

Actualidades en el tratamiento del prurito crónico

Lagos A¹, Tirado-Sánchez A², Ponce-Olivera RM²

Resumen

El prurito es el síntoma más importante en diversas enfermedades dermatológicas, como la dermatitis atópica y la psoriasis. La complejidad de la evocación y transmisión de los impulsos pruriceptivos hacen difícil dilucidar la causa precisa del prurito en cada enfermedad que lo manifiesta. Las formas crónicas del prurito (más de seis semanas) causan deterioro en la calidad de vida de los pacientes. En la actualidad se han dilucidado varios mecanismos de acción y el perfil de seguridad de los tratamientos administrados, como los anestésicos locales, capsaicina, cinc, mentol, alcanfor, inhibidores de la calcineurina, inhibidores de mastocitos, agonistas y antagonistas de los receptores opioides, cannabinoides, talidomida, neurolépticos y algunos inmunosupresores. Asimismo, se han desarrollado nuevos medicamentos específicos a partir de los descubrimientos en las vías pruriceptivas, como los antihistamínicos H4, olopatadina, aprepitant, neurotropina, antagonista del factor de crecimiento nervioso y la semaforina 3A.

PALABRAS CLAVE: prurito, dermatitis atópica, antihistamínicos H4, aprepitant.

Dermatol Rev Mex 2016 May;60(3):229-246.

Update in the treatment of chronic pruritus.

Lagos A¹, Tirado-Sánchez A², Ponce-Olivera RM²

Abstract

Pruritus is the most important symptom in various dermatological diseases, as atopic dermatitis and psoriasis. Regarding the complexity in the evocation and transmission of pruriceptive impulses, it has been difficult to precise the characteristics of pruritus in each disease. Chronic pruritus (>6 weeks) causes impairment in the quality of life. Recently, mechanisms of actions have been elucidated and security profiles have been established for long used treatments for pruritus, such as topical anesthetics, capsaicin, zinc, menthol, alcanphor, calcineurin inhibitors, mast cells inhibitors, opioid receptors agonists and antagonists, cannabinoids, thalidomide, neuroleptics and some immunosuppressants. Likewise, new drugs have been developed from advances in the discoveries in pruriceptive pathways, such as antihistamines H4, olopatadine, aprepitant, neurotrophin, nervous growing factor antagonists and semaphorin 3A.

KEYWORDS: pruritus; atopic dermatitis; antihistamines H4; aprepitant

¹ Residente de Dermatología.

² Departamento de Dermatología. Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México.

Recibido: agosto 2015

Aceptado: diciembre 2015

Correspondencia

Dr. Armando Lagos
dr.armando.lagos@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Lagos A, Tirado-Sánchez A, Ponce-Olivera RM. Actualidades en el tratamiento del prurito crónico. Dermatol Rev Mex. 2016 mayo;60(3):229-246.

ANTECEDENTES

La sensación de “comezón”, o prurito, es el síntoma más común de las enfermedades dermatológicas. En 1660 el médico alemán Samuel Hafenreffer definió al prurito como “la sensación desagradable que provoca el deseo de rascado”. En la actualidad se define 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 escasamente 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 enfermedad.³

El tratamiento del prurito es un reto médico; la complejidad de la evocación y transmisión de los impulsos pruriceptivos hace difícil dilucidar la causa precisa del prurito en cada enfermedad que lo manifiesta.

En los pacientes con prurito crónico (más de seis semanas) es importante establecer el régimen terapéutico individualizado de acuerdo con su edad, enfermedades preexistentes, medicamentos, características e intensidad del prurito. Los pacientes ancianos, las mujeres embarazadas y los niños necesitan atención especial. Debido a que la atención de los pacientes con prurito crónico a menudo se extiende durante un periodo largo, con la incertidumbre inicial del origen de su prurito, los pacientes tienden a sentir frecuentemente frustración por la falla de los tratamientos previos y estrés psicológico.⁴

En la actualidad se han aclarado múltiples vías que intervienen en el prurito, con lo que se determinó la eficacia de los tratamientos prescritos ampliamente contra el mismo, así como

el importante papel que desempeñan las terminaciones nerviosas en la piel y la transmisión de estímulos en los ganglios de las raíces dorsales, la médula espinal y el cerebro. Esto dio pie al desarrollo de nuevos medicamentos que actúan inhibiendo los desencadenantes del prurito en distintos niveles (Figura 1).

Tratamientos tópicos (Cuadro 1)

Anestésicos locales

Actúan en diferentes grupos de receptores en la piel. Pueden prescribirse para controlar el dolor, la disestesia y el prurito. Se administran comúnmente benzocaína, lidocaína, pramoxina, así como una mezcla de prilocaína y lidocaína, pero sólo tienen efecto a corto plazo. En los estudios experimentales, el efecto antipruriginoso de los anestésicos locales en las dermatosis, como dermatitis atópica, es limitado.^{5,6} Se ha reportado su aplicación exitosa en el tratamiento de las formas localizadas del prurito, como la notalgia parestésica.^{6,7} Cuando se tratan áreas extensas de piel, se puede administrar polidocanol (éter glicol polietileno de lauril alcohol) a 2-10% en diferentes formulaciones galénicas, frecuentemente en combinación con urea a 3%. Se recomienda

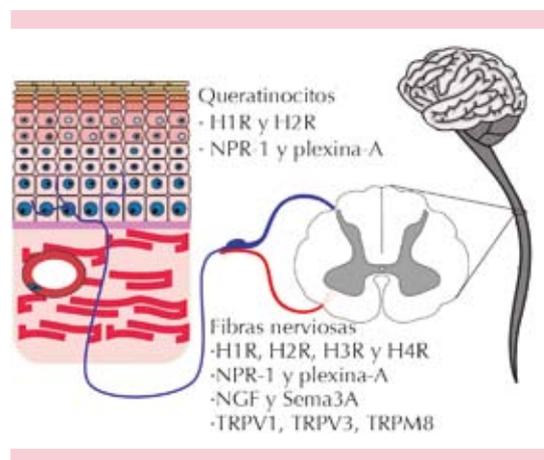


Figura 1. Vías del prurito.

