

Prurito. Parte I. Fisiopatología y enfermedades asociadas

Pruritus. Part I. Pathophysiology and associated diseases

■
ANDREA SOLÓRZANO-AMADOR¹, MARÍA CRISTINA RONDEROS-ACEVEDO²
Forma de citar: Solórzano-Amador A, Ronderos-Acevedo MC. Prurito. Parte I. Fisiopatología y enfermedades asociadas. Rev CES Med 2012; 26(2): 249-259

RESUMEN

El prurito es uno de los síntomas más frecuentes en la consulta dermatológica. Es un síntoma subjetivo e inespecífico con el que se manifiestan un gran número de enfermedades, tanto cutáneas como sistémicas. A pesar de ser un mecanismo de protección, en algunas ocasiones es tan intenso que puede llegar a alterar la calidad de vida de quienes lo padecen. En esta revisión se describen las bases neurofisiológicas del prurito y las principales enfermedades asociadas a este.

PALABRAS CLAVE

Prurito
Dermatología
Fisiopatología

1 Residente de Dermatología, Universidad CES. andreasol82@hotmail.com
2 Dermatóloga, Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta E.S.E. Bogotá, D.C., Colombia

Recibido: febrero 28 de 2012. **Revisado:** julio 31 de 2012. **Aceptado:** agosto 6 de 2012.

ABSTRACT

Pruritus is one of the most frequent symptoms referred in consults to the dermatologist. It is a subjective and nonspecific symptom that occurs as a result of a large number of diseases, both cutaneous and systemic. Despite being a protective mechanism, it is sometimes so intense that it can affect the quality of life of the patients. In this review we describe the complex neurophysiological bases of pruritus and the principal diseases that are associated with it.

KEY WORDS

Pruritus

Dermatology

Physiopathology

INTRODUCCIÓN

El prurito es un síntoma frecuente que cuando es intenso y no mejora con tratamiento médico, afecta la calidad de vida e interfiere con las actividades cotidianas de quienes lo padecen. Cuando no está asociado a una enfermedad cutánea visible puede llegar a ser de difícil interpretación para el dermatólogo y por lo tanto representa un reto diagnóstico y terapéutico. El conocimiento de la fisiopatología del prurito y de las enfermedades sistémicas asociadas al mismo, constituyen la mejor herramienta para el enfoque adecuado de estos pacientes por parte del dermatólogo.

El prurito se define como una sensación desagradable que induce el deseo de rascarse (1,2). Fisiológicamente, protege la piel de sustancias nocivas como parásitos y plantas (1). Aunque es un sistema de alerta ante estos agresores,

puede llegar a ser estresante e incómodo cuando es excesivo (3). No es una entidad nosológica específica, sino un síntoma, un fenómeno multifactorial que incluye componentes sensitivos, emocionales y cognitivos (4).

Puede ser generalizado o localizado, predomina en muchas de las enfermedades de la piel, pero también ocurre en presencia de enfermedades sistémicas (5). Se puede dividir en agudo y crónico, según el tiempo de evolución, siendo crónico cuando dura seis semanas o más (6). Twycross *et al.*, en 2003, propusieron una nueva clasificación neurofisiopatológica en la que clasificaron el prurito según su origen, así (5):

Pruritoceptivo: el que se origina en la piel por activación de nervios específicos mediante pruritógenos en sus terminaciones nerviosas. Usualmente se produce por inflamación u otro proceso patológico visible.

Neurogénico: el que se genera en el sistema nervioso central, por mediadores o pruritógenos circulantes, sin daño neuronal.

Neuropático: debido a lesiones anatómicas del sistema nervioso central o periférico.

Psicogénico: es el prurito de procesamiento central. Debe ser considerado solo después de excluir las demás causas de prurito.

Esta clasificación es práctica pero tiene algunas limitaciones, como el hecho de ser retrospectiva, lo que hace necesario conocer la causa para poder clasificarlo, además algunas enfermedades pueden estar en más de una categoría y el prurito de origen desconocido no se podría clasificar de acuerdo a este esquema (2).

Posteriormente, el Foro Internacional para el Estudio del Prurito (IFSI, por sus siglas en inglés) estableció tres grupos clínicos (2):

Grupo I: prurito con enfermedad inflamatoria primaria de la piel.

Grupo II: prurito sin enfermedad inflamatoria de la piel, generado por enfermedades sistémicas, neurológicas, o de origen psiquiátrico o psicosomático.

