

## Artículo de revisión

## Fisiopatología del prurito

Daniel Alcalá-Pérez,\* María Barrera-Pérez,\*\* Fermín Jurado-Santa Cruz\*\*\*

## RESUMEN

El prurito se define como una sensación no placentera que induce el deseo de rascarse; éste es provocado por medidores químicos y estímulos sobre los receptores neuronales. Entender su fisiopatología es esencial debido al alto impacto que tiene sobre la calidad de vida de los pacientes, además de que puede ser el único síntoma de algunas enfermedades cutáneas y sistémicas. Asimismo, su entendimiento facilita el desarrollo de terapias antipruriginosas nuevas y mejor dirigidas.

Palabras clave: Fisiopatología del prurito, prurito, rascado.

## ABSTRACT

*Itch is an unpleasant sensation that induces the desire to scratch, it is caused by chemical mediators and different stimulus on neural receptors. It is essential to understand its physiopathology due to the great impact that it has on patient's quality of life; besides sometimes it is the only or the most important clinical manifestation of cutaneous or systemic disease. The physiopathology of itch is of great importance for the development of new and more strategic antipruritic therapies.*

Key words: *Itch physiopathology, pruritus, scratching.*

## INTRODUCCIÓN

La importancia de estudiar y entender la fisiopatología del prurito se debe a que puede ser el único síntoma de algunas enfermedades cutáneas o sistémicas; además, su entendimiento facilita el desarrollo de las terapias antipruriginosas nuevas y mejor dirigidas.<sup>1-5</sup>

## DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

El prurito fue definido por el médico alemán Samuel Hafferffer como una sensación no placentera que induce el deseo de rascarse.<sup>6</sup> Éste es provocado por medidores químicos y estímulos sobre los receptores neuronales.<sup>4,5,7</sup>

La prevalencia del prurito crónico de cualquier origen en la población general es de 8.4%.<sup>8</sup> En algunos casos,

las únicas manifestaciones cutáneas son las secundarias al rascado.<sup>8</sup> Esto quiere decir que entre el 10 y 50% de los pacientes con prurito sin una causa dermatológica obvia tienen una enfermedad sistémica subyacente.<sup>8</sup>

## CLASIFICACIÓN

De acuerdo con su origen neurofisiológico, el prurito se puede clasificar en:

- Pruritoceptivo que se origina en la piel y se transmite por fibras tipo C.
- Neuropático causado por daño al sistema nervioso periférico.
- Neurogénico por mediadores de origen central sin daño neuronal.
- Psicogénico originado por trastornos psiquiátricos.<sup>1,2,6,8</sup>

## FISIOPATOLOGÍA

## Inducción del prurito

En la piel, el prurito se origina a través de dos vías: una directa y una indirecta.<sup>5,8</sup> En la primera, los queratino-

\* Dermatooncólogo, adscrito al Servicio de Dermatooncología.

\*\* Residente de Dermatooncología.

\*\*\* Director.

citós liberan mediadores tales como neuropéptidos, interleucinas (IL), proteasas y citocinas que se unen directamente con pruritoceptores.<sup>5,8</sup> En la segunda, los queratinocitos activan a otras células que liberan sustancias pruritogénicas como el factor de crecimiento neural (NGF), neurotrofina 4 (NT-4), leucotrieno B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>), tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), endotelina-1 (ET-1), cannabinoides endógenos (eCB) y endorfina-β.<sup>8</sup> Estas sustancias, a su vez, estimulan a los mastocitos para que liberen histamina, LTB<sub>4</sub>, prostaglandinas (PGD), proteasas, NGF e IL2, de esta forma activan a los eosinófilos para que liberen NGF.<sup>5,8</sup> Como resultado de ambas vías, los mediadores pruritogénicos se unen a los pruritoceptores que activan a las neuronas espinales del cuerno dorsal (**Figura 1**).<sup>8</sup>

### TRANSMISIÓN DEL PRURITO

Las fibras C no mielinizadas son terminales nerviosas libres que conducen el prurito; éstas tienen terminales cutáneas en la epidermis, dermis papilar y perianexiales.<sup>1-6,8-10</sup> Son fibras de conducción lenta (0.5 m/s) con territorios de inervación extensa (≥ 85 mm) que responden a los mediadores pruritogénicos y a estímulos térmicos.<sup>4,8,10</sup> Una vez estimulados, los pruritoceptores activan a las fibras pruritoceptivas aferentes primarias o desencadenan una respuesta inflamatoria por conducción antidrómica.<sup>4</sup>

