA. Las lesiones rascadas también necesitan una terapia específica. En resumen, se requieren regímenes de tratamientos multimodales para el prurito en la DA.

6.5.1. Tratamientos antiinflamatorios.

El uso de tratamientos antiinflamatorios, en algunas ocasiones, resulta en el cese del prurito en aquellos pacientes con exacerbaciones aguda de la DA y con denso infiltrado inflamatorio²¹⁴. Los inmunomoduladores sistémicos y tópicos como los glucocorticoides, la ciclosporina A, el tacrolimus, pimecrolimus, y la fototerapia con UV continuando siendo consistentemente los agentes antipruriginosos más efectivos. Los inmunomoduladores tópicos tacrolimus y pimecrolimus ha demostrado frecuentemente reducir el eritema, así como el prurito y las excoriaciones^{215,216}. La ciclosporina A (CyA) tiene un efecto de mejoría del prurito en diversas patologías, incluyendo la DA. En un estudio aleatorizado, la CyA demostró reducir significativamente la intensidad del prurito²¹⁴. Una serie de casos reportó la mejoría del prurito y las lesiones de rascado en los prurigos de la DA²¹⁷.

6.5.2. Antihistamínicos.

A pesar de que se emplean diversos tratamientos sintomáticos para mejorar el prurito y el rascado en pacientes con DA, hasta el día de hoy no se cuentan con tratamientos específicos para el prurito de la DA aún. Ya que varios estudios han demostrado que hay diferentes mecanismos involucrados en la DA, no es sorprendente que las modalidades terapéuticas convencionales como los antihistamínicos casi siempre fallen en mejorar el prurito en la DA²¹⁸. Los estudios controlados con placebos sobre el efecto antipruriginoso de los antihistamínicos orales han demostrado resultados contradictorios en la DA. En algunos estudios, los antihistamínicos no han demostrado un efecto superior comparado con placebo, mientras que en otros, han mostrado un efecto antipruriginoso significativo^{213,214}.

6.5.3. Tratamiento específico.

Hay algunos tratamientos que pueden fijar como objetivo varios aspectos de la compleja fisiopatología del prurito de la DA. Por ejemplo, la PUVA se describió que reduce la hiperplasia neuronal y los niveles aumentados de NGF en los pacientes con DA²¹⁹. Los neuropéptidos

cutáneos son el objetivo de la capsaicina y el tacrolimus tópicos, o de la aplicación sistémica de antagonistas de SP^{214,220}. Además, algunos nuevos objetivos han sido identificados en el prurito de la DA, como IL-31, el receptor 4 para histamina, NK1R, los receptores opioides mu, el receptor activado por proteinasa tipo 2, el factor de crecimiento nervioso y la prostaglandina D2. Es incierto cuál de estos mediadores o receptores es el más importante. Hay evidencia que fijar como objetivo al NK1R lleva a una reducción clínica importante del prurito²¹⁴. No obstante, el desarrollo de nuevas terapias contra el prurito en DA se requiere urgentemente²²¹. Afortunadamente, algunos objetivos se están evaluando actualmente en ensayos clínicos. Esto son algunos estudios que se enfocan en la potencia antipruriginosa tópica del antagonista del receptor opioide mu, de un antagonista sistémico de IL-31, de antagonistas sistémicos de PAR2, o de inductores de prostaglandina D2²²¹.

6.6. Tratamiento del prurito en la psoriasis.

El tratamiento en la psoriasis es un reto. Hasta el día de hoy, ningún tratamiento antipruriginoso ha sido propiamente evaluado en un estudio aleatorizado para psoriasis. Además, es difícil el desarrollo de un tratamiento causativo, ya que la patogénesis de este síntoma todavía no conoce completamente.

Usualmente, la adecuada hidratación de la piel con emolientes e hidratantes ofrece cierta mejoría; no obstante, sólo una minoría de los pacientes con psoriasis (menos del 20%) lo consideraron como altamente efectivo^{222,223}. Típicamente, los pacientes refieren que la desaparición del prurito se relaciona con la completa resolución de las lesiones en piel^{100,222}. Esto es contrastante con lo encontrado en los pacientes con liquen plano, quienes refieren mejoría del prurito en los primeros días de haber iniciado el tratamiento¹⁰⁰. Además, el los tratamientos contra la psoriasis más efectivos deberían llevar a una mejoría del prurito, si este síntomas es realmente de origen psoriásico. Sin embargo, en algunos pacientes, no se puede lograr una remisión por períodos largos de las placas de psoriasis, por lo tanto pueden sufrir de prurito crónico. En la revisión hecha por Dawn y Yosipovitch (2006)²²³, se describieron muchas modalidades de tratamientos para la psoriasis como posibles adyuvantes para el tratar a los pacientes con psoriasis que sufrían concomitantemente de prurito, como los productos con alquitrán de hulla, corticoesteroides tópicos, salicilatos tópicos, análogos de la vitamina D, inmunomoduladores tópicos, fototerapia, metotrexate y biológicos. Un estudio documentó la eficacia del tratamiento con UVB de banda estrecha para el prurito psoriásico²²⁴. Recientemente, Narbutt et al. (2012)²²⁵ demostraron que el tratamiento con UVB de banda estrecha disminuía los niveles de IL-31 séricos en los pacientes con psoriasis, un hallazgo que puede explicar el efecto de la fototerapia. Sin embargo, cabe señalar que algunos pacientes al inicio del tratamiento, la UVB de banda estrecha puede agravar el prurito, debido a un aumento en la xerosis, por lo tanto el uso concomitante de emolientes e hidratantes está altamente recomendado durante el período de tratamiento con fototerapia²²³.

La histamina no parece está involucrada en la transmisión del estímulo pruriginoso en la psoriasis; además, los antihistamínicos parecen ser ineficaces, a menos de que causen sedación. Se han recomendado el uso de hidroxicina (10-25 mg, dos a tres veces al día) o clemastine (1-2 mg, dos veces al día), para la disminución del prurito, aunque sin estudios controlados hasta el momento. Para casos más severos, se pueden usar antidepresivos orales

como mirtazapina (15 mg/d, por la noche), doxepina (10-20 mg, tres veces al día) o paroxetina (20mg/d). La mirtazapina mejora el prurito, incluso en el asociado a psoriasis eritrodérmica. La mirtazapina ejerce un efecto sedativo a través de sus propiedades antihistamina H1, pero también actúa como un antagonista de los receptores alfa 2 adrenérgicos y los receptores 5-HT2 y 5-HT3²²³. Incluso el apoyo familiar y/o el dado por los profesionales de la salud también puede aumentar la capacidad de los pacientes para sobrellevar el prurito²²⁶.

Parece ser que en los pacientes que no responden a las terapias antes mencionadas, se pueden emplear estrategias usadas en pacientes con prurito crónico recalcitrante de diferente origen. En base a los recientes estudios de la patogénesis del prurito, los medicamentos que actúan en el sistema opioide periférico (por ejemplo: nalfurafine, un agonista del receptor kappa)^{227,228} o activando los receptores GABA (por ejemplo: pregabalina o gabapentina) parecen ser los más promisorios^{196,229}; no obstante, no hay estudios que confirmen su eficacia en la psoriasis. Además, sería de interés el probar si los endocannabinoides son efectivos también^{230,231}.

En resumen, el tratamiento del prurito psoriásico se mantiene como un verdadero reto urgente. No hay un sólo tratamiento que sea efectivo en todos los pacientes con psoriasis y prurito. Los pacientes se podrían beneficiar de la combinación de diferentes métodos de tratamiento del prurito. La resolución completa de las lesiones de psoriasis, usualmente se acompaña de la resolución del prurito por la mayoría de los pacientes requieren un tratamiento antipruriginoso previo a la desaparición de las lesiones cutáneas visibles²²³.

6.7. Tratamientos potenciales del prurito

6.7.1. Antihistamínicos H4.

Los primeros estudios de los antagonistas H4R, como JNJ-7777120 (Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development LLC/Abbott Laboratories), demostraron una eficacia en la disminución del prurito comparada con antagonistas H1R, en modelos de asma, rinitis alérgica y prurito²³², este último disminuyendo la conducta de rascado, pero no la inflamación²³³. Actúa bloqueando la inducción de las células mononucleares sanguíneas periféricas y los linfocitos Th2, así como de los queratinocitos^{19,234}. Uno de los mecanismos propuestos, es también que IL-31 es inducida por los agonistas de H4R en modelos de DA, por lo que podría también tener múltiples vías efectoras indirectas²³⁵. Sin embargo, no han demostrado una abolición completa del prurito, excepto cuando se administraron en conjunto con antagonistas H1R, lo que implica que ambos subtipos de HR tiene distintas acciones en el prurito, y que una terapia que incluya ambos antagonistas puede tener mejores resultados que la monoterapia²³⁶.

Actualmente hay cinco antagonistas H4R en desarrollo: JNJ38518168 y JNJ39758979 (Johnson & Johnson); ZPL3893787 (antes PF3893787, Ziarco Pharma); UR63325 (Palau Pharma); y KD1157 (Kalypsus)²³⁷. Se ha probado la eficacia en la mejoría del prurito empleando JNJ39758979 en los primeros ensayos clínicos^{238,239}.

6.7.2. Olopatadina.

La olopatadina es un antagonista del H1R y un estabilizador de los mastocitos. Experimentalmente, la administración oral del clorhidrato de olopatadina, suprimió significativamente la conducta de rascado, mejoró la dermatitis e inhibió el crecimiento nervioso

en la piel lesionada de los ratones NC/Nga con fenotipo de DA²⁴⁰. Notablemente, el tratamiento con olopatadina aumentó la expresión de Sema3A en la epidermis^{240,241}. La olopatadina puede mejorar parcialmente el desequilibrio de NGF y Sema3A en la epidermis, dando como resultado una reducción de la conducta de rascado. Además, un estudio reciente indica que la olopatadina también reduce los niveles elevados de la producción de IL-31 en la piel lesionada de los ratones atópicos NC/Nga²⁴². A pesar de aún no está claro si estos efectos son causados por un bloqueo de la señalización de H1R, la olopatadina puede afectar múltiples objetivos del prurito²⁴³.

6.7.3. Neurotropina.

La neurotropina (NTP), un extracto no proteínico aislado de la piel inflamada de ratones inoculados con vaccinia virus, es ampliamente usada en Japón y China para el tratamiento de varias formas dolor crónico²⁴⁴. Clínicamente, NTP ha demostrado tener efectos antipruriginosos en pacientes con eccema, dermatitis y urticaria, y en aquellos bajo hemodiálisis²⁴⁵. Estudios han demostrado que el NTP inhibe el sobrecrecimiento neuronal inducido por NGF en cultivos de neuronas de los ganglios de la raíz dorsal de ratones²⁴⁶. Además, la NTP reduce el crecimiento nervioso intraepidérmico en ratones con xerosis. En la piel, el NTP aumentó la expresión epidérmica del mRNA de Sema3A, pero no tuvo efecto en la expresión epidérmica del mRNA de NGF²⁴⁷. Estos hallazgos sugieren que el NTP puede reducir la densidad nerviosa al inducir la expresión de Sema3A en la epidermis, resultando en la supresión del prurito.

6.7.4. Anti-NGF

Se han empleado anti-NGF para tratar el prurito en ratones NC/Nga con síntomas parecidos a la DA. La administración intraperitoneal de anticuerpos neutralizantes anti-NGF a ratones NC/Nga, disminuyó significativamente el aumento del número de fibras nerviosas en la epidermis y los ataques de rascado, pero no mejoró el rascado que ya se había desarrollado²⁴⁸. De manera similar, la aplicación de antagonistas TrkA, como AG879 y K252a, en la nuca de ratones atópicos NC/Nga, redujo significativamente la dermatitis establecida y los ataques de rascado, y redujo el número de fibras nerviosas epidérmicas, sugiriendo que el NGF juega un papel importante en la patogénesis de las lesiones cutáneas en fenotipos similares a la DA²⁴⁹. Además, el receptor para neurotrofina p75 actúa induciendo la extensión de las fibras nerviosas sensitivas en la piel inflamada²⁵⁰. Por lo que NGF y sus receptores son un blanco terapéutico potencial.

6.7.5. Terapia de reemplazo con Sema3A.

El reemplazo de Sema3A recombinante empleado de forma intradérmica o en la aplicación de ungüento han inhibido significativamente la conducta de rascado y han mejorado la dermatitis en ratones NC/Nga con fenotipo de DA comparado con controles^{80,251}. La eficacia terapéutica de la aplicación exógena de Sema3A en los síntomas parecidos a la DA fue mejor que la de los agentes disponibles actualmente, como betametasona y tacrolimus²⁵¹. Además, los números de fibras nerviosas epidérmicas y el infiltrado celular inflamatorio, la producción de citocinas, la densidad de los vasos sanguíneos dérmico y la acantosis se redujeron en las pieles lesionadas tratadas con Sema3A^{80,251}. La Sema3A exógena no sólo puede influir en las fibras sensitivas nerviosas, sino también en otras células, como en las células inmunológicas, endoteliales y queratinocitos, las cuales expresan NP-1²⁵².

II. MATERIALES Y MÉTODOS

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El prurito ha representado un reto médico, desde su clasificación, la identificación de las vías nerviosas que lo conducen, y los mediadores y receptores celulares. Sin embargo, el reto más difícil ha sido el establecimiento de escalas objetivas para la cuantificación del mismo. La escala visual análoga del prurito provee suficiente información para la intensidad del prurito, pero el empleo de escalas multimodales ha mostrado aportar mayor información de las características del prurito. Se han reportado múltiples escalas para el prurito, siendo las más recientes la escala de severidad del prurito (ISS) y la escala 5-D del prurito.

Se ha reportado la correlación que existe de la intensidad del prurito con la severidad de la enfermedad y con la calidad de vida en pacientes con dermatitis atópica y psoriasis, pero no se cuentan con estos datos en población mexicana.

A pesar de que la dermatitis atópica y la psoriasis con dermatosis mediadas por linfocitos, hay diferencias en la intensidad, frecuencia y presentación del prurito en ambas patologías. Con los recientes descubrimientos en las vías neuronales del prurito, y con una adecuada caracterización del prurito se podrían determinar cualidades específicas del prurito por patologías.

2. JUSTIFICACIÓN

No existe en población mexicana reportes del uso de escalas multimodales para la valoración del prurito, así como tampoco hay una correlación de estas con la severidad de la dermatitis atópica y la psoriasis, y la calidad de vida de los pacientes. El entendimiento de cuáles son las variables más comunes en que puedan jugar un papel importante para entender las diferencias entre las características del prurito entre distintas patologías no ha sido precisado. Por lo que la aplicación de estas escalas multimodales para el prurito puede arrojar más datos para hacer esta caracterización del prurito en estas dermatosis en nuestra población.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GENERAL

Comparar la severidad del prurito (medido por diferentes escalas) en dos entidades dermatológicas y su relación con la severidad de las mismas y con la calidad de vida.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar la severidad del prurito mediante: escala visual análoga del prurito, cuestionario ISS y cuestionario *5-D Itch scale*.
2. Determinar la relación entre la severidad del prurito en pacientes con dermatitis atópica y la severidad de la enfermedad.
3. Determinar la relación entre la severidad del prurito en pacientes con psoriasis y la severidad de la enfermedad.

4. Determinar la correlación entre las escalas para el prurito: escala visual análoga del prurito, cuestionario ISS y cuestionario *5-D Itch scale*.
5. Comparar el impacto entre la calidad de vida y la severidad del prurito.

4. DISEÑO DEL ESTUDIO

- Clasificación del estudio: Prospectivo
- Tipo de investigación: Observacional
- Características del estudio: Transversal
- Tipo y diseño del estudio: Descriptivo

5. METODOLOGÍA

5.1. Lugar de realización del estudio.

Servicio de Dermatología del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga".