Cuadro 1. Tratamientos tópicos del prurito crónico (Continúa en la siguiente página)

Tratamiento	Objetivo terapéutico	Mecanismo de acción	Presentaciones/dosis	Indicaciones	Eventos adversos
Anestésicos locales-aminoamidas (lidocaína y prilocaína)	Canales de sodio dependiente de voltaje (fibras sensitivas)	Inhiben el flujo de sodio a través de los canales de sodio dependiente de voltaje	Lidocaína 2.5-5% Prilocaína 2.5%	<ul style="list-style-type: none"> • Dermatitis atópica • Prurito neuropático • Notalgia parestésica • Prurito anal • Prurito en pacientes quemados 	Dermatitis por contacto (riesgo bajo) Parestesias Metahemoglobinemia (principalmente se asocia en pacientes pediátricos)
Anestésicos locales-pramoxina	Fibras sensitivas	Disminuye la permeabilidad de las membranas neuronales a los iones de sodio, bloqueando la despolarización neuronal	Pramoxina 1% (loción)	<ul style="list-style-type: none"> • Xerosis • Prurito urémico • Psoriasis • Prurito anal 	Angioedema Dermatitis por contacto (riesgo bajo) Sensación de ardor, prurito, irritación
Anestésicos locales-surfactantes no iónicos (polidocanol)	Fibras sensitivas	Estabiliza las membranas de las fibras nerviosas sensitivas	Polidocanol 2-10% (en combinación con urea 3%)	<ul style="list-style-type: none"> • Dermatitis atópica • Dermatitis por contacto • Psoriasis • Prurito idiopático 	Ardor leve Prurito leve
Capsaicina	TRPV1 (fibras sensitivas)	Activación del TRPV1 en las fibras nerviosas C para la liberación y depleción de neurotransmisores, como la sustancia P	Capsaicina 0.006-0.025% (crema)	<ul style="list-style-type: none"> • Prurito anal • Notalgia parestésica • Prurito braquiorradial • Psoriasis • Prurito relacionado con hemodiálisis • Prurito inducido por hidroxietil almidón • Prurigo nodular • Liquen simple • Eccema numular • Prurigo acuagénico • Prurito asociado con PUVA • Síndromes dolorosos y neuropatías 	Ardor severo (durante la aplicación inicial), tos y estornudos (inhalación), hiperalgesia e inflamación neurogénicas limitadas y taquifilaxis
Cinc	Queratinocitos	Inhibe la liberación de marcadores inflamatorios asociados con los queratinocitos	Óxido de cinc o sulfato de cinc 10-50% (linimentos, lociones, ungüentos, pastas)	<ul style="list-style-type: none"> • Prurito crónico localizado (en niños y adultos) 	Dermatitis por contacto irritativo (riesgo bajo, dosis dependiente)
Mentol	TRPM8 (fibras sensitivas) TRPV1 (fibras sensitivas) TRPV3 (fibras sensitivas)	Activación de receptores catiónicos y desensibilizando su respuesta	Mentol 1-3% (polvos, linimentos, lociones, ungüentos)	<ul style="list-style-type: none"> • Prurito crónico localizado (en niños y adultos) • Liquen amiloide • Prurito inducido por hidroxietil almidón • Prurito inducido por histamina • Prurito inducido por gas mostaza • Prurito gestacional 	Dermatitis por contacto irritativa (en concentraciones altas, como a 10%)

Cuadro 1. Tratamientos tópicos del prurito crónico (Continuación)

Tratamiento	Objetivo terapéutico	Mecanismo de acción	Presentaciones/dosis	Indicaciones	Eventos adversos
Alcanfor	TRPV3 (fibras sensitivas) TRPV1 (fibras sensitivas)	Activación específica del TRPV3, y activación colateral del TRPV1	Alcanfor 2-20% (linimentos, lociones, ungüentos)	• Prurito crónico localizado (en niños y adultos)	Sensación de calor Anestesia leve Puede ser tóxico en aplicaciones extensas
Inhibidores de la calcineurina (tacrolimus y pimecrolimus)	TRPV1 (fibras sensitivas)	Activa y desensibiliza TRPV1 en la fibras nerviosas periféricas. Regula la activación de linfocitos T e inhibe la liberación de múltiples citocinas proinflamatorias	Tacrolimus 0.03-0.1% (ungüento) Pimecrolimus 1% (crema)	• Formas localizadas de prurito crónico • Dermatitis atópica • Dermatitis seborreica • Liquen escleroso y atrófico genital • Intertrigo psoriásico • Lupus eritematoso cutáneo • Prurito anal (sólo tacrolimus)	Aumento transitorio de la intensidad del prurito

la aplicación en periodos cortos de anestésicos tópicos locales como terapia coadyuvante. El riesgo de sensibilización es bajo.⁴

Capsaicina

La capsaicina (trans-8-metil-N-vanilil-6-nonenamida) es el agente picante de los chiles y se usa 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 manera dosis-dependiente. Después de aplicaciones repetidas de capsaicina, el ardor desaparece debido a la taquifilaxis y la retracción de las fibras nerviosas epidérmicas.⁸ Sin embargo, el prurito recurre algunas semanas después de suspender el tratamiento, lo que indica que no hay degeneración permanente de las fibras nerviosas.⁹

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 mucosas.⁸ Al parecer, estos 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 taquifilaxis tardía, pero puede lograr mejor apego. La concentración de capsaicina varía en diferentes estudios, pero la capsaicina a 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 prurito anal.¹⁰ Los efectos de la capsaicina tópica se confirmaron en ensayos clínicos para tratar diferentes síndromes dolorosos y neuropatías, así como neuralgia parestésica,¹¹ prurito braquiorradial,^{12,13} prurito psoriásico^{14,15} y prurito relacionado con la hemodiálisis.^{16,17} Su administración también se ha descrito en el prurito inducido por hidroxietil almidón, prurito nodular, liquen simple, eccema numular, prurito acuagénico y prurito asociado con PUVA.¹⁸ La capsaicina puede ser efectiva en las formas localizadas de prurito crónico, pero sus efectos

secundarios pueden restringir el apego de los pacientes.⁴

Cinc, mentol y alcanfor

A pesar de que el óxido de cinc se ha usado en Dermatología por más de 100 años por sus propiedades antiinflamatorias, antisépticas y antipruriginosas y su seguridad, hay escasa bibliografía de sus efectos. Las prescripciones de cinc son frecuentes, con concentraciones que varían de 10 a 50% en cremas, linimentos, lociones, ungüentos y pastas que son útiles en el tratamiento del prurito, especialmente de las formas localizadas en niños y en adultos.^{4,19-21}

El mentol es un alcohol obtenido de los aceites de menta o puede prepararse sintéticamente. Cuando se aplica en la piel o las mucosas, el mentol dilata los vasos sanguíneos causando sensación de frío, seguida de un efecto analgésico. El mentol se aplica en polvos, linimentos, lociones y ungüentos en concentraciones de 1 a 10%.²² El mentol se une al receptor TRPM8.^{23,24} Los receptores TRPM8 y TRPV1 coexisten ocasionalmente en las mismas neuronas primarias aferentes y promueven las sensaciones térmicas en intervalos de 8-28°C y más de 50°C, respectivamente.^{23,24} Además, su eficacia y seguridad se han demostrado en el prurito gestacional.²⁵

El alcanfor es un aceite esencial que contiene terpenos y es soluble en alcohol. Su aplicación en la piel causa sensación de calor seguida de un grado leve de anestesia.²⁶ También se ha usado durante décadas en Dermatología en linimentos, lociones y ungüentos en concentraciones de 2 a 20%. Activa específicamente TRPV3.²⁷

Hace poco se encontró que el alcanfor puede activar el receptor de capsaicina (TRPV1), mientras que el mentol también activa el receptor del alcanfor (TRPV3).²⁸