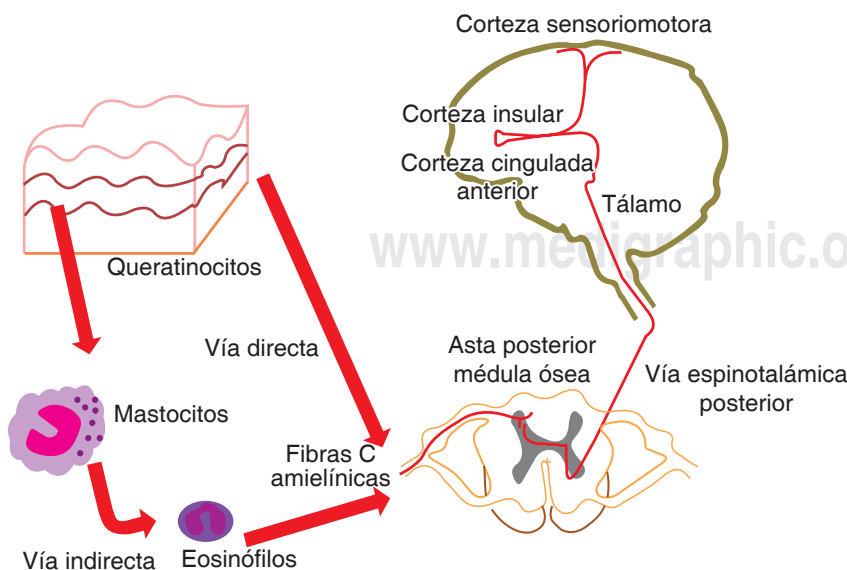
Las fibras aferentes pruritoceptivas activan a las neuronas espinales de la lámina I del cuerpo dorsal de la médula espinal y se proyectan a la parte lateral del

tálamo en donde se decusan.<sup>4,8,10</sup> A partir del tálamo, la transmisión continúa a la corteza cingulada anterior, y de ahí a las corteza insular y sensoriomotora primaria y secundaria (**Figura 1**).<sup>4,8,10</sup> Durante los episodios de prurito, la activación cortical es más intensa en el hemisferio contralateral; la subcortical predomina en el putamen contralateral y en el cerebelo ipsilateral.<sup>7</sup>

En el sistema nervioso central, los neuropéptidos producidos por los cuerpos neuronales de las fibras C son transportados al citoplasma de las terminales nerviosas provocando una «sensibilización central».<sup>10</sup> Ésta se expresa como un área de piel sana que rodea a la piel inflamada en la que se puede provocar prurito con sólo tocarla.<sup>6</sup> También se perciben estímulos dolorosos como pruriginosos debido a una conversión a nivel de la médula espinal.<sup>4,6</sup>

### MEDIADORES DEL PRURITO

La histamina (H) tiene cuatro receptores (H1-4).<sup>5,6</sup> El H1 se expresa en las fibras nerviosas sensoriales y en el endotelio de los vasos sanguíneos.<sup>4,6</sup> Las inyecciones intradérmicas de H provocan una reacción por vasodilatación con prurito, pápulas y eritema conocida como la triple respuesta de Lewis o de inflamación neurogénica.<sup>4,6</sup> El H2 también se encuentra en las fibras nerviosas sensoriales cutáneas, y al ser bloqueado disminuye la sensación de prurito.<sup>4</sup> Recientemente se han encontrado H4 en células inflamatorias como mastocitos, eosinófilos y linfocitos,<sup>5</sup> que al ser estimulada aumenta la IL-31 que funciona como un mediador pruritogénico.<sup>5</sup>



**Figura 1.**

Vía directa e indirecta de inducción del prurito y transmisión por las fibras C amielínicas al sistema nervioso central.