5.2. Universo, muestra y tamaño de la misma.

El universo del estudio comprende la población de la consulta externa del servicio de Dermatología del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", con los diagnósticos de dermatitis atópica o psoriasis, en base a los criterios de inclusión o exclusión.

5.3. Métodos de selección de los sujetos.

Se reclutarán en base a la fórmula $n = ((z\alpha^2) * p * q) / B^2$, calculando para una prevalencia del prurito en la consulta dermatológica del 1.8%, un total de 34 pacientes necesarios para dar representatividad al estudio a nivel poblacional (validez externa).

$$n = ((z\alpha^2) * p * q) / B^2$$

$$n = ((1.96^2) * 0.07 * (1 - 0.07)) / (0.05)^2$$

$$n = (3.8416 * 0.018 * 0.982) / 0.0025$$

$$n = 0.0679 / 0.0025$$

$$n = 34$$

5.4. Definición operativa de los sujetos de observación.

5.4.1. Criterios de inclusión.

- Pacientes mayores de 18 años de edad.
- Diagnóstico de dermatitis atópica (de acuerdo a criterios de Hanifin y Rajka para dermatitis atópica - Anexo I) o psoriasis.
- Que presentara cualquier intensidad de prurito, desde sin prurito hasta prurito muy severo.
- Que hayan acudido a consulta entre los meses de marzo a mayo del 2014, al servicio de Dermatología del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga".
- Aceptación y firma del consentimiento informado.
- Indicar un valor para el prurito, de acuerdo a la escala visual análoga del prurito.
- Contestar y obtener un resultado para los cuestionarios ISS, *5-D itch scale*, y DLQI.
- Para pacientes con diagnóstico de dermatitis atópica, haber completado y obtenido un resultado para SCORAD y EASI.
- Para pacientes con diagnóstico de psoriasis, haber completado y obtenido un resultado para PASI.

5.4.2. Criterios de no inclusión.

- Rechazo y/o no firma del consentimiento informado.
- Que el paciente no acceda a la exploración física, o no acceda a responder todos o alguno de los cuestionarios.

5.5. Procedimientos.

1. Se procedía a explicación y lectura del consentimiento informado, posteriormente al rechazo, o aceptación y firma del consentimiento informado, según sea el caso.
2. Para pacientes con diagnóstico de dermatitis atópica: se realizaba exploración física completa, y se aplicaban las escalas de SCORAD y EASI.
3. Para pacientes con diagnóstico de psoriasis: se realizaba exploración física completa, y se aplicaba la escala de PASI.
4. Para ambos pacientes, se solicitaba que indicaran un valor del 0 al 10 en la escala visual análoga del prurito, de acuerdo a su percepción del prurito durante la última semana.
5. Para ambos pacientes, se aplicaban los cuestionarios (orientados por el médico) de: ISS, *5-D itch scale* y DLQI.
6. Se obtenía un resultado global para cada una de las encuestas y escalas aplicadas. Obteniendo 6 valores para pacientes con dermatitis atópica, y 5 valores para pacientes con psoriasis.

5.6. Definición operativa de variables y unidades de medida.

Variable	Categoría	Escala de medición	Unidad de medición	Operacionalización
Edad	Cuantitativa	Continua de razón	Años.	Años cumplidos al momento del estudio.
Género	Cualitativa	Nominal dicotómica	Masculino o femenino.	Género del sujeto
SCORAD	Cuantitativa	Ordinal	Gradiente de severidad de la dermatitis atópica. Valores: 0 - 103.	Índice de severidad de la dermatitis atópica multimodal, el cual toma en cuenta las características clínicas de: eritema, edema/pápulas, excoriaciones, liquenificación, eccema/costras y xerosis. Extensión en superficie corporal. Escalas del 0 al 100 para prurito y alteraciones en el sueño, expresado por el paciente.
EASI	Cuantitativa	Ordinal	Gradiente de la severidad de la dermatitis atópica. Valores: 0 - 72.	Índice de severidad de la dermatitis atópica, el cual toma en cuenta las características clínicas de: eritema, engrosamiento, rascado y liquenificación. Estos resultados por el porcentaje de afección de 4 segmentos corporales: cabeza (y cuello), extremidades superiores, tronco y extremidades inferiores.

PASI	Cuantitativa	Ordinal	Gradiente de la severidad de la psoriasis. Valores: 0 - 72.	Índice de severidad de la psoriasis, el cual toma en cuenta las características clínicas de: eritema, engrosamiento y escama. Estos resultados por el porcentaje de afección de 4 segmentos corporales: cabeza (y cuello), extremidades superiores, tronco y extremidades inferiores.
EVAP	Cuantitativa	Ordinal	Gradiente del prurito. Valores: 0 - 10.	El paciente expresó en escala visual análoga del 0 al 10, la presencia de prurito.
ISS	Cuantitativa	Ordinal	Gradiente de la severidad del prurito. Valores: 0 - 21.	Escala de severidad del prurito, el cual toma 7 rubros, con valor de 3 puntos cada uno: frecuencia, características, superficie corporal afectada, intensidad, cambios de humor, deseo y función sexual, y alteraciones en el sueño.
Escala 5-D del prurito	Cuantitativa	Ordinal	Gradiente de severidad del prurito. Valor: 5 - 25.	Escala de severidad del prurito, evalúa 5 rubros, con valor de 5 puntos cada uno: duración, intensidad, evolución, incapacidad y distribución.
DLQI	Cuantitativa	Ordinal	Gradiente de afección en la calidad de vida. Valor: 0 - 30.	Escala de severidad del prurito, con 10 preguntas, evaluando 7 rubros: síntomas y sentimientos, actividades diarias, entretenimiento, trabajo y escuela, relaciones personales y tratamiento.

5.7. Análisis estadístico.

Se realizó un análisis estadístico descriptivo de forma global y por grupos, de las variables de edad y género, así como para las escalas aplicadas. Obteniendo para cada uno: media, desviación estándar, valores máximos y mínimos, y rangos.

Se determinó la homogeneidad de la varianza y la normalidad por grupos de las escalas: SCORAD, EASI, PASI, EVAP, ISS, *5-D itch scale*, y DLQI, por medio de una prueba de Kolmogorov-Smirnov (K-S). Las evaluaciones de las muestras duplicadas de la prueba *t* de Student se dirigieron para determinar si existía diferencia en la intensidad del prurito en las distintas escalas empleadas entre los pacientes con DA y psoriasis. Para los grupos con distribución normal se empleó la correlación de momentos de los productos de Pearson, para un coeficiente de 0.1 a 0.29 la correlación es baja, una correlación moderada para coeficientes de 0.3 a 0.5, y una correlación alta para coeficientes de 0.5 a 1.0. Para aquellos que no cumplieran con una distribución normal se empleó rho de Spearman. Se tomó una correlación estadísticamente significativa $P < 0.05$.

6. RECURSOS

Los recursos (papelería necesaria para las hojas de recolección de datos, lápices, plumas, computadora), fue financiado por el investigador responsable.

7. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

Se garantizó la autonomía del paciente solicitando la firma de una carta de consentimiento informado, así como la confidencialidad de los datos obtenidos y su derecho a no participar en el estudio, sin que esto redundara en la calidad de la atención.

La investigación se clasifica sin riesgo (no hay intervención, se trata de un estudio observacional). El proyecto fue sometido a consideración y aceptado por el Comité de Investigación y Ética del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", con número de aprobación DI/13/109/3/57.

8. RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS

La importancia de este estudio radica en que a pesar de haber diversas escalas para la cuantificación del prurito, no hay un uso sistematizado de ellas, por lo que se continúa con el uso de la escala análoga visual del prurito. El uso de las escalas multimodales plantea un mejor acercamiento al paciente con prurito, ya que ofrecen una mayor gama de variables que pueden caracterizar al prurito.

La única escala multimodal con la que se cuenta en español es el ISS, por lo que proponemos el empleo también de la escala 5-D del prurito. Al hacer evaluar la severidad de la enfermedad y la calidad de vida, con el prurito, nos permitirá valorar si existe una adecuada correlación entre escalas.

9. RESULTADOS

9.1. Estadística descriptiva

Se incluyeron un total de 35 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. El rango de edad de los pacientes fue de 18 a 73 años, con una edad media de 37.37 ± 15.45 años. De los 35 pacientes, el 48.5% (n= 17) eran de género masculino, y el 51.5% (n=18) de género femenino. Tabla 3.

Tabla 3. Medias y rangos de las escalas aplicadas: EVAP, ISS, Escala 5-D del prurito, y DLQI.

Escala	N=35	Rango
EVAP (Media \pm DE)	5.03 ± 2.72	0 - 10
ISS (Media \pm DE)	7.42 ± 4.16	1.14 - 19.5
Escala 5-D del prurito (Media \pm DE)	13.71 ± 4.30	6 - 24
DLQI (Media \pm DE)	7.66 ± 5.20	0 - 19

Para el EVAP se obtuvo una media de 5.03 (± 2.72), con un rango de 0 a 10. Y se dividió la severidad del prurito en: 0=sin prurito, 1-3= prurito leve, 4-6= prurito moderado, >6=prurito severo. Encontrando que la forma moderada fue la más común en un 45.7% (16), seguida de formas leve y severa, con 25.7% (9) cada una, y sólo el 2.9% (1) sin prurito.

Las escalas multimodales ISS y Escala 5-D del prurito, presentaron una media de 7.42 (± 4.16) y de 13.71 (± 4.30), con rangos de 1.14 a 19.5 y de 6 a 24, respectivamente.

Con respecto al DLQI, la media fue de 7.66 (± 5.20) con rango de 0 a 19. Agrupando por grado de efecto en la CdV, sólo el 8.6% (3) sin efecto en la calidad de vida, aquellos con un pequeño efecto en su CdV fueron el 31.4% (11), con un efecto moderado 28.6% (10) y con un gran efecto el 31.4% (11). No se obtuvieron resultados que se pudieran catalogar como un impacto severo en la vida del paciente (DLQI= 21-30 puntos).

Se dividieron en 2 grupos por diagnóstico clínico, en grupo 1 con diagnóstico de dermatitis atópica (n= 24), y el grupo 2 con diagnóstico de psoriasis (n= 11).

9.1.1. Grupo 1 (Dermatitis atópica).

De un total de 24 pacientes, con rango de edad de 18 a 73, y edad media de 34.79 ± 15.21 años. De los cuales, 45.8% (n= 11) fueron hombres y 54.2% (n=13) fueron mujeres. Tabla 4.

Tabla 4. Grupo 1 (Dermatitis atópica). Medias y rangos de las escalas aplicadas: SCORAD, EASI, EVAP, ISS, Escala 5-D del prurito, y DLQI.

Escala	N= 24	Rango
SCORAD (Media \pm DE)	36.46 \pm 3.14	15.6 - 67.8
EASI (Media \pm DE)	8.94 \pm 2.19	0.4 - 36.9
EVAP (Media \pm DE)	5.37 \pm 2.62	2 - 10
ISS (Media \pm DE)	8.47 \pm 4.11	1.84 - 19.5
Escala 5-D del prurito (Media \pm DE)	15.0 \pm 4.39	6 - 24
DLQI (Media \pm DE)	8.42 \pm 5.34	1 - 19

El SCORAD para estos pacientes se obtuvo una media de 36.46 (\pm 3.14), con un rango de 15.6 a 67.8. Con respecto a los casos agrupados por severidad de la enfermedad, todos se encontraron entre moderado a severos. El 58.3% (14) de los casos fue moderado (SCORAD= 15-40), y el 41.7% (10) fueron severos (SCORAD >40). No se obtuvieron pacientes con resultados leve (SCORAD <15).

En el EASI obtuvimos una media de 8.94 (\pm 2.19), con un rango de 0.4 a 36.9. Para la severidad del EASI empleamos un punto de corte similar al establecido para el PASI (leve <10, y moderado/severo >10). Obteniendo un 79.2% (19) para un grado leve y un 20.8% (5) para grados moderado a severo.

En la EVAP se obtuvo una media de 5.37 (\pm 2.62) en un rango de 2 a 10. Agrupados por severidad, todos los casos refirieron prurito igual o mayor a 1, se presentaron como leve 25% (6), moderado 42% (10) y severo 33% (8).

Las escalas multimodales ISS y Escala 5-D del prurito, presentaron una media de 8.47 (\pm 4.11) y de 15.0 (\pm 4.39), con rangos de 1.14 a 19.5 y de 6 a 24, respectivamente.

La media para el DLQI en pacientes con DA fue de 8.42 (\pm 5.34) en rangos de 1 a 19. Los efectos en la calidad de vida se encontró el 4.1% (1) sin efecto en la calidad de vida, aquellos con un pequeño efecto en su CdV fueron el 29.2% (7), con un efecto moderado 29.2% (7) y con un gran efecto el 37.5% (9). No se obtuvieron casos con impacto severo.

9.1.2. Grupo 2 (Psoriasis).

De un total de 11 pacientes, con rango de edad de 18 a 64, y edad media de 43 + 15.14 años. De los cuales, 54.5% (n= 6) fueron hombres y 45.5% (n=5) fueron mujeres. Tabla 5.

Tabla 5. Grupo 2 (Psoriasis). Medias y rangos de las escalas aplicadas: PASI, EVAP, ISS, Escala 5-D del prurito, y DLQI.

Escala	N= 11	Rango
PASI (Media \pm DE)	6.41 \pm 1.56	2.2 - 19.2
EVAP (Media \pm DE)	4.27 \pm 2.9	0 - 10
ISS (Media \pm DE)	5.14 \pm 3.43	1.84 - 19.5
Escala 5-D del prurito (Media \pm DE)	10.91 \pm 2.42	6 - 24
DLQI (Media \pm DE)	6.0 \pm 4.69	0 - 16

En el PASI obtuvimos una media de 6.41 (\pm 1.56), con un rango de 2.2 a 19.2. Obteniendo un 81.8% (9) para un grado leve y un 18.2% (2) para grados moderado a severo.

En la EVAP se obtuvo una media de 4.27 (\pm 2.9) en un rango de 0 a 10. Agrupados por severidad, el 9.1% (1) se refirió sin prurito, y el resto se presentaron como leve 27.3% (3), moderado 54.5% (6) y severo 9.1% (1).

Las escalas multimodales ISS y Escala 5-D del prurito, presentaron una media de 5.14 (\pm 3.43) y de 10.91 (\pm 2.42), con rangos de 1.84 a 19.5 y de 0 a 16, respectivamente.

