

Mecanismos y Diagnóstico Diferencial del Prurito

Juan Carlos Ivancevich

Sección de Inmunología y Alergia
Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas
Buenos Aires (Argentina)

Septiembre 2005

www.alergomurcia.com

Prurito Definición

Definición clásica : “una sensación displacentera que provoca el deseo de rascarse”

(Samuel Hafenreffer, 1660)

Fallas de la definición :

- Displacentero: subjetivo (lo que para algunos lo es, para otros no)
- Excluye a quienes disfrutan de los ciclos prurito/rascado
- Restringe el prurito a la vigilia
- Excluye a quienes no les provoque el deseo de rascarse

Nueva definición: “El prurito es una sensación que, si es suficientemente intensa, provocará el rascado o el deseo de rascarse”



(John Andrew Slavin, J Am Acad Dermatol 1998; 38:268-9)

Prurito Fisiopatología

- El prurito, junto con el dolor, son la parte principal de la nocicepción
- Es un síntoma importante tanto de enfermedades de la piel como de problemas sistémicos.
- El progreso en el conocimiento de su fisiopatología y bases moleculares ha sido demorada por la ausencia de métodos de investigación sensibles y específicos en el hombre y la inconveniencia de los modelos animales.
- En los últimos años la investigación ha superado estas dificultades, lo que ha conducido a importantes avances en su conocimiento.

Prurito Fisiopatología

El prurito tiene muchas similitudes con el dolor, ambos son experiencias sensoriales displacenteras pero el patrón de respuesta difiere:

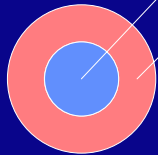
Sensación	Patrón de respuesta
Dolor 	Reflejo de retirada
Prurito 	Reflejo de rascado

Ambos conducen a una alteración importante de la calidad de vida.

Prurito Fisiopatología

Prurito bien localizado en el área del estímulo, que persiste brevemente al suspenderse el estímulo.

Un área secundaria más difusa y pobremente localizada que responde con prurito intenso frente a estímulos menores o al tacto. (alocnesis)



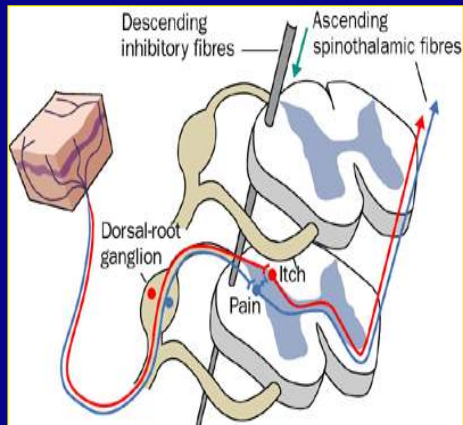
Neurofisiología – vías neurales

- El sistema nervioso cutáneo es muy complejo y está formado por receptores sensitivos (corpúsculos de Paccini, de Meissner, de Ruffini y de Krause) y por fibras sensitivas con terminaciones nerviosas libres, finas y numerosas.
- Estas fibras pueden ser de conducción rápida (fibras A delta) o lenta (fibras C).
- Las investigaciones con registros nerviosos directos en individuos concientes han demostrado que el prurito es transmitido por neuronas C dedicadas, distintas a los nociceptores polimodales implicados en el dolor.
- Estas neuronas del prurito pueden ser identificadas por su respuesta prolongada a la aplicación de histamina, su baja velocidad de conducción y sus terminaciones nerviosas extensas.

Schmelz M. et al.. J Neurosci 1997, 17:8003-8008

- No existen receptores específicos para el prurito

Neurofisiología – vías neurales

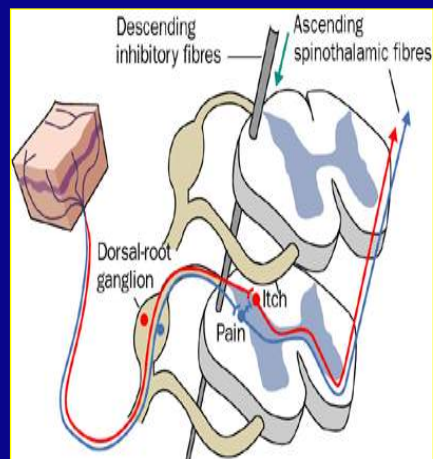


- Se demostró una clase específica de neuronas del asta posterior que se proyectan al tálamo y son estimuladas por la aplicación de histamina por iontoforesis en la piel. Andrew D et al Nat Neurosci 2001