Grupo III: prurito crónico con lesiones no específicas secundarias al rascado.

Estos tres grupos anteriores se clasifican en seis subgrupos después de la evaluación clínica y de laboratorio, como se describe en el cuadro 1 (2,6).

BASES NEUROFISIOLÓGICAS

Las fibras nerviosas específicas asociadas al prurito son un subconjunto de fibras especializadas tipo C que se encuentran superficialmente en la piel, no son mielinizadas y tienen baja velocidad de conducción y alcanzan grandes territorios de inervación. Comprenden aproximadamente 5 % de todas las fibras aferentes tipo C en la piel humana (5,6), las cuales son anatómicamente idénticas a las asociadas con la mediación del dolor, pero funcionalmente distintas (5).

Usualmente, las fibras nerviosas terminan en la unión dermoepidérmica, pero algunas se pro-

yectan de la epidermis a la capa subcórnea donde se comunican recíprocamente con las demás células de la piel (6). El impulso es transmitido por las fibras tipo C a las neuronas espinales en la lámina I en el asta dorsal de la médula espinal y luego a través del tracto espinotalámico hacia el tálamo, y de éste a la corteza anterior cingulada, insular y a las zonas somatosensoriales primarias y secundarias (5,6).

Los queratinocitos expresan un rango de mediadores neuropéptidos que están involucrados en la fisiopatología del prurito, incluyendo opioides, proteasas (4), factores de crecimiento nerviosos (NGF) y sustancia P, así como receptores opioides, receptores iónicos vanilloides de potencial receptivo transitorio 1 (TRVP1) y receptores tipo 2 de la proteinasa activada (PAR2).

Por lo anterior, se ha considerado a la epidermis y su asociación con las ramificaciones de filamentos finos intraepidérmicos de neuronas tipo C, como la unidad receptora del prurito (4,7). Los queratinocitos también pueden liberar mediadores con efecto antiprurítico y activar receptores con estos efectos, como los cannabinoides, que tienen actividad antiprurítica periférica, y proteasas como las quimasas, que degradan los mediadores del prurito (6). En los cuadros 2 y 3 se resumen los mediadores y receptores del prurito.

Cuadro 1. Clasificación etiológica del prurito (2,6)

Categoría	Origen
I. Dermatológico	El prurito que tiene su origen en la piel, ya sea por piel seca o por alguna patología cutánea específica
II. Sistémico	El prurito generado por enfermedades en órganos diferentes a la piel, alteraciones metabólicas, multifactoriales o por medicamentos
III. Neurológico (neurogénico/neuropático)	Prurito asociado a enfermedades del sistema nervioso central o periférico
IV. Psicogénico/psicosomático	Enfermedades psiquiátricas o psicosomáticas
V. Mixtos	Sobreposición y coexistencia de varias enfermedades
VI. Otros	De origen desconocido

Cuadro 2. Mediadores involucrados en el prurito

Mediador	Características
Histamina	Estimula los receptores H1 de las fibras tipo C (3).
Acetilcolina	Estimula las fibras tipo C. Media el prurito especialmente en dermatitis atópica (5,6)
Serotonina	Puede causar prurito por mecanismos centrales y periféricos al actuar indirectamente en la liberación de histamina de los mastocitos (5)
Prostaglandinas	Aumentan el prurito inducido por histamina (4,5)
Interleucinas (IL)	La IL-2 induce prurito en dermatitis atópica y en pacientes con cáncer que reciben IL-2 recombinante (4,8).
Sustancia P	Produce vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular (4,5).
Proteasas (triptasa)	Activa los receptores PAR 2 expresados en las terminaciones de las fibras C (7,8).
Opioides	Inducen degranulación de mastocitos y activan receptores μ (4). El prurito es inducido por los agonistas de receptores opioides μ y por los antagonistas de los receptores opioides k (9).
Endovaniloides	Inducción y modulación de prurito y dolor (6)

Cuadro 3. Receptores involucrados en el prurito

Receptor	Características
Receptor de neuroquinina (NKR)	Hay NKR 1, 2 y 3. La sustancia P se une con diferente afinidad a los tres receptores, pero principalmente al NKR 1, el cual se expresa en el sistema nervioso central y en la piel (10).
Receptores iónicos vaniloides de potencial receptivo transitorio (TRPV)	Se ha definido como receptor del prurito (6)
Receptor de la proteinasa activada tipo 2 (PAR 2)	Se ha definido como receptor de prurito, sus ligandos la triptasa y tripsina (6)

Rascado

El rascado activa las neuronas beta-mielinizadas de conducción rápida. Estas descargas causan inhibición generalizada en la zona circundante, debido a la activación de los circuitos neuronales inhibitorios en la sustancia gelatinosa de las astas posteriores de la sustancia gris (7). El prurito produce la co-activación de algunas áreas motoras, por lo cual se presume la existencia de

una conexión orgánica entre el prurito y el rascado (6).