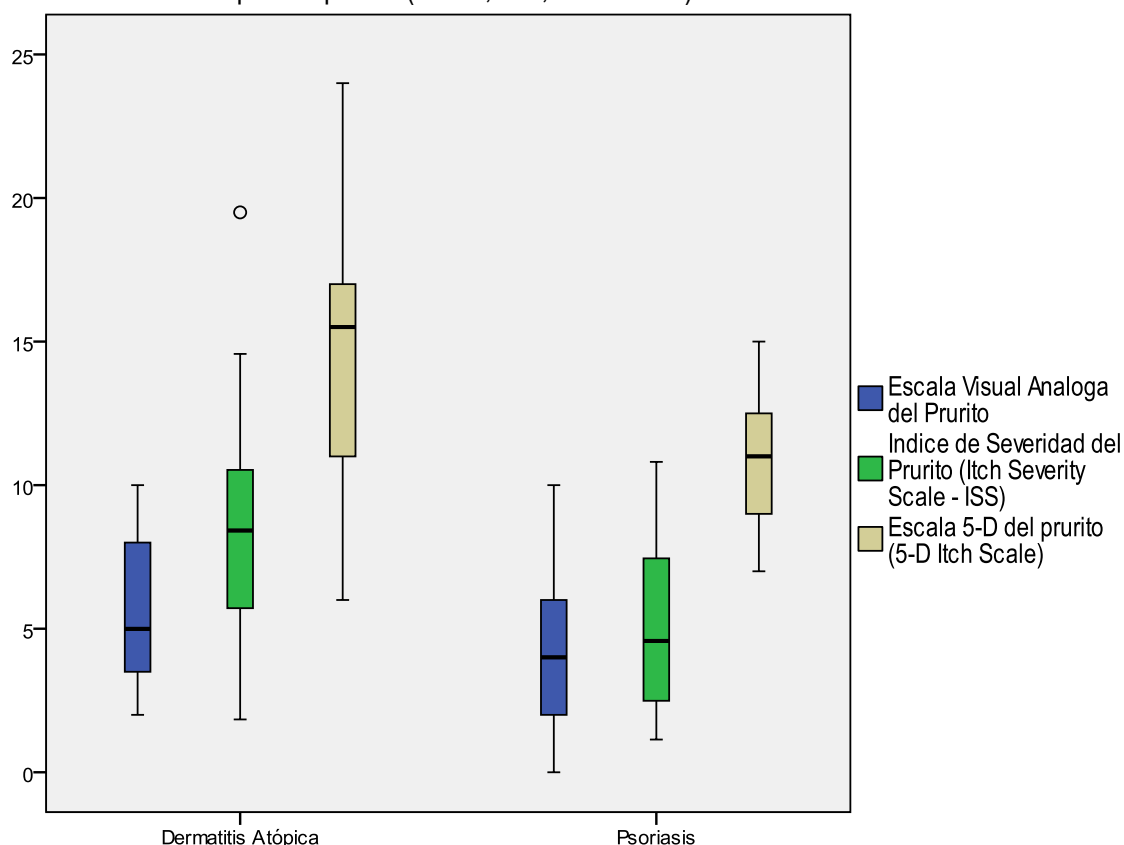
La media para el DLQI en pacientes con psoriasis fue de 6.0 (\pm 4.69) en rangos de 0 a 16. Los efectos en la calidad de vida se encontró el 18.1% (2) sin efecto en la calidad de vida, aquellos con un pequeño efecto en su CdV fueron el 36.5% (4), con un efecto moderado 27.3% (2) y con un gran efecto el 18.1% (9). No se obtuvieron casos con impacto severo.

9.2. Estadística analítica.

Se comprobó la distribución normal para SCORAD, PASI, EVAP, ISS, Escala 5-D del prurito, y DLQI.

Las evaluaciones de las muestras duplicadas de la prueba *t* de Student se dirigieron para determinar si existía diferencia en la intensidad del prurito entre los pacientes con DA y psoriasis. Hubo diferencia importante en cuanto a la severidad del prurito en la escala ISS entre los pacientes con DA (M=8.47, DE=4.11) y con psoriasis (M=5.13, DE=3.43); $t(33)=2.334$, $P=0.026$. Así también la hubo en la escala 5-D del prurito, para los pacientes con DA (M=15.00, DE=4.39) y con psoriasis (M=10.91, DE=2.47); $t(33)=2.878$, $P=0.007$. Sin embargo, no se encontró una diferencia significativa al aplicar el EVAP, DA (M=5.37, DE=2.629) y con psoriasis (M=4.27, DE=2.901); $t(33)=1.111$, $P=0.275$. Los pacientes con DA presentaron mayores valores en todos las escalas para el prurito. Gráfico 3.

Gráfico 3. Diagrama de cajas de los valores obtenidos para ambos grupos (DA y psoriasis) para las distintas escalas para el prurito (EVAP, ISS, Escala 5-D).



También aplicamos *t* de Student para determinar si existía diferencia entre la CdV. No hubo diferencia significativa en cuanto a la calidad de vida entre los pacientes con DA (M=8.42, DE=5.34) y con psoriasis (M=6.00, DE=4.69); $t(33)=1.288$, $P=0.207$.

Para el análisis estadístico de correlación, se usó correlación de Pearson, siendo significativa a una $P < 0.05$. Se encontró un alto coeficiente de correlación entre las 3 escalas EVAP, ISS y Escala 5-D del prurito. Tabla 6.

Tabla 6. Correlación entre escalas para el prurito en el total de la muestra (n=35).

Correlación Interescalar	<i>r</i>	<i>P</i>
EVAP vs. ISS	0.653	0.000
EVAP vs. Escala 5-D del prurito	0.720	0.000
ISS vs. Escala 5-D del prurito	0.760	0.000

9.2.1. Grupo 1 (Dermatitis atópica).

Al realizar el análisis por grupos, el grado de correlación fue variable entre las escalas de severidad de la dermatosis, calidad de vida y severidad del prurito (Tabla 7). El SCORAD tuvo alta correlación con la EVAP y la con Escala 5-D del prurito, y una correlación moderada con el ISS (Gráfico 2). El EASI tuvo una alta correlación con la EVAP y el ISS, sin embargo, no así al hacer la determinación de la correlación del EASI con la escala 5-D del prurito, no siendo significativa ($r=0.341$, $P=0.103$) (Gráfico 3). La correlación del prurito en las 3 escalas y la CdV fue alta en esos pacientes (Gráfico 4).

Tabla 7. Correlación entre escalas de severidad de la dermatitis atópica y escalas para el prurito. (n=24)

Prurito Severidad	EVAP		ISS		Escala 5-D del prurito	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
SCORAD	0.684	0.000	0.478	0.018	0.522	0.009
EASI	0.507	0.011	0.571	0.004	0.341	0.103
DLQI	0.464	0.000	0.731	0.000	0.680	0.000

Gráfico 2. Correlación del SCORAD con EVAP, ISS y Escala 5-D del prurito en pacientes con DA.

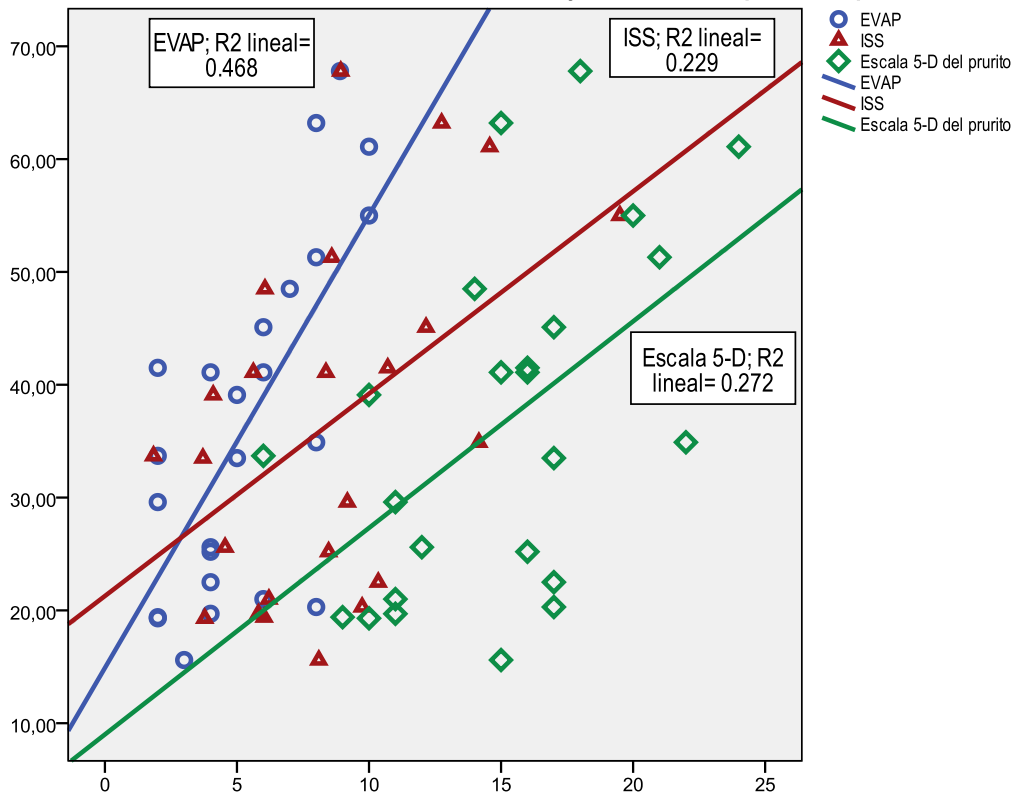


Gráfico 3. Correlación del EASI con EVAP, ISS y Escala 5-D del prurito en pacientes con DA.

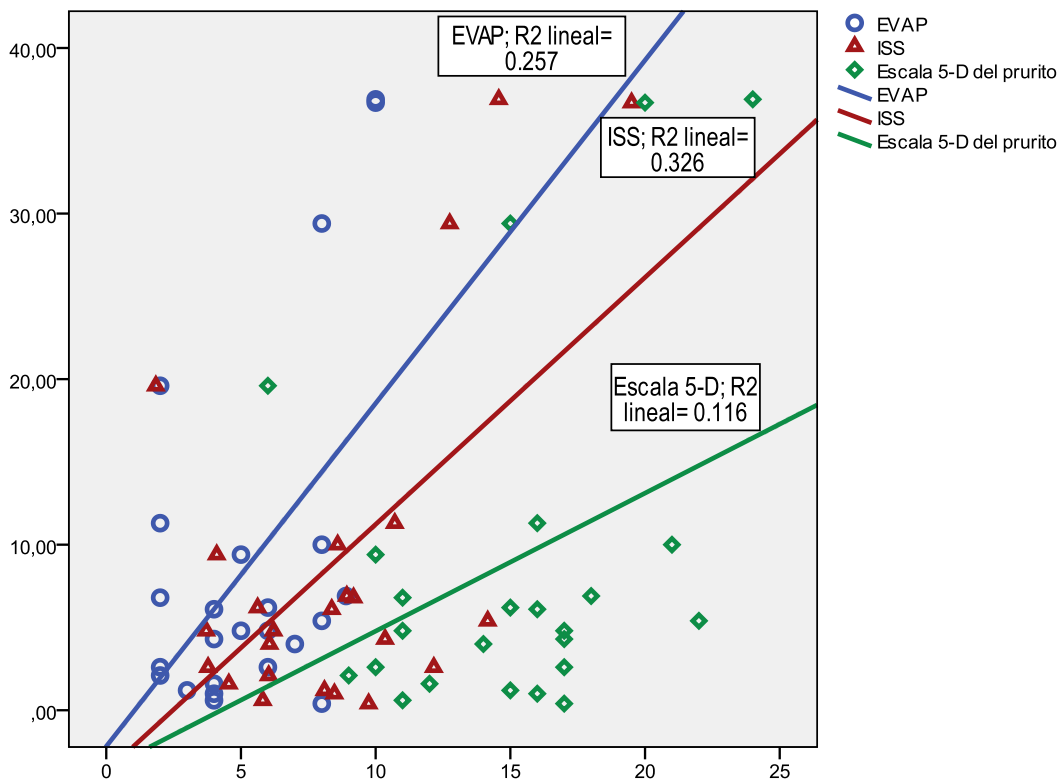
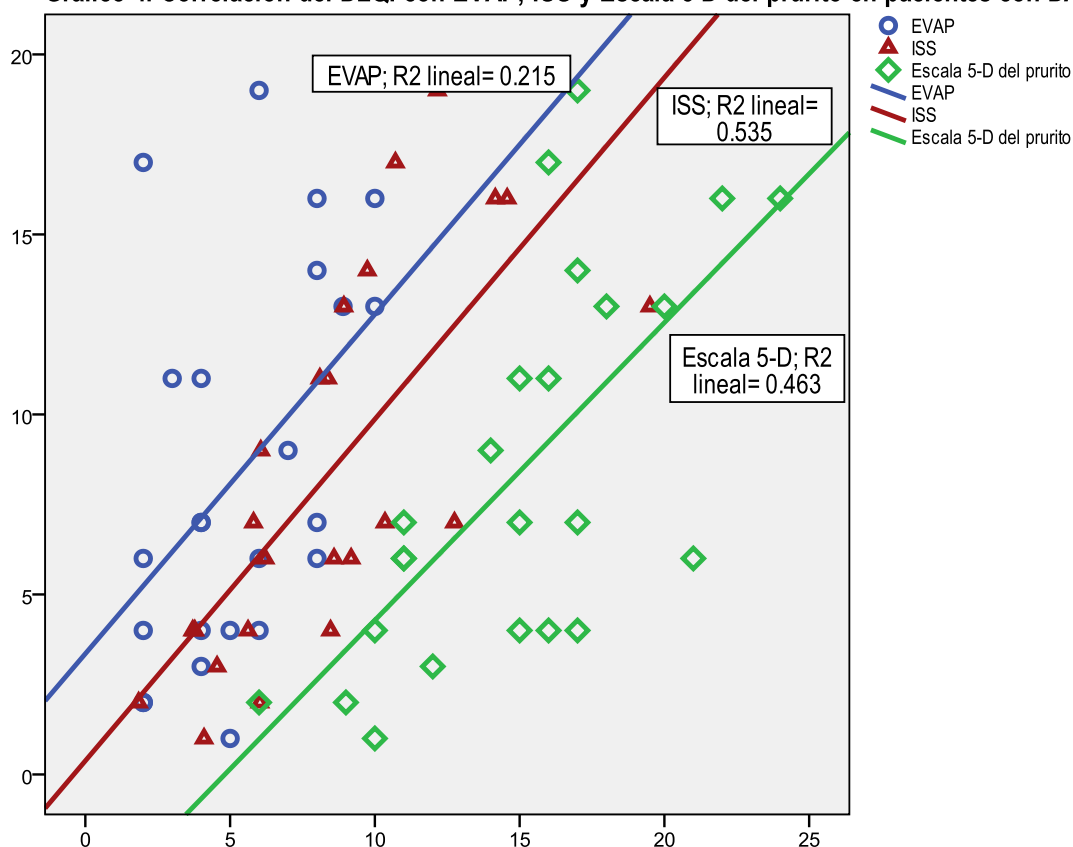


Gráfico 4. Correlación del DLQI con EVAP, ISS y Escala 5-D del prurito en pacientes con DA.



Se obtuvo una alta correlación entre las escalas para prurito en los pacientes con dermatitis atópica, al contraponer EVAP, ISS y Escala 5-D del prurito, obteniendo $r > 0.5$ y una $P \leq 0.001$. Tabla 8.

Tabla 8. Correlación entre escalas para el prurito en pacientes con dermatitis atópica (n=24).

Correlación Interescalar	r	P
EVAP vs. ISS	0.616	0.001
EVAP vs. Escala 5-D del prurito	0.733	0.000
ISS vs. Escala 5-D del prurito	0.743	0.000

9.2.2. Grupo 2 (Psoriasis).

Para las escalas de severidad de la psoriasis y la calidad de vida se obtuvieron también resultados variables. Habiendo una correlación alta entre el PASI y EVAP y Escala 5-D del prurito, pero no con la ISS ($r=0.531$, $P=0.093$). Y el DLQI en pacientes con psoriasis correlacionó altamente con la intensidad del prurito en todas las escalas. Tabla 9.

Tabla 9. Correlación entre escala de severidad de la psoriasis (PASI) y DLQI, y escalas para el prurito. (n=11)

Prurito Severidad	EVAP		ISS		Escala 5-D del prurito	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
PASI	0.660	0.027	0.531	0.093	0.677	0.022
DLQI	0.661	0.027	0.833	0.001	0.650	0.030

Gráfico 5. Correlación del PASI con EVAP, ISS y Escala 5-D del prurito en pacientes con psoriasis.