- El tiempo de estas respuestas fue similar a la sensación de prurito en el hombre, y es idéntica a las respuestas de las fibras periféricas C que transmiten el prurito Schmelz M et al Nat Neurosci 2001

Neurofisiología – vías neurales

- Los mediadores actúan a través de la liberación de histamina desde los gránulos de los mastocitos.
- Una vez estimuladas las fibras periféricas C, la información se dirige a los cordones nerviosos de las astas posteriores y asciende hacia el cerebro, donde es regulada por receptores opioides.
- Dado que es una sensación de intensidad moderada, su percepción depende del umbral de cada paciente y generalmente no se percibe en los momentos de máxima actividad.



Neurofisiología – Proceso supraespinal

- El proceso supraespinal del prurito y su respuesta de rascado se ha estudiado con PET (tomografía de emisión de positrones).
- La inducción de prurito por inyección intradérmica de histamina o prick-test produce la coactivación de la corteza anterior, área motora suplementaria y la parte inferior del lóbulo parietal, con predominancia del hemisferio izquierdo. McGlone F. y cols. 2001
- La coactivación del área motora sustenta la observación clínica de que el prurito está ligado al deseo de rascado.

Neurofisiología – Proceso supraespinal

- La activación de distintas áreas en el cerebro sugieren que no existe un solo centro del prurito y la multidimensión de la sensación.
- El patrón de activación es similar al del dolor existiendo áreas amplias de superposición.
- Sin embargo en el prurito no existe activación talámica y de la corteza somatosensitiva del lóbulo parietal.

Neurofisiología – Rascado

- El rascado de la piel inhibe el prurito (inhibición circundante)
- Esta actividad estimula las neuronas mielinizadas A a través de la disminución del umbral de los mecanoreceptores, los que excitan mecanismos post-sinápticos y pre-sinápticos para inhibir los circuitos neuronales en la sustancia gris de la médula, y conduce a una suspensión temporal del prurito.
- El rascado también estimula nociceptores, que reducen el prurito, ya que el dolor inhibe al prurito.

Neurofisiología – Rascado

- Existen técnicas de estimulación eléctrica transcutánea de las fibras nerviosas aferentes para inhibir el prurito inducido por histamina.
- La estimulación del X par , es capaz de suprimir el prurito en el hombre al igual que el dolor.
- Estos mecanismos actuarían a través de efectos inhibitorios centrales que se activan por el rascado de la piel.
- En el prurito crónico de origen neurogénico estos mecanismos inhibitorios centrales no funcionan, por lo que la estimulación cutánea puede agravar los síntomas.

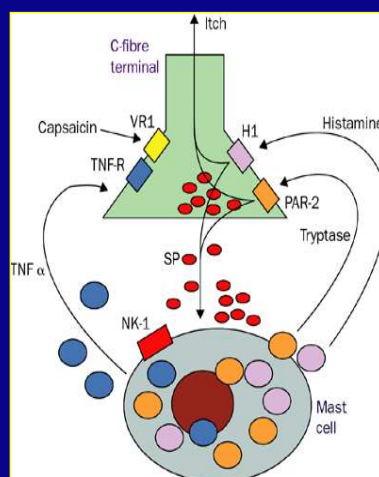
Mediadores químicos del Prurito

Aminas	Proteasas y Quininas	Prostaglandinas	Neuropéptidos	Opioides
Histamina	Triptasa	Prostaglandina E	Sustancia P	Met-enkefalina
Serotonina	Quimasa		Sustancia K	Leu-enkefalina
	Kalikeína		Endotelina	Morfina
	Papaína		Péptido intestinal vasocactivo (VIP)	
	Bradiquinina	Neurotensina		
			Péptido relacionado al gen de la Calcitonina (CGRP)	

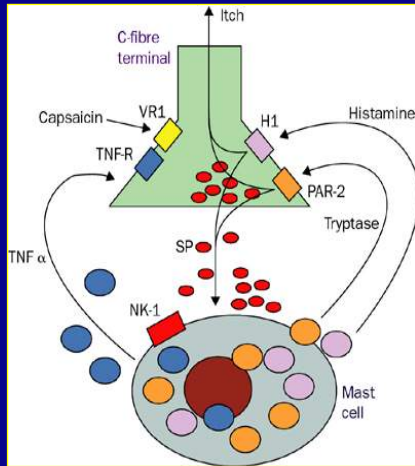
Adaptado de Lerner EA. Chemical mediators of itching. EnIn: Bernhard JD, ed. Itch: Mechanisms and Management of Pruritis. New York: McGraw-Hill, 1994:23.