A diferencia de la sensación de dolor, que induce evasión de la respuesta motora, el prurito evoca una actividad motora de rascado activo (6). Por otra parte, el rascado repetitivo en trastornos crónicos produce nuevas lesiones en la

piel, que a su vez favorece mayor secreción de neuropéptidos y opiáceos, los cuales podrían estimular aún más el círculo vicioso de prurito - rascado (4).

ENFERMEDADES ESPECÍFICAS RELACIONADAS CON PRURITO

El prurito puede ocurrir en pacientes que padecen diferentes enfermedades: hepatobiliares, renales, malignas, hematológicas, neurológicas o metabólicas, o asociado al virus de la inmunodeficiencia humana. También puede haber prurito de origen psicógeno, asociado a medicamentos, senectud o embarazo.

Prurito de origen biliar

El prurito es uno de los síntomas más comunes e incómodos de la enfermedad hepatobiliar (11). Aunque en la mayoría de los casos se asocia con ictericia, también puede ocurrir en ausencia de ella (11). Con frecuencia es generalizado y compromete palmas y plantas de forma característica (12). Se relaciona con varias enfermedades biliares o hepáticas, incluyendo hepatitis, colangitis esclerosante primaria, cirrosis biliar primaria, tumores, malformaciones congénitas y medicamentos (13).

La patogénesis del prurito en la colestasis no está bien entendida, pero se cree que puede ser multifactorial (6). Aún no están bien definidos los pruritógenos, aunque se ha propuesto que las sales biliares, los metabolitos de la progesterona, la histamina y los opioides endógenos pueden inducirlo (14,15). Según las observaciones y estudios actuales existen algunas teorías acerca de su patogénesis:

1. Se considera que los pruritógenos son bio-transformados en el hígado y el intestino,

puesto que el prurito mejora con los medicamentos inductores de enzimas hepáticas e intestinales, tales como rifampicina y fenobarbital (15).

2. Los pruritógenos se secretan por la bilis al lumen intestinal porque las resinas de intercambio aniónico, como la colestiramina, que se unen a sustancias hidrofóbicas en el intestino, alivian el prurito (15).
3. Los pruritógenos tienen circulación entero-hepática, porque el drenaje nasobiliar y la derivación biliar externa inducen mejoría del prurito (15).
4. Los opioides endógenos median el prurito en la colestasis porque los antagonistas de los receptores μ lo mejoran (15).
5. Los sistemas serotoninérgicos median el prurito en la colestasis, porque los inhibidores de la recaptación de serotonina también lo mejoran (15).

Recientemente se ha demostrado un aumento en los niveles séricos de autotaxina, la cual es una enzima que metaboliza la lisofosfatidil colina (LPC) en ácido lisofosfatídico (LPA), de esta manera hay un aumento en los niveles de LPA que son específicos para el prurito asociado a colestásis, pero no en otras formas sistémicas de prurito (12).

Prurito asociado a insuficiencia renal crónica

El prurito también es un síntoma relativamente frecuente en pacientes con enfermedad renal crónica, pues afecta entre el 22 al 30 % de estos pacientes (13) y a más del 90 % de quienes reciben diálisis (6). Con frecuencia es severo y resistente al tratamiento (13). En dos tercios de los pacientes es generalizado, mientras que en el resto es localizado, particularmente en la espalda (6).

El mecanismo fisiopatológico no está bien entendido. Una hipótesis es que se produce por desequilibrio metabólico (16) entre lo que se ha

incluido el aumento de iones divalentes como calcio y magnesio (12). También se ha sugerido la presencia de una sustancia que se dializa pobremente, la cual es responsable del prurito por su acumulación sistémica (16). Algunos autores consideran que es multifactorial y puede ser debido a xerosis urémica, hiperparatiroidismo secundario, hipervitaminosis A, neuropatía urémica, aumento en los niveles séricos de histamina, anemia por deficiencia de hierro (11,13), alteración en el sistema opioide (6) y en la señalización en las fibras nerviosas de epidermis y dermis, (11,13) entre otras hipótesis. De todas estas, la xerosis urémica es la causa más importante (11).