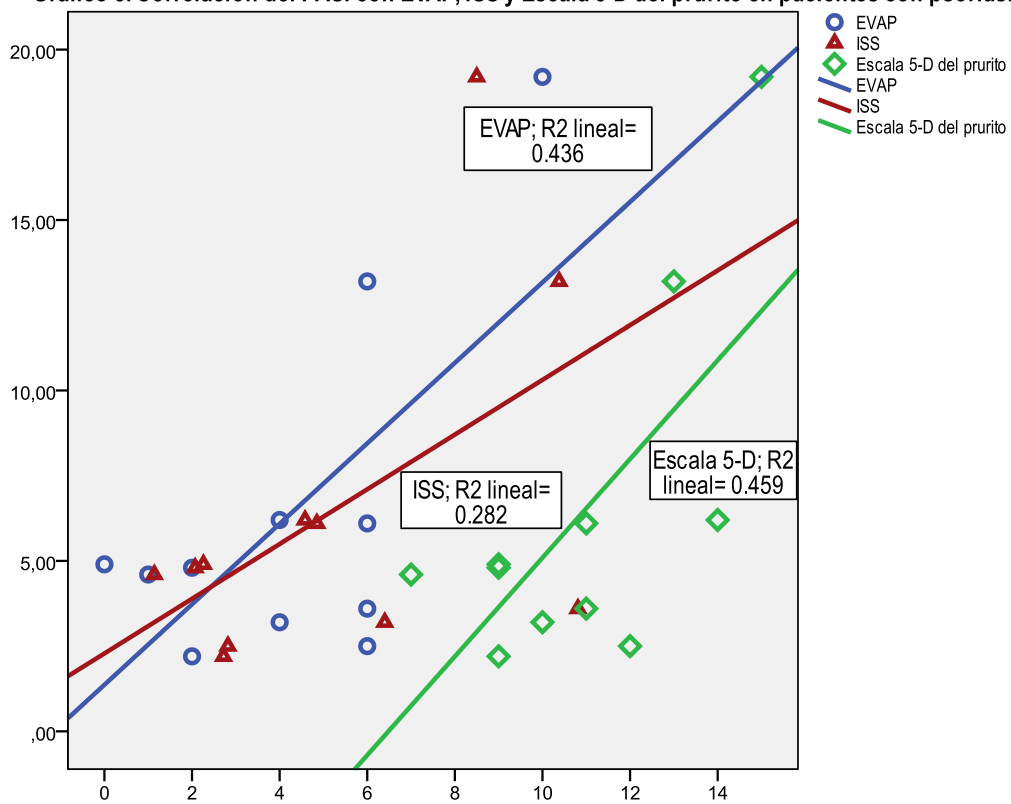
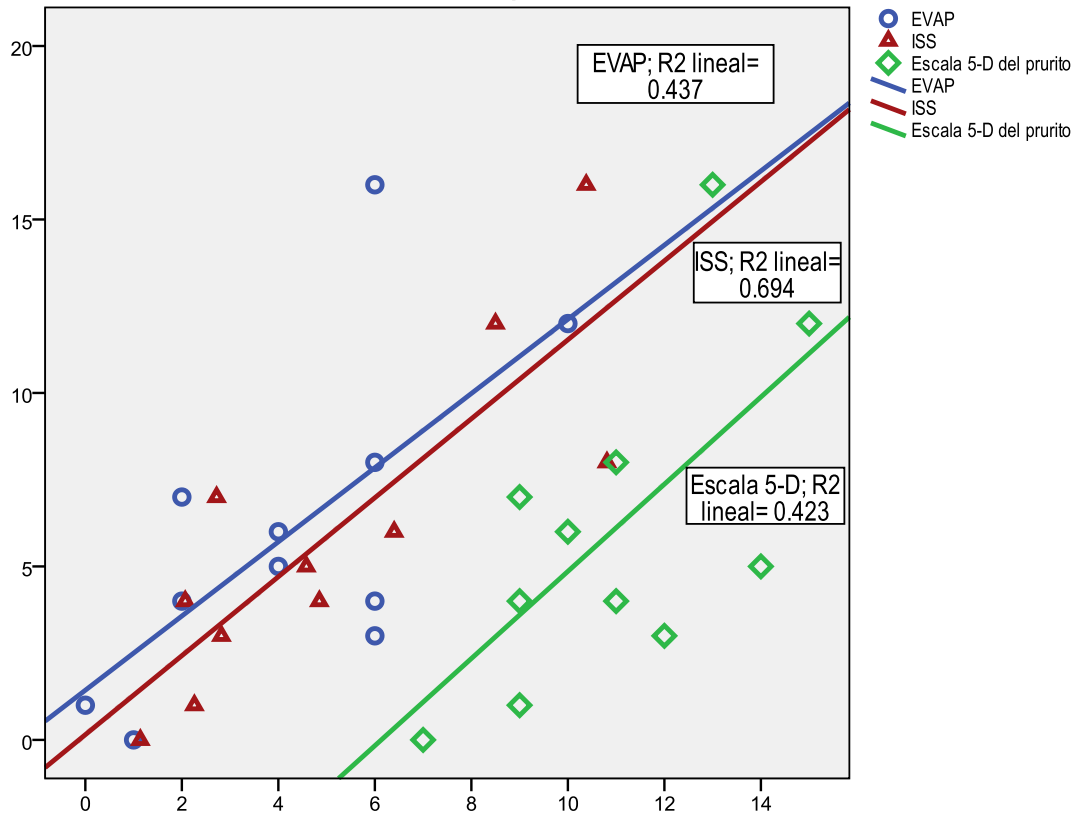


Gráfico 6. Correlación entre el DLQI con EVAP, ISS y Escala 5-D del prurito en pacientes con psoriasis.



La correlación entre escalas para el prurito en pacientes con psoriasis fue alta, y significativa en todos los casos. Tabla 10.

Tabla 10. Correlación entre escalas para el prurito en pacientes con psoriasis (n=11).

Correlación Interescalar	<i>r</i>	<i>P</i>
EVAP vs. ISS	0.715	0.013
EVAP vs. Escala 5-D del prurito	0.827	0.002
ISS vs. Escala 5-D del prurito	0.617	0.043

10. DISCUSIÓN

Desde la fisiopatología poco comprendida del prurito, sus mediadores, receptores, vías de conducción nerviosa, vías de señalización, y los modificadores de estos y su percepción, nos enfrentamos con la incapacidad para hacer una valoración precisa del paciente con prurito. Es uno de los síntomas más referidos en dermatología, y es uno de los parámetros más importantes que impactan sobre la calidad de vida del paciente.

La determinación de valores objetivos, o al menos cuantificables, del prurito es un reto para los especialistas que trabajan con este síntoma. Sin embargo, las diversas propuestas que se han presentado para poder dar una medición estandarizada, aún requieren una adecuada validación con grupos grandes de estudio, además de una traducción al idioma español.

Se evaluaron la correlación entre escalas descritas para la severidad de enfermedades dermatológicas, empleando el SCORAD y el EASI para pacientes con DA; y el PASI para pacientes con psoriasis. Ya que estas son dos dermatosis comunes, en las cuales los pacientes refieren prurito. Empleando escalas ya descritas y validadas para el prurito, como la escala visual análoga, el ISS y la escala 5-D del prurito, y para calidad de vida como el DLQI.

Uno de los problemas que encontramos al tratar de establecer la severidad del prurito, ya que no hay un consenso para estimar la severidad de la DA por el EASI, por lo que aplicamos un punto de corte similar al estimado para el PASI. Sin embargo, al hacer esto, encontramos que se subestima la severidad de la DA, por lo que es necesario realizar la estimación de puntos de corte para definir la severidad de la DA por el EASI.

El grupo de DA presentó mayor intensidad del prurito que el de psoriasis, lo cual es similar a lo reportado por otros estudios.^{90,253} De forma similar, se ha descrito que el prurito es menor que en los pacientes con liquen plano.¹⁰⁰ A pesar de ser un síntoma relativamente común en la psoriasis, los pacientes la experimentan con menor intensidad que otras enfermedades inflamatorias pruriginosas. Se sugiere que el prurito sea más común en aquellos pacientes con psoriasis que presentan lesiones eccematosas que en aquellos que presentan exclusivamente placas.²⁵⁴

Encontramos que si hay una buena correlación entre la mayoría de las escalas entre sí. Los resultados para la correlación entre el EVAP y la escala 5-D del prurito ($r=0.720$, $P<0.001$) siendo altamente satisfactorios y similar a lo reportado en la literatura¹²⁷, al igual que el EVAP y el ISS ($r=0.653$, $P<0.001$). Hasta el día de hoy, la escala 5-D del prurito sólo ha sido correlacionada en estudios previos para distintas patologías pruriginosas con EVAP¹²⁷, y en pacientes pediátricos con quemaduras con la Itch Man Scale.²⁵⁵ Observamos una correlación alta entre el SCORAD y la EVAP ($r=0.684$), y la escala 5-D del prurito ($r=0.522$), y una moderada correlación con el ISS ($r=0.478$).

La ISS ha sido empleada para la valoración en pacientes con psoriasis¹²⁶, y más recientemente en población pediátrica y adulta española con DA²⁵⁶, en las cuales se ha reportado una correlación de la severidad de las dermatosis con la severidad del prurito y con la EVAP, similar a nuestros resultados.

También se observó una correlación directa entre la severidad del prurito (para las tres escalas) y la CdV. Esto ha sido reportado extensamente por otros autores, en los que se describe una baja CdV en aquellos pacientes con prurito intenso²⁵⁶, y más aún en aquellos con prurito crónico^{87,257-259}. Es probable que la CdV se relacione más con la actividad de la enfermedad.¹²⁹ Se han descrito diferencias en la percepción del prurito entre pacientes con DA y psoriasis⁹⁰, sin embargo, no encontramos diferencias en el DLQI entre ambos grupos. Esto se deba probablemente al componente depresivo que se observa más frecuentemente en la psoriasis⁹⁵ y agrega peso a la disminución en la calidad de vida en este grupo, más que el prurito.

Cabe señalar la importancia de la influencia neuroemocional en el prurito y en las enfermedades dermatológicas, el cual debería valorarse por pruebas psicológicas enfocadas a detectar depresión y ansiedad, para establecer una relación entre las alteraciones emocionales, para establecer una correlación de estas con su efecto en la percepción del prurito ^{86,95,257,260}.

A pesar de que una de las limitaciones fue el pequeño número de la muestra, se encontró una alta correlación con entre la severidad de la enfermedad y el prurito. Los resultados encontrados son muy similares a los reportados en otras series.

11. CONCLUSIONES

- El prurito correlaciona directamente con la severidad de la enfermedad en pacientes con DA y psoriasis.
- El prurito es más intenso en los pacientes con DA que en los que padecen psoriasis.
- Son necesarios los estudios de la correlación para prurito y severidad de otras dermatosis pruriginosas, ya que son pocos los reportados en la literatura.
- A pesar de la complejidad para unificar criterios en cuanto a la medición del prurito, el empleo de escalas multimodales hace una que los resultados obtenidos sean más precisos en cuanto a las características del prurito y del impacto sobre la calidad de vida de los pacientes.
- En los estudios para la caracterización del prurito se deben incluir aspectos como las modalidades del prurito, variaciones en la temporalidad, la distribución topográfica, impacto en las actividades diarias y el sueño.
- Una mejor caracterización del prurito en cada patología nos podría ayudar a dilucidar mejor la fisiopatología del prurito.
- Se necesitan estudios más amplios de los factores psicológicos y emocionales, y su impacto en la percepción del prurito.
- Se necesitan herramientas adicionales para evaluar mejor las diferentes dimensiones del prurito crónico y para un mejor manejo específico.

III. ANEXOS

Anexo I. Criterios diagnósticos de Hanifin y Rajka para dermatitis atópica.

Criterios mayores: debe tener 3 o más de los siguientes:

1. Prurito
2. Morfología y distribución típica
 - Liquenificación o linearidad flexional en adultos
 - Compromiso extensor y facial en infantes y niños
3. Curso crónico o crónico recurrente
4. Historia personal o familiar de atopia (asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica)

Criterios menores: debe tener 3 o más de los siguientes:

1. Xerosis
2. Ictiosis, hiperlinearidad palmar, o queratosis pilaris
3. Reactividad a pruebas cutáneas inmediatas (tipo 1)
4. IgE sérico elevado
5. Comienzo a temprana edad
6. Tendencia a infecciones cutáneas (especialmente *S. aureus* y virus del herpes simple) o defecto en la inmunidad mediada por células
7. Tendencia a dermatitis en manos y pies inespecíficas
8. Eczema del pezón
9. Queilitis
10. Conjuntivitis recurrente
11. Pliegue infraorbitario de Dennie-Morgan
12. Queratocono
13. Cataratas anterior subcapsular
14. Oscurecimiento orbitario (ojeras)
15. Eritema o palidez facial
16. Pitiriasis alba
17. Pliegues anteriores del cuello
18. Prurito provocado por la sudoración
19. Intolerancia a lanas y solventes orgánicos
20. Acentuación perifolicular
21. Intolerancia a alimentos
22. Curso influenciado por factores ambientales o emocionales
23. Dermografismo blanco

Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Dermatol Venereol* 1980; 97 (suppl 1): 44-7.

Anexo II. Carta de consentimiento informado.

Autorización para participar en el estudio de investigación titulado:

Estudio de caracterización del prurito en pacientes atópicos y correlación con la severidad de la enfermedad

Investigadores:

Investigador principal.- Dr. Andrés Tirado Sánchez. Servicio de Dermatología, Hospital General de México.

Investigador asociado.- Dra. Rosa María Ponce Olivera. Servicio de Dermatología, Hospital General de México.

1. El proyecto de investigación corresponde a Riesgo mínimo, esto es, debido a la realización de una exploración física de rutina en el servicio y a un cuestionario aplicado por el investigador.

2. Apartados

I. El médico del estudio lo invita a participar en un estudio de investigación debido a que padece un tipo de piel llamada piel atópica, que es una piel muy seca que se inflama con muchos productos que normalmente utilizamos en la piel como perfumes, jabones, cremas, etc., y que no afecta su salud física pero que produce prurito o comezón. En este estudio se evaluarán algunas características que tiene su comezón.

II. Si participa en este estudio, requeriremos que acuda con nosotros a revisión en una sola vez, en la que tomaremos todos los datos necesarios para su participación. El objetivo del estudio es evaluar las características de la comezón o prurito que usted tiene.

III. Además del tiempo que se invierte en la consulta (que en esta ocasión no le costará), se debe hacer una revisión de toda su piel, le mediremos en 3 sitios la cantidad de agua que tiene y de sebo (esto mediante un aparato que se pone sobre la piel, sin dar ninguna sensación dolorosa) y le haremos unas preguntas que tienen que ver con su comezón.

IV. Es posible que este nuevo estudio nos permita obtener datos muy importantes acerca del prurito o comezón de los pacientes que tienen la piel seca o atópica. La participación en el

estudio podría no beneficiarlos, pero si podría ayudar a otras personas que tienen la misma piel que usted tiene, todo esto, gracias a la información que obtengamos.

V. El médico del estudio está para servirle y para contestarle cualquier pregunta que pueda tener acerca del estudio que ya le mencionamos o de otra cosa del mismo.

VI. Usted no renuncia a ninguno de sus derechos legales por el hecho de firmar esta carta de consentimiento. Su firma indica que ha leído y comprendido la información de esta carta. Además, al firmarla usted reconoce que se le ha explicado el estudio y que ha podido hacer preguntas sobre todo lo que no entendía bien, y que las preguntas han sido respondidas satisfactoriamente. Asimismo, usted comprende que la participación de usted en el estudio es totalmente voluntaria (no es obligado). El no desear participar en el estudio no le traerá ningún problema, nadie se enojará con usted y su decisión no tiene nada que ver en la atención médica a la que tiene derecho en esta institución de salud.