Receptores activados por proteasas

- Existe una relación funcional entre los mastocitos cutáneos y las terminaciones neuronales aferentes C en la piel.
- Los mastocitos dérmicos humanos expresan dos proteasas: triptasa y quimasa.
- La triptasa liberada estimula al receptor PAR-2 de las terminaciones nerviosas C, que transmiten la información al SNC y producen la sensación de prurito.



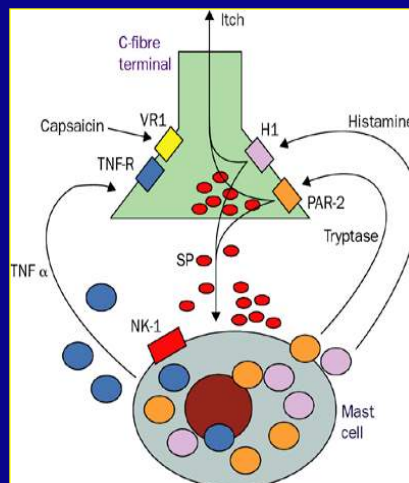
Sustancia P



- Además la activación produce la liberación local de neuropéptidos (sustancia P), que mantiene una comunicación directa entre los mastocitos y las fibras nervosas.
- Las bajas concentraciones de sustancia P activan a los receptores NK1 de los mastocitos, sensibilizando a los mismos y aumentando la producción de $TNF\alpha$ que sensibiliza a las terminaciones nerviosas nociceptivas.

Acción de la capsaicina

- La aplicación tópica de capsaicina desensibiliza a las terminaciones nerviosas de las neuronas C a través de los receptores vanilloides VR1 y alivian el prurito.
- La depleción de la sustancia P puede aumentar la acción de la capsaicina inhibiendo la interrelación entre los mastocitos y los nervios.



Clasificación Clínico –Fisiopatológica (Twycross, 2003)

Prurito Pruritoceptivo	Originado en la piel por inflamación, piel seca u otra lesión cutánea, es transmitido por las fibras nerviosas C. Ej.: escabiosis, urticaria y picaduras de insectos
Prurito Neuropático	Prurito que surge de cualquier punto de la vía aferente. Ej.: neuropatía post-herpes zoster y el prurito asociado a la esclerosis múltiple y tumores cerebrales
Prurito Neurogénico	Originado a nivel central pero sin evidencia de patología neural. Ej.: colestasis debido a la acción de los neuropéptidos opioides sobre los receptores opioides μ
Prurito psicogénico	De origen psicológico. Ej: Estado delusional de la parasitofobia

Un tipo de prurito puede coexistir con otro

Prurito Causas

1. Prurito Localizado	Enfermedades de la piel Prurito Anal Dermografismo Picaduras de insectos
2. Prurito Generalizado	Causas externas Enfermedades de la piel Causas sistémicas

Prurito localizado

Enfermedades de la piel

Ciertas **enfermedades de la piel** pueden afectar un sitio particular del cuerpo provocando prurito localizado:

Cuero cabelludo:	Eccema seborreico y psoriasis
Párpados:	Irritantes o alérgenos ambientales; reacciones alérgicas a cosméticos y esmalte de uñas.
Dedos:	Eccema, sarna.
Piernas:	Eccema gravitacional y discoide, esteatosis.

Prurito localizado

Prurito anal

El prurito anal puede deberse a prurito localizado o primario o estar asociado a enfermedades colónicas o anorrectales:

- Hemorroides.
- Fisuras anales.
- Neoplasia asociada en orden de frecuencia descendente:
 - cáncer rectal
 - cáncer anal
 - pólipo adenomatoso
 - cáncer de colon.