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 neuronales.²⁹ Se sugiere que su mecanismo de acción es a través de los TRPV1. Paradójicamente, pueden inducir prurito transitorio al comienzo del tratamiento, pero ofrecen un tratamiento alternativo de muchas causas de prurito. Son sumamente efectivos en el prurito de la dermatitis atópica. Además, el tacrolimus en ungüento es más efectivo para reducir el prurito que el vehículo y el pimecrolimus en crema.³⁰ Ensayos clínicos demostraron el beneficio del tacrolimus y el pimecrolimus en la dermatitis seborreica, el liquen escleroso y atrófico genital, el intertrigo psoriásico y el lupus eritematoso cutáneo, y sólo de tacrolimus en el prurito anal idiopático resistente. El tacrolimus y el pimecrolimus son efectivos en el tratamiento de las formas localizadas de prurito crónico.⁴

Tratamientos sistémicos (Cuadro 2)

Antihistamínicos H1 y H4

Pertencen a las aminas biogénicas y son sintetizados 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 intestinal.³¹

Los antihistamínicos son los medicamentos antipruriginosos más ampliamente prescritos

Cuadro 2. Tratamientos sistémicos del prurito crónico (Continúa en la siguiente página)

Tratamiento	Objetivo terapéutico	Mecanismo de acción	Presentaciones/dosis	Indicaciones	Eventos adversos
Antihistamínicos H1 (primera generación)	Agonistas inversos de receptores: H1 Antagonista de receptores: muscarínicos, α -adrenérgicos, dopaminérgicos, serotoninérgicos	Efecto antiinflamatorio por supresión del NF β B El mayor efecto en el prurito es por su efecto soporífero	Clorferamina 4 a 8 mg/12 h Clemastine Ciproheptidina Difenhidramina Hidroxizina 10 a 25 mg/8 h Prometazina	<ul style="list-style-type: none"> • Urticaria • Dermatitis atópica • Prurigo gestacional (clorferamina, difenhidramina) • Anafilaxia • Angioedema no alérgico (hereditario o adquirido) • Prurito gestacional (clorferamina) 	Reducción de la neurotransmisión del sistema nervioso central, sedación, reducción en la actividad cognitiva y neuropsicomotora, vértigo, aumento del apetito, xerostomía, retención urinaria, hipotensión, taquicardia refleja, taquicardia sinusal, prolongación del intervalo Q-T, arritmia ventricular
Antihistamínicos H1 (segunda generación)	Agonistas inversos de receptores: H1 Antagonista de receptores: muscarínicos, α -adrenérgicos, dopaminérgicos, serotoninérgicos	Igual que los de primera generación, con menor efecto soporífero	Acrivastina Cetirizina 5 a 10 mg/d Levocetirizina 5 mg/d Loratadina 10 mg/d Desloratadina 5 mg/d Mizolastina Ebastina 10 mg/d Fexofenadina 120 a 180 mg/d Rupatadina 10 mg/d	<ul style="list-style-type: none"> • Urticaria • Dermatitis atópica • Prurigo gestacional (loratadina, cetirizina, levocetirizina) • Anafilaxia • Angioedema no alérgico (hereditario o adquirido) 	Somnolencia (cetirizina 30%)
Antihistamínicos H4	Antagonista del receptor H4	Bloqueo de la inducción de las células mononucleares sanguíneas periféricas y los linfocitos Th2, y de los queratinocitos, esto disminuye la expresión de proteínas proinflamatorias: 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-6sR	JNJ38518168 y JNJ39758979 (Johnson & Johnson) ZPL3893787 (antes PF3893787, Ziarc Pharma) UR63325 (Palau Pharma) KD1157 (Kalypsus)	<ul style="list-style-type: none"> • Dermatitis atópica 	Fase II
Ketotifeno	Agonistas inversos de receptores: H1 Antagonista de receptores: muscarínicos, α -adrenérgicos, dopaminérgicos, serotoninérgicos	Actúa como un antihistamínico H1, y estabiliza los mastocitos	1 mg/12 h	<ul style="list-style-type: none"> • Dermatitis atópica • Mastocitosis 	Similares a los de los antihistamínicos H1 de primera generación

Cuadro 2. Tratamientos sistémicos del prurito crónico (Continúa en la siguiente página)

Tratamiento	Objetivo terapéutico	Mecanismo de acción	Presentaciones/dosis	Indicaciones	Eventos adversos
Naltrexona	Antagonista del receptor opioide μ (fibras sensitivas)	Disminución del tono opioidérgico, atenuación de la producción de citocinas proinflamatorias y superóxidos potencialmente mediados por los receptores tipo Toll, y modulación de la apoptosis mitocondrial	Hidrocloruro de naltrexona Dosis baja: 2.5 a 4.5 mg/d Otro: hasta 50 mg/d	<ul style="list-style-type: none"> • Prurito colestásico • Urticaria crónica • Dermatitis atópica • Prurito en enfermedad renal • Prurito vaginal • Prurito en esclerodermia 	Hepatotoxicidad (a dosis altas, ≥ 50 mg/d)
Nalfurafina	Agonista del receptor opioide κ (fibras sensitivas)	La estimulación de los receptores opioides κ antagoniza el efecto pruritogénico de los receptores μ	Hidrocloruro de nalfurafina 2.5 a 5 μ g/d	<ul style="list-style-type: none"> • Prurito de origen renal 	Insomnio
Gabapentina	Inhibidor de los canales iónicos de calcio dependientes de voltaje (médula espinal)	Inhibe la liberación de neurotransmisores excitatorios	100 a 2,400 mg/d	<ul style="list-style-type: none"> • Prurito neuropático • Prurigo nodular 	Somnolencia Aumento de peso Edema periférico
Pregabalina	Inhibidor de los canales iónicos de calcio dependientes de voltaje (médula espinal)	Inhibe la liberación de neurotransmisores excitatorios	25 a 150 mg/d	<ul style="list-style-type: none"> • Prurito neuropático • Prurigo nodular 	Somnolencia Aumento de peso Mareo Edema periférico
Talidomida	Fibras sensitivas	Inhibe la quimiotaxis de polimorfonucleares, reduce la expresión de moléculas de adhesión, disminuye la fagocitosis en polimorfonucleares y monocitos, inhibe la proliferación de linfocitos ante mitógenos, inhibe la síntesis de TNF- α por los monocitos, modula la secreción de citocinas cambiando el patrón de linfocitos Th1 a Th2, neurotoxicidad directa sobre las fibras nerviosas periféricas	25 a 400 mg/d	<ul style="list-style-type: none"> • Dermatitis atópica • Prurigo nodular • Prurigo actínico • Liquen plano • Enfermedad de injerto contra huésped • Prurito de origen renal • Prurito en esclerodermia 	Neuropatía periférica
Inmunosupresores (ciclosporina)	Fibras sensitivas	Neurotoxicidad en las terminaciones nerviosas sensitivas Además de disminución de la producción de sustancias proinflamatorias	1 a 3 mg/kg/d	<ul style="list-style-type: none"> • Dermatitis atópica • Prurito en epidermólisis ampollosa • Prurito en enfermedad renal crónica 	Cefalea, náuseas y vómito, indigestión, retención hídrica, vértigo, diarrea, dolor. Hipertensión arterial sistémica, hiperplasia gingival y daño renal