Otros neuropéptidos que también provocan prurito como parte de la tríada de inflamación neurogénica cuando hay un desequilibrio en su expresión cutánea se encuentran la sustancia P, el péptido vasoactivo intestinal (VIP), la somatostatina, la secretina y la neurotensina.<sup>4,5,10</sup> La sustancia P produce prurito al activar al receptor de neuroquinina 1 (NK1R) en los mastocitos y queratinocitos, aumentando la respuesta inflamatoria mediada por histamina.<sup>1,4,5,10</sup>

La acetilcolina (ACh), el principal neurotransmisor del sistema nervioso autónomo, se une a los receptores muscarínicos (M1-M5).<sup>4</sup> Los queratinocitos humanos cultivados expresan receptores muscarínicos y tienen la capacidad de sintetizar, liberar y degradar la acetilcolina.<sup>4</sup> En pacientes atópicos, la ACh desencadena prurito debido a una sensibilización central.<sup>4</sup> La triptasa activa a los receptores 2 activados por proteinasa (PAR<sub>2</sub>) en los queratinocitos provocando que factores nucleares como NF- $\kappa$ B o la proteína AP-1 desencadenen inflamación y prurito.<sup>1-4,6</sup> La expresión de serotonina (5HT), sus receptores 1A y 2A, y las proteínas transportadoras de serotonina (SERT) estimulan a la IL-2 en las células mononucleares y de Langerhanas, y activan a los macrófagos, linfocitos T y B.<sup>3</sup>

Los Mrgprs son receptores huérfanos acoplados a la proteína G. El receptor MrgprX1 media el prurito no histaminérgico causado por cloroquina.<sup>4</sup>

Las citocinas constituyen otro grupo importante de mediadores del prurito.<sup>4</sup> La IL-2 es una activadora potente del prurito, por lo que se ha usado la ciclosporina A como antipruriginoso.<sup>4</sup> La IL-6 y sus receptores expresados en nervios y células de Schwann se ha encontrado elevadas en pacientes con pruebas epicutáneas positivas y prurigo nodular.<sup>6</sup> La IL-8 se ha encontrado aumentada en pacientes con dermatitis atópica en la piel lesionada, en el plasma y en células mononucleares.<sup>4</sup> La IL-31 también está aumentada en pacientes con dermatitis atópica y prurigo nodular.<sup>4,6</sup>

La NT-4, producida por los queratinocitos, se expresa en condiciones de inflamación y actúa como un factor promotor del crecimiento en las neuronas.<sup>4</sup> El NGF y su receptor tirosinasa A (TRKA) aumentan la expresión de neuropéptidos, la sensibilización aguda de terminales nerviosas aferentes y la proliferación de éstas a largo plazo.<sup>2,6</sup>

El factor activador plaquetario (PAF), componente de varias células inflamatorias, aumenta la permeabilidad vascular y causa una triple reacción de Lewis al inyectarse de forma intradérmica.<sup>4</sup>

Los LT son mediadores proinflamatorios, el antagonismo de sus receptores mostró reducción del prurito en pacientes con dermatitis atópica.<sup>4</sup>

Los eosinófilos liberan prostanoïdes, quininas, citocinas, LT, PAF y proteasas son activados por los mastocitos para la liberación de histamina.<sup>4</sup>

## DESENCADENANTES DEL PRURITO

Una barrera epidérmica dañada permite la penetración de irritantes y agentes pruriginosos, por lo que cualquier desequilibrio puede disparar el prurito.<sup>3,4</sup> De la misma forma, un contenido de agua menor al 10% desencadena prurito y rascado.<sup>4</sup>

El estrés psicológico agudo y crónico también puede desencadenar prurito, el 81% de los pacientes atópicos atribuyen el empeoramiento de sus síntomas al estrés emocional.<sup>3,4</sup> Tiene una traducción biológica por el sistema psiconeuroendocrinológico a través de los glucocorticoides, las catecolaminas y los neuropéptidos.<sup>4,9</sup> También disminuye la formación y secreción de cuerpos lamelares, y la producción de corneodesmosomas.<sup>4</sup>

La sudoración es otro factor que induce prurito; en pacientes atópicos la sudoración ecrina desencadenada por ACh está aumentada.<sup>4</sup> Además, debido a una sensibilización central al prurito, perciben estímulos no pruriginosos como pruriginosos, tal es el caso de la sudoración.<sup>2</sup>

En la microcirculación, la vasodilatación está asociada con el prurito debida a que múltiples mediadores son vasodilatadores: H, triptasa, ACh, sustancia P y PGD.<sup>4</sup> Otras sustancias prurigénicas son vasoconstrictoras: neuropéptido Y y catecolaminas.<sup>4</sup>