Prurito localizado

Dermografismo



Prurito localizado

Picaduras de insecto



Excoriaciones múltiples y pápulas eritematosas sobre las extremidades inferiores o brazos en un paciente con mascotas en la casa, frecuentemente por picaduras de pulga.

Prurito Generalizado

Causas externas

- **Climáticas:**
 - **Baja humedad** debida a clima frío o calefacción central pueden conducir a piel frágil, y permitir la penetración de irritantes menores como el jabón, provocando inflamación leve y prurito.
 - La **piel seca** de los ancianos es una causa común de prurito.
 - La **sequedad excesiva de la piel** asociada con el eczema atópico conducirá también al prurito.
 - La **alta humedad** también puede provocar prurito secundario a la retención del sudor en algunos individuos.
- **Materiales particulados:**
 - Cuerpos extraños**, como la fibra de vidrio, pelo, o la exposición industrial a polvo de aluminio o fibra de vidrio (cortinas, muebles de plástico) pueden provocar prurito.

Prurito Generalizado

Causas externas (cont.)

- **Químicos:** algunos **detergentes** (los abrillantadores ópticos en ciertos jabones en polvo) pueden provocar dermatosis pruriginosas con escasos signos cutáneos.
- **El contacto con parásitos o infestaciones:** la **escabiosis**, o el contacto con **ácaros** de los peluches etc. , pueden provocar marcado prurito.
- **Prurito acuagénico:** puede ser un síntoma premonitorio de **policitemia vera** o **enfermedades mieloproliferativas**.
- **Baño excesivo**

Prurito Generalizado

Enfermedades de la piel

El prurito es un síntoma de muchas enfermedades de la piel.
Algunas de las más comunes que causan prurito son:

<u>Severo</u>	<u>Moderado</u>
<ul style="list-style-type: none">• Escabiosis, pediculosis• Picadura de insecto• Dermatitis de contacto• Eczema atópico• Urticaria• Miliaria (sudamina)• Liquen plano• Dermatitis herpetiforme	<ul style="list-style-type: none">• Psoriasis• Eczema seborreico• Infección micótica• Piel seca• Quemadura solar• Puede preceder al penfigoide

Prurito Generalizado

Enfermedades de la piel



Dermatitis atópica



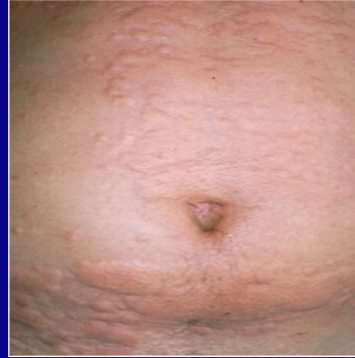
Urticaria a frigore

Prurito Generalizado

Enfermedades de la piel



Miliaria - sudamina



Urticaria

Prurito Generalizado

Enfermedades de la piel



escabiosis



Liquen plano

Prurito Generalizado

Enfermedades de la piel



Psoriasis



Tinea corporis

Prurito Generalizado

Enfermedades de la piel



Liquenificación de la piel
resultante del rascado crónico
en una paciente con dermatitis
atópica

Prurito Generalizado

Causas sistémicas

- Una amplia variedad de enfermedades sistémicas pueden provocar prurito generalizado sin lesiones cutáneas diagnósticas.
- La incidencia de la asociación de prurito generalizado con enfermedad sistémica es difícil de precisar, pero ha sido estimada en un rango que va del 10 al 50%.

Prurito Generalizado

Causas sistémicas

- a. Causas infecciosas (incluyendo parásitos tropicales e intestinales)
- b. Enfermedades endocrinas
- c. Enfermedades hepáticas
- d. Enfermedad renal
- e. Enfermedades hematológicas (incluyendo enf. linfoproliferativas)
- f. Tumores ocultos
- g. Enfermedades autoinmunes
- h. Enfermedades neurológicas
- i. Causas Psiquiátricas/Psicogénicas
- j. Drogas o como resultado de la terapéutica

Prurito Generalizado

Causas sistémicas - infecciosas

- a) Rubéola
 - b) Varicela
 - c) Infección por HIV
 - d) Triquinosis, teniasis
 - e) Oncocerquiasis
 - f) Esquistosomiasis
 - g) Infección micótica
- El prurito generalizado ha sido asociado con infecciones micóticas localizadas.