Cuadro 2. Tratamientos sistémicos del prurito crónico (Continuación)

Tratamiento	Objetivo terapéutico	Mecanismo de acción	Presentaciones/dosis	Indicaciones	Eventos adversos
Aprepitant	Antagonista del receptor de neurocinina 1 (fibras sensitivas)	Inhibe la unión de la sustancia P al receptor de neurocinina 1	Regímenes variables: 80 mg/d por 10 días, después 80 mg tres veces por semana	<ul style="list-style-type: none"> • Prurito asociado con linfoma de células T • Prurito braquiorraxial 	Astenia, hipo, diarrea, gastritis, elevación en las pruebas de función hepática y mareos
Neurotropina	Aptámeros inhibidores	Inhibe el sobrecrecimiento neuronal inducido por NGF Inhibe la liberación de la sustancia P Induce la expresión de Sema3A	Fase II	<ul style="list-style-type: none"> • Eccema • Dermatitis atópica • Urticaria 	Fase II
Anticuerpos anti-NGF	Antagonista de CGRP/ TrkA-positivas (fibras sensitivas)	Disminuye el número de fibras nerviosas en la epidermis	Fase II Fase III: tanezumab para tratar dolor osteoarticular	<ul style="list-style-type: none"> • Dermatitis atópica 	Fase II
Sema3A (terapia de reemplazo)	Complejo receptor: neuropilina-1 (NP-1/NPR-1) y plexina-A (fibras nerviosas sensitivas)	Media la respuesta repulsiva de las neuronas en crecimiento, regulando negativamente el sobrecrecimiento neural de las fibras C	Fase II	<ul style="list-style-type: none"> • Psoriasis • Dermatitis atópica 	Fase II

NGF: factor de crecimiento nervioso; CGRP: gen relacionado con la calcitonina; TrkA: cinasa relacionada con la calcitonina; NP-1: neuropilina 1; NPR-1: receptor de neuropilina 1.

en Dermatología. La mayor parte de los antihistamínicos prescritos en el tratamiento del prurito pertenece a los tipo H1. La función que tienen es de agonistas inversos, hay equilibrio entre los receptores H1 en su estado activo e inactivo, la histamina se une preferentemente a la forma activa del receptor para estabilizarlo y vira el equilibrio hacia el estado activado y estimula a la célula. Los antihistamínicos estabilizan la forma inactiva y viran el equilibrio en la dirección opuesta, por lo que la cantidad de la estimulación inducida por histamina de una célula o de un tejido depende del equilibrio entre la histamina y los antihistamínicos H1.³¹ Los antihistamínicos de primera generación, como clorferamina, clemastine, ciproheptadina, difenhidramina, hidroxizina y prometazina, se unen no sólo a los receptores H1, sino también a los receptores muscarínicos, α -adrenérgicos,

dopaminérgicos o serotoninérgicos, con 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 tiempo de acción prolongado, comparados con los de primera generación.^{31,32} Los antagonistas de los receptores H1 no sedantes ofrecen reducción efectiva del prurito en enfermedades con aumento de la desgranulación de mastocitos, como la urticaria o las mastocitosis.³³ Sin embargo, las dosis requeridas para el alivio del prurito en la urticaria a menudo exceden las dosis recomendadas hasta cuatro veces.³⁴ Entre mayor sea la dosis de los antihistamínicos de segunda generación, mayores serán los efectos soporíferos,³³ lo que puede contribuir a su eficacia. Una serie

de casos tratados con antihistamínicos a dosis altas sugiere que esto puede aprovecharse en el prurito crónico.³⁵

El receptor H4 se descubrió recientemente y tiene importancia en la función de eosinófilos y mastocitos y en la inflamación alérgica *in vivo*. Además, la activación del receptor H4 produce prurito agudo, además de la activación del receptor H1.³⁶ El H4R está altamente expresado en los queratinocitos de pacientes con dermatitis atópica y su estimulación induce la proliferación de los queratinocitos, lo que puede representar un mecanismo que contribuya a la hiperplasia epidérmica observada en los pacientes con dermatitis atópica.³⁷ Se ha encontrado que la estimulación del H4R induce la expresión de varias proteínas proinflamatorias, incluidas citoquinas 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-6sR.³⁸

Los primeros estudios de los antagonistas H4R, como JNJ-7777120 (Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development LLC/Abbott Laboratories), demostraron eficacia en la disminución del prurito comparada con antagonistas H1R en modelos de asma, rinitis alérgica y prurito,³⁹ con disminución de la conducta de rascado, pero no de la inflamación.⁴⁰ Actúa bloqueando la inducción de las células mononucleares sanguíneas periféricas y los linfocitos Th2, así como de los queratinocitos.^{37,41} Uno de los mecanismos propuestos también es que la IL-31 es inducida por los agonistas de H4R en modelos de dermatitis atópica, por lo que también podría tener múltiples vías efectoras indirectas.⁴² Sin embargo, no han demostrado la abolición completa del prurito, excepto cuando se administraron en conjunto con antagonistas H1R, lo que implica que ambos subtipos de HR tienen distintas acciones en el prurito y que un tratamiento que incluya ambos antagonistas

puede tener mejores resultados que la monoterapia.⁴³

En la actualidad hay cinco antagonistas H4R en desarrollo: JNJ38518168 y JNJ39758979 (Johnson & Johnson), ZPL3893787 (antes PF3893787, Ziaco Pharma), UR63325 (Palau Pharma) y KD1157 (Kalypsys).⁴⁴ Se ha probado la eficacia en el alivio del prurito al administrar JNJ39758979 en los primeros ensayos clínicos.^{45,46}

Inhibidores de mastocitos

El ketotifeno es un estabilizador de los mastocitos, con efectos antipruriginosos en el prurito asociado con enfermedad renal crónica;⁴⁷ también se ha observado su eficacia en el prurigo nodular.⁴⁸ El cromoglicato sódico tiene efecto antipruriginoso significativo en el prurito asociado con enfermedad renal crónica^{49,50} y con linfoma de Hodgkin.⁵¹

En un estudio multicéntrico, doble ciego, con placebo, la aplicación de formulaciones de hidrogel de tiacrilasto a 3% contra vehículo en dermatitis atópica no produjo alivio significativo del prurito.⁵² El prurito en la dermatitis atópica responde a la administración tópica de cromoglicato de sodio⁵³ y recientemente se probó en ensayos clínicos controlados con placebo.^{54,55} El cromoglicato de sodio es efectivo en reducir el prurito, pero no tiene efecto en la inflamación, por lo que su acción inhibitoria es en la activación de las fibras nerviosas sensitivas C y no propiamente al disminuir la desgranulación de mastocitos.⁵⁶