Prurito asociado a tumores malignos

El prurito puede hacer parte de un síndrome paraneoplásico asociado con algunos tumores sólidos, entre los que se encuentran pulmón, colon, mama, estómago y próstata (6,17). Se ha estimado que el prurito afecta del 5 al 27 % de los pacientes que se encuentran en centros de cuidado paliativo (6,17).

La patogénesis incluye mecanismos centrales y periféricos, como la producción de sustancias pruritogénicas por el tumor, o medicamentos usados en cuidado paliativo como los opioides (6,17). Usualmente el prurito asociado a malignidad es generalizado. En algunos pacientes la localización del prurito se correlaciona con el sitio del tumor, por ejemplo, en el carcinoma de cérvix, recto - colon sigmoide y próstata, se localiza en vulva, ano y escroto, respectivamente. En estos casos el prurito puede ser consecuencia de la activación directa de fibras nerviosas periféricas en el sitio del tumor (6). También se ha observado que algunos tumores cerebrales y espinales se pueden manifestar con prurito facial o nasal y prurito dermatómico, respectivamente (6).

Prurito asociado a enfermedades hematológicas

Varias enfermedades hematológicas se asocian con prurito sin lesiones cutáneas. Entre ellas

se encuentran policitemia vera, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple, leucemia (5,11), síndrome de Sezary, macroglobulinemia de Waldenström, micosis fungoides, gammapatia benigna y mastocitosis sistémica (5).

En policitemia vera, cerca de la mitad de los pacientes presentan prurito y éste puede ser espontáneo o después del contacto con el agua (prurito acuagénico) (6,11). Este último también se ha descrito en pacientes con leucemia linfoblástica aguda y síndrome mielodisplásico solo o en asociación con linfoma de células T no Hodgkin (6), enfermedad de Hodgkin y síndrome hipereosinofílico (18).

El prurito está presente en 30 % de los casos del linfoma Hodgkin (19), especialmente en aquellos con el subtipo nodular esclerosante (6), y puede preceder a algún signo identificable de tumor hasta en cinco años (6). Se ha reportado que puede resolver después del inicio de la quimioterapia, lo cual indicaría una asociación etiológica (20). Frecuentemente inicia en las piernas y es más severo en las noches, pero posteriormente se puede generalizar. Varios factores, como la secreción de leucopetidasa y bradiquinina, la liberación de histamina y los niveles altos de inmunoglobulina E con sus depósitos cutáneos, pueden contribuir al prurito en el linfoma (12).

Prurito asociado a trastornos neurológicos

El prurito neuropático es el que se produce por una lesión primaria o disfunción en algún punto de la vía aferente del sistema nervioso. En muchos casos se acompaña de otros síntomas de daño sensorial como parestesias, hiperestésias o hipoestésias. También puede ocurrir después de un daño al nervio, por ejemplo, en el caso de las quemaduras. El paciente puede tener en el mismo sitio sensación de prurito y dolor (21). El mecanismo del prurito neuropático no está completamente entendido (13), pero se han sugerido tres hipótesis (21):

1. Cuando hay daño local de los nervios que se extienden a través de un dermatoma, las fibras tipo C pueden transmitir dolor y prurito.
2. Las neuronas del prurito a nivel central se pueden activar excesivamente cuando carecen de impulso aferente.
3. Ausencia de neuronas inhibitorias para prurito en el tracto espinal.

Prurito neuropático periférico

Neuralgia postherpética: un estudio realizado por Oaklander reportó que de 153 pacientes con antecedente de herpes zoster y neuralgia postherpética, 48% presentaron prurito (22). La severidad del prurito puede variar entre leve y grave, siendo este último más frecuente en la cabeza y la cara (21).

Prurito braquioradial: es el prurito localizado en la zona dorsolateral del brazo, aunque puede comprometer también los hombros y el cuello. Muchas veces se agrava durante la exposición al sol (21). Se ha sugerido que en varios casos es el resultado de la compresión de las raíces cervicales en el nivel de C₅-C₈. Existen algunos reportes de casos de prurito sin evidencia de daño nervioso espinal (21). Algunos pacientes refieren que la aplicación de compresas frías mejora los síntomas (13).

