



ACADEMIA ESPAÑOLA
DE DERMATOLOGÍA
Y VENEREOLOGÍA

ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



REVISIÓN

Prurito en dermatología. Enfermedades y su tratamiento. Parte 2

F.J. Navarro-Triviño



Unidad de Eczema de Contacto e Inmunología, Dermatología. Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

Recibido el 9 de enero de 2023; aceptado el 16 de marzo de 2023

Disponible en Internet el 31 de marzo de 2023

PALABRAS CLAVE

Prurito;
Dermatitis atópica;
Dermatitis de
contacto;
Psoriasis;
Prurigo crónico;
Liquen simple
crónico;
Urticaria;
Micosis fungoides;
Prurito colestásico;
Embarazo;
Prurito urémico

KEYWORDS

Pruritus;
Atopic dermatitis;
Contact dermatitis;
Psoriasis;
Chronic prurigo;
Lichen simplex
chronicus;

Resumen El prurito es el síntoma principal en múltiples enfermedades dermatológicas y sistémicas. La dermatitis atópica, la psoriasis, la dermatitis de contacto, la urticaria, el liquen simple crónico, la micosis fungoides, las cicatrices, las enfermedades autoinmunes, la enfermedad renal o hepática crónica, entre otras, asocian prurito que puede requerir un manejo terapéutico distinto. Aunque los antihistamínicos parecen ser la primera línea de tratamiento, en realidad su papel queda limitado a la urticaria y reacciones por fármacos, ya que los mecanismos fisiopatológicos de cada una de las entidades tratadas a lo largo de este manuscrito serán distintas. En estos últimos años han aparecido nuevas moléculas para el tratamiento del prurito, con perfiles de eficacia y seguridad muy atractivos para su uso en práctica clínica. Sin duda, es un momento crucial para el desarrollo de la dermatología en el campo del prurito, y una oportunidad para ser más exigentes con los objetivos a alcanzar en estos pacientes.

© 2023 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Pruritus in Dermatology: Part 2 — Diseases and Their Treatment

Abstract Pruritus is the main symptom of many dermatologic and systemic diseases. Atopic dermatitis, psoriasis, contact dermatitis, urticaria, lichen simplex chronicus, mycosis fungoides, scars, autoimmune diseases, kidney or liver diseases among others are all associated with itch that may require different approaches to management. Although antihistamines seem to be the first line of therapy, in reality their role is limited to urticaria and drug-induced reactions. In fact, the pathophysiologic mechanisms of each of the conditions covered in this review will

Correo electrónico: fmtmed@gmail.com

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2023.03.004>

0001-7310/© 2023 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Urticaria;
Mycosis fungoides;
Cholestatic pruritus;
Pregnancy;
Uremic pruritus

differ. Recent years have seen the emergence of new drugs whose efficacy and safety profiles are very attractive for the management of pruritus in clinical practice. Clearly we are at a critical moment in dermatology, in which we have the chance to be more ambitious in our goals when treating patients with pruritus.

© 2023 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Los tratamientos biológicos dirigidos frente a las citoquinas de la vía Th2 como la IL-4, IL-13 o la IL-31, los agonistas/antagonistas de los opioides, los antagonistas del receptor de la NK-1, los GABAérgicos como pregabalina o gabapentina, los inhibidores de la JAK1 como upadacitinib, abrocitinib y baricitinib, los anti-IL-17 como el ixekizumab, la fototerapia o los inmunosupresores clásicos como la ciclosporina, forman parte del arsenal terapéutico disponible actualmente. A continuación se detallarán los tratamientos recomendados según la enfermedad de origen.

Dermatitis atópica

El prurito forma parte de los criterios diagnósticos de la dermatitis atópica (DA). Entre el 87-100% de los pacientes lo sufren¹. Es principalmente no histaminérgico. Citoquinas como la IL-4, IL-13, IL-31 y el TSLP son mediadores pruritógenos importantes en la DA². La señalización intracelular es principalmente por JAK1³, aunque los receptores cannabinoides CB1 y CB2, o los receptores opioides KOR también se han identificado. Los antagonistas NK-1 mejoran el prurito sin mejorar el eczema. Existe una sobreexpresión de PAR2⁴ y de TRPV3⁵. El TRPV3 aumenta la expresión de SERPIN E1 (adipoquina del queratinocito), predominantemente en piel seca, inducida por la liberación de polipéptido natriurético b (PPNB) en las terminaciones nerviosas. El péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y la sustancia P (SP) también están sobreexpresados.

Los péptidos antimicrobianos participan en la neuropoyesis cutánea. Catelicidina LL-37 aumenta la expresión de semaforina A, y las β -defensinas inhiben la producción de factores de crecimiento como el NGF o artemina⁶. También inducen la secreción de citoquinas pruritógenas como IL-4, IL-13 o IL-31. Este ambiente neuroinflamatorio, la hiperinervación cutánea y la excitación desproporcionada de las terminaciones nerviosas da lugar a la sensibilización al prurito en pacientes con DA, marcada por una hiperactividad en el tálamo, la corteza prefrontal y cingulada^{7,8}.

Resulta complicado comparar los resultados respecto a la mejora del prurito en los distintos ensayos clínicos publicados para el tratamiento de la DA con nuevas moléculas, que encontrará detallado en la [figura 1](#). Upadacitinib oral muestra mejores resultados tanto en monoterapia, en combinación con corticoides, como a 52 semanas. Existen datos de dupilumab a 4 años, con una mejoría en NRS ≥ 4 puntos respecto al basal en el 69% de los pacientes⁹, y con tralokinumab a 3 años (datos no publicados) en un 58% de los

pacientes. Lebrikizumab, no incluido por no estar comercializado, muestra una reducción de NRS ≥ 4 puntos a 16 semanas en el 70% de los pacientes¹⁰. Considerar el tratamiento del prurito en pacientes con DA todavía puede considerarse una necesidad no cubierta, donde la combinación con antagonistas de NK-1R, GABAérgicos, e incluso derivados opioides pueden romper el ciclo de picor-rascado y alcanzar un NRS de 0-1.

Dermatitis de contacto alérgica

La chemoquina CXCL10, inducida por la secreción de $\text{INF}\gamma$, se ha relacionado con el prurito de la DAC¹¹. IL-31 y TSLP también actúan como pruritógenos. Se ha detectado una sobreexpresión de MrgprX2. Los alérgenos son capaces de inducir respuestas inflamatorias distintas¹². Las fragancias estimulan la vía inflamatoria de tipo 2, mientras que el níquel o las isotiazolinonas la vía de tipo 1. Esto plantea la posibilidad del tratamiento dirigido con moléculas como dupilumab, por ejemplo.

Prurito por reacciones a fármacos

En torno al 5% de los casos de prurito tienen origen farmacológico. Puede ser por metabolitos pruritógenos, fotodermatosis, hepatotoxicidad o xerosis. En la [tabla 1](#) encontrará una lista de los principales fármacos inductores de prurito¹³.

Urticaria

Prurito principalmente histaminérgico donde mastocitos y basófilos orquestan el proceso. Recientemente la IL-4¹⁴ y el CGRP han sido reconocidos como mediadores pruritógenos en urticaria. Actualmente en desarrollo nuevas dianas como Mrgpr¹⁵, tirosin kinasa de Bruton (BTK)¹⁶ o tirosin kinasa del bazo (SYK)¹⁷, parece ser prometedoras. Dupilumab ha mostrado resultados significativos para esta entidad¹⁸, así como biológicos que actúan contra la IL-5¹⁹.