Agonistas y antagonistas de los receptores opioides

El prurito puede ser evocado o intensificado por opioides μ endógenos o exógenos.⁵⁷ Esto puede explicarse por la activación de los receptores opioides medulares, principalmente los receptores opioides κ .⁵⁸ Al revertir este efecto con antagonistas

opioides μ se produce inhibición del prurito; lo mismo ocurre con los opioides κ . Su unión a los receptores opioides κ produce inhibición del prurito.⁵⁹ Muchos ensayos clínicos demostraron que los diferentes antagonistas de los receptores opioides μ disminuyen el prurito: nalmefene, naloxona y naltrexona. Se han prescrito en el prurito por urticaria crónica, dermatitis atópica y prurito colestásico, así como en el inducido por la enfermedad renal crónica.^{60,61} Hace poco se administró naltrexona a dosis de 50 mg/d durante tres semanas para el control del prurito vaginal con alivio significativo hasta por dos semanas después de suspender el tratamiento.⁶² La nalfurafina, un antagonista del receptor opioide κ , es efectiva para aliviar el prurito en pacientes urémicos.⁶³

Cannabinoides

El sistema de los cannabinoides es un blanco terapéutico atractivo porque la interrupción de esta vía podría interferir directamente con varias vías del prurito. La administración tópica de un cannabinoide sintético, HU210, demostró la supresión del prurito inducido por histamina y la reducción del eritema por reflejo axonal.⁶⁴ Eberlein y colegas mostraron alivio del prurito en pacientes con dermatitis atópica que se aplicaron una crema que contenía N-palmitoiletanolamina (Mimyx). Este compuesto pertenece a la familia de la naciletanolamina, que actúa regulando a la baja la respuesta inflamatoria a través de los receptores de cannabinoides. Después de la aplicación de la crema durante seis días, los pacientes reportaron disminución del prurito de 46% comparado con el basal y al final del estudio, el prurito había disminuido 60%. También reportaron reducción del prurito de 58% en la valoración médica comparada con la basal.⁶⁵

Neurólépticos

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 con la obstrucción de los estímulos nociceptivos y pruriceptivos hacia el cerebro.⁶⁶ La gabapentina es especialmente útil en las formas de prurito neuropático relacionadas con las enfermedades con compresión nerviosa, como el prurito braquirradial y la notalgia paréstica.⁶⁷⁻⁶⁹

También se ha demostrado alivio del prurito en pacientes con enfermedad renal crónica^{70,71} y la pregabalina también se ha prescrito en el prurito asociado con diabetes, con prurigo nodular⁷² y en pacientes quemados.⁷³

Talidomida

La talidomida tiene propiedades terapéuticas antiinflamatorias, inmunomoduladoras y antiangiogénicas. Existen varios mecanismos responsables de esos 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 Th2.⁷⁴ A nivel humoral disminuye la producción de anticuerpos en respuesta a estímulos antigénicos. Además, se demostró supresión *de novo* de la síntesis de IgM, por lo que es útil en gammapatías monoclonales, como el mieloma múltiple.⁷⁵

La talidomida está aprobada para su administración en el eritema nudoso leproso y en el mieloma múltiple y se prescribe ocasionalmente para tratar varias dermatosis resistentes, incluido el prurito. Otras aplicaciones son en el prurigo nodular, prurigo actínico, liquen plano, enfer-

medad de injerto contra huésped, prurito de origen renal y esclerodermia.⁷⁴ La talidomida se administra a dosis entre 25 y 400 mg/d en enfermedades pruriginosas.⁷⁶ El efecto benéfico de la talidomida a dosis de 200 mg/d se reportó en un paciente con linfoma de Hodgkin muy pruriginoso. Se describió el tratamiento exitoso del prurigo nodular a dosis bajas, de 100 mg/d o menos.⁷⁷

La eficacia de la talidomida está en relación con su acción sedante en 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.^{74,78}

Inmunosupresores

Los inmunosupresores orales, ciclosporina y azatioprina tienen efectos antipruriginosos en pacientes con dermatitis atópica, principalmente debido a sus efectos antiinflamatorios. En un estudio doble ciego, con distribución al azar, controlado con placebo, la ciclosporina oral disminuyó el prurito y la severidad de la dermatitis atópica. La azatioprina también demostró disminuir el prurito y la severidad de la dermatitis atópica.⁷⁹ La ciclosporina se ha prescrito en otras enfermedades no inflamatorias pruriginosas, como la epidermolísis ampollosa⁸⁰ y en pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis.⁸¹ El efecto de la ciclosporina en el prurito de las enfermedades no inflamatorias puede ser secundario a neurotoxicidad en las terminaciones nerviosas.⁴

Inhibidores de la sustancia P

La sustancia P (SP) pertenece a la familia de las taquicinas y es secretada principalmente por las células neuronales en el sistema nervioso central y periférico. La sustancia P 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, que a la larga causan prurito. Además, a la sustancia P se le atribuyen varios mecanismos proinflamatorios que incluyen quimiotaxis de neutrófilos, células T, monocitos y eosinófilos y regulación a la alza de moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1, ELAM-1) que activa la liberación de citocinas inflamatorias (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α) en la piel.⁸²

El aprepitant es un antagonista de los receptores de neurocinina 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 neurocinina 1, es un mediador importante de la inducción y el mantenimiento del prurito. Además, los queratinocitos de los pacientes con prurito crónico tienen mayor número de receptores de neurocinina 1.^{83,84} Por 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 prescrito aprepitant en pacientes con linfomas cutáneos de células T con alivio significativo del prurito⁸⁵⁻⁸⁷ y en el prurito braquiorradial.⁸⁸

Olopatadina

Es un antagonista del H1R y estabilizador de los mastocitos. De manera experimental la administración oral del clorhidrato de olopatadina suprimió significativamente la conducta de rascado, alivió la dermatitis e inhibió el crecimiento nervioso en la piel lesionada de los ratones NC/Nga con fenotipo de dermatitis atópica.⁸⁹ De manera notable el tratamiento con olopatadina aumentó la expresión de semaforina 3A en la epidermis.^{89,90} La olopatadina puede disminuir

parcialmente el desequilibrio del factor de crecimiento nervioso y semaforina 3A en la epidermis, lo que resulta en reducción de la conducta de rascado. Además, un estudio reciente indicó que la olopatadina también reduce los niveles elevados de la producción de IL-31 en la piel lesionada de los ratones atópicos NC/Nga.⁹¹ A pesar de que aún no está claro si estos efectos son causados por el bloqueo de la señalización de H1R, la olopatadina puede afectar múltiples objetivos del prurito.⁹²

Neurotropina

La neurotropina, un extracto no proteínico aislado de la piel inflamada de ratones inoculados con vaccinia virus, es ampliamente prescrita en Japón y China para el tratamiento de varias formas de dolor crónico.⁹³ En términos clínicos la neurotropina demostró tener efectos antipruriginosos en pacientes con eccema, dermatitis y urticaria y en los sujetos sometidos a hemodiálisis.⁹⁴ Los estudios demostraron que la neurotropina inhibe el sobrecrecimiento neuronal inducido por el factor de crecimiento nervioso en cultivos de neuronas de los ganglios de la raíz dorsal de ratones.⁹⁵ Además, la neurotropina reduce el crecimiento nervioso intraepidérmico en ratones con xerosis. En la piel, la neurotropina aumentó la expresión epidérmica del ARNm de semaforina 3A, pero no tuvo efecto en la expresión epidérmica del ARNm del factor de crecimiento nervioso.⁹⁶ Estos hallazgos sugieren que la neurotropina puede reducir la densidad nerviosa al inducir la expresión de semaforina 3A en la epidermis, lo que resulta en la supresión del prurito.