VII. El paciente tiene derecho a que nadie sepa que participó en el estudio y toda la información que tengamos en este estudio permanecerán confidenciales, dentro de los límites que marque la ley.

Es posible que los resultados del estudio, cualquiera que sean, se publiquen en una revista seria, por lo que usted mediante la firma de este documento lo autoriza, siempre y cuando se mantenga secreta u oculta su identidad.

VIII y IX. Usted tendrá derecho a conocer los resultados del estudio, también a que se le explique lo que significan dichos resultados. No se le cobrará nada por la consulta que está relacionada con el estudio.

La atención de problemas de salud que no se relacionen con este estudio seguirá siendo responsabilidad de usted como normalmente lo hace.

Tampoco recibirá compensación económica por su participación en el estudio.

En caso de algún problema relacionado con la investigación, este servicio será proporcionado en su totalidad por los investigadores.

X. Nombre o huella digital del paciente _____

Fecha _____

Testigo 1(Nombre) _____ Fecha _____

Dirección _____ Relación con el paciente

Testigo 2 (Nombre) _____ Fecha _____

Dirección _____ Relación con el paciente

XIV. Si usted cree que tiene algún problema relacionado con este estudio, por favor contacte (n) de inmediato a la Dra. Rosa María Ponce Olivera, Tel. 5652-3999, celular 5554-03-2049 (las 24hrs), com. 2780-2000 ext. 1055 (lunes a viernes de 8 a 16hrs) o al Dr. Andrés Tirado Sánchez al celular 5530-48-6622 las 24hrs. En caso de requerir información acerca de los procedimientos éticos del proyecto, acudir al Comité de Ética o comunicarse con la Dra. Estela García Elvira al tel. 2789-2000, ext 1330.

XV. En caso de requerir atención médica acudir al Servicio de Dermatología del Hospital General de México de lunes a viernes de 8 a 16hrs o al Servicio de Urgencias del Hospital General de México disponible las 24hrs.

Anexo III. Hoja de recolección de datos.

CARACTERIZACIÓN DEL PRURITO EN PACIENTES ATÓPICOS Y CORRELACIÓN CON LA SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD.

Hoja de Concentrado de Información

Número

Nombre: _____

Edad: _____

Género: _____

Expediente general: _____ Expediente

derma: _____

Dirección: _____

Teléfono: _____

Fecha: México, D.F. a _____ de _____ del 2014

Diagnóstico: 1) DERMATITIS ATÓPICA

2) PSORIASIS

Otras enfermedades:

- | | |
|----------|----------|
| 1) _____ | 4) _____ |
| 2) _____ | 5) _____ |
| 3) _____ | 6) _____ |

Tratamientos:

- 1) _____
- 2) _____
- 3) _____
- 4) _____
- 5) _____

EVALUACIONES APLICADAS

1. EVAP		N/A	LEVE	MODERADO	SEVERO
2. SCORAD		N/A	LEVE	MODERADO	SEVERO
3. EASI		N/A	LEVE	MODERADO	SEVERO
4. PASI		N/A	LEVE	MODERADO	SEVERO
5. ISS		N/A	LEVE	MODERADO	SEVERO
6. 5-D itch scale		N/A	LEVE	MODERADO	SEVERO
7. DLQI		N/A	LEVE	MODERADO	SEVERO

Anexo IV. Escala Visual Análoga del Prurito.



Anexo V. ISS (Itch Severity Scale)

Nombre: _____ **Fecha:** _____

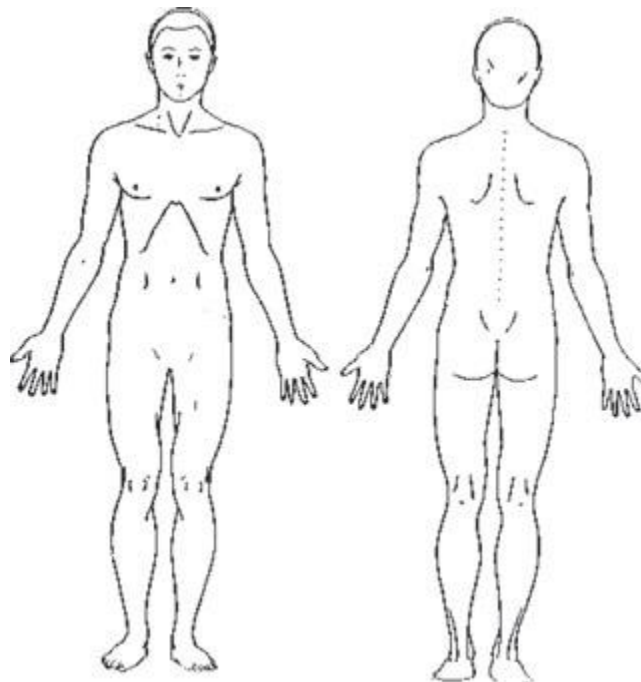
1. Para cada parte del día, ¿cuál es la frecuencia de aparición del prurito? (Por favor, coloque una "X" en cuadro que corresponda a su respuesta).

	Nunca	Ocasionalmente	Frecuentemente	Siempre
Mañana				
Mediodía				
Tarde				
Noche				

2. ¿A qué grado describe mejor cada una de las características del prurito? (Por favor, coloque una "X" en cuadro que corresponda a su respuesta).

	Nunca	Leve	Moderado	Severo
Escozor				
Punzante				
Ardor				
Molesto				
Insoportable				
Preocupante				

3. Por favor, sombree las áreas donde presenta frecuentemente prurito.



4. Por favor, indique la intensidad del prurito para cada uno de los siguientes: (Coloque una "X" en cuadro que corresponda a su respuesta).

	Nunca	Débil	Moderado	Fuerte	Muy Fuerte
Prurito de forma regular					
Prurito en su peor expresión					
Prurito en su mejor expresión					

5. ¿Ha cambiado su humor debido al prurito? (Puede marcar más de una respuesta)

- a. Sin cambio
- b. Depresivo
- c. Más agitado
- d. Dificultad para concentrarse
- e. Ansioso

6. ¿Cómo ha afectado el prurito lo siguientes? (Coloque una "X" en cuadro que corresponda a su respuesta).

	Sin cambio	Disminuido
Deseo sexual		
Función sexual		

7. Por favor indique cuan frecuentemente ocurre cualquiera de los siguientes: (Coloque una "X" en cuadro que corresponda a su respuesta).

	Nunca	A veces	Casi siempre
Dificultad para iniciar el sueño, por el prurito			
Se despierta por prurito			
Necesidad de medicamentos para dormir			

Majeski C J, Johnson J A, Davison S N, Lauzon G J. Itch Severity Scale: a self-report instrument for the measurement of pruritus severity. Br J Dermatol 2007; 156: 667–673.

Anexo VI. Escala 5-D del Prurito (5-D itch scale)

Nombre: _____ Fecha: _____

1. **Duración.** Durante las últimas 2 semanas, ¿cuántas horas al día ha tenido comezón?

Menos de 6 hrs/día	6-12 hrs/día	12-18 hrs/día	18-23 hrs/día	Todo el día
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1	2	3	4	5

2. **Intensidad.** Califique la intensidad de su comezón durante las últimas 2 semanas.

Sin comezón	Leve	Moderado	Severo	Insoportable
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1	2	3	4	5

3. **Evolución.** Durante las últimas 2 semanas, ¿su comezón ha mejorado o ha empeorado comparada a meses previos?

Completamente resuelta	Mucho mejor, pero aún presente	Un poco mejor, pero aún presente	Sin cambios	Empeorando
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1	2	3	4	5

4. **Incapacidad.** Indique el impacto de su comezón en las siguientes **actividades** durante las últimas 2 semanas.

	Nunca afecta su sueño	Ocasionalmente, tarda en quedarse dormido	Frecuentemente, tarda en quedarse dormido	Tarda en quedarse dormido, y ocasionalmente, se despierta en la noche	Tarda en quedarse dormido, y frecuentemente se despierta en la noche	
Sueño	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	1	2	3	4	5	
	Sin relación	Nunca afecta esta actividad	Raramente afecta esta actividad	Ocasionalmente afecta esta actividad	Frecuentemente afecta esta actividad	Siempre afecta esta actividad
Recreativas/Sociales	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		1	2	3	4	5
Quehaceres/Mandados	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		1	2	3	4	5
Trabajo/Escuela	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		1	2	3	4	5

5. **Distribución.** Marque la parte de su cuerpo si ha presentado comezón durante las últimas 2 semanas. Si alguna parte de su cuerpo no se encuentra en el listado, marque la que se halle anatómicamente más cercana.

	Presenta		Presenta
Cabeza/Piel cabelluda	<input type="checkbox"/>	Plantas	<input type="checkbox"/>
Cara	<input type="checkbox"/>	Palmas	<input type="checkbox"/>
Pecho	<input type="checkbox"/>	Dorso de manos/dedos	<input type="checkbox"/>
Abdomen	<input type="checkbox"/>	Antebrazos	<input type="checkbox"/>
Espalda	<input type="checkbox"/>	Brazos	<input type="checkbox"/>
Nalgas	<input type="checkbox"/>	Puntos de contacto con ropa (ejemplo: cintura, cadera)	<input type="checkbox"/>
Muslos	<input type="checkbox"/>	Ingles	<input type="checkbox"/>
Piernas	<input type="checkbox"/>		
Dorso de pies/dedos	<input type="checkbox"/>		

Anexo VII. Índice de calidad de vida en dermatología (DLQI).

CUESTIONARIO SOBRE LA CALIDAD DE VIDA – DERMATOLOGÍA

Nombre: _____ Fecha: _____

El objetivo de este cuestionario consiste en determinar qué efecto ha tenido su problema de la piel en su vida DURANTE LA ÚLTIMA SEMANA. Por favor marque con una "X" una casilla para cada pregunta.

- | | | | | | |
|-----|---|---------------------------------------|--|--------------|--------------------------|
| 1. | Durante la última semana, ¿ha sentido comezón, dolor o ardor en la piel o la ha tenido dolorida ? | Muchísimo
Mucho
Un poco
Nada | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | | |
| 2. | Durante la última semana, ¿se ha sentido avergonzado/a o cohibido/a debido a su piel? | Muchísimo
Mucho
Un poco
Nada | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | | |
| 3. | Durante la última semana, ¿le ha molestado su condición de la piel para hacer las compras u ocuparse de la casa o el jardín ? | Muchísimo
Mucho
Un poco
Nada | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | Sin relación | <input type="checkbox"/> |
| 4. | Durante la última semana, ¿ha influido su condición de la piel en la elección de la ropa que lleva? | Muchísimo
Mucho
Un poco
Nada | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | Sin relación | <input type="checkbox"/> |
| 5. | Durante la última semana, ¿ha influido su condición de la piel en alguna actividad social o recreativa ? | Muchísimo
Mucho
Un poco
Nada | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | Sin relación | <input type="checkbox"/> |
| 6. | Durante la última semana, ¿ha tenido dificultad para practicar deportes debido a su condición de la piel? | Muchísimo
Mucho
Un poco
Nada | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | Sin relación | <input type="checkbox"/> |
| 7. | Durante la última semana, ¿le ha impedido su condición de la piel trabajar o estudiar ? | Sí
No | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | Sin relación | <input type="checkbox"/> |
| | Si la respuesta es "No", durante la última semana, ¿cuánta dificultad le ha ocasionado su condición de la piel en el trabajo o en sus estudios ? | Mucho
Un poco
Nada | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | | |
| 8. | Durante la última semana, ¿su condición de la piel le ha ocasionado dificultades con su pareja, amigos cercanos o familiares ? | Muchísimo
Mucho
Un poco
Nada | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | Sin relación | <input type="checkbox"/> |
| 9. | Durante la última semana, ¿cuánta dificultad le ha ocasionado su condición de la piel en su vida sexual ? | Muchísimo
Mucho
Un poco
Nada | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | Sin relación | <input type="checkbox"/> |
| 10. | Durante la última semana, ¿cuánta dificultad le ha ocasionado su tratamiento de la piel, por ejemplo, ocupándole tiempo o ensuciando o desordenando su casa? | Muchísimo
Mucho
Un poco
Nada | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | Sin relación | <input type="checkbox"/> |

Por favor verifique que ha contestado a TODAS las preguntas. Muchas gracias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Charlesworth EN, Beltrani VS. Pruritic dermatoses: overview of etiology and therapy. *Am J Med.* 2002;113 Suppl 9A:25S-33S.
2. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol.* 1994;19(3):210-216.
3. Adame Miranda GJ. Consenso Mexicano del Tratamiento del Prurito *Dermatología Rev Mex.* 2006;50(4):148-164.
4. Stumpf A, Ständer S. Neuropathic itch: diagnosis and management. *Dermatol Ther.* 2013;26(2):104-109.
5. Potenziari C, Udem BJ. Basic mechanisms of itch. *Clin Exp Allergy.* 2012;42(1):8-19.
6. Garibyan L, Rheingold CG, Lerner EA. Understanding the pathophysiology of itch. *Dermatol Ther.* 2013;26(2):84-91.
7. Yosipovitch G, Samuel LS. Neuropathic and psychogenic itch. *Dermatol Ther.* 2008;21(1):32-41.
8. Soto Ortiz JA, Brito Luna MJ, Guevara Gutiérrez E. Prurito de origen sistémico *Dermatol Rev Mex.* 2012;56(4):246-257.
9. Karnath BM. Pruritus: A Sign of Underlying Disease. *Hosp Phys.* 2005;41(10):25-29.
10. Lawson SN. Phenotype and function of somatic primary afferent nociceptive neurones with C-, Delta- or Aalpha/beta-fibres. *Exp Physiol.* 2002;87(2):239-244.
11. Ständer S, Raap U, Weisshaar E, Schmelz M, Mettang T, Handwerker H. Pathogenesis of pruritus. *JDDG.* 2011;9:456-463.
12. Patel KN, Dong X. Itch: Cells, Molecules, and Circuits. *ACS Chem Neurosci.* 2011;2(1):17-25.
13. Ikoma A, Steinhoff M, Ständer S, Yosipovitch G, Schmelz M. The neurobiology of itch. *Nat Rev Neurosci.* 2006;7(7):535-547.
14. Handwerker HO. Microneurography of pruritus. *Neurosci Lett.* 2010;470(3):193-196.
15. Han L, Ma C, Liu Q, et al. A subpopulation of nociceptors specifically linked to itch. *Nat Neurosci.* 2013;16(2):174-182.
16. Ma Q. Population coding of somatic sensations. *Neurosci Bull.* 2012;28(2):91-99.
17. Bin Saif GA, Papoiu AD, Banari L, et al. The pleasurability of scratching an itch: a psychophysical and topographical assessment. *Br J Dermatol.* 2012;166(5):981-985.
18. Criado PR, Criado RF, Maruta CW, Machado Filho C. Histamine, histamine receptors and antihistamines: new concepts. *An Bras Dermatol.* 2010;85(2):195-210.
19. Glatzer F, Gschwandtner M, Ehling S, et al. Histamine induces proliferation in keratinocytes from patients with atopic dermatitis through the histamine 4 receptor. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(6):1358-1367.
20. Jemima EA, Prema A, Thangam EB. Functional characterization of histamine H4 receptor on human mast cells. *Mol Immunol.* 2014;62(1):19-28.
21. Hassan I, Haji ML. Understanding itch: an update on mediators and mechanisms of pruritus. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2014;80(2):106-114.
22. Kumar K, Singh SI. Neuraxial opioid-induced pruritus: An update. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2013;29(3):303-307.
23. Sheen CH, Schleimer RP, Kulka M. Codeine induces human mast cell chemokine and cytokine production: involvement of G-protein activation. *Allergy.* 2007;62(5):532-538.
24. Twycross R, Greaves MW, Handwerker H, et al. Itch: Scratching more than the surface. *Q J Med.* 2003;96(1):7-26.
25. Rausl A, Nordlind K, Wahlgren CF. Pruritic and vascular responses induced by serotonin in patients with atopic dermatitis and in healthy controls. *Acta Derm Venereol.* 2013;93(3):277-280.