## SUPRESIÓN DEL PRURITO

La capsaicina tópica contrarresta el prurito al activar a los endovaniloïdes, moléculas que interactúan con un canal iónico de potencial receptor transitorio de la subfamilia vaniloïde (TRPV1), desensibilizando así la señalización mediada por TRPV1 en células neuronales y otras cutáneas.<sup>2,4,6</sup> Los eicosanoïdes, la H, la bradicinina, el ATP y varias neurotrofinas también se consideran agentes que comparten la función de los endovaniloïdes.<sup>4</sup>

El receptor de CB1 se localiza con el TRPV1 en las neuronas sensoriales e interactúan cambiando el efecto inhibitorio a uno excitatorio o de mayor sensibilización en condiciones de inflamación.<sup>4</sup>

Los estímulos dolorosos contrarrestan el prurito, por lo que se han usado antagonistas opioides como la nalterexona como antipruriginosos en el prurito re-

fractario.<sup>4,6,11</sup> De la misma forma, administrar analgesia puede amplificar el prurito.<sup>4</sup>

El interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) ha funcionado como un anti-pruriginoso de larga duración en pacientes con dermatitis atópica; sin embargo el mecanismo exacto aún se desconoce.<sup>4</sup>

A nivel central, existe un circuito neuronal inhibitorio en la sustancia gelatinosa de los cuernos posteriores de la materia gris de la médula espinal.<sup>2</sup> Éste se activa por medio de estímulos visuales y auditivos, que a su vez estimulan la formación reticular periacueductal, dando como resultado una disminución del tráfico aferente de estímulos pruriginosos.<sup>2</sup> Por eso, el prurito aumenta en la noche, cuando los estímulos aferentes visuales y auditivos están disminuidos.<sup>2</sup>

## RELACIÓN ENTRE EL PRURITO Y EL RASCADO

Algunos mediadores del prurito como la histamina producen activación de áreas sensitivas como motaras, hecho que sugiere la existencia de una relación orgánica entre el prurito y el rascado.<sup>8</sup> La activación cerebral causada por el prurito se ha interpretado como anticipadora del rascado con la activación subsecuente de áreas en la región cortical y subcortical del encéfalo conocidas como S1 y S2, asociadas típicamente con procesamiento del dolor.<sup>7,10</sup> La activación de estas áreas provoca el rascado que mitiga el prurito únicamente de forma temporal, debido a que la irritación mecánica del rascado favorece la liberación de mediadores proinflamatorios que, a su vez, amplifican el círculo de prurito-rascado.<sup>7,10</sup>

El alivio del prurito mediante el rascado puede explicarse por la activación de las fibras A de conducción rápida asociadas con dolor agudo, pudiendo cambiar la sensación de prurito a dolor con el alivio temporal de la primera.<sup>2,10</sup> Otra teoría apoya que el rascado, al ser un estímulo aferente, activa a su vez el circuito neuronal inhibitorio de la sustancia gelatinosa, disminuyendo así la intensidad el prurito.<sup>2</sup>

## PRURITO DE ORIGEN SISTÉMICO

El prurito de origen sistémico debe cumplir con el antecedente en la bibliografía médica existente, de que la enfermedad sistémica ya fue asociada con prurito y que el prurito sigue un curso paralelo a la actividad o inactividad de la enfermedad sistémica tomando en cuenta que el prurito puede aparecer un año antes que dicha enfermedad.<sup>8,12</sup> La morfología incluye excoriaciones lineales, costras, liquenificación y pápulas decapitadas.<sup>8</sup>

La obstrucción biliar provoca el aumento de la síntesis intrahepática de péptidos opioides, que al salir a la circulación provocan prurito al actuar sobre los receptores opioides tipo  $\mu$  a nivel de sistema nervioso central y en la piel.<sup>2,6</sup> En estudios controlados, el antagonismo opioide ha demostrado reducción en los síntomas dermatológicos secundarios al prurito colestásico.<sup>2,6,11</sup>

El prurito también puede aparecer de forma secundaria a una colestasis hepática inducida, ya sea por fármacos o por un tumor.<sup>12</sup> En el caso la cirrosis biliar primaria, el prurito también es el síntoma más frecuente, siendo el síntoma de presentación inicial en la mitad de los pacientes.<sup>12</sup>