Antagonista del factor de crecimiento nervioso (anti-NGF)

El factor de crecimiento nervioso (NGF) es una neurotrofina liberada por los queratinocitos, mastocitos y fibroblastos. La activación de su receptor de alta afinidad (TrkA) en nervios sen-

sitivos lleva a crecimiento y sensibilización de los nervios. Las concentraciones del factor de crecimiento nervioso aumentan en pacientes con dermatitis atópica, lo que induce la liberación del mediador pruritogénico triptasa. Además, los mastocitos y queratinocitos de estos pacientes generan concentraciones altas de factor de crecimiento nervioso, que pueden ser estimuladas por la histamina. De manera contrastante, se ha reportado que el factor de crecimiento nervioso libre localmente en la piel está disminuido en los pacientes atópicos después de la inducción local de prurito y la inflamación neurogénica inducida por histamina, mientras que en pieles sanas ocurre el efecto opuesto, pero esto puede deberse a la liberación de factor de crecimiento nervioso inducida por la histamina e incluso por el rascado y otros mediadores proinflamatorios, y la posterior unión del factor de crecimiento nervioso a los receptores TrkA.⁹⁷

Se han prescrito antagonistas del factor de crecimiento nervioso (anti-NGF) para tratar el prurito en ratones NC/Nga con síntomas parecidos a los de la dermatitis atópica. 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 alivió el rascado que ya había aparecido.⁹⁸ De manera similar, la aplicación de antagonistas TrkA, como AG879 y K252a, en la nuca de ratones atópicos NC/Nga redujo de manera significativa la dermatitis establecida y los ataques de rascado, así como el número de fibras nerviosas epidérmicas, lo que sugiere que el factor de crecimiento nervioso juega un papel importante en la patogénesis de las lesiones cutáneas en fenotipos similares a la dermatitis atópica.⁹⁹ Además, el receptor de neurotrofina p75 actúa induciendo la extensión de las fibras nerviosas sensitivas en la piel inflamada,¹⁰⁰ Por lo que el factor de crecimiento nervioso y sus receptores son un blanco terapéutico potencial.

Terapias de reemplazo de semaforina 3A (Sema3A)

Las semaforinas son proteínas de señalización que funcionan como guía axonal. La semaforina 3A (Sema3A) fue el primer quimiorrepelente caracterizado molecularmente¹⁰¹ 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.¹⁰²⁻¹⁰⁴ Nrp-1 se expresa en las fibras sensitivas C, forma un complejo funcional con plexina-A y media la respuesta repulsiva inducida por Sema3A de las neuronas en crecimiento. Por tanto, el sobrecrecimiento neural de las fibras C está regulado negativamente por Sema3A, de manera similar a su expresión en la médula espinal, en la que actúa disminuyendo el crecimiento de los axones nociceptivos primarios inducidos por la expresión del factor de crecimiento nervioso.¹⁰⁵ 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.^{106,107} La epidermis expresa Nrp-1 y esta expresión puede regular la migración de queratinocitos.¹⁰⁸ En estudios con histamina se observó aumento de la producción de Sema3A por los queratinocitos inducidos por histamina, mientras que en la dermis se observó disminución de la producción de Sema3A por los fibroblastos.¹⁰⁹

Sema3A curó las lesiones en la piel y disminuyó el comportamiento de rascado en un modelo de ratones con dermatitis atópica.¹¹⁰ La epidermis de pacientes con psoriasis y en pacientes con prurigo nodular la expresión de Sema3A es menor, mientras que la expresión del factor de crecimiento nervioso es mayor, así como el aumento de la inervación por fibras C, comparado con individuos sanos.^{111,112} Esto sugiere que la regulación del crecimiento neuronal en la médula espinal, como en la epidermis, se efectúa por la fina regulación entre las expresiones de Sema3A y factor de crecimiento nervioso y que el aumento de Sema3A en la epidermis puede ser un posible blanco terapéutico contra el prurito.

El reemplazo de Sema3A recombinante administrado vía intradérmica o en la aplicación de ungüento inhibió de manera significativa la conducta de rascado y alivió la dermatitis en ratones NC/Nga con fenotipo de dermatitis atópica comparados con controles.^{110,113} Su administración puede reducir la densidad de fibras nerviosas en la epidermis y atenuar el prurito.⁹² La eficacia terapéutica de la aplicación exógena de Sema3A en los síntomas parecidos a los de la dermatitis atópica fue mejor que la de beta-metasona y tacrolimus.¹¹³ Además, los números de fibras nerviosas epidérmicas y el infiltrado celular inflamatorio, la producción de citocinas, la densidad de los vasos sanguíneos dérmicos y la acantosis se redujeron en las pieles lesionadas tratadas con Sema3A.^{110,113} La Sema3A exógena también puede influir en otras células, como en las inmunológicas, endoteliales y queratinocitos que expresan NP-1.¹¹⁴

REFERENCIAS

1. Charlesworth EN, Beltrani VS. Pruritic dermatoses: overview of etiology and therapy. *Am J Med* 2002;113:25-33.
2. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)—a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994;19:210-216.
3. Adame Miranda GJ. Consenso mexicano del tratamiento del prurito. *Dermatología Rev Mex* 2006;50:148-164.
4. Weisshaar E, Szepletowski JC, Darsow U, et al. European guideline on chronic pruritus. *Acta Derm Venereol* 2012;92:563-581.
5. 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;10:183-190.
6. 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;47:355-360.
7. Layton AM, Cotterill JA. Notalgia paraesthetica—report of three cases and their treatment. *Clin Exp Dermatol* 1991;16:197-198.
8. Szolcsányi J. Forty years in capsaicin research for sensory pharmacology and physiology. *Neuropeptides* 2004;38:377-384.
9. Wallengren J, Håkanson R. Effects of capsaicin, bradykinin and prostaglandin E2 in the human skin. *Br J Dermatol* 1992;126:111-117.