Liquen simple crónico

La expresión de neuronas GRPR⁺ y de TRPV1 y TRPA1 está aumentado. Se ha planteado una neuropatía de fibra pequeña secundaria a una expresión disminuida de NGF²⁰. El rascado crónico induce la liberación de pruritógenos por el queratinocito secundario al daño directo sobre la barrera epidérmica. El infiltrado inflamatorio es

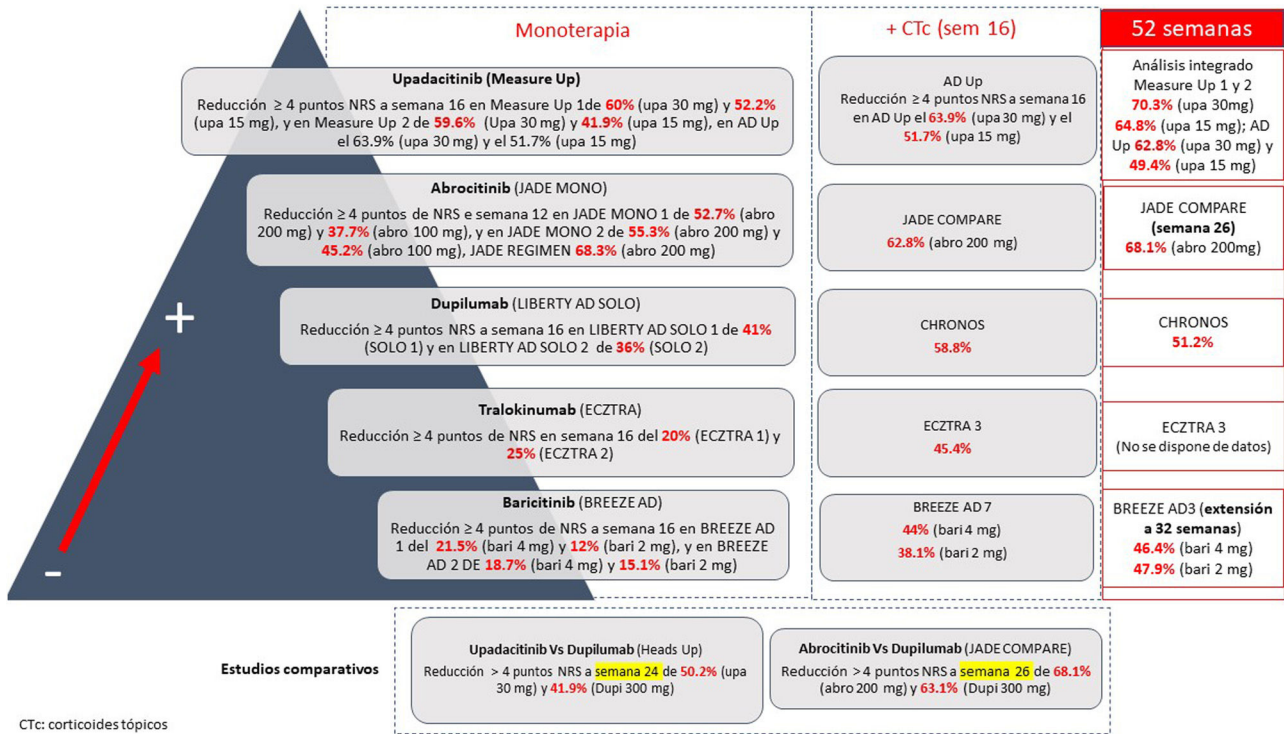


Figura 1 Disminución de NRS ≥ 4 puntos según los resultados publicados en los diferentes ensayos clínicos de los nuevos fármacos en la DA.

Tabla 1 Principales fármacos relacionados con la inducción del prurito

Antibióticos	Penicilina G, amoxicilina, ampicilina, cefotaxima, ceftazidima, eritromicina, ciprofloxacina, vancomicina, clindamicina, tetraciclinas, minociclina, metronidazol, rifampicina, trimetoprima/sulfametoxazol, antifúngicos, antipalúdicos (cloroquina, hidroxicloroquina, mepacrina)
Cardiovasculares	Amlodipino, diltiazem, verapamilo, clonidina, metildopa, amiodarona, captopril, enalapril, lisinopril, candesartán, irbesartán, flecainida
Hipolipemiantes	Clofibrato, fenofibrato, fluvastatina, pravastatina, lovastatina, simvastatina
Hipoglucemiantes	Metformina, gliclazida, tolbutamida, glibeipiride
Uricosúricos	Alopurinol, colchicina, probenecid, tiopronin
Neurolépticos, antiepilépticos y antipsicóticos	Amitriptilina, citalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina, carbamazepina, fenitoína, topiramato, clorpromazina, fenotiazina, risperidona, haloperidol, clorpromazina
Opioides y analgésicos	Morfina, codeína, fentanilo, oxicodona, tramadol, aspirina, celecoxib, diclofenaco, ketoprofeno, naproxeno, piroxicam
Inmunosupresores	Metotrexate, ciclosporina, ciclofosfamida, micofenolato de mofetilo, tacrolimus, talidomida
Hormonas	Danazol, estrógenos, progesterona, testosterona, corticoides, tamoxifeno, clomifeno, anticonceptivos orales
Terapias oncológicas y biológicas	5-Fluoracilo, clorambucilo, gemcitabina, nilotinib, vemurafenib, paclitaxel, tamoxifeno, temsirolimus, ipilimumab, cetuximab, erlotinib, rituximab, panitumumab, gefitinib, adalimumab, infliximab
Miscelánea	Enoxaparina, hidroxietil almidón (HES), contraste yodado, pentoxifilina, ticlopidina, interleucina-2, antitiroideos



Figura 2 Tratamiento recomendado para el tratamiento del liquen simple crónico.

predominantemente de tipo 2. La IL-31 es la citoquina responsable de la cronicidad del prurito. Los tratamientos recomendados están en la figura 2.

Psoriasis

El 60-90% de los pacientes refieren prurito²¹. Existe una sobreexpresión de SP, TSLP e IL-31²², frente a una expresión disminuida de KOR/dinorfina y NPY. El CGRP participa en la inducción del prurito en las terminaciones nerviosas. Las neuronas del ganglio de la raíz dorsal expresan receptores para IL-17²³. Hasta el 70% de los pacientes tratados con ixekizumab mostró una reducción del prurito²⁴. Bimekizumab obtiene un 32,2% a la semana 16 y un 60% a la semana 48 de puntuación de prurito 0 registrado mediante la escala P-SIM²⁵. La IL-22 parece activar neuronas GPRP⁺ y potenciar la señal pruritígena. Aquellos pacientes con prurito refractario pueden beneficiarse de antagonistas del receptor NK-1 o derivados opioides.

Micosis fungoides/síndrome de Sezary (SS)

Hasta el 88% de los pacientes refieren prurito²⁶. Considerado un factor de peor pronóstico, es más frecuente en variantes como la foliculotropa²⁷ y en estadios avanzados de la enfermedad. La IL-31 y la SP son los principales pruritógenos. En el SS se han detectado niveles elevados de IL-4, IL-2 e INF γ ²⁸. Se ha descrito cierta polarización hacia Th2, lo que podría justificar la eosinofilia (factor de peor pronóstico)²⁹. Sin embargo, pacientes tratados con dupilumab han mostrado un empeoramiento de la enfermedad³⁰. Otros mediadores implicados son PAR2, neuronas GRPR⁺ o el desbalance opioide MOR/KOR³¹. Aprepitant³² ha mostrado resultados significativos en la reducción del prurito (posología 125-80-80 mg/cada 2 semanas). Mirtazapina, GABAérgicos, derivados opioides o talidomida deben considerarse como adyuvante al tratamiento de base.

Prurito en cicatrices/queloides

Mediante transcriptómica se ha demostrado un microambiente inflamatorio neurogénico, con predominio de

linfocitos Th2 y mastocitos. El NGF y la SP están sobreexpresados, así como niveles elevados de IL4R α , triptasa y perióstina³³. La desviación de macrófagos hacia M2 potencia la respuesta inflamatoria de tipo 2, estimulando la secreción de TGF- β por el fibroblasto, que a su vez induce la liberación de IL-31. Las pruebas de provocación termosensoriales han demostrado una alteración de las fibras C. Existe una reducción de la densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas. Tanto la fototerapia³⁴ como dupilumab³⁵ disminuyen significativamente el prurito. En la tabla 2 encontrará los distintos tratamientos.

Prurito y enfermedades autoinmunes

Hasta el 57% de los pacientes con enfermedades del tejido conectivo sufren prurito, secundario a la liberación de pruritógenos o inducido/agravado por la ingesta de fármacos como los antipalúdicos o los antagonistas del calcio.