Notalgia parestésica: es un síndrome con compromiso nervioso sensorial que compromete los ramos posteriores de T₂-T₆ asociado con cambios degenerativos en las vertebrae. Generalmente, el prurito es unilateral en la espalda, en la distribución de los dermatomas T₂-T₆ (21). Ocasionalmente se acompaña de sensación de quemadura, parestesias o hiperestésias, y como resultado del rascado se forma una zona de hiperpigmentación circunscrita en el área sintomática, similar a la amiloidosis macular (21).

Prurito e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

El prurito puede ser el primer síntoma de infección por VIH en ausencia de lesiones en

piel (5,6). Se ha considerado que puede ocurrir como consecuencia de la liberación de mediadores pruritogénicos, alteraciones neurológicas, ingesta de medicamentos o enfermedades sistémicas asociadas (linfoma, infecciones, infestaciones parasitarias) (6).

La erupción papular pruriginosa es la manifestación cutánea más común en pacientes con VIH y se caracteriza por prurito crónico y una erupción papular simétrica en el tronco y las extremidades, en ausencia de otras causas de prurito (23), que se correlaciona con la magnitud de la inmunodeficiencia (6). Muchos pacientes con VIH tienen piel seca y aumento de las citocinas plasmáticas, sin embargo, algunos pacientes con VIH pueden tener prurito sin lesiones evidentes en la piel, el cual se incrementa a medida que la enfermedad progresa (5). El prurito puede generarse en alguna medida a partir de la síntesis de prostaglandina E2 inducida por citocinas (5).

Prurito asociado a trastornos endocrinos

Los trastornos endocrinos que más se asocian con prurito son las enfermedades tiroideas. En la piel seca y mixedematosa del hipotiroidismo se produce menor actividad de las glándulas sebáceas, disminución de la sudoración y una síntesis epidérmica reducida de colesterol, lo que contribuye a la xerosis (11). El hipertiroidismo también puede estar asociado con prurito (6, 11), ya en éste la piel permanece caliente y húmeda, la vasodilatación aumenta el flujo hacia la piel, se incrementa la temperatura y se disminuye el umbral del rascado (11).

Algunos pacientes con hiperparatiroidismo primario refieren prurito. Su fisiopatología es desconocida. Estos pacientes con frecuencia tienen déficit de vitamina D y minerales, lo que probablemente puede contribuir a este síntoma (12).

En general, el prurito no se ha asociado con la diabetes, pero un estudio realizado en Japón con más de 2 500 diabéticos reportó que 11 %

tenía prurito en el tronco, comparado con 2 % de los controles. Es más frecuente en casos con polineuropatía diabética (23).

Prurito asociado a deficiencia de hierro

La deficiencia de hierro es una causa de prurito crónico. Sin embargo, no se conocen los mecanismos patogénicos. Se ha reportado que el restablecimiento de los niveles normales de ferritina con suplementos de hierro es beneficioso y alivia el síntoma (6,24). En algunos casos, el estudio de la deficiencia de hierro permite el diagnóstico de otras condiciones que también pueden causar prurito, como por ejemplo, las neoplasias (24).

Prurito senil

Más de la mitad de la población mayor de 70 años presenta prurito sin causa conocida (5). Con el envejecimiento hay aumento de la sensibilidad a la histamina y menos contenido de agua y esta xerodermia puede inducir la producción local de citosinas generadoras de prurito (5). Es probablemente la causa más común de prurito en la vejez (9).

Con el paso del tiempo los sistemas vascular y tegumentario se vuelven atróficos, causando retención inadecuada de humedad. Otros cambios que pueden empeorar el prurito son la disminución de los lípidos de superficie, la sudoración y la producción de sebo, así como la alteración en la reparación de la barrera cutánea (9).

Otros factores importantes son los cambios en las fibras nerviosas relacionadas con la edad y la polifarmacia, ya que algunos medicamentos usados frecuentemente por el adulto mayor aumentan el riesgo de generar prurito (9).

Prurito psicógeno

Se caracteriza por el impulso excesivo al rascado. Generalmente es un diagnóstico de exclusión y se realiza después de descartar otras

causas de prurito. Predomina en mujeres entre los 30 y 45 años de edad. Se ha asociado con enfermedades psiquiátricas como depresión, trastorno obsesivo compulsivo, ansiedad, trastornos somatomorfos, manía, psicosis y abuso de sustancias (21).