En el caso de la enfermedad renal, el prurito se presenta hasta en 40-50% de los pacientes con insuficiencia renal crónica y en 90% de los pacientes sometidos a hemodiálisis.<sup>2,12</sup> La fisiopatología, probablemente esté relacionada con un desequilibrio del sistema inmunitario y del sistema opioide, con hiperactividad de los receptores gamma y con generación de un estado inflamatorio.<sup>8</sup> También se ha considerado un aumento de los mastocitos y de los niveles de histamina, cambios distróficos neuropáticos en los nociceptores cutáneos y un estado de microinflamación manifestado por un aumento en la expresión de marcadores Th1, quimiocinas (CCR4, CXCR3) e IL-6.<sup>2</sup> Por último, están las alteraciones en el metabolismo del calcio/fósforo, el hiperparatiroidismo secundario y la anemia.<sup>8</sup>

Las enfermedades endocrinológicas asociadas más frecuentemente con prurito sistémico son el hiper e hipotiroidismo, la diabetes mellitus y el síndrome carcinoide.<sup>12</sup>

La deficiencia de hierro es otra causa conocida de prurito de origen sistémico, y aunque su patogénesis se desconoce, su tratamiento alivia los síntomas.<sup>8</sup>

El prurito asociado con malignidad es común en pacientes con neoplasias de origen hematológico entre las que se encuentran la policitemia vera (50%) y el linfoma de Hodgkin (30%); aunque también se ha asociado con neoplasias sólidas como síndrome paraneoplásico en cáncer de pulmón, colon de mama, estómago y próstata.<sup>8</sup>

El prurito de origen infeccioso puede deberse a infecciones extracutáneas, entre ellas parasitosis, infección por VIH y VHC.<sup>8</sup> En la infección por VIH, el prurito es uno de los síntomas más frecuentes y en ocasiones el primero en presentarse.<sup>8</sup>

El prurito psicogénico es producido por los neuropéptidos pruritogénicos y la activación de los mastocitos.<sup>9</sup> Entre los factores psicológicos del prurito se encuentran la depresión y la ansiedad así como una disminución

en la calidad de vida.<sup>9</sup> El prurito neuropático se identifica por el enfermo en la piel; sin embargo, se origina como producto de una alteración en el sistema nervioso periférico o central.<sup>9</sup> Generalmente éste se acompaña de ardor, hormigueo, calambres, adormecimiento y disestesias.<sup>9</sup> El prurito *sine materia* es un trastorno somatomorfo autólogo que no tiene una explicación somática después de seis meses de estudio y debe de diagnosticarse de acuerdo con el DSM-IV.<sup>9</sup>

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Yosipovitch G, Greaves MW, Schmelz M. Itch. *Lancet*. 2003; 361: 690-694.
2. Greaves MW. Recent advances in pathophysiology and current management of itch. *Ann Acad Med Singapore*. 2007; 36: 788-792.
3. Chalela MJG. El prurito en el eczema. *Dermatol Perú*. 2008; 18: 295-297.
4. Buddenkotte J, Steinhoff M. Pathophysiology and therapy of pruritus in allergic and atopic diseases. *Allergy*. 2010; 65: 805-821.
5. Ständer S, Luger TA. Itch in atopic dermatitis-pathophysiology and treatment. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2010; 18: 289-296.
6. Ikoma A, Steinhoff M, Ständer S et al. The neurobiology of itch. *Nat Rev Neurosci*. 2006; 7: 535-547.
7. Vierow V, Fukuoka M, Ikoma A et al. Cerebral representation of the relief of itch by scratching. *J Neurophysiol*. 2009; 102: 3216-3224.
8. Soto OJA, Brito LMJ, Guevara GME. Prurito de origen sistémico. *Dermatol Rev Mex*. 2012; 56: 246-257.
9. Poletti VED, Muñoz SMR. Prurito psicogénico: diagnóstico ineludible del internista. *Med Int Mex*. 2007; 23: 517-523.
10. Pfaar O, Raap U, Holz M et al. Pathophysiology of itching and sneezing in allergic rhinitis. *Swiss Med Wkly*. 2009; 139: 35-40.
11. Aristizábal LJP, Andrade AL. Eficacia de la naltrexona en el tratamiento del prurito severo. *Rev Col Anest*. 2011; 39: 251-257.
12. Capaldi LA, Bernhard JD. Underlying systemic causes of itch. *J R Coll Physicians Edinb*. 2008; 38: 53-55.

Correspondencia:

Dr. Daniel Alcalá Pérez

Dr. Vértiz Núm. 464 Esq. Eje 3 Sur,

Col. Buenos Aires, Delegación Cuauhtémoc,

06780, México, D.F.

Tel. 5519 6351

E-mail: [alcalad32@yahoo.com.mx](mailto:alcalad32@yahoo.com.mx)