Prurito Generalizado

Causas sistémicas - infecciosas



rubéola



varicela

Prurito Generalizado

Causas sistémicas - Enfermedades endócrinas

- a) **Diabetes:** el prurito generalizado no es una manifestación de la diabetes mellitus donde el prurito es usualmente localizado (p.e. prurito genital o perianal debido a candidiasis; y prurito del cuero cabelludo.)
- b) **Hipertiroidismo, hipotiroidismo** (debido a sequedad cutánea)
- c) **Enfermedades de la glándula paratiroides**
- d) **Síndrome carcinoide**

Prurito Generalizado

Causas sistémicas - enf. hepáticas

- A. Embarazo: colestasis intrahepática
- B. Ictericia obstructiva (en la vía biliar biliar o extrahepática, p.e. carcinoma de la Ampolla de Vater)
- C. Cirrosis biliar primaria
- D. Colestasis inducida por drogas: obstrucción biliar intrahepática, p.e. clorpromazina, anticonceptivos orales, testosterona.



Prurito Generalizado

Causas sistémicas – enfs. renales

- El prurito renal puede ser localizado o generalizado, afectando a pacientes con insuficiencia renal crónica.
- No es el resultado de los niveles elevados de urea.
- No responde a antihistamínicos.
- Se han postulado como factores contribuyentes el hiperparatiroidismo, la inervación cutánea anormal y los opioides endógenos.
- Su prevalencia aumenta con el incremento de la falla renal, pero no mejora con la diálisis. (80% en dializados)
- Es independiente de la duración de la diálisis o de la causa de la insuficiencia renal, mejora con el trasplante.
- Responde a la naltrexona, carbón activado oral, fototerapia UV y ondas de radio a la capsaicina si es localizado.

Prurito Generalizado

Causas sistémicas – enfs. renales



Excoriaciones en un paciente en diálisis por insuficiencia renal crónica

Prurito Generalizado

Causas sistémicas – enfs. hematológicas

- A) **Policitemia vera:** el prurito puede ocurrir luego del contacto con el agua o luego de un baño caliente (no es específico de policitemia, puede ocurrir en la enfermedad de Hodgkin, metaplasia mieloide, u otras enfermedades, además de la vasodilatación producida por el calor que empeora el prurito de casi cualquier causa). El prurito acuagénico puede preceder al desarrollo de policitemia vera en varios años.
- B) **Deficiencia de hierro:** La deficiencia de hierro ha sido a menudo relacionada con el prurito, aún en ausencia de anemia. El prurito se debería a otros factores distintos a la deficiencia de hierro.
- C) **Enfermedad de Hodgkin:** (cerca del 30% de los pacientes)
El prurito puede ser un síntoma temprano o de presentación. Puede ser severo (lo que implica un mal pronóstico) Pueden estar presentes excoriaciones, pápulas, y prurigo por el rascado continuo.

Prurito Generalizado

Causas sistémicas – enfs. hematológicas

- D) **Micosis fungoide**
- E) **Linfosarcoma**
- F) **Leucemia crónica:** el prurito es una presentación poco común de la leucemia crónica, y está presente más a menudo en la forma linfática que en la mieloide.
- G) **Mielomatosis**
- H) **Paraproteinemia**
- I) **Enfermedades de los mastocitos**

Prurito Generalizado

Causas sistémicas – Cáncer oculto

- a) Las enfermedades hematológicas y linfoproliferativas .
- b) El prurito es una manifestación importante aunque poco común de la **carcinomatosis**. Entre los tumores en los que se ha comunicado su presentación con prurito generalizado, el **adenocarcinoma y el carcinoma de células escamosas** de diversos órganos son los más comunes. Aunque es generalizado , el prurito es más marcado en las piernas, parte superior del tronco y superficies de extensión de los miembros superiores.
- c) **Tumor de cerebro**: asociado con prurito de la fosa nasal

Prurito Generalizado

Causas sistémicas – Autoinmunes

- LES
- “Síndrome Sicca”



Prurito Generalizado

Causas sistémicas – Neurológicas



- **Neuralgia postherpética:** una de las causas más frecuentes de prurito neuropático acompañado de dolor.
- **La tabes** puede provocar prurito segmentario
- **Esclerosis múltiple:** prurito neuropático central paroxístico y de corta duración
- **Tumor cerebral**
- **Enfermedades del sistema nervioso central:** el prurito unilateral paroxístico

Prurito Generalizado

Causas sistémicas - Psiquiátricas/Psicogénas

- **El stress emocional y el trauma psicológico** intensifican todas las formas de prurito y las neurosis pueden ser causa de prurito.
- **Delusion p.e. parasitosis delusional** (una manifestación de psicosis hipocondríaca monosintomática) puede ser una causa de prurito sintomático.