- Dermatomiositis (DM):** Hasta el 90% de los pacientes sufren prurito³⁶, principalmente en áreas fotoexpuestas. La intensidad del prurito se correlaciona con la gravedad de la DM. No existen diferencias entre la forma clásica y la amiopática. Aparece de forma premonitória, durante la enfermedad o paraneoplásico. La IL-31 se ha identificado como pruritígeno³⁷. La reducción de las fibras nerviosas intraepidérmicas sin cambios en las fibras peptidérgicas sugirieron una posible neuropatía de pequeña fibra³⁸.
- Esclerosis sistémica:** El 62,3% refieren prurito³⁹, de características neuropáticas, principalmente en cabeza, tronco y brazos. Estos pacientes asocian mayor afectación cutánea, gastrointestinal, y/o pulmonar. La cronicidad del prurito se ha relacionado con la positividad a los anticuerpos anti-centrómero⁴⁰. Existe una regeneración de fibras C y un aumento de la población neuronal.
- Lupus eritematoso cutáneo:** El 76,8% experimentan prurito, la mitad de intensidad moderada-grave⁴¹. El cuero cabelludo es la localización más frecuente. Se ha detectado una disminución del número de fibras pequeñas y una disminución de las fibras nerviosas

Tabla 2 Tratamientos disponibles para el prurito en cicatrices queloides

Tratamiento	Efecto/diana terapéutica
Corticoides intralesionales (acetónido triamcinolona)	Vasoconstricción, aumenta la actividad de colagenasa, actividad antimitótica de fibroblastos, reduce la expresión de IL-31 y de IL-13
Crioterapia	Necrosis tisular por congelación
Toxina botulínica A	Inhibe la expresión del factor de crecimiento tejido conectivo, reduce los niveles de la sustancia P
Gabapentina	Agonista interneuronas inhibitorias centrales, disminuye el prurito de tipo neuropático
Terapia oxígeno hiperbárico	Reduce el ambiente inflamatorio, vasodilatador, disminuye la expresión de TRPV1
Láser de luz pulsada	Inhibe la expresión del factor de crecimiento del tejido conectivo
5-Fluoracilo	Inhibe la proliferación celular e induce la apoptosis de los fibroblastos
Parches de silicona	Aumenta la hidratación epidérmica (disminuye la actividad fibroblástica)

IL-13: interleucina-13; IL-31: interleucina-31; TRPV1: receptor de potencial transitorio V1.

intraepidérmicas⁴². La fotosensibilidad y el uso de anti-palúdicos son factores desencadenantes. Estos pacientes muestran niveles elevados de IL-31⁴³.

- D. *Morfea*: Entre el 46-52,2% presentan prurito⁴⁴, más prevalente en adultos que en niños. La mejoría con fototerapia UVA1 sugiere una inflamación neurógena mediada por citoquinas.
- E. *Síndrome de Sjögren*: Hasta el 38,3-41,6% asocian prurito⁴⁵, sobre todo la forma primaria. Es la segunda manifestación cutánea más frecuente después de la xerosis. Se ha descrito una neuropatía de fibra pequeña⁴⁶. El prurito paraneoplásico debería considerarse por el riesgo de linfomas y cáncer de tiroides⁴⁷.

Los tratamientos recomendados para el prurito en estos pacientes como adyuvante al tratamiento de base son apremilast, gabapentina, pregabalina, naltrexona o talidomida. Los inhibidores JAK orales y tópicos parecen ser prometedores.

Prurito y enfermedad renal crónica

El prurito de intensidad moderada-grave se presenta en el 38,2% de los pacientes hemodializados⁴⁸, aumentando la mortalidad hasta en un 17%⁴⁹. Existen 4 teorías que lo justificarían⁵⁰: depósito de la toxina, neuropatía periférica, disregulación inmune y desbalance opioide. Recientemente se ha sugerido el p-cresilsulfato y el indoxilsulfato como d2os toxinas urémicas que pueden estar implicadas tanto en el prurito como con consecuencias cardiovasculares⁵¹. En la figura 3^{52,53,54} encontrará los tratamientos recomendados.

Prurito colestásico

Prurito de localización palmoplantar, aunque puede ser generalizado. La cirrosis biliar primaria o colangitis esclerosante primaria muestran niveles elevados de autotaxina⁵⁵, enzima que metaboliza la lisofosfatidilcolina en ácido lisofosfatídico capaz de activar TRPV4. Naltrexona ha demostrado ser eficaz en el prurito urémico⁵⁶. La vía pruritígena

más relevante es la unión de los ácidos biliares a MrgprX4⁵⁷. La rifampicina disminuye la actividad de la autotaxina⁵⁸. En la figura 4 encontrará los tratamientos recomendados.

Prurito y embarazo

Entre el 18-40% de las embarazadas experimentaran prurito en algún momento de la gestación⁵⁹. A continuación, se resumen las más relevantes⁶⁰. En la tabla 3 encontrará los tratamientos recomendados:

- A. *Erupción atópica del embarazo*: Es la más frecuente. El 20% tienen antecedentes de DA. Predomina la inflamación de tipo 2. Suele comenzar en el segundo/tercer trimestre. Dos formas principales de presentación: forma eczematosa localizada en cara, cuello, preesternal y flexural; y la forma tipo prurigo en superficies de extensión y en tronco. Existe riesgo de complicaciones infecciosas como el eczema *herpeticum*. No existe riesgo fetal.
- B. *Erupción polimorfa del embarazo*: Cuadro autolimitado de pápulas y placas urticariales pruriginosas. Suele comenzar en el tercer trimestre o posparto inmediato. Las lesiones eczematosas se localizan en el abdomen (sobre estrías si existen) y región periumbilical, sin ampollas. Puede confundirse con un estadio inicial de penfigoide *gestationis*. No existe riesgo fetal.
- C. *Penfigoide gestationis*: Enfermedad infrecuente autolimitada con autoanticuerpos IgG frente a la proteína BP180. La recurrencia en embarazos sucesivos es del 30-50% de los casos, de inicio más precoz y grave. Pápulas y placas urticariales polimorfas en la región periumbilical, abdomen y extremidades. Puede afectar a mucosas. La biopsia con IFD muestra un depósito lineal de IgG y C3 en la unión dermoepidérmica. Mediante ELISA pueden detectarse los anticuerpos (E: 94-98%; S: 86-97%). Es considerado un embarazo de alto riesgo. Existe riesgo fetal.
- D. *Colestasis intrahepática*: Afecta al 0,3-5,6% de las mujeres embarazadas. Las sales biliares son el principal pruritígeno. Aparece en el segundo/tercer trimestre por

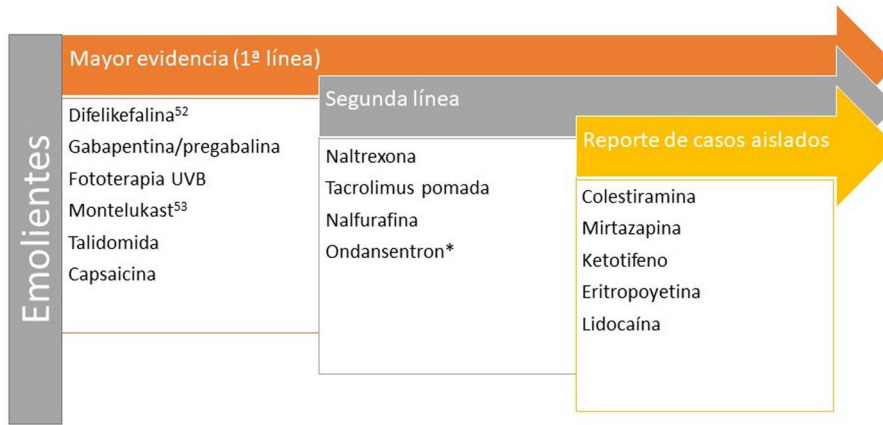


Figura 3 Tratamientos recomendados para el prurito en la enfermedad renal. *A pesar de que los paneles de expertos siguen recomendando ondansetron en segunda línea, la última revisión Cochrane concluye que no es un fármaco eficaz en el tratamiento del prurito urémico⁵⁴.



Figura 4 Tratamiento recomendado para el prurito colestásico.

activación del receptor MrgprX4. Determinar los niveles de ácidos biliares en sangre materna son clave para el diagnóstico. Si la concentración de sales biliares en sangre es > 100mmol/l y la gestación ha cumplido las 37 se puede plantear la inducción del parto. Existe riesgo fetal.

- E. *Dermatitis agravadas durante el embarazo*: dermatitis atópica, psoriasis, dermatomiositis, urticaria, liquen plano, mastocitosis.

Prurito paraneoplásico

Prurito que aparece antes o durante el proceso tumoral, pero que no es consecuencia ni del infiltrado por células tumorales ni por el tratamiento administrado⁶¹. Desaparece tras remisión del tumor, y reaparece si hay recurrencia. Trastornos oncológicos hematológicos y gastrointestinales son los más frecuentes. Hasta el 5,9% de los casos es generalizado. El 30% de los pacientes con linfoma de Hodgkin, el 40% con trombocitosis esencial, el 15-50% de los no-Hodgkin y de policitemia vera (con el prurito acuagénico característico⁶², más intenso en portadores de la mutación de JAK2 V617F)

asocian prurito. En la [tabla 4](#) encontrará los distintos tratamientos recomendados.