10. Lysy J, Sistiery-Ittah 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;52:1323-1326.
11. Wallengren J, Klinker M. Successful treatment of notalgia paresthetica with topical capsaicin: vehicle-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:287-289.
12. Wallengren J. Brachioradial pruritus: a recurrent solar dermatopathy. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:803-806.
13. Hardy J, Uthurriague C, Bibas N, Bon E, et al. Brachioradial pruritus revealing cervicomedullary astrocytoma and treated with 8% capsaicin patches. *Ann Dermatol Venereol* 2014;141:374-375.
14. Ellis CN, Berberian B, Sulica VI, et al. A double-blind evaluation of topical capsaicin in pruritic psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:438-442.
15. 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;15:504-507.
16. Breneman DL, Cardone JS, Blumsack RF, Lather RM, et al. Topical capsaicin for treatment of hemodialysis-related pruritus. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:91-94.
17. 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;72:617-622.
18. Boyd K, Shea SM, Patterson JW. The role of capsaicin in dermatology. *Prog Drug Res* 2014;68:293-306.
19. Yousefi A, Khani Khoozani Z, Zakerzadeh Forooshani S, Omrani N, et al. Is topical zinc effective in the treatment of melasma? A double-blind randomized comparative study. *Dermatol Surg* 2014;40:33-37.
20. Mahajan BB, Dhawan M, Singh R. Herpes genitalis-topical zinc sulfate: an alternative therapeutic and modality. *Indian J Sex Transm Dis* 2013;34:32-34.
21. Irajji 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.
22. Herro E, Jacob SE. *Mentha piperita* (peppermint). *Dermatitis* 2010;21:327-329.
23. Green BG, Schoen KL. Thermal and nociceptive sensations from menthol and their suppression by dynamic contact. *Behav Brain Res* 2007;176:284-291.
24. 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;21:370-378.
25. 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;11:1073-1077.
26. Zuccarini P. Camphor: risks and benefits of a widely used natural product. *J Appl Sci Environ Manage* 2009;13:69-74.
27. Macpherson LJ, Hwang SW, Miyamoto T, Dubin AE, et al. More than cool: promiscuous relationships of menthol and other sensory compounds. *Mol Cell Neurosci* 2006;32:335-343.
28. 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;12:116-128.
29. Ständer S, Luger TA. Antipruritic effects of pimecrolimus and tacrolimus. *Hautarzt* 2003;54:413-417.
30. Fleischer AB, Boguniewicz M. An approach to pruritus in atopic dermatitis: a critical systematic review of the tacrolimus ointment literature. *J Drugs Dermatol* 2010;9:488-498.
31. Criado PR, Criado RF, Maruta CW, Machado Filho C. Histamine, histamine receptors and antihistamines: new concepts. *An Bras Dermatol* 2010;85:195-210.
32. Simons FE, Simons KJ. H1 antihistamines: current status and future directions. *World Allergy Organ J* 2008;1:145-155.
33. O'Donoghue M, Tharp MD. Antihistamines and their role as antipruritics. *Dermatol Ther* 2005;18:333-340.
34. 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;32:34-38.
35. Schulz S, Metz M, Siepman D, Luger TA, Maurer M, Ständer S. Antipruritic efficacy of a high-dosage antihistamine therapy. Results of a retrospectively analysed case series. *Hautarzt* 2009;60:564-568.
36. Garibyan L, Rheingold CG, Lerner EA. Understanding the pathophysiology of itch. *Dermatol Ther* 2013;26:84-91.
37. 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;132:1358-1367.
38. Jemima EA, Prema A, Thangam EB. Functional characterization of histamine H4 receptor on human mast cells. *Mol Immunol* 2014;62:19-28.
39. 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;12:628-643.
40. Rossbach K, Wendorff S, Sander K, et al. Histamine H4 receptor antagonism reduces hapten-induced scratching behaviour but not inflammation. *Exp Dermatol* 2009;18:57-63.
41. Gutzmer R, Mommert S, Gschwandtner M, Zwingmann K, et al. The histamine H4 receptor is functionally expressed on T(H)2 cells. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:619-625.
42. 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;18:35-43.
43. Smits RA, Leurs R, de Esch IJ. Major advances in the development of histamine H4 receptor ligands. *Drug Discov Today* 2009;14:745-753.

44. Liu WL. Histamine H4 receptor antagonists for the treatment of inflammatory disorders. *Drug Discov Today* 2014;19:1222-1225.
45. Thurmond RL, Chen B, Dunford PJ, et al. Clinical and preclinical characterization of the histamine H(4) receptor antagonist JNJ-39758979. *J Pharmacol Exp Ther* 2014;349:176-184.
46. 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;350:181-187.
47. Francos GC, Kauh YC, Gittlen SD, et al. Elevated plasma histamine in chronic uremia. Effects of ketotifen on pruritus. *Int J Dermatol* 1991;30:884-889.
48. 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;58:355-359.
49. 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;25:1541-1547.
50. Rosner MH. Cromolyn sodium: a potential therapy for uremic pruritus? *Hemodial Int* 2006;10:189-192.
51. Leven A, Naysmith A, Pickens S, Pottage A. Sodium cromoglycate and Hodgkin's pruritus. *Br Med J* 1977;2:896.
52. 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;187:112-114.
53. Haider SA. Treatment of atopic eczema in children: clinical trial of 10% sodium cromoglycate ointment. *Br Med J* 1977;1:1570-1572.
54. 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;152:334-341.
55. 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;50:510-513.
56. Vieira Dos Santos R, Magerl M, Martus P, et al. Topical sodium cromoglycate relieves allergen- and histamine-induced dermal pruritus. *Br J Dermatol* 2010;162:674-676.
57. 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;274:29-37.
58. 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;8:88-91.
59. 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;92:502-507.
60. Mettang T, Kremer AE. Uremic pruritus. *Kidney Int* 2015;87:685-691.
61. Mettang M, Weisshaar E. Pruritus: control of itch in patients undergoing dialysis. *Skin Therapy Lett* 2010;15:1-5.
62. 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.
63. Nakao K, Mochizuki H. Nalfurafine hydrochloride: a new drug for the treatment of uremic pruritus in hemodialysis patients. *Drugs Today* 2009;45:323-329.
64. Dvorak M, Watkinson A, McGlone F, Rukwied R. Histamine induced responses are attenuated by a cannabinoid receptor agonist in human skin. *Inflamm Res* 2003;52:238-245.
65. 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;22:73-82.
66. Patel T, Yosipovitch G. Therapy of pruritus. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:1673-1682.
67. Kanitakis J. Brachioradial pruritus: report of a new case responding to gabapentin. *Eur J Dermatol* 2006;16:311-312.
68. Loosemore MP, Bordeaux JS, Bernhard JD. Gabapentin treatment for notalgia paresthetica, a common isolated peripheral sensory neuropathy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:1440-1441.
69. 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;89:570-575.
70. Rayner H, Baharani J, Smith S, Suresh V, Dasgupta I. Uraemic pruritus: relief of itching by gabapentin and pregabalin. *Nephron Clin Pract* 2012;122:75-79.
71. 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;17:710-717.
72. 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;52:2629-2633.
73. 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;39:24-29.
74. Ordi-Ros J, Cosiglio FJ. Current therapeutic indications of thalidomide and lenalidomide. *Med Clin (Barc)* 2014;142:360-364.
75. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2011;364:1046-1060.