26. Soga F, Katoh N, Inoue T, Kishimoto S. Serotonin activates human monocytes and prevents apoptosis. *J Invest Dermatol.* 2007;127(8):1947-1955.
27. Buddenkotte J, Steinhoff M. Pathophysiology and therapy of pruritus in allergic and atopic diseases. *Allergy.* 2010;65(7):805-821.
28. Fremeau RT, Voglmaier S, Seal RP, Edwards RH. VGLUTs define subsets of excitatory neurons and suggest novel roles for glutamate. *Trends Neurosci.* 2004;27(2):98-103.
29. El Mestikawy S, Wallén-Mackenzie A, Fortin GM, Descarries L, Trudeau LE. From glutamate co-release to vesicular synergy: vesicular glutamate transporters. *Nat Rev Neurosci.* 2011;12(4):204-216.
30. Liu Y, Abdel Samad O, Zhang L, et al. VGLUT2-dependent glutamate release from nociceptors is required to sense pain and suppress itch. *Neuron.* 2010;68(3):543-556.
31. Brumovsky P, Watanabe M, Hökfelt T. Expression of the vesicular glutamate transporters-1 and -2 in adult mouse dorsal root ganglia and spinal cord and their regulation by nerve injury. *Neuroscience.* 2007;147(2):469-490.
32. Akiyama T, Tominaga M, Takamori K, Carstens MI, Carstens E. Roles of glutamate, substance P, and gastrin-releasing peptide as spinal neurotransmitters of histaminergic and nonhistaminergic itch. *Pain.* 2014;155(1):80-92.
33. Neisius U, Olsson R, Rukwied R, Lischetzki G, Schmelz M. Prostaglandin E2 induces vasodilation and pruritus, but no protein extravasation in atopic dermatitis and controls. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47(1):28-32.
34. Yosipovitch G. The pruritus receptor unit: a target for novel therapies. *J Invest Dermatol.* 2007;127(8):1857-1859.
35. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Pruritus in chronic cholestatic liver disease. *Clin Liver Dis.* 2012;16(2):331-346.
36. Beuers U, Kremer AE, Bolier R, Elferink RP. Pruritus in cholestasis: Facts and fiction. *Hepatology.* 2013.
37. Steinhoff MS, von Mentzer B, Geppetti P, Pothoulakis C, Bunnett NW. Tachykinins and their receptors: contributions to physiological control and the mechanisms of disease. *Physiol Rev.* 2014;94(1):265-301.
38. Panahi Y, Taherzadeh ES, Davoudi SM, Sahebkar A, Ranjbar R. Investigation of serum substance P status in patients with chronic pruritic skin lesions due to sulfur mustard: a cross-sectional study. *Cutan Ocul Toxicol.* 2013;32(1):4-8.
39. Reich A, Orda A, Wiśnicka B, Szepietowski JC. Plasma neuropeptides and perception of pruritus in psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2007;87(4):299-304.
40. Papadopoulou N, Kalogeromitros D, Staurianeas NG, Tibillexi D, Theoharides TC. Corticotropin-releasing hormone receptor-1 and histidine decarboxylase expression in chronic urticaria. *J Invest Dermatol.* 2005;125(5):952-955.
41. Donelan J, Boucher W, Papadopoulou N, et al. Corticotropin-releasing hormone induces skin vascular permeability through a neurotensin-dependent process. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(20):7759-7764.
42. Papoiu AD, Wang H, Nattkemper L, et al. A study of serum concentrations and dermal levels of NGF in atopic dermatitis and healthy subjects. *Neuropeptides.* 2011;45(6):417-422.
43. Steinhoff M, Bienenstock J, Schmelz M, Maurer M, Wei E, Bíró T. Neurophysiological, neuroimmunological, and neuroendocrine basis of pruritus. *J Invest Dermatol.* 2006;126(8):1705-1718.
44. Murota H, Izumi M, Abd El-Latif MI, et al. Artemin causes hypersensitivity to warm sensation, mimicking warmth-provoked pruritus in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(3):671-682.e674.

45. Lippoldt EK, Elmes RR, McCoy DD, Knowlton WM, McKemy DD. Artemin, a glial cell line-derived neurotrophic factor family member, induces TRPM8-dependent cold pain. *J Neurosci.* 2013;33(30):12543-12552.
46. Nilsson A, Kanje M. Amphiregulin acts as an autocrine survival factor for adult sensory neurons. *Neuroreport.* 2005;16(3):213-218.
47. Nobbe S, Dziunycz P, Mühleisen B, et al. IL-31 expression by inflammatory cells is preferentially elevated in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 2012;92(1):24-28.
48. Oh MH, Oh SY, Lu J, et al. TRPA1-dependent pruritus in IL-13-induced chronic atopic dermatitis. *J Immunol.* 2013;191(11):5371-5382.
49. Wilson SR, Nelson AM, Batia L, et al. The ion channel TRPA1 is required for chronic itch. *J Neurosci.* 2013;33(22):9283-9294.
50. Kido-Nakahara M, Buddenkotte J, Kempkes C, et al. Neural peptidase endothelin-converting enzyme 1 regulates endothelin 1-induced pruritus. *J Clin Invest.* 2014;124(6):2683-2695.
51. Caughey GH. Mast cell tryptases and chymases in inflammation and host defense. *Immunol Rev.* 2007;217:141-154.
52. Costa R, Marotta DM, Manjavachi MN, et al. Evidence for the role of neurogenic inflammation components in trypsin-elicited scratching behaviour in mice. *Br J Pharmacol.* 2008;154(5):1094-1103.
53. Krishnaswamy P, Lubien E, Clopton P, et al. Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *Am J Med.* 2001;111(4):274-279.
54. Mishra SK, Hoon MA. The cells and circuitry for itch responses in mice. *Science.* 2013;340(6135):968-971.
55. Liu XY, Wan L, Huo FQ, et al. B-type natriuretic peptide is neither itch-specific nor functions upstream of the GRP-GRPR signaling pathway. *Mol Pain.* 2014;10(1):4.
56. Sancho V, Di Florio A, Moody TW, Jensen RT. Bombesin receptor-mediated imaging and cytotoxicity: review and current status. *Curr Drug Deliv.* 2011;8(1):79-134.
57. Jensen RT, Battey JF, Spindel ER, Benya RV. International Union of Pharmacology. LXVIII. Mammalian bombesin receptors: nomenclature, distribution, pharmacology, signaling, and functions in normal and disease states. *Pharmacol Rev.* 2008;60(1):1-42.
58. Roesler R, Schwartzmann G. Gastrin-releasing peptide receptors in the central nervous system: role in brain function and as a drug target. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2012;3:159.
59. Sun YG, Chen ZF. A gastrin-releasing peptide receptor mediates the itch sensation in the spinal cord. *Nature.* 2007;448(7154):700-703.
60. Fleming MS, Ramos D, Han SB, Zhao J, Son YJ, Luo W. The majority of dorsal spinal cord gastrin releasing peptide is synthesized locally whereas neuromedin B is highly expressed in pain- and itch-sensing somatosensory neurons. *Mol Pain.* 2012;8:52.
61. Liu XY, Liu ZC, Sun YG, et al. Unidirectional cross-activation of GRPR by MOR1D uncouples itch and analgesia induced by opioids. *Cell.* 2011;147(2):447-458.
62. Sukhtankar DD, Ko MC. Physiological function of gastrin-releasing peptide and neuromedin B receptors in regulating itch scratching behavior in the spinal cord of mice. *PLoS One.* 2013;8(6):e67422.
63. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell.* 2006;124(4):783-801.
64. Mills KH. TLR-dependent T cell activation in autoimmunity. *Nat Rev Immunol.* 2011;11(12):807-822.
65. Liu T, Ji RR. Toll-like receptors and itch. *Itch: Mechanisms and Treatment.* 2014(14).

66. Liu T, Gao YJ, Ji RR. Emerging role of Toll-like receptors in the control of pain and itch. *Neurosci Bull.* 2012;28(2):131-144.
67. Liu T, Xu ZZ, Park CK, Berta T, Ji RR. Toll-like receptor 7 mediates pruritus. *Nat Neurosci.* 2010;13(12):1460-1462.
68. Liu Q, Tang Z, Surdenikova L, et al. Sensory neuron-specific GPCR Mrgprs are itch receptors mediating chloroquine-induced pruritus. *Cell.* 2009;139(7):1353-1365.
69. McNeil B, Dong X. Mrgprs as itch receptors. *Itch: Mechanisms and Treatment.* 2014(12).
70. Fiore R, Püschel AW. The function of semaphorins during nervous system development. *Front Biosci.* 2003;8:s484-499.
71. Zhou Y, Gunput RA, Pasterkamp RJ. Semaphorin signaling: progress made and promises ahead. *Trends Biochem Sci.* 2008;33(4):161-170.
72. Kolodkin AL, Matthes DJ, Goodman CS. The semaphorin genes encode a family of transmembrane and secreted growth cone guidance molecules. *Cell.* 1993;75(7):1389-1399.
73. Fujisawa H. Discovery of semaphorin receptors, neuropilin and plexin, and their functions in neural development. *J Neurobiol.* 2004;59(1):24-33.
74. Sharma A, Verhaagen J, Harvey AR. Receptor complexes for each of the Class 3 Semaphorins. *Front Cell Neurosci.* 2012;6:28.
75. Tang XQ, Tanelian DL, Smith GM. Semaphorin3A inhibits nerve growth factor-induced sprouting of nociceptive afferents in adult rat spinal cord. *J Neurosci.* 2004;24(4):819-827.
76. Tominaga M, Ogawa H, Takamori K. Decreased production of semaphorin 3A in the lesional skin of atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2008;158(4):842-844.
77. Chang SE, Han SS, Jung HJ, Choi JH. Neuropeptides and their receptors in psoriatic skin in relation to pruritus. *Br J Dermatol.* 2007;156(6):1272-1277.
78. Kurschat P, Bielenberg D, Rossignol-Tallandier M, Stahl A, Klagsbrun M. Neuron restrictive silencer factor NRSF/REST is a transcriptional repressor of neuropilin-1 and diminishes the ability of semaphorin 3A to inhibit keratinocyte migration. *J Biol Chem.* 2006;281(5):2721-2729.
79. Fukamachi S, Bito T, Shiraishi N, et al. Modulation of semaphorin 3A expression by calcium concentration and histamine in human keratinocytes and fibroblasts. *J Dermatol Sci.* 2011;61(2):118-123.
80. Yamaguchi J, Nakamura F, Aihara M, et al. Semaphorin3A alleviates skin lesions and scratching behavior in NC/Nga mice, an atopic dermatitis model. *J Invest Dermatol.* 2008;128(12):2842-2849.
81. Kou K, Nakamura F, Aihara M, et al. Decreased expression of semaphorin-3A, a neurite-collapsing factor, is associated with itch in psoriatic skin. *Acta Derm Venereol.* 2012;92(5):521-528.
82. Mela M, Mancuso A, Burroughs K. Pruritus in cholestatic and other liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17(7):857-870.
83. Nigam R, El-Nour H, Amatya B, Nordlind K. GABA and GABA(A) receptor expression on immune cells in psoriasis: a pathophysiological role. *Arch Dermatol Res.* 2010;302(7):507-515.
84. Reamy BV, Bunt CW, Fletcher S. A diagnostic approach to pruritus. *Am Fam Physician.* 2011;84(2):195-202.
85. Wright A, Wijeratne A, Hung T, et al. Prevalence and severity of pruritus and quality of life in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *J Pain Symptom Manage.* 2013;45(1):114-119.
86. Carr CW, Veledar E, Chen SC. Factors mediating the impact of chronic pruritus on quality of life. *JAMA Dermatol.* 2014;150(6):613-620.

87. Zachariae R, Lei U, Haedersdal M, Zachariae C. Itch severity and quality of life in patients with pruritus: preliminary validity of a Danish adaptation of the itch severity scale. *Acta Derm Venereol.* 2012;92(5):508-514.
88. Langner MD, Maibach HI. Pruritus measurement and treatment. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34(3):285-288.
89. Daudén E, Sánchez-Perez J, Prieto M, Roset M. [Validation of the Spanish Version of the Itch Severity Scale: the PSEDA study]. *Actas Dermosifiliogr.* 2011;102(7):527-536.
90. O'Neill JL, Chan YH, Rapp SR, Yosipovitch G. Differences in itch characteristics between psoriasis and atopic dermatitis patients: results of a web-based questionnaire. *Acta Derm Venereol.* 2011;91(5):537-540.
91. Hachisuka J, Takeuchi S, Kido M, Fukiwake N, Furue M. Severity of disease, rather than xerosis, correlates with pruritus in patients with atopic dermatitis. *Int J Dermatol.* 2009;48(4):374-378.
92. Jung T, Stingl G. Atopic dermatitis: therapeutic concepts evolving from new pathophysiologic insights. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(6):1074-1081.
93. Berke R, Singh A, Guralnick M. Atopic dermatitis: an overview. *Am Fam Physician.* 2012;86(1):35-42.
94. Novak N, Simon D. Atopic dermatitis - from new pathophysiologic insights to individualized therapy. *Allergy.* 2011;66(7):830-839.
95. Zachariae R, Zachariae CO, Lei U, Pedersen AF. Affective and sensory dimensions of pruritus severity: associations with psychological symptoms and quality of life in psoriasis patients. *Acta Derm Venereol.* 2008;88(2):121-127.
96. Reich A, Szepietowski J. [Genetic and immunological aspects of the pathogenesis of psoriasis]. *Wiad Lek.* 2007;60(5-6):270-276.
97. Reich A, Szepietowski JC. Clinical Aspects of Itch: Psoriasis. *Itch: Mechanisms and Treatment.* . 2014(4).
98. Zaki MS, ElSayed SB. Substance P and pruritus in psoriasis. *J Egypt Women Dermatol Soc.* 2011;8(2):72-77.
99. Welz-Kubiak K, Rams Ł, Reich A. Patient insights into psoriasis. *Przegl Dermatol.* 2012;99(4):553-554
100. Reich A, Welz-Kubiak K, Szepietowski JC. Pruritus differences between psoriasis and lichen planus. *Acta Derm Venereol.* 2011;91(5):605-606.
101. Shutty BG, West C, Huang KE, et al. Sleep disturbances in psoriasis. *Dermatol Online J.* 2013;19(1):1.
102. Lewis-Jones MS, Charman CR. Atopic Dermatitis: Scoring Severity and Quality of Life Assessment *Harper's Textbook of Pediatric Dermatology.* 3rd edition ed: Blackwell Publishing Ltd.; 2011:29.21-29.16.
103. Schram ME, Spuls PI, Leeflang MM, Lindeboom R, Bos JD, Schmitt J. EASI, (objective) SCORAD and POEM for atopic eczema: responsiveness and minimal clinically important difference. *Allergy.* 2012;67(1):99-106.
104. Harari M, Dreiherr J, Czarnowicki T, Ruzicka T, Ingber A. SCORAD 75: a new metric for assessing treatment outcomes in atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(12):1510-1515.
105. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology.* 1993;186(1):23-31.
106. Oranje AP. Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: SCORAD Index, objective SCORAD, patient-oriented SCORAD and Three-Item Severity score. *Curr Probl Dermatol.* 2011;41:149-155.
107. Schmitt J, Langan S, Deckert S, et al. Assessment of clinical signs of atopic dermatitis: a systematic review and recommendation. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(6):1337-1347.

108. Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, Cherill R, Tofte SJ, Graeber M. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group. *Exp Dermatol*. 2001;10(1):11-18.
109. Rullo VE, Segato A, Kirsh A, Sole D. Severity scoring of atopic dermatitis: a comparison of two scoring systems. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2008;36(4):205-211.
110. Feldman SR, Krueger GG. Psoriasis assessment tools in clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2005;64 Suppl 2:ii65-68; discussion ii69-73.
111. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res*. 2011;303(1):1-10.
112. Ständer S, Stumpf A, Osada N, Wilp S, Chatzigeorgakidis E, Pflleiderer B. Gender differences in chronic pruritus: women present different morbidity, more scratch lesions and higher burden. *Br J Dermatol*. 2013;168(6):1273-1280.
113. Tey HL, Wallengren J, Yosipovitch G. Psychosomatic factors in pruritus. *Clin Dermatol*. 2013;31(1):31-40.
114. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain*. 1975;1(3):277-299.
115. Darsow U, Scharein E, Simon D, Walter G, Bromm B, Ring J. New aspects of itch pathophysiology: component analysis of atopic itch using the 'Eppendorf Itch Questionnaire'. *Int Arch Allergy Immunol*. 2001;124(1-3):326-331.
116. Mattered U, Strassner T, Apfelbacher CJ, Diepgen TL, Weisshaar E. Measuring the prevalence of chronic itch in the general population: development and validation of a questionnaire for use in large-scale studies. *Acta Derm Venereol*. 2009;89(3):250-256.
117. Yosipovitch G, Goon AT, Wee J, Chan YH, Zucker I, Goh CL. Itch characteristics in Chinese patients with atopic dermatitis using a new questionnaire for the assessment of pruritus. *Int J Dermatol*. 2002;41(4):212-216.
118. Weisshaar E, Szepietowski JC, Darsow U, et al. European guideline on chronic pruritus. *Acta Derm Venereol*. 2012;92(5):563-581.
119. Murray CS, Rees JL. Are subjective accounts of itch to be relied on? The lack of relation between visual analogue itch scores and actigraphic measures of scratch. *Acta Derm Venereol*. 2011;91(1):18-23.
120. Khan TM, Al-Haider I, Syed Sulaiman SA, Hassali MA. Linguistic validation of the 5D itching scale to Arabic in patients with end-stage kidney disease. *J Ren Care*. 2013;39(4):222-227.
121. Kung AT, Yang X, Li Y, Vasudevan A, Pratt S, Hess P. Prevention versus treatment of intrathecal morphine-induced pruritus with ondansetron. *Int J Obstet Anesth*. 2014.
122. Robinson ES, Feng R, Okawa J, Werth VP. Improvement in the cutaneous disease activity of patients with dermatomyositis is associated with a better quality of life. *Br J Dermatol*. 2014.
123. Giannini I, Pecorella G, Pennisi D, et al. Control of post-hemorrhoidectomy symptoms and wound healing by Triclosan: a randomized, double-blind, controlled trial. *Minerva Chir*. 2014;69(2):75-82.
124. Yang HJ, Min TK, Lee HW, Pyun BY. Efficacy of Probiotic Therapy on Atopic Dermatitis in Children: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2014;6(3):208-215.
125. Altunay IK, Atis G, Esen K, Kucukunal A. Impact of Functional Pruritus Compared with Mild Psoriasis on Quality of Life: A Cross-Sectional Questionnaire Study in Turkey. *Am J Clin Dermatol*. 2014.
126. Majeski CJ, Johnson JA, Davison SN, Lauzon CJ. Itch Severity Scale: a self-report instrument for the measurement of pruritus severity. *Br J Dermatol*. 2007;156(4):667-673.

127. Elman S, Hynan LS, Gabriel V, Mayo MJ. The 5-D itch scale: a new measure of pruritus. *Br J Dermatol*. 2010;162(3):587-593.
128. Finlay AY. The burden of skin disease: quality of life, economic aspects and social issues. *Clin Med*. 2009;9(6):592-594.
129. Haeck IM, ten Berge O, van Velsen SG, de Bruin-Weller MS, Buijnzeel-Koomen CA, Knol MJ. Moderate correlation between quality of life and disease activity in adult patients with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(2):236-241.
130. Basra MK, Fenech R, Gatt RM, Salek MS, Finlay AY. The Dermatology Life Quality Index 1994-2007: a comprehensive review of validation data and clinical results. *Br J Dermatol*. 2008;159(5):997-1035.
131. Chren MM, Lasek RJ, Quinn LM, Mostow EN, Zyzanski SJ. Skindex, a quality-of-life measure for patients with skin disease: reliability, validity, and responsiveness. *J Invest Dermatol*. 1996;107(5):707-713.
132. Weisshaar E, Forster C, Dotzer M, Heyer G. Experimentally induced pruritus and cutaneous reactions with topical antihistamine and local analgesics in atopic eczema. *Skin Pharmacol*. 1997;10(4):183-190.
133. Weisshaar E, Heyer G, Forster C, Hornstein OP, Handwerker HO. [Antipruritic effect of antihistaminic and local anesthetic topical agents after iontophoretic histamine stimulation]. *Hautarzt*. 1996;47(5):355-360.
134. Layton AM, Cotterill JA. Notalgia paraesthetica--report of three cases and their treatment. *Clin Exp Dermatol*. 1991;16(3):197-198.
135. Zhai H, Frisch S, Pelosi A, Neibart S, Maibach HI. Antipruritic and thermal sensation effects of hydrocortisone creams in human skin. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*. 2000;13(6):352-357.
136. Szczepanowska J, Reich A, Szepietowski JC. Emollients improve treatment results with topical corticosteroids in childhood atopic dermatitis: a randomized comparative study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19(7):614-618.
137. Al-Ghnam R, Short K, Pullen A, Fuller LC, Rennie JA, Leather AJ. 1% hydrocortisone ointment is an effective treatment of pruritus ani: a pilot randomized controlled crossover trial. *Int J Colorectal Dis*. 2007;22(12):1463-1467.
138. Kawashima M, Tango T, Noguchi T, Inagi M, Nakagawa H, Harada S. Addition of fexofenadine to a topical corticosteroid reduces the pruritus associated with atopic dermatitis in a 1-week randomized, multicentre, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Br J Dermatol*. 2003;148(6):1212-1221.
139. Szolcsányi J. Forty years in capsaicin research for sensory pharmacology and physiology. *Neuropeptides*. 2004;38(6):377-384.
140. Wallengren J, Håkanson R. Effects of capsaicin, bradykinin and prostaglandin E2 in the human skin. *Br J Dermatol*. 1992;126(2):111-117.
141. Lysy J, Sistiery-Iltah M, Israelit Y, et al. Topical capsaicin--a novel and effective treatment for idiopathic intractable pruritus ani: a randomised, placebo controlled, crossover study. *Gut*. 2003;52(9):1323-1326.
142. Wallengren J, Klinker M. Successful treatment of notalgia paresthetica with topical capsaicin: vehicle-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Acad Dermatol*. 1995;32(2 Pt 1):287-289.
143. Wallengren J. Brachioradial pruritus: a recurrent solar dermatopathy. *J Am Acad Dermatol*. 1998;39(5 Pt 1):803-806.
144. Hardy J, Uthurriague C, Bibas N, Bon E, Paul C, Nougué J. [Brachioradial pruritus revealing cervicomedullary astrocytoma and treated with 8% capsaicin patches]. *Ann Dermatol Venereol*. 2014;141(5):374-375.

145. Ellis CN, Berberian B, Sulica VI, et al. A double-blind evaluation of topical capsaicin in pruritic psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1993;29(3):438-442.
146. Bernstein JE, Parish LC, Rapaport M, Rosenbaum MM, Roenigk HH. Effects of topically applied capsaicin on moderate and severe psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 1986;15(3):504-507.
147. Breneman DL, Cardone JS, Blumsack RF, Lather RM, Searle EA, Pollack VE. Topical capsaicin for treatment of hemodialysis-related pruritus. *J Am Acad Dermatol.* 1992;26(1):91-94.
148. Tarng DC, Cho YL, Liu HN, Huang TP. Hemodialysis-related pruritus: a double-blind, placebo-controlled, crossover study of capsaicin 0.025% cream. *Nephron.* 1996;72(4):617-622.
149. Boyd K, Shea SM, Patterson JW. The role of capsaicin in dermatology. *Prog Drug Res.* 2014;68:293-306.
150. Ständer S, Luger TA. [Antipruritic effects of pimecrolimus and tacrolimus]. *Hautarzt.* 2003;54(5):413-417.
151. Fleischer AB, Boguniewicz M. An approach to pruritus in atopic dermatitis: a critical systematic review of the tacrolimus ointment literature. *J Drugs Dermatol.* 2010;9(5):488-498.
152. Yosipovitch G, Sugeng MW, Chan YH, Goon A, Ngim S, Goh CL. The effect of topically applied aspirin on localized circumscribed neurodermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45(6):910-913.
153. Andoh T, Nishikawa Y, Yamaguchi-Miyamoto T, Nojima H, Narumiya S, Kuraishi Y. Thromboxane A2 induces itch-associated responses through TP receptors in the skin in mice. *J Invest Dermatol.* 2007;127(8):2042-2047.
154. Thomsen JS, Benfeldt E, Jensen SB, Serup J, Menné T. Topically applied aspirin decreases histamine-induced wheal and flare reactions in normal and SLS-inflamed skin, but does not decrease itch. A randomized, double-blind and placebo-controlled human study. *Acta Derm Venereol.* 2002;82(1):30-35.
155. Drake LA, Fallon JD, Sober A. Relief of pruritus in patients with atopic dermatitis after treatment with topical doxepin cream. The Doxepin Study Group. *J Am Acad Dermatol.* 1994;31(4):613-616.
156. Drake LA, Millikan LE. The antipruritic effect of 5% doxepin cream in patients with eczematous dermatitis. Doxepin Study Group. *Arch Dermatol.* 1995;131(12):1403-1408.
157. Bonnel RA, La Grenade L, Karwoski CB, Beitz JG. Allergic contact dermatitis from topical doxepin: Food and Drug Administration's postmarketing surveillance experience. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48(2):294-296.
158. Yousefi A, Khani Khoozani Z, Zakerzadeh Forooshani S, Omrani N, Moini AM, Eskandari Y. Is topical zinc effective in the treatment of melasma? A double-blind randomized comparative study. *Dermatol Surg.* 2014;40(1):33-37.
159. Mahajan BB, Dhawan M, Singh R. Herpes genitalis - Topical zinc sulfate: An alternative therapeutic and modality. *Indian J Sex Transm Dis.* 2013;34(1):32-34.
160. Iraj F, Tagmirriahi N, Gavidnia K. Comparison between the efficacy of 10% zinc sulfate solution with 4% hydroquinone cream on improvement of melasma. *Adv Biomed Res.* 2012;1:39.
161. Herro E, Jacob SE. Mentha piperita (peppermint). *Dermatitis.* 2010;21(6):327-329.
162. Green BG, Schoen KL. Thermal and nociceptive sensations from menthol and their suppression by dynamic contact. *Behav Brain Res.* 2007;176(2):284-291.
163. Ma S, G G, Ak VE, Jf D, H H. Menthol derivative WS-12 selectively activates transient receptor potential melastatin-8 (TRPM8) ion channels. *Pak J Pharm Sci.* 2008;21(4):370-378.

164. Akhavan Amjadi M, Mojab F, Kamranpour SB. The effect of peppermint oil on symptomatic treatment of pruritus in pregnant women. *Iran J Pharm Res.* 2012;11(4):1073-1077.
165. Zuccarini P. Camphor: risks and benefits of a widely used natural product *J Appl Sci Environ Manage.* . 2009;13(2):69 - 74
166. Macpherson LJ, Hwang SW, Miyamoto T, Dubin AE, Patapoutian A, Story GM. More than cool: promiscuous relationships of menthol and other sensory compounds. *Mol Cell Neurosci.* 2006;32(4):335-343.
167. Sherkheli MA, Benecke H, Doerner JF, et al. Monoterpenoids induce agonist-specific desensitization of transient receptor potential vanilloid-3 (TRPV3) ion channels. *J Pharm Pharm Sci.* 2009;12(1):116-128.
168. Dvorak M, Watkinson A, McGlone F, Rukwied R. Histamine induced responses are attenuated by a cannabinoid receptor agonist in human skin. *Inflamm Res.* 2003;52(6):238-245.
169. Eberlein B, Eicke C, Reinhardt HW, Ring J. Adjuvant treatment of atopic eczema: assessment of an emollient containing N-palmitoylethanolamine (ATOPA study). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22(1):73-82.
170. Czarnetzki BM, Brechtel B, Braun-Falco O, et al. Topical tiacrilast, a potent mast cell degranulation inhibitor, does not improve adult atopic eczema. *Dermatology.* 1993;187(2):112-114.
171. Haider SA. Treatment of atopic eczema in children: clinical trial of 10% sodium cromoglycate ointment. *Br Med J.* 1977;1(6076):1570-1572.
172. Stainer R, Matthews S, Arshad SH, et al. Efficacy and acceptability of a new topical skin lotion of sodium cromoglycate (Altoderm) in atopic dermatitis in children aged 2-12 years: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol.* 2005;152(2):334-341.
173. Feily A, Dormanesh B, Ghorbani AR, et al. Efficacy of topical cromolyn sodium 4% on pruritus in uremic nephrogenic patients: a randomized double-blind study in 60 patients. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2012;50(7):510-513.
174. Vieira Dos Santos R, Magerl M, Martus P, et al. Topical sodium cromoglycate relieves allergen- and histamine-induced dermal pruritus. *Br J Dermatol.* 2010;162(3):674-676.
175. Simons FE, Simons KJ. H1 antihistamines: current status and future directions. *World Allergy Organ J.* 2008;1(9):145-155.
176. O'Donoghue M, Tharp MD. Antihistamines and their role as antipruritics. *Dermatol Ther.* 2005;18(4):333-340.
177. Asero R. Chronic unremitting urticaria: is the use of antihistamines above the licensed dose effective? A preliminary study of cetirizine at licensed and above-licensed doses. *Clin Exp Dermatol.* 2007;32(1):34-38.
178. Schulz S, Metz M, Siepmann D, Luger TA, Maurer M, Ständer S. [Antipruritic efficacy of a high-dosage antihistamine therapy. Results of a retrospectively analysed case series]. *Hautarzt.* 2009;60(7):564-568.
179. Francos GC, Kauh YC, Gittlen SD, et al. Elevated plasma histamine in chronic uremia. Effects of ketotifen on pruritus. *Int J Dermatol.* 1991;30(12):884-889.
180. Sharma AD. Oral ketotifen and topical antibiotic therapy in the management of pruritus in prurigo nodularis: a randomized, controlled, single-blind, parallel study. *Indian J Dermatol.* 2013;58(5):355-359.
181. Vessal G, Sagheb MM, Shilian S, Jafari P, Samani SM. Effect of oral cromolyn sodium on CKD-associated pruritus and serum tryptase level: a double-blind placebo-controlled study. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(5):1541-1547.
182. Rosner MH. Cromolyn sodium: a potential therapy for uremic pruritus? *Hemodial Int.* 2006;10(2):189-192.