También ocurre en los casos de delirio de parasitosis. Los cambios secundarios en la piel se encuentran en áreas del cuerpo que son de más fácil acceso a las manos, como las superficies extensoras de los brazos y las piernas, la parte superior de la espalda y los hombros.

También puede haber prurito sin signos de rascado en la piel. El prurito recurrente puede llevar al ciclo prurito-rascado liberando factores pruritogénicos que contribuyen a empeorar el síntoma (21).

Prurito asociado a medicamentos

Algunos medicamentos pueden inducir prurito, y se estima que representa aproximadamente el 5 % de las reacciones adversas en la piel inducidas por medicamentos (25). El curso natural del prurito depende del medicamento asociado, se puede manifestar con la primera administración del fármaco o presentarse tardíamente. Puede ser localizado o generalizado y mejorar rápidamente después de suspender el tratamiento, o persistir por varios meses o años (25).

La patogénesis difiere dependiendo el agente causal. Otros posibles mecanismos incluyen daño hepático colestásico, xerosis, depósitos de los fármacos o sus metabolitos en la piel, fototoxicidad o alteraciones neurológicas. Con frecuencia se desconoce el mecanismo de base que origina el prurito (26).

Prurito en el embarazo

Se ha reportado en 17 % de los embarazos (27) o en una de cada cinco mujeres embarazadas (28). Entre las principales causas se encuentran

enfermedades dermatológicas en el embarazo (penfigoide gestacional, las pápulas y placas pruriginosas urticarianas, escabiosis), hepatitis, cálculos biliares y la colestasis intrahepática del embarazo (28).

Colestasis intrahepática del embarazo

También se ha llamado colestasis obstétrica (28) o prurito gravídico y es causada por una alteración en la secreción biliar intrahepática de la madre. No se observan lesiones primarias en la piel, hay prurito generalizado y excoriaciones secundarias (27,28). Aproximadamente en 20 % de los casos las pacientes también tienen ictericia (27).

Aparece en el tercer trimestre en cerca del 80 % de los casos (27,28), y en el segundo trimestre en el 20 % (27). El trastorno se resuelve después del parto y puede recurrir en los siguientes embarazos. Se ha asociado con sufrimiento fetal (20 a 30 %), mortinatos (1 a 2 %) y parto pre-termino (20 a 60 %) (27), también con el hallazgo de meconio en el líquido amniótico, cambios anormales en la monitoria fetal y hemorragia postparto.

Se ha sugerido que la alteración en la homeostasis normal de las sales biliares puede alterar la absorción de vitamina K, la cual se requiere para fabricar los factores de la coagulación II, VII, IX y X, haciendo a la madre más susceptible a una hemorragia postparto (28). Las complicaciones fetales pueden ser consecuencia de la disminución en la eliminación de ácidos biliares tóxicos (27).

Se deben realizar pruebas de función hepática en las pacientes en quienes se sospecha colestasis obstétrica. Si alguna de estas se encuentra elevada se deben solicitar niveles totales de ácidos biliares (indicador más sensible) y estudios para descartar hepatitis viral de acuerdo a los antecedentes (27). Si las pruebas de laboratorio muestran evidencia de colestasis, se debe solicitar una ecografía hepática para descartar cálculos biliares y obstrucción. Los niveles séricos de

ácidos biliares se correlacionan con la severidad del prurito (27).

CONCLUSIÓN

El prurito es una sensación cutánea que desencadena una respuesta motora de rascado activo en la cual el subconjunto de fibras nerviosas tipo C especializadas, los queratinocitos y varios mediadores juegan un papel determinante. Diferentes enfermedades sistémicas se asocian con prurito, y cada una de ellas posee diferentes mecanismos que permiten explicar su origen. El conocimiento de todas estas asociaciones le permite al clínico una aproximación más precisa e integral cuando enfrenta el reto de la atención de un paciente con prurito con o sin lesiones en la piel.