Prurigo (nodular) crónico

El infiltrado de linfocitos T, mastocitos y eosinófilos en la histopatología confirman un ambiente inflamatorio de tipo 2, donde citoquinas como la IL-4 y la IL-31 parecen jugar un papel importante, así como la IL-17 y la IL-22⁶³. Se ha detectado la sobreexpresión de neuronas peptidérgicas SP⁺ y CGRP⁺. Existe una hiperinervación en la dermis y una reducción de la densidad de fibras nerviosas en la epidermis secundario al desbalance entre factores de crecimiento neuronal y de factores de repulsión⁶⁴. Aunque no se ha incluido a los inhibidores JAK en la [figura 5](#), recientemente se ha publicado un caso con buena respuesta a baricitinib⁶⁵. Las terapias dirigidas frente a IL-31 han demostrado ser eficaces⁶⁶. Nemolizumab es un anticuerpo monoclonal afín al receptor α de la IL-31⁶⁷. La DA y el prurigo nodular son el principal foco terapéutico. Los resultados de la fase 3 para DA mostraron una reducción del 42,8% (combinado con corticoides tópicos) en la puntuación de prurito a las 16 semanas respecto a la basal (el placebo

Tabla 3 Tratamientos recomendados para las distintas dermatosis gestacionales que cursan con prurito

Dermatosis gestacional	Primera línea	Segunda línea	Tercera línea
Erupción atópica del embarazo	Emolientes Corticoide tópico media potencia (Corticoides orales ^a si brote grave)	Cetirizina, loratadina, levocetirizina (categoría B FDA) Fototerapia ^b	Ciclosporina (categoría C FDA) Azatioprina (categoría C FDA) Dupilumab (datos de RWE) ^c
Erupción polimorfa del embarazo	Emolientes Cetirizina, loratadina, desloratadina Corticoide tópico de media potencia	Corticoide oral (prednisona)	
Penfigoide <i>gestationis</i>	Emolientes Corticoide tópico alta potencia Cetirizina, loratadina, desloratadina	Corticoide oral (prednisona) Tacrolimus tópico (no más de 5 g al día)	Azatioprina (categoría C FDA) Dapsona (categoría C FDA) ^d Inmunoglobulinas intravenosas Omalizumab (categoría B FDA) Dupilumab ^c Rituximab ^e
Colestasis intrahepática del embarazo	Ácido ursodesoxicólico oral	Rifampicina (categoría C FDA)	

^a Glucocorticoides orales 0,5-2 mg/kg/día con especial cuidado en el primer trimestre. Uso en pruritos incoercibles durante un periodo breve de tiempo. Se ha relacionado con hendidura palatina y con bajo peso al nacer. Aumenta el riesgo de diabetes gestacional, preeclampsia y parto prematuro con rotura prematura de membranas.

^b Durante el tratamiento con fototerapia es necesario suplementar ácido fólico 0,8mg/día porque con este tratamiento disminuyen los niveles de ácido fólico en sangre. Se recomienda fotoprotección facial para evitar melasma.

^c La experiencia actual es de práctica clínica real, y aunque actualmente los datos sugieren que dupilumab es un fármaco seguro durante la gestación, los expertos recomiendan una valoración de riesgo beneficio individualizada en cada paciente.

^d La administración concomitante de vitamina E 800 U/día y vitamina C 1 g/día disminuye el riesgo de metahemoglobinemia durante el tratamiento con dapsona.

^e Existe una recomendación de administrar rituximab 12 meses previos al deseo genésico. Esta recomendación puede ser difícil de llevar a la práctica clínica.

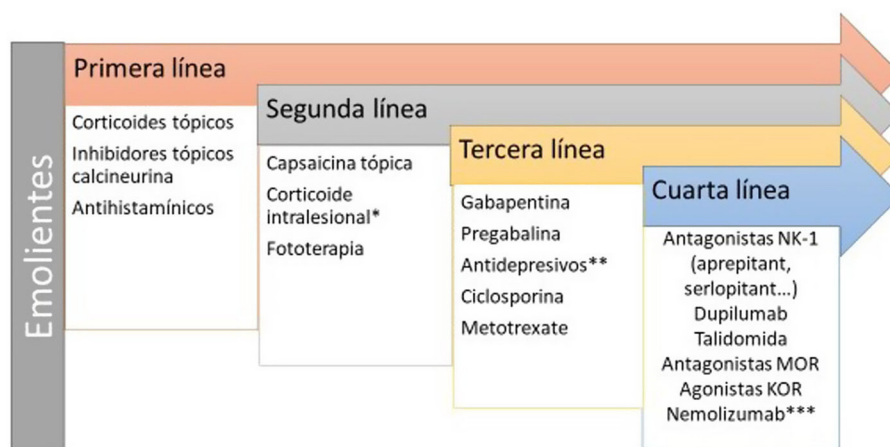


Figura 5 Tratamiento recomendado para el tratamiento del prurigo crónico. *Acetónido de triamcinolona 10 mg/ml (se recomienda dilución) para lesiones aisladas. **Principalmente ISRS y mirtazapina. ***Actualmente en desarrollo.

mostró una reducción del 20%)⁶⁸. Los resultados de la fase 2 en prurigo nodular mostraron una reducción del 53% en semana 4 (frente al 20,2% en grupo placebo)⁶⁹. Vixarelimab (KPL-716)⁷⁰ es un anticuerpo monoclonal afín al OSMRβ de administración subcutánea que actualmente está activo (sin reclutamiento) en un ensayo en fase 2 para prurigo nodular.

Prurito y penfigoide ampolloso

Predominio de un ambiente inflamatorio de tipo 2, cuya intensidad del prurito se correlaciona con el depósito dérmico de periostina, infiltrado de eosinófilos, basófilos y de linfocitos Th2. La IL-4 y la IL-31 actúan como pruritógenos. Dupilumab ha demostrado ser eficaz en esta dermatosis⁷¹.

Tabla 4 Tratamientos recomendados para el tratamiento del prurito paraneoplásico. Téngase en cuenta las precauciones para seleccionar correctamente el perfil de paciente

Fármaco	Posología	Precauciones principales
Hidroxicina	25-50 mg/noche	Insuficiencia hepática, insuficiencia renal, riesgo de convulsiones, riesgo de arritmia y prolongación de QT. Evitar ingesta de alcohol
Paroxetina	5-20 mg/día	Evitar con linezolid e IMAO (síndrome serotoninérgico), interacción con tamoxifeno, glaucoma, epilepsia inestable
Fluvoxamina	25-100 mg/día	Evitar con linezolid e IMAO (síndrome serotoninérgico), glaucoma, epilepsia inestable, prolongación QT, interacción con clopidogrel
Sertralina	25-50 mg/día	Evitar con pimozida y con IMAO, epilepsia inestable, riesgo de sangrado, insuficiencia hepática, insuficiencia renal
Amitriptilina	25-100 mg/noche	Infarto cardiaco reciente, evitar con IMAO, insuficiencia hepática grave, arritmia cardiaca, hipotensión, retención urinaria, hipertiroidismo
Doxepina	50 mg/noche	Estreñimiento, xerostomía, retención urinaria, arritmias, glaucoma, ictericia colestásica, hipertiroidismo
Mirtazapina	15 mg/noche	Evitar con IMAO, riesgo agranulocitosis, epilepsia inestable, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, elevación de glucemia, enfermedades cardiacas, toxicodermia grave, evitar ingesta de alcohol
Gabapentina	300-600 mg/8 h (máximo 3.600 mg/día)	DRESS, pancreatitis aguda, epilepsia inestable, control si administración concomitante de opioides
Pregabalina	75-600 mg/día (dividido en 3 dosis)	Toxicodermia grave, mareo, somnolencia, visión borrosa, insuficiencia cardiaca congestiva, control si administración concomitante de opioides. Evitar consumo de alcohol
Talidomida	50-200 mg/día	Neuropatía periférica, teratogénico, fenómenos tromboembólicos, hipotiroidismo, toxicodermias graves, herpes zoster, leucoencefalopatía multifocal progresiva
Naloxona	0,8-2 mg/intravenoso	Dependencia física, náuseas, hipotensión, hipertensión, taquicardia, edema de pulmón
Naltrexona	50-100 mg/día	Insuficiencia hepática, dependencia física, evitar con talidomida, hidroxicina, doxepina, amitriptilina
Aprepitant	125-80-80 mg en ciclos cada 1 o 2 semanas	Interacciones farmacológicas (CYP3A4), hipo, estreñimiento, cefalea

DRESS: *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*; IMAO: inhibidores de la monoaminoxidasa.