Para realizar un diagnóstico de prurito de origen psiquiátrico o psicológico (localizado o generalizado), deben descartarse previamente las causas cutáneas y sistémicas.

Prurito Generalizado

Causas sistémicas - Drogas o terapéuticas

El prurito puede ser un efecto colateral de una amplia variedad de drogas.

- Alcaloides del opio
- Depresores o estimulantes del SNC
- Niacinamida
- Cimetidina
- Aspirina
- Quinidina
- Cloroquina
- Las drogas también pueden provocar prurito a través del mecanismo de la colestasis hepática (p.e. clorpromazina, testosterona, anticonceptivos orales).
- La sensibilidad subclínica a cualquier droga puede provocar prurito.
- Puede ser un efecto colateral del PUVA.

Prurito-Evaluación

Detallada Historia Clínica

- 1) Es el prurito **localizado** (causa externa) o **generalizado** (causa interna)?
- 2) Está **solo afectada la piel expuesta**? Si es así, ello implica una causa exógena.
- 3) Hay algún **otro miembro de la familia afectado**?
- 4) Existe **relación con el trabajo**? p.e. exposición a la fibra de vidrio.
- 5) Existe **historia reciente de viaje**? (infestaciones tropicales?)
- 6) Existe **exposición a plantas, animales o químicos**?

Prurito-Evaluación

Características

1. **Sitio:** localizado o generalizado.
2. **Factores desencadenantes y calmantes:** p.e. Cualquier relación con baños calientes tal como se encuentra en el prurito acuagénico
3. **Severidad:** influencia sobre las actividades diarias/sueño.
4. **Relación con el tiempo:** la mayoría de los pruritos empeoran de noche, especialmente la escabiosis.
5. **Variación estacional:** el eczema usualmente empeora en invierno.

La historia incluirá evaluación de la personalidad, stress emocional, antecedentes personales y antecedentes familiares

Prurito-Evaluación

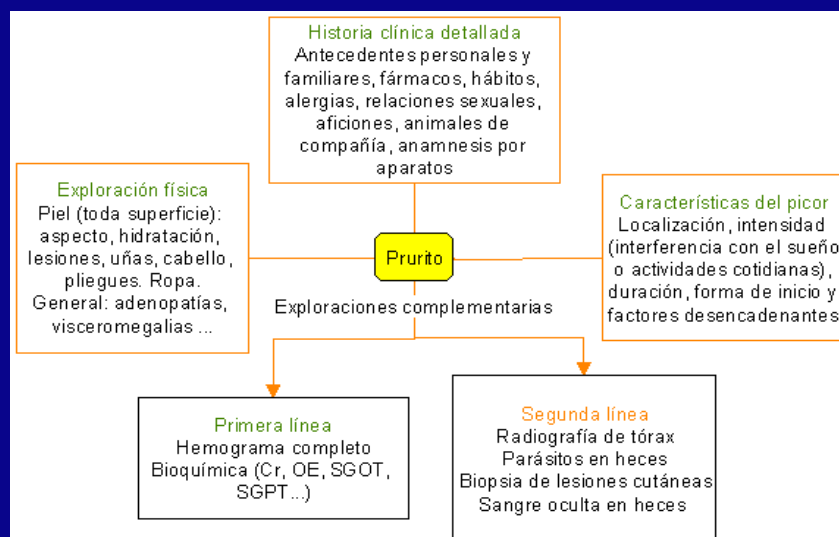
Examen Físico

- Se realizará un **examen físico completo** teniendo en cuenta los diferentes diagnósticos diferenciales
- Durante el examen físico, se prestará particular atención a los **signos vitales, linfadenopatías, organomegalias etc.**, y cualquier relación entre los signos cutáneos y enfermedades de los otros sistemas orgánicos.
- En ausencia de signos o síntomas obvios que indiquen enfermedad sistémica, se incluirá un **examen rectal y ginecológico** en el examen físico completo.
- Los pacientes con **P.O.E. (prurito de origen desconocido)** deberán considerarse como posibles portadores de otra enfermedad subyacente, p.e "carcinoma oculto" sobretodo en pacientes añosos con prurito persistente.