REFERENCIAS

1. Ständer S, Weisshaar E, Luger T. Neurophysiological and neurochemical basis of modern pruritus treatment. *Exp Dermatol* 2008;17:161-9.
2. Ständer S, Weisshaar E, Mettang T, Szepietowski J, Carstens E, Ikoma A, *et al.* Clinical classification of itch: a position paper of the international forum for the study of itch. *Acta Derm Venereol* 2007;87:291-4.
3. Shim WS, Oh U. Histamine-induced itch and its relationship with pain. *Mol Pain* 2008;4:29.
4. Wolff K, Goldsmith L, Katz S, Gilchrest B, Paller A, Leffell D. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th ed. Mc Graw Hill; 2008. Pp. 902-8.
5. Twycross R, Greaves MW, Handwerker H, Jones EA, Libretto SE, Szepietowski JC, *et al.*

- Itch: scratching more than the surface. *Q J Med* 2003;96:7-26.
6. Cassano N, Tessari G, Vena GA, Girolomoni G. Chronic pruritus in the absence of specific skin disease. An update on pathophysiology, diagnosis, and therapy. *Am J Clin Dermatol* 2010;11:399-411.
 7. Greaves MW. Recent advances in pathophysiology and current management of Itch. *Ann Acad Med Singapore* 2007;36:788-92.
 8. Schmelz M. Itch-mediators and mechanisms. *J Dermatol Sci* 2002;28:91-6.
 9. Patel T, Yosipovitch G. The management of chronic pruritus in the elderly. *Skin Therapy Lett* [publicación periódica en línea] 2010. Sep; 15(8): Hallado en URL: <http://www.skintherapyletter.com/2010/15.8/2.html>.
 10. Ständer S, Siepmann D, Herrgott I, Sunderkötter C, Luger T. Targeting the neurokinin receptor 1 with aprepitant: A novel anti-pruritic strategy. *PLoS One* 2010;5:e10968.
 11. Khopkar U, Pande S. Etiopathogenics of pruritus due to systemic causes: implications for treatment. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007;73:215-7.
 12. Weisshaar E, Szepietowski J, Darsow U, Misery L, Wallengren J, Mettang T, *et al.* European guideline on chronic pruritus. *Acta Derm Venereol* 2012 Jul 9 [Epub ahead of print].
 13. Feramisco J, Berger T, Steinhoff M. Innovative management of pruritus. *Dermatol Clin* 2010;28:467-78.
 14. Bergasa NV. Update on the treatment of the pruritus of cholestasis. *Clin Liver Dis* 2008;12: 219-34.
 15. Kremer A, Beuers U, Oude-Elferink R, Pusch T. Pathogenesis and treatment of pruritus in colestasis. *Drugs* 2008;68:2163-82.
 16. Markova A, Lester J, Wang J, Robinson-Bostom L. Diagnosis of common dermatopathies in dialysis patients: A review and update. *Semin Dial* 2012;25:408-18
 17. Kleyn C, Lai-Cheong J, Bell H. Cutaneous manifestations of internal malignancy: diagnosis and management. *Am J Clin Dermatol* 2006;7:71-84.
 18. Aan M, Sheng W. Aquagenic pruritus responding to combined ultraviolet A/narrowband ultraviolet B therapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2009;25:169-70.
 19. Krajnik M, Zylicz Z. Pruritus in advanced internal diseases. Pathogenesis and treatment. *Neth J Med* 2001;58:27-40.
 20. Omidvari SH, Khojasteh HN, Mohammadianpanah M, Monabati A, Mosalaei A, Ahmadloo N. Long-term pruritus as the inicial and sole clinical manifestation of occult Hodgkins´s disease. *Indian J Med Sci* 2004;58:250-2.
 21. Yosipovitch G, Samuel LS. Neuropathic and psychogenic itch. *Dermatol Ther* 2008;21:32-41.
 22. Oaklander AL, Cohen SP, Raju SV. Intractable postherpetic itch and cutaneous deafferentation after facial shingles. *Pain* 2002; 96:9-12.
 23. Tey HL, Yosipovitch G. Itch in ethnic populations. *Acta Derm Venereol* 2010;90:227- 34.
 24. Bharati A, Yesudian PD. Positivity of iron studies in pruritus of unknown origin. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:617-8.
 25. Reich A, Ständer A, Szepietowski J. Drug-induced pruritus: A review. *Acta Derm Venereol* 2009; 89:236-44.

26. Weisshaar E. Evidence-based medicine and pruritus. *Acta Derm Venereol* 2007; 87:462.
27. Orr B, Usatine R. Pruritus in pregnancy. *J Fam Pract* 2007;56:913-6.
28. Yoong W, Memtsa M, Pun S, West P, Loo C, Okolo S. Pregnancy outcomes of women with pruritus, normal bile salts and liver enzymes: a case control study. *Acta Obstet Gynecol* 2008;87:419-22.