Prurito anogenital

Puede ser una manifestación tanto de una dermatosis local como de una enfermedad sistémica⁷². En las formas agudas son más frecuentes en infecciones y dermatitis de contacto, mientras que las crónicas son psicógenas, neoplásicas, o dermatosis inflamatorias crónicas. Una anamnesis detalla y la realización de pruebas complementarias dirigidas son clave para un correcto enfoque terapéutico. La zona requiere cuidados especiales como baños de asiento, evitar el papel higiénico, secado de la zona sin fricción intensa, evitar las toallitas húmedas y otros desinfectantes, uñas cortas, evitar café, chocolate, cítricos, refrescos y alimentos ricos en lácteos, y el uso pomadas de óxido de cinc 10-20% varias veces al día.

El tratamiento de la causa, la aplicación de corticoides tópicos, ITC, antifúngicos, anestésicos locales como lidocaína, e incluso capsaicina al 0,006% tópica son algunas de las recomendaciones. El uso de ISRS (sertralina, paroxetina, fluoxetina), amitriptilina, doxepina, mirtazapina, o la inyección de azul de metileno al 0,5-1% se reservan para casos

refractarios⁷³. La fisioterapia del suelo pélvico es una opción interesante para prurito genital femenino idiopático.

Cuidados básicos (generales) del paciente con prurito

- Evitar el tabaco, alcohol, cafeína y otros estimulantes, picantes y el estrés.
- Ducha mejor que baño, con agua tibia y durante un máximo de 10 min.
- Ducha con jabones sin detergentes (*syndet*), aceites de ducha, o crema lavante. Evitar el uso de productos perfumados y de sustancias irritantes como el sodium lauril sulfato. Así mismo, preferiblemente utilizar jabones de pH neutro.
- Cremas emolientes o bálsamos hipoalergénicos, libres de fragancias y evitando conservantes de elevado poder de sensibilización como las isotiazolinonas. Pueden contener como ingredientes sustancias calmantes (ver más adelante).

- Ropa suave y holgada de algodón, evitar materiales sintéticos y ajustados.

Tratamientos para el prurito localizado

Loción de mentol al 1% 3-4 veces al día (actúa a través de TRPM8⁷⁴). A partir de 2 años de edad:

- Anestésicos tópicos. Aplicación en áreas localizadas no muy extensas por riesgo de efectos sistémicos. Hay que tener cuidado con la sensibilización a estos productos.
- Polidocanol al 2-10% es un surfactante no iónico utilizado en escleroterapia con propiedades hidratantes y anestésicas.
- Fórmula magistral de lidocaína al 2,5-5% + amitriptilina al 5% + ketamina al 5-10% crema⁷⁵ transdérmica o/w. Aplicar 3 veces/día, nunca más del 30% de la superficie corporal.
- Pramoxina al 1% loción, crema, espuma, geles. Aplicar 3-4 veces al día.
- Lidocaína al 2-5%. Aplicar 2-4 veces al día. Cuidado con la metahemoglobinemia si se aplica dosis altas de Emla® (lidocaína + procaína) en pacientes jóvenes.

Antihistamínicos tópicos. No se recomiendan en niños:

- Difenhidramina al 1-2%, 3-4 veces al día. La fotosensibilidad y la urticaria por sensibilización son los efectos adversos más frecuentes.
- Doxepina al 5% crema 4 veces al día, separadas al menos 3-4h entre aplicación. Riesgo de dermatitis de contacto, efectos anticolinérgicos o sensación local de quemazón/picazón. No debe aplicarse más del 10% de la superficie corporal.

Antiinflamatorios tópicos y capsaicina:

- Corticoides tópicos. Pueden combinarse con curas húmedas o infiltrarse (ácetonido triamcinolona) en lesiones gruesas. Los de potencia muy alta asocian mayor riesgo de estrías y supresión del eje hipofiso-suprarrenal.
- Inhibidores tópicos de la calcineurina (ITC). Tacrolimus y pimecrolimus. Se aplican 2 veces al día. Asocian prurito o sensación de quemazón local durante las primeras aplicaciones, que puede disminuir con la administración de aspirina 500mg inicialmente y evitar el consumo de alcohol durante el tratamiento.
- Capsaicina al 0.025% crema⁷⁶. La aplicación repetida (3-4 veces al día; se tolera mejor si se aplica Emla® 30 o 60 min antes) induce la activación del TRPV1 con la posterior depleción de SP, desensibilizando las fibras nerviosas. Indicado en prurito neuropático (notalgia parestésica, prurito braquiorradial, prurito neurálgico post-herpético). También en prurito acuagénico, urémico o prurigo nodular.

Antihistamínicos

Fármacos afines a H1R cuyo mecanismo es competitivo con la histamina. Son recomendados como primera línea en la mayoría de situaciones. Cetirizina y rupatadina inhiben la acción de PAF⁷⁷, cetirizina y desloratadina disminuyen la secreción de IL-4 e IL-13⁷⁸, fexofenadina

inhibe la liberación de triptasa, o la ebastina la inhibición de la vía inflamatoria mediada por los linfocitos Th2⁷⁹.

Fototerapia

Tanto UVB-BE (311 nm) como UVA1 (340-400 nm) son considerados de segunda línea en múltiples dermatosis que asocian prurito. UVA1 disminuye los niveles de IL-4 e IL-13 y de IL-17 e IL-23⁸⁰. La exposición repetida a dosis suberitematogénicas tanto de UVA1 como de UVB-BE disminuyen la concentración de IL-31, mientras que dosis altas muestran el efecto contrario, sobre todo con UVB. Se ha demostrado una reducción de la degranulación de mastocitos dependiente de IgE y la disminución de la migración de las células de Langerhans a la epidermis. Otro de los hallazgos en la disminución de la expresión de MOR y el aumento de dinorfina con la fototerapia. La fototerapia ejerce un papel neuromodulador disminuyendo la liberación de NGF y aumentando la semaforina A, esto da lugar a una disminución de la densidad de fibras nerviosas intraepiteliales⁸¹. Con lámparas excimer también se disminuye la densidad de fibras nerviosas intraepiteliales.

Derivados opioides

Los antagonistas del receptor mu (MOR) y los agonistas de kappa (KOR) han demostrado ser de gran utilidad por su papel regulador central del prurito. En la [tabla 5](#)⁸²⁻⁹⁰ encontrarán detalladamente información sobre esta útil herramienta antipruriginosa.

Antidepresivos

Resultados publicados para prurito urémico, colestático o paraneoplásico. El efecto máximo se alcanza a las 4-6 semanas. Los efectos secundarios limitan su uso, sobre todo para los ISRS y mirtazapina. En prurito neuropático son menos eficaces que pregabalina o gabapentina. El análisis de 35 estudios detalló los siguientes resultados ([tabla 6](#))⁹¹:

Talidomida/lenalidomida

Más información y publicaciones en casos de prurito nodular refractario⁹². Dosis de talidomida de 50-300 mg/día, con dosis media es del 100 mg/día, seguido de fototerapia UVB-BE. Buen perfil en paciente oncológico y con VIH. Principales inconvenientes la teratogenicidad y la neuropatía. Lenalidomida es una opción interesante dada la bajada de precio y la menor tasa de neuropatía.