76. Gonçalves F. Thalidomide for the control of severe paraneoplastic pruritus associated with Hodgkin's disease. *Am J Hosp Palliat Care* 2010;27:486-487.
77. Orlando A, Renna S, Cottone M. Prurigo nodularis of Hyde treated with low-dose thalidomide. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2009;13:141-145.
78. Alfadley A, Al-Hawsawi K, Thestrup-Pedersen K, Al-About K. Treatment of prurigo nodularis with thalidomide: a case report and review of the literature. *Int J Dermatol* 2003;42:372-375.
79. Hon KL, Ching GK, Leung TF, Chow CM, et al. 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;20:141-145.
80. Calikoglu E, Anadolu R. Management of generalized pruritus in dominant dystrophic epidermolysis bullosa using low-dose oral cyclosporin. *Acta Derm Venereol* 2002;82:380-382.
81. Fusaro M, Munaretto G, Spinello M, Gallieni M. Regression of uraemic pruritus by cyclosporin treatment in a haemodialysis patient. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1338-1339.
82. 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;32:4-8.
83. Lotts T, Ständer S. Research in practice: substance P antagonism in chronic pruritus. *J Dtsch Dermatol Ges* 2014;12:557-559.
84. 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;66:14-15.
85. 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;38:145-147.
86. Jiménez Gallo D, Albarrán Planelles C, Linares Barrios M, Fernández Anguita MJ, et al. Treatment of pruritus in early-stage hypopigmented mycosis fungoides with aprepitant. *Dermatol Ther* 2014;27:178-182.
87. Borja-Consigliere HA, López-Pestaña A, Vidal-Manceño MJ, Tuneu-Valls A. Aprepitant in the treatment of refractory pruritus secondary to cutaneous T-Cell lymphoma. *Actas Dermosifiliogr* 2014;105:716-718.
88. Ally MS, Gamba CS, Peng DH, Tang JY. The use of aprepitant in brachioradial pruritus. *JAMA Dermatol* 2013;149:627-628.
89. 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;153:121-132.
90. 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;67:1014-1022.
91. 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;94:78-79.
92. Tominaga M, Takamori K. Itch and nerve fibers with special reference to atopic dermatitis: therapeutic implications. *J Dermatol* 2014;41:205-212.
93. 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 L_{yt}-1+2- T cells. *Int J Immunopharmacol* 1987;9:443-451.
94. 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;31:1061-1067.
95. 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;35:73-77.
96. 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;38:665-668.
97. 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;45:417-422.
98. 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;99:277-286.
99. 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;156:241-246.
100. 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;127:2062-2065.
101. Kolodkin AL, Matthes DJ, Goodman CS. The semaphorin genes encode a family of transmembrane and secreted growth cone guidance molecules. *Cell* 1993;75:1389-1399.
102. Fiore R, Püschel AW. The function of semaphorins during nervous system development. *Front Biosci* 2003;8:484-499.
103. Fujisawa H. Discovery of semaphorin receptors, neuropilin and plexin, and their functions in neural development. *J Neurobiol* 2004;59:24-33.
104. Sharma A, Verhaagen J, Harvey AR. Receptor complexes for each of the Class 3 Semaphorins. *Front Cell Neurosci* 2012;6:28.

105. Tang XQ, Tanelian DL, Smith GM. Semaphorin3A inhibits nerve growth factor-induced sprouting of nociceptive afferents in adult rat spinal cord. *J Neurosci* 2004;24:819-827.
106. Tominaga M, Ogawa H, Takamori K. Decreased production of semaphorin 3A in the lesional skin of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2008;158:842-844.
107. Chang SE, Han SS, Jung HJ, Choi JH. Neuropeptides and their receptors in psoriatic skin in relation to pruritus. *Br J Dermatol* 2007;156:1272-1277.
108. 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;281:2721-2729.
109. 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;61:118-123.
110. 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;128:2842-2849.
111. 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;92:521-528.
112. Takada S, Kou K, Nagashima Y, Ikezawa Z, Aihara M. Aberrant epidermal expression of semaphorin 3A and nerve growth factor in prurigo nodularis. *J Dermatol* 2013;40:404-406.
113. Negi O, Tominaga M, Tenggara 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;66:37-43.
114. Romeo PH, Lemarchandel V, Tordjman R. Neuropilin-1 in the immune system. *Adv Exp Med Biol* 2002;515:49-54.

EVALUACIÓN

1. ¿Cuál es el mecanismo de acción de los antihistamínicos H1?
 - a) agonista H1
 - b) antagonista H1
 - c) agonista inverso H1
 - d) antagonista inverso H1
2. ¿Cuál es el receptor para capsaicina?
 - a) TRPV1
 - b) TRPV3
 - c) TRPM8
 - d) TRK1
3. ¿Cuál es el mecanismo de acción de la naloxona?
 - a) disminuye el tono opioidérgico
 - b) estimula los receptores opioides κ
 - c) inhibe los canales iónicos de calcio
 - d) inhibe la unión de la sustancia P al receptor de neurocinina 1
4. ¿Cuál de los siguientes medicamentos actúa como guía axonal al evitar el sobrecimiento de fibras nerviosas en la dermis?
 - a) talidomida
 - b) Sema3A
 - c) anticuerpos anti-NGF
 - d) aprepitant
5. ¿Cuál es el mecanismo de acción de los neurolépticos?
 - a) activan los receptores TRPV1
 - b) antagonistas de los receptores gabaérgicos
 - c) inhiben los canales de sodio dependientes de voltaje
 - d) inhiben los canales iónicos de calcio dependientes de voltaje
6. Además del efecto antiinflamatorio e inmunorregulador, ¿cuál es el otro mecanismo propuesto para su eficacia en el tratamiento del prurito crónico?
 - a) neurotoxicidad central
 - b) neurotoxicidad periférica
 - c) inhibición de neurotransmisores excitatorios
 - d) activación de receptores catiónicos

7. ¿Cuál es el receptor para el efecto antipruriginoso de los inhibidores de la calcineurina?
 - a) TRPV1
 - b) TRPV3
 - c) TRPM8
 - d) TRK1
8. ¿La administración de cuál de los siguientes medicamentos es segura en el tratamiento del prurito durante el embarazo?
 - a) ketotifeno
 - b) mentol
 - c) capsaicina
 - d) alcanfor
9. ¿Cuál de las siguientes sustancias estimula es crecimiento de las fibras nerviosas en la dermis y la epidermis?
 - a) histamina
 - b) neurotropina
 - c) Sema3A
 - d) NGF
10. ¿Cuál es el mecanismo de acción de los antihistamínicos H4?
 - a) antagonista inverso H4
 - b) agonista H4
 - c) antagonista H4
 - d) agonista inverso H4

El Consejo Mexicano de Dermatología, A.C. otorgará dos puntos con validez para la recertificación a quienes envíen correctamente contestadas las evaluaciones que aparecen en cada número de *Dermatología Revista Mexicana*.

El lector deberá enviar todas las evaluaciones de 2016, una por una o todas juntas, a la siguiente dirección:

Dermatología Revista Mexicana
José Martí 55, colonia Escandón, CP 11800, Ciudad de México.

Fecha límite de recepción de evaluaciones:
31 de enero de 2017.