Prurito-Evaluación Exámenes de Laboratorio

- 1) Hematológicos: Hemograma completo y eritrosedimentación
 - 2) Glucemia
 - 3) Hepatograma
 - 4) Pruebas de función renal
 - 5) Fosfatasas
 - 6) Hierro sérico
 - 7) Electroforesis de proteínas séricas, inmunolectroforesis
 - 8) Pruebas de función tiroidea
 - 9) Materia fecal: sangre oculta y quistes o huevos de parásitos
 - 10) Orina
 - 11) Biopsia cutánea
 - 12) Otros: p.e. serología para anticuerpos VIH, examen de Papanicolau
- Pueden realizarse otros exámenes de acuerdo a cada situación particular

Prurito-Evaluación



Prurito

Tratamiento general

- **Tratar la causa subyacente**
- **Tratamiento sintomático general**
 - A) Reducir o evitar cualquier factor provocativo, p.e. sequedad ambiental, ropa irritante, calor, stress, vasodilatación por comidas picantes.
 - B) Aplicaciones tópicas: Emolientes, loción de mentol en calamina.
- **Medicación oral:** los antihistamínicos son más útiles en los casos donde la histamina tiene un rol claro, p.e. urticaria.

Prurito

Tratamiento de causas específicas

a) Prurito acuagénico +/- policitemia vera (PV)

- Tratamiento tópico con **capsaicina**
- **PUVA** (como terapia de mantenimiento)
- **Interferon alfa:** no sólo controla el prurito, sino que ayuda a contener el incremento de la hemopoiesis en PV, y conduce a un mejor control hematológico. Algunos pacientes no toleran sus efectos colaterales.
- La **flebotomía** ha resultado útil en algunos casos de PV.
- El prurito generalmente responde mal a antihistamínicos.

Prurito

Tratamiento de causas específicas

b) Ictericia obstructiva

- La **colestiramina** es útil, pero se asocia con alta incidencia de efectos colaterales
- **rifampicina**
- **antihistamínicos**
- Infusión de **naloxona**, antagonista opiáceo
- **Ondansetron**, un antagonista específico de los receptores tipo 3 (5-HT₃) de la serotonina
- **Flumecinol** utilizado en pacientes con prurito y cirrosis biliar primaria
- **Propofol** (un agente inductor anestésico intravenosos) empleado en dosis subhipnóticas, por lapsos cortos de tiempo.

Prurito

Tratamiento de causas específicas

c) Insuficiencia renal crónica:

- Algunos pacientes con hipoparatiroidismo secundario a la insuficiencia renal mejoran espectacularmente con **paratiroidectomía subtotal**.
- **Fototerapia con UVB** para casos moderados a severos.
- **Emolientes** pueden aliviar a pacientes con piel seca.
- **Carbón activado o colestiramina oral**.
- **Crema de capsaicina tópica**.
- **Ketotifeno**.
- **Clorhidrato de azelastina oral**.
- **Talidomida** para casos dificultosos
- Otros tratamientos incluyen **heparina**, **mexiletina**, **resinas de intercambio iónico** y **lidocaína endovenosa** han sido utilizados pero son de eficacia incierta.
- La **dieta baja en proteína** ha reportado utilidad.
- Otros antihistamínicos y los esteroides tópicos generalmente no son útiles.

Prurito

Tratamiento de causas específicas

d) Enfermedades psicológicas/psiquiátricas: debería solicitarse consulta psiquiátrica.

Pueden utilizarse drogas antidepresivas y ansiolíticas como **doxepina e hidroxicina**.

e) Eccema atópico:

Crema de doxepina, tacrolimus, pimecrolimus

f) Enfermedades mieloproliferativas y otras:

Danazol ha sido utilizado en el tratamiento del prurito refractario asociado con enfermedades mieloproliferativas y otras enfermedades p.e. enfermedades autoinmunes etc.

g) Otras medidas/medicaciones que han sido empleadas en el tratamiento del prurito generalizado:

- **Ondasentron (antagonista 5 HT3)**
- **Estimulación nerviosa transcutánea**