Apremilast/difamilast/roflumilast

Apremilast está indicado en psoriasis, artritis psoriásica y enfermedad de Behçet. Tanto en DA como en prurito de origen desconocido no mostró resultados significativos⁹³. Difamilast pomada está en desarrollo para la DA⁹⁴. El uso de roflumilast oral fuera de ficha técnica ha sido publicado para

Tabla 5 Opioides, mecanismo de acción y usos en prurito

Mecanismo de acción	Fármaco	Vía de administración	Indicación en ficha técnica	Usos fuera de indicación en prurito
Agonistas KOR	Difelikefalina ³⁹	Parenteral	Prurito urémico en pacientes con hemodiálisis	
	Nalfurafina ⁴⁰	Parenteral		Colestásico y prurito de origen hepático
	Nalmefeno ⁴¹	Comprimidos	Reducción del consumo de alcohol	Colestásico
Agonista KOR/antagonista MOR	Nalbufina ⁴²	Parenteral	Dolor	Prurito urémico en pacientes con hemodiálisis Prurigo nodular ⁴⁶
	Butorfanol ⁴³	Parenteral/intranasal	Dolor	Prurito intratable Colestásico
Antagonista MOR/antagonista KOR	Naloxona ⁴⁴	Parenteral	Reversión efectos secundarios de los opioides o intoxicación	Inducido por fármacos Prurito braquiorradial Colestásico
	Naltrexona ⁴⁵	Comprimidos	Alcoholismo, deshabitación opiácea	Inducido por fármacos Colestásico Haley-Haley Liquen plano pilar Psoriasis Darier

Tabla 6 Principales antidepressivos utilizados para el tratamiento del prurito

Fármaco	Dosis	Usos en práctica clínica
Fluoxetina (ISRS)	20 mg/día	Prurito acuagénico
Fluvoxamina	25-100 mg/día	Prurito crónico en pacientes con DA, linfomas, paraneoplásico, pacientes psiquiátricos
Paroxetina	20 mg/día	Prurito de origen desconocido, prurito psicógeno, paraneoplásico
Sertralina	75-100 mg/día	Prurito urémico y prurito colestásico
Amitriptilina	25 mg/día	Prurito braquiorradial, liquen amiloidosis, prurito urémico, notalgia parestésica, prurito post-ICTUS, micosis fungoides, VIH
Doxepina	10-20 mg/día	Prurito urémico, prurito de origen desconocido
Nortriptilina	75 mg/día	Prurito vulvar de origen desconocido
Mirtazapina	15-30 mg/día (por la noche)	Prurito somatomorfo, de origen desconocido, paraneoplásico, prurito nocturno de origen desconocido

DA: dermatitis atópica; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

eczema numular⁹⁵ o hidrosadenitis supurativa⁹⁶. Roflumilast crema está en desarrollo para la psoriasis⁹⁷.

Antineurálgicos

Los análogos del ácido gamma aminobutírico, gabapentina y pregabalina, son recomendados para el prurito de tipo neuropático como el braquiorradial, el prurito colestásico

y urémico, o el prurito de origen desconocido⁹⁸. Disminuye la liberación de SP o CGRP⁹⁹, y aumenta la capacidad inhibitoria de las interneuronas GABA⁺. Se une a la proteína $\alpha 2\delta$ de los canales de calcio dependientes de voltaje. La dosis de gabapentina es de 300 mg/cada 8 h (dosis máxima 3.600 mg/día) y de pregabalina 75 mg/día e incrementar hasta 225 mg/día según tolerancia (dosis máxima 300). Se debe realizar una desescalada de dosis previa a la retirada del fármaco.

Inmunosupresores clásicos

Uso ampliamente extendido en dermatología como ahorradores de corticoides¹⁰⁰ o bien en monoterapia. Es necesario conocer bien las peculiaridades de cada uno de ellos¹⁰¹:

- A. *Ciclosporina*. Indicación en ficha técnica para DA a partir de 16 años a dosis de 3-5 mg/kg/día repartidas en 2-3 dosis. Inhibe el infiltrado linfocitario, eosinófilos y mastocitos, inhibe la expresión de NK1-R y de IL-31R, inhibe la secreción de IL-31, e inhibe la elongación de las fibras nerviosas intraepidérmicas¹⁰². Por su mecanismo de acción, el prurito neuroinflamatorio es considerado el que mejor respuesta presenta. Hasta un 78% de los pacientes tratados refieren disminución del prurito¹⁰³.
- B. *Metotrexato*. Indicación en ficha técnica para psoriasis. La dosis media utilizada es de 15 mg/semanal. Su mecanismo antiinflamatorio lo posiciona para el tratamiento del prurito neuroinflamatorio, incluso a dosis bajas. Ha demostrado buenos resultados en casos de POD en edad avanzada¹⁰⁴ y en el prurigo nodular¹⁰⁵.
- C. *Azatioprina*. No tiene en ficha técnica ninguna indicación en dermatología. Ha demostrado reducción del picor significativa en pacientes con prurito de difícil manejo¹⁰⁶ y en cirrosis biliar primaria.
- D. *Micofenolato mofetilo*. Profármaco del ácido micofenólico que inhibe la inosina-5'-monofosfato deshidrogenasa y disminuye la proliferación de linfocitos T y B que puede ser de utilidad en pacientes con prurito neuroinflamatorio como en la DA¹⁰⁷ o enfermedades autoinmunes.

Antagonistas del receptor de la NK-1

Aprepitant¹⁰⁸ es el que más utilizado ha sido y el que más publicaciones tiene. Se dispensa en blíster de 3 comprimidos (125-80-80 mg). No está definida la posología, ya que hay publicaciones con ciclos de 3 comprimidos/cada 1 o 2 semanas, u 80 mg/día. Aunque con resultados controvertidos, las mejores respuestas se han observado en prurito paraneoplásico¹⁰⁹ o secundario a fármacos oncológicos¹¹⁰. Serlopitant¹¹¹ parece superior a aprepitant. La dosis de 5 mg para prurigo nodular ha mostrado reducciones significativas de prurito comparado con placebo. Los resultados del estudio EPIONE en 2021 no mostraron resultados significativos en DA con tradipitant¹¹², motivo por el que actualmente está en estudio para trastornos gastrointestinales.

Antibióticos

Doxiciclina y *minociclina*. Asocia un efecto antipruriginoso y neuroprotector por regulación de la población de células microglía en la asta posterior intramedular¹¹³. La doxiciclina inhibe PAR2 implicada en la mediación del prurito.

Eritromicina y *azitromicina*. Han demostrado ser eficaces en el prurito asociado a formas atípicas de pitiriasis rosada¹¹⁴ o pitiriasis liquenoide crónica¹¹⁵. El efecto inmunomodulador se atribuye a la interacción con fosfolípidos y con los factores de transcripción AP-1, NFκB y citoquinas proinflamatorias.

Antagonistas del receptor de la serotonina 5-HT3

Ondansetrón, topisetron y granisetron han sido utilizado de forma anecdótica con resultados contradictorios. Salvo en enfermedad renal crónica y prurito colestásico, en el resto no se recomiendan.

Conclusiones

Romper el ciclo de picor-rascado puede ser un reto terapéutico, donde la clave del éxito será seleccionar correctamente el tratamiento en cada paciente.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Dawn A, Papoiu AD, Chan YH, Rapp SR, Rasette N, Yosipovitch G. Itch characteristics in atopic dermatitis: Results of a web-based questionnaire. *Br J Dermatol*. 2009;160:642–4.
2. Mollanazar NK, Smith PK, Yosipovitch G. Mediators of Chronic Pruritus in Atopic Dermatitis: Getting the Itch Out? *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;51:263–92.
3. Oetjen LK, Mack MR, Feng J, Whelan TM, Niu H, Guo CJ, et al. Sensory Neurons Co-opt Classical Immune Signaling Pathways to Mediate Chronic Itch. *Cell*. 2017;171, 217.e13-228.e13.
4. Zhao J, Munanairi A, Liu XY, Zhang J, Hu L, Hu M, et al. PAR2 Mediates Itch via TRPV3 Signaling in Keratinocytes. *J Invest Dermatol*. 2020;140:1524–32.
5. Larkin C, Chen W, Szabó IL, Shan C, Dajnoki Z, Szegedi A, et al. Novel insights into the TRPV3-mediated itch in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147, 1110.e5-1114.e5.
6. Umehara Y, Kamata Y, Tominaga M, Niyonsaba F, Ogawa H, Takamori K. Antimicrobial peptides human LL-37 and β-defensin-3 modulate the expression of nerve elongation factors in human epidermal keratinocytes. *J Dermatol Sci*. 2017;88:365–7.
7. Ishiiji Y, Coghil RC, Patel TS, Oshiro Y, Kraft RA, Yosipovitch G. Distinct patterns of brain activity evoked by histamine-induced itch reveal an association with itch intensity and disease severity in atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2009;161:1072–80.
8. Müller S, Witte F, Ständer S. Pruritus in atopic dermatitis-comparative evaluation of novel treatment approaches [Article in German]. *Dermatologie (Heidelb)*. 2022;73:538–49.
9. Beck LA, Deleuran M, Bissonnette R, de Bruin-Weller M, Galus R, Nakahara T, et al. Dupilumab Provides Acceptable Safety and Sustained Efficacy for up to 4 Years in an Open-Label Study of Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *Am J Clin Dermatol*. 2022;23:393–408.
10. Guttman-Yassky E, Blauvelt A, Eichenfield LF, Paller AS, Armstrong AW, Drew J, et al. Efficacy and Safety of Lebrikizumab, a High-Affinity Interleukin 13 Inhibitor, in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 2b Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2020;156:411–20.
11. LaMotte RH. Allergic Contact Dermatitis: A Model of Inflammatory Itch and Pain in Human and Mouse. *Adv Exp Med Biol*. 2016;904:23–32.
12. Dhingra N, Shemer A, Correa da Rosa J, Rozenblit M, Fuentes-Duculan J, Gittler JK, et al. Molecular profiling of contact dermatitis skin identifies allergen-dependent differences in immune response. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134:362–72.

13. Reich A, Ständer S, Szepletowski JC. Drug-induced pruritus: A review. *Acta Derm Venereol.* 2009;89:236–44.
14. Ferrer M, Kaplan AP. Progress and challenges in the understanding of chronic urticaria. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2007;3:31–5.
15. Worm M, Vieths S, Mahler V. An update on anaphylaxis and urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;150:1265–78.
16. Robak E, Robak T. Bruton's Kinase Inhibitors for the Treatment of Immunological Diseases: Current Status and Perspectives. *J Clin Med.* 2022;11:2807.
17. Kolkhir P, Altrichter S, Munoz M, Hawro T, Maurer M. New treatments for chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;124:2–12.
18. Lee JK, Simpson RS. Dupilumab as a novel therapy for difficult to treat chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7, 1659.e1-1661.e1.
19. Magerl M, Terhorst D, Metz M, Altrichter S, Zuberbier T, Maurer M, et al. Benefit of mepolizumab treatment in a patient with chronic spontaneous urticaria. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2018;16:477–8.
20. Ju T, Vander Does A, Mohsin N, Yosipovitch G. Lichen Simplex Chronicus Itch: An Update. *Acta Derm Venereol.* 2022;102:adv00796.
21. Yosipovitch G, Goon A, Wee J, Chan YH, Goh CL. The prevalence and clinical characteristics of pruritus among patients with extensive psoriasis. *Br J Dermatol.* 2000;143:969–73.
22. Komiya E, Tominaga M, Kamata Y, Suga Y, Takamori K. Molecular and Cellular Mechanisms of Itch in Psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2020;21:8406.
23. Moynes DM, Vanner SJ, Lomax AE. Participation of interleukin 17A in neuroimmune interactions. *Brain Behav Immun.* 2014;41:1–9.
24. Kimball AB, Luger T, Gottlieb A, Puig L, Kaufmann R, Burge R, et al. Long-term Impact of Ixekizumab on Psoriasis Itch Severity: Results from a Phase III Clinical Trial and Long-term Extension. *Acta Derm Venereol.* 2018;98:98–102.
25. Reich K, Warren RB, Lebwohl M, Gooderham M, Strober B, Langley RG, et al. Bimekizumab versus Secukinumab in Plaque Psoriasis. *N Engl J Med.* 2021;385:142–52.
26. Lewis DJ, Huang S, Duvic M. Inflammatory cytokines and peripheral mediators in the pathophysiology of pruritus in cutaneous T-cell lymphoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32:1652–6.
27. Ahern K, Gilmore ES, Poligone B. Pruritus in cutaneous T-cell lymphoma: A review. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67:760–8.
28. Sausville EA, Eddy JL, Makuch RW, Fischmann AB, Schechter GP, Matthews M, et al. Histopathologic staging at initial diagnosis of mycosis fungoides and the Sézary syndrome. Definition of three distinctive prognostic groups. *Ann Intern Med.* 1988;109:372–82.
29. Dummer R, Kohl O, Gillessen J, Kägi M, Burg G. Peripheral blood mononuclear cells in patients with nonleukemic cutaneous T-cell lymphoma. Reduced proliferation and preferential secretion of a T helper-2-like cytokine pattern on stimulation. *Arch Dermatol.* 1993;129:433–6.
30. Miyashiro D, Vivarelli AG, Gonçalves F, Cury-Martins J, Sanchez JA. Progression of mycosis fungoides after treatment with dupilumab: A case report. *Dermatol Ther.* 2020;33:e13880.
31. Ahern K, Gilmore ES, Poligone B. Pruritus in cutaneous T-cell lymphoma: A review. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67:760–8.
32. Borja-Consigliere HA, López-Pestaña A, Vidal-Manceñido MJ, Tuneu-Valls A. Aprepitant in the treatment of refractory pruritus secondary to cutaneous T-cell lymphoma. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105:716–8.
33. Hawash AA, Ingrassi G, Nouri K, Yosipovitch G. Pruritus in Keloid Scars: Mechanisms and Treatments. *Acta Derm Venereol.* 2021;101, adv00582.
34. Cuenca-Barrales C, Aneiros-Fernández J, Pérez-López I, Rodríguez-Pérez J, Ruiz-Villaverde R, Espelt-Otero JL. Histological Changes Related to Symptomatic Improvement of Spontaneous Keloids Treated with a Low-Dosage Regimen of UVA-1 Phototherapy. *Dermatopathology (Basel).* 2020;7: 53–6.
35. Diaz A, Tan K, He H, Xu H, Cueto I, Pavel AB, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Keloid lesions show increased IL-4/IL-13 signaling and respond to Th2-targeting dupilumab therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34:e161–4.
36. Shirani Z, Kucenic MJ, Carroll CL, Fleischer AB Jr, Feldman SR, Yosipovitch G, et al. Pruritus in adult dermatomyositis. *Clin Exp Dermatol.* 2004;29:273–6.
37. Datsi A, Steinhoff M, Ahmad F, Alam M, Buddenkotte J. Interleukin-31: The "itchy" cytokine in inflammation and therapy. *Allergy.* 2021;76:2982–97.
38. Hurliman E, Groth D, Wendelschafer-Crabb G, Kennedy W, Kavand S, Ericson M, et al. Small-fibre neuropathy in a patient with dermatomyositis and severe scalp pruritus. *Br J Dermatol.* 2017;176:209–11.
39. Théréne C, Brenaut E, Sonbol H, Pasquier E, Saraux A, Devauchelle V, et al. Itch and systemic sclerosis: Frequency, clinical characteristics and consequences. *Br J Dermatol.* 2017;176:1392–3.
40. Gourier G, Théréne C, Mazeas M, Abasq-Thomas C, Brenaut E, Huet F, et al. Clinical Characteristics of Pruritus in Systemic Sclerosis Vary According to the Autoimmune Subtype. *Acta Derm Venereol.* 2018;98:735–41.
41. Samotij D, Szczęch J, Antiga E, Bonciani D, Caproni M, Chasset F, et al. Clinical characteristics of itch in cutaneous lupus erythematosus: A prospective, multicenter, multinational, cross-sectional study. *Lupus.* 2021;30:1385–93.
42. Tekatas A, Tekatas DD, Solmaz V, Karaca T, Pamuk ON. Small fiber neuropathy and related factors in patients with systemic lupus erythematosus; the results of cutaneous silent period and skin biopsy. *Adv Rheumatol.* 2020;60:31.
43. Zhang M, Xu WD, Zhu Y, Wen PF, Leng RX, Pan HF, et al. Serum levels of cytokines in systemic lupus erythematosus: Association study in a Chinese population. *Z Rheumatol.* 2014;73:277–80.
44. Bali G, Kárpáti S, Sárdy M, Brodsky V, Hidvégi B, Rencz F. Association between quality of life and clinical characteristics in patients with morphea. *Qual Life Res.* 2018;27:2525–32.
45. Bernacchi E, Amato L, Parodi A, Cottoni F, Rubegni P, De Pittà O, et al. Sjögren's syndrome: A retrospective review of the cutaneous features of 93 patients by the Italian Group of Immunodermatology. *Clin Exp Rheumatol.* 2004;22:55–62.
46. Descamps E, Henry J, Labeyrie C, Adams D, Ghaidaa AN, Vandendries C, et al. Small fiber neuropathy in Sjögren syndrome: Comparison with other small fiber neuropathies. *Muscle Nerve.* 2020;61:515–20.
47. Wong LS, Yen YT. Autoimmune Connective Tissue Diseases-Related Pruritus: Proper Diagnosis and Possible Mechanisms. *Diagnosics (Basel).* 2022;12:1772.
48. Santos-Alonso C, Maldonado Martín M, Sánchez Villanueva R, Álvarez García L, Vaca Gallardo MA, Bajo Rubio MA, et al. Pruritus in dialysis patients. Review and new perspectives. *Nefrologia (Engl Ed).* 2021. S0211-6995(21)00032-1s.
49. Narita I, Alchi B, Omori K, Sato F, Ajiro J, Saga D, et al. Etiology and prognostic significance of severe uremic pruritus in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2006;69:1626–32.
50. Verduzco HA, Shirazian S. CKD-Associated Pruritus: New Insights Into Diagnosis Pathogenesis, and Management. *Kidney Int Rep.* 2020;5:1387–402.
51. Liabeuf S, Barreto DV, Barreto FC, Meert N, Glorieux G, Schepers E, et al., European Uraemic Toxin Work Group (EUTox). Free p-cresylsulphate is a predictor of mortality in patients at

- different stages of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:1183–91.
52. Difelikefalin (Korsuva) for chronic kidney disease-associated pruritus. *Med Lett Drugs Ther*. 2022;64:18–9.
 53. Gao CQ, Zhou JJ, Tan YY, Tong CJ. Effectiveness of montelukast for uremic pruritus in hemodialysis patients: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99:e23229.
 54. Hercz D, Jiang SH, Webster AC. Interventions for itch in people with advanced chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;12:CD011393.
 55. Langedijk JAGM, Beuers UH, Oude Elferink RPJ. Cholestasis-Associated Pruritus and Its Pruritogens. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:639674.
 56. Mansour-Ghanaei F, Taheri A, Froutan H, Ghofrani H, Nasiri-Toosi M, Bagherzadeh AH, et al. Effect of oral naltrexone on pruritus in cholestatic patients. *World J Gastroenterol*. 2006;12:1125–8.
 57. Yu H, Zhao T, Liu S, Wu Q, Johnson O, Wu Z, et al. MRG-PRX4 is a bile acid receptor for human cholestatic itch. *Elife*. 2019;8:e48431.
 58. Kremer AE, Bolier R, van Dijk R, Oude Elferink RP, Beuers U. Advances in pathogenesis and management of pruritus in cholestasis. *Dig Dis*. 2014;32:637–45.
 59. Szczech J, Wiatrowski A, Hirnle L, Reich A. Prevalence and Relevance of Pruritus in Pregnancy. *Biomed Res Int*. 2017;2017:4238139.
 60. Stefaniak AA, Pereira MP, Zeidler C, Ständer S. Pruritus in Pregnancy. *Am J Clin Dermatol*. 2022;23:231–46.
 61. Weisshaar E, Weiss M, Mettang T, Yosipovitch G, Zyllicz Z, Special Interest Group of the International Forum on the Study of Itch. Paraneoplastic itch: an expert position statement from the Special Interest Group (SIG) of the International Forum on the Study of Itch (IFSI). *Acta Derm Venereol*. 2015;95:261–5.
 62. Lelonek E, Matusiak L, Wróbel T, Szepietowski JC. Aquagenic Pruritus in Polycythemia Vera: Clinical Characteristics. *Acta Derm Venereol*. 2018;98:496–500.
 63. Park K, Mori T, Nakamura M, Tokura Y. Increased expression of mRNAs for IL-4, IL-17, IL-22 and IL-31 in skin lesions of subacute and chronic forms of prurigo. *Eur J Dermatol*. 2011;21:135–6.
 64. Wong LS, Yen YT. Chronic Nodular Prurigo: An Update on the Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2022;23:12390.
 65. Yin M, Wu R, Chen J, Dou X. Successful treatment of refractory prurigo nodularis with baricitinib. *Dermatol Ther*. 2022;35:e15642.
 66. Bewley A, Homey B, Pink A. Prurigo Nodularis: A Review of IL-31RA Blockade and Other Potential Treatments. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022;12:2039–48.
 67. Serra-Baldrich E, Santamaría-Babí LF, Francisco Silvestre J. Nemolizumab: An Innovative Biologic Treatment to Control Interleukin 31, a Key Mediator in Atopic Dermatitis and Prurigo Nodularis. *Actas Dermosifiliogr*. 2022;113:674–84.
 68. Kabashima K, Matsumura T, Komazaki H, Kawashima M, Nemolizumab-JP01 Study Group. Trial of Nemolizumab and Topical Agents for Atopic Dermatitis with Pruritus. *N Engl J Med*. 2020;383:141–50.
 69. Ständer S, Yosipovitch G, Legat FJ, Lacour JP, Paul C, Narbutt J, et al. Trial of Nemolizumab in Moderate-to-Severe Prurigo Nodularis. *N Engl J Med*. 2020;382:706–16.
 70. Richards CD, Gandhi R, Botelho F, Ho L, Paolini JF, Oncostatin M. Induction of Monocyte Chemoattractant Protein 1 is Inhibited by Anti-oncostatin M Receptor Beta Monoclonal Antibody KPL-716. *Acta Derm Venereol*. 2020;100:adv00197.
 71. Zhang Y, Xu Q, Chen L, Chen J, Zhang J, Zou Y, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Moderate-to-Severe Bullous Pemphigoid. *Front Immunol*. 2021;12:738907.
 72. Swamiappan M. Anogenital Pruritus - An Overview. *J Clin Diagn Res*. 2016;10. WE01-3.
 73. Samalavicius NE, Klimasauskiene V, Dulskas A. Intradermal 1% methylene blue injection for intractable idiopathic pruritus ani - a video vignette. *Colorectal Dis*. 2020;22:846–7.
 74. Xu L, Han Y, Chen X, Aierken A, Wen H, Zheng W, et al. Molecular mechanisms underlying menthol binding and activation of TRPM8 ion channel. *Nat Commun*. 2020;11:3790.
 75. Lee HG, Grossman SK, Valdes-Rodriguez R, Berenato F, Korbutov J, Chan YH, et al. Topical ketamine-amitriptyline-lidocaine for chronic pruritus: A retrospective study assessing efficacy and tolerability. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:760–1.
 76. Gooding SM, Canter PH, Coelho HF, Boddy K, Ernst E. Systematic review of topical capsaicin in the treatment of pruritus. *Int J Dermatol*. 2010;49:858–65.
 77. Mullol J, Bousquet J, Bachert C, Canonica GW, Giménez-Arnau A, Kowalski ML, et al. Update on rupatadine in the management of allergic disorders. *Allergy*. 2015;70 Suppl 100:1–24.
 78. Golightly LK, Greos LS. Second-generation antihistamines: Actions and efficacy in the management of allergic disorders. *Drugs*. 2005;65:341–84.
 79. Nori M, Iwata S, Munakata Y, Kobayashi H, Kobayashi S, Umezawa Y, et al. Ebastine inhibits T cell migration, production of Th2-type cytokines and proinflammatory cytokines. *Clin Exp Allergy*. 2003;33:1544–54.
 80. Legat FJ. The Antipruritic Effect of Phototherapy. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:333.
 81. Zhong CS, Elmariah SB. Phototherapy for Itch. *Dermatol Clin*. 2020;38:145–55.
 82. Narita I, Tsubakihara Y, Uchiyama T, Okamura S, Oya N, Takahashi N, et al. MR13A9-4 Trial Investigators. Efficacy and Safety of Difelikefalin in Japanese Patients With Moderate to Severe Pruritus Receiving Hemodialysis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2022;5:e2210339.
 83. Kozono H, Yoshitani H, Nakano R. Post-marketing surveillance study of the safety and efficacy of nalfurafine hydrochloride (Remitch® capsules 2.5 µg) in 3,762 hemodialysis patients with intractable pruritus. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2018;11:9–24.
 84. Harrison PV. Nalmefene and pruritus. *J Am Acad Dermatol*. 1990;23:530.
 85. Tubog TD, Harenberg JL, Buszta K, Hestand JD. Use of Nalbuphine for Treatment of Neuraxial Opioid-Induced Pruritus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AANA J*. 2019;87:222–30.
 86. Dawn AG, Yosipovitch G. Butorphanol for treatment of intractable pruritus. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54:527–31.
 87. Singh R, Patel P, Thakker M, Sharma P, Barnes M, Montana S. Naloxone and Maintenance Naltrexone as Novel and Effective Therapies for Immunotherapy-Induced Pruritus: A