183. Leven A, Naysmith A, Pickens S, Pottage A. Sodium cromoglycate and Hodgkin's pruritus. *Br Med J.* 1977;2(6091):896.
184. Fjellner B, Hägermark O. Potentiation of histamine-induced itch and flare responses in human skin by the enkephalin analogue FK-33-824, beta-endorphin and morphine. *Arch Dermatol Res.* 1982;274(1-2):29-37.
185. Phan NQ, Siepmann D, Gralow I, Ständer S. Adjuvant topical therapy with a cannabinoid receptor agonist in facial postherpetic neuralgia. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2010;8(2):88-91.
186. Phan NQ, Blome C, Fritz F, et al. Assessment of pruritus intensity: prospective study on validity and reliability of the visual analogue scale, numerical rating scale and verbal rating scale in 471 patients with chronic pruritus. *Acta Derm Venereol.* 2012;92(5):502-507.
187. Mettang T, Kremer AE. Uremic pruritus. *Kidney Int.* 2014.
188. Mettang M, Weisshaar E. Pruritus: control of itch in patients undergoing dialysis. *Skin Therapy Lett.* 2010;15(2):1-5.
189. Böttcher B, Wildt L. Treatment of refractory vulvovaginal pruritus with naltrexone, a specific opiate antagonist. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;174:115-116.
190. Nakao K, Mochizuki H. Nalfurafine hydrochloride: a new drug for the treatment of uremic pruritus in hemodialysis patients. *Drugs Today (Barc).* 2009;45(5):323-329.
191. Patel T, Yosipovitch G. Therapy of pruritus. *Expert Opin Pharmacother.* 2010;11(10):1673-1682.
192. Kaniotakis J. Brachioradial pruritus: report of a new case responding to gabapentin. *Eur J Dermatol.* 2006;16(3):311-312.
193. Loosemore MP, Bordeaux JS, Bernhard JD. Gabapentin treatment for notalgia paresthetica, a common isolated peripheral sensory neuropathy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21(10):1440-1441.
194. Maciel AA, Cunha PR, Laraia IO, Trevisan F. Efficacy of gabapentin in the improvement of pruritus and quality of life of patients with notalgia paresthetica. *An Bras Dermatol.* 2014;89(4):570-575.
195. Rayner H, Baharani J, Smith S, Suresh V, Dasgupta I. Uraemic pruritus: relief of itching by gabapentin and pregabalin. *Nephron Clin Pract.* 2012;122(3-4):75-79.
196. Solak Y, Biyik Z, Atalay H, et al. Pregabalin versus gabapentin in the treatment of neuropathic pruritus in maintenance haemodialysis patients: a prospective, crossover study. *Nephrology (Carlton).* 2012;17(8):710-717.
197. Imai K, Kishimoto M, Tsujimoto T, et al. Successful treatment of chronic intractable itching using oral pregabalin in a patient with diabetes and systemic prurigo nodularis: a case report of an iliopsoas muscle abscess. *Intern Med.* 2013;52(23):2629-2633.
198. Ahuja RB, Gupta GK. A four arm, double blind, randomized and placebo controlled study of pregabalin in the management of post-burn pruritus. *Burns.* 2013;39(1):24-29.
199. Lotts T, Ständer S. Research in practice: Substance P antagonism in chronic pruritus. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2014;12(7):557-559.
200. Torres T, Fernandes I, Selores M, Alves R, Lima M. Aprepitant: Evidence of its effectiveness in patients with refractory pruritus continues. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66(1):e14-15.
201. Palacios Zabalza I, López de Torre Querejazu A, Santos Ibañez A. [Role of aprepitant in the management of pruritus in a patient with cutaneous T-cell lymphoma]. *Farm Hosp.* 2014;38(2):145-147.
202. Jiménez Gallo D, Albarrán Planelles C, Linares Barrios M, Fernández Anguita MJ, Márquez Enríquez J, Rodríguez Mateos ME. Treatment of pruritus in early-stage hypopigmented mycosis fungoides with aprepitant. *Dermatol Ther.* 2014;27(3):178-182.

203. Borja-Consigliere HA, López-Pestaña A, Vidal-Manceñido MJ, Tuneu-Valls A. Aprepitant in the Treatment of Refractory Pruritus Secondary to Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Actas Dermosifiliogr*. 2013.
204. Ally MS, Gamba CS, Peng DH, Tang JY. The use of aprepitant in brachioradial pruritus. *JAMA Dermatol*. 2013;149(5):627-628.
205. Ordi-Ros J, Cosiglio FJ. [Current therapeutic indications of thalidomide and lenalidomide]. *Med Clin (Barc)*. 2014;142(8):360-364.
206. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2011;364(11):1046-1060.
207. Gonçalves F. Thalidomide for the control of severe paraneoplastic pruritus associated with Hodgkin's disease. *Am J Hosp Palliat Care*. 2010;27(7):486-487.
208. Orlando A, Renna S, Cottone M. Prurigo nodularis of Hyde treated with low-dose thalidomide. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2009;13(2):141-145.
209. Alfadley A, Al-Hawsawi K, Thestrup-Pedersen K, Al-Aboud K. Treatment of prurigo nodularis with thalidomide: a case report and review of the literature. *Int J Dermatol*. 2003;42(5):372-375.
210. Hon KL, Ching GK, Leung TF, Chow CM, Lee KK, Ng PC. Efficacy and tolerability at 3 and 6 months following use of azathioprine for recalcitrant atopic dermatitis in children and young adults. *J Dermatolog Treat*. 2009;20(3):141-145.
211. Calikoglu E, Anadolu R. Management of generalized pruritus in dominant dystrophic epidermolysis bullosa using low-dose oral cyclosporin. *Acta Derm Venereol*. 2002;82(5):380-382.
212. Fusaro M, Munaretto G, Spinello M, Gallieni M. Regression of uraemic pruritus by cyclosporin treatment in a haemodialysis patient. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(5):1338-1339.
213. Ring J, Alomar A, Bieber T, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(8):1045-1060.
214. Ständer S, Luger TA. Itch in atopic dermatitis - pathophysiology and treatment. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2010;18(4):289-296.
215. Luger T, Van Leent EJ, Graeber M, et al. SDZ ASM 981: an emerging safe and effective treatment for atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2001;144(4):788-794.
216. Hanifin JM, Ling MR, Langley R, Breneman D, Rafal E. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients: part I, efficacy. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44(1 Suppl):S28-38.
217. Siepmann D, Luger TA, Ständer S. Antipruritic effect of cyclosporine microemulsion in prurigo nodularis: results of a case series. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2008;6(11):941-946.
218. Klein PA, Clark RA. An evidence-based review of the efficacy of antihistamines in relieving pruritus in atopic dermatitis. *Arch Dermatol*. 1999;135(12):1522-1525.
219. Tominaga M, Tengara S, Kamo A, Ogawa H, Takamori K. Psoralen-ultraviolet A therapy alters epidermal Sema3A and NGF levels and modulates epidermal innervation in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci*. 2009;55(1):40-46.
220. Inagaki N, Shiraishi N, Igeta K, et al. Depletion of substance P, a mechanism for inhibition of mouse scratching behavior by tacrolimus. *Eur J Pharmacol*. 2010;626(2-3):283-289.
221. Ständer S, Weisshaar E. Medical treatment of pruritus. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2012;17(3):335-345.
222. Szepletowski JC, Reich A, Wiśnicka B. Itching in patients suffering from psoriasis. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2002;10(4):221-226.
223. Dawn A, Yosipovitch G. Treating itch in psoriasis. *Dermatol Nurs*. 2006;18(3):227-233.

224. Gupta G, Long J, Tillman DM. The efficacy of narrowband ultraviolet B phototherapy in psoriasis using objective and subjective outcome measures. *Br J Dermatol*. 1999;140(5):887-890.
225. Narbutt J, Olejniczak I, Sobolewska-Sztychny D, et al. Narrow band ultraviolet B irradiations cause alteration in interleukin-31 serum level in psoriatic patients. *Arch Dermatol Res*. 2013;305(3):191-195.
226. van Os-Medendorp H, Guikers CL, Eland-de Kok PC, Ros WJ, Buijnzeel-Koomen CA, Buskens E. Costs and cost-effectiveness of the nursing programme 'Coping with itch' for patients with chronic pruritic skin disease. *Br J Dermatol*. 2008;158(5):1013-1021.
227. Kumagai H, Ebata T, Takamori K, et al. Efficacy and safety of a novel κ -agonist for managing intractable pruritus in dialysis patients. *Am J Nephrol*. 2012;36(2):175-183.
228. Reich A, Szepietowski JC. Non-analgesic effects of opioids: peripheral opioid receptors as promising targets for future anti-pruritic therapies. *Curr Pharm Des*. 2012;18(37):6021-6024.
229. Gupta MA, Gupta AK. Cutaneous sensory disorder. *Semin Cutan Med Surg*. 2013;32(2):110-118.
230. Kupczyk P, Reich A, Szepietowski JC. Cannabinoid system in the skin - a possible target for future therapies in dermatology. *Exp Dermatol*. 2009;18(8):669-679.
231. Tóth BI, Dobrosi N, Dajnoki A, et al. Endocannabinoids modulate human epidermal keratinocyte proliferation and survival via the sequential engagement of cannabinoid receptor-1 and transient receptor potential vanilloid-1. *J Invest Dermatol*. 2011;131(5):1095-1104.
232. Engelhardt H, Smits RA, Leurs R, Haaksma E, de Esch IJ. A new generation of anti-histamines: Histamine H₄ receptor antagonists on their way to the clinic. *Curr Opin Drug Discov Devel*. 2009;12(5):628-643.
233. Rossbach K, Wendorff S, Sander K, et al. Histamine H₄ receptor antagonism reduces hapten-induced scratching behaviour but not inflammation. *Exp Dermatol*. 2009;18(1):57-63.
234. Gutzmer R, Mommert S, Gschwandtner M, Zwingmann K, Stark H, Werfel T. The histamine H₄ receptor is functionally expressed on T(H)₂ cells. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(3):619-625.
235. Grimstad O, Sawanobori Y, Vestergaard C, et al. Anti-interleukin-31-antibodies ameliorate scratching behaviour in NC/Nga mice: a model of atopic dermatitis. *Exp Dermatol*. 2009;18(1):35-43.
236. Smits RA, Leurs R, de Esch IJ. Major advances in the development of histamine H₄ receptor ligands. *Drug Discov Today*. 2009;14(15-16):745-753.
237. Liu WL. Histamine H₄ receptor antagonists for the treatment of inflammatory disorders. *Drug Discov Today*. 2014.
238. Thurmond RL, Chen B, Dunford PJ, et al. Clinical and preclinical characterization of the histamine H₄ receptor antagonist JNJ-39758979. *J Pharmacol Exp Ther*. 2014;349(2):176-184.
239. Kollmeier A, Francke K, Chen B, et al. The histamine H₄ receptor antagonist, JNJ 39758979, is effective in reducing histamine-induced pruritus in a randomized clinical study in healthy subjects. *J Pharmacol Exp Ther*. 2014;350(1):181-187.
240. Murota H, El-latif MA, Tamura T, Amano T, Katayama I. Olopatadine hydrochloride improves dermatitis score and inhibits scratch behavior in NC/Nga mice. *Int Arch Allergy Immunol*. 2010;153(2):121-132.
241. Ohsawa Y, Hirasawa N. The antagonism of histamine H₁ and H₄ receptors ameliorates chronic allergic dermatitis via anti-pruritic and anti-inflammatory effects in NC/Nga mice. *Allergy*. 2012;67(8):1014-1022.

242. Murota H, El-latif MA, Tamura T, Katayama I. Olopatadine hydrochloride decreases tissue interleukin-31 levels in an atopic dermatitis mouse model. *Acta Derm Venereol.* 2014;94(1):78-79.
243. Tominaga M, Takamori K. Itch and nerve fibers with special reference to atopic dermatitis: therapeutic implications. *J Dermatol.* 2014;41(3):205-212.
244. Yoshii H, Suehiro S, Watanabe K, Yanagihara Y. Immunopharmacological actions of an extract isolated from inflamed skin of rabbits inoculated with vaccinia virus (neurotropin); enhancing effect on delayed type hypersensitivity response through the induction of Lyt-1+2- T cells. *Int J Immunopharmacol.* 1987;9(4):443-451.
245. Yago H, Fujita Y, Kaku H, et al. Study on pruritus in hemodialysis patients and the antipruritic effect of neurotropin: plasma levels of C3a, C5a, bradykinin and lipid peroxides. *Nihon Jinzo Gakkai Shi.* 1989;31(10):1061-1067.
246. Taneda K, Tominaga M, Tengara S, Ogawa H, Takamori K. Neurotropin inhibits both capsaicin-induced substance P release and nerve growth factor-induced neurite outgrowth in cultured rat dorsal root ganglion neurones. *Clin Exp Dermatol.* 2010;35(1):73-77.
247. Kamo A, Tominaga M, Taneda K, Ogawa H, Takamori K. Neurotropin inhibits the increase in intraepidermal nerve density in the acetone-treated dry-skin mouse model. *Clin Exp Dermatol.* 2013;38(6):665-668.
248. Takano N, Sakurai T, Kurachi M. Effects of anti-nerve growth factor antibody on symptoms in the NC/Nga mouse, an atopic dermatitis model. *J Pharmacol Sci.* 2005;99(3):277-286.
249. Takano N, Sakurai T, Ohashi Y, Kurachi M. Effects of high-affinity nerve growth factor receptor inhibitors on symptoms in the NC/Nga mouse atopic dermatitis model. *Br J Dermatol.* 2007;156(2):241-246.
250. Taniguchi M, Matsuzaki S, Tohyama M. P75 plays a key role in the induction of the sprouting of sensory nerve fibers in inflamed skin. *J Invest Dermatol.* 2007;127(8):2062-2065.
251. Negi O, Tominaga M, Tengara S, et al. Topically applied semaphorin 3A ointment inhibits scratching behavior and improves skin inflammation in NC/Nga mice with atopic dermatitis. *J Dermatol Sci.* 2012;66(1):37-43.
252. Romeo PH, Lemarchandel V, Tordjman R. Neuropilin-1 in the immune system. *Adv Exp Med Biol.* 2002;515:49-54.
253. Brenaut E, Garlantezec R, Talour K, Misery L. Itch characteristics in five dermatoses: non-atopic eczema, atopic dermatitis, urticaria, psoriasis and scabies. *Acta Derm Venereol.* 2013;93(5):573-574.
254. Guttman-Yassky E, Nograles KE, Krueger JG. Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis--part I: clinical and pathologic concepts. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(5):1110-1118.
255. Morris V, Murphy LM, Rosenberg M, Rosenberg L, Holzer CE, Meyer WJ. Itch assessment scale for the pediatric burn survivor. *J Burn Care Res.* 2012;33(3):419-424.
256. Sánchez-Pérez J, Daudén-Tello E, Mora AM, Lara Surinyac N. Impact of atopic dermatitis on health-related quality of life in Spanish children and adults: the PSEDA study. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104(1):44-52.
257. Kini SP, DeLong LK, Veledar E, McKenzie-Brown AM, Schaufele M, Chen SC. The impact of pruritus on quality of life: the skin equivalent of pain. *Arch Dermatol.* 2011;147(10):1153-1156.
258. El-Baalbaki G, Rzykoff I, Hudson M, et al. Association of pruritus with quality of life and disability in systemic sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62(10):1489-1495.

259. Erturk IE, Arican O, Omurlu IK, Sut N. Effect of the pruritus on the quality of life: a preliminary study. *Ann Dermatol.* 2012;24(4):406-412.
260. Holm EA, Wulf HC, Stegmann H, Jemec GB. Life quality assessment among patients with atopic eczema. *Br J Dermatol.* 2006;154(4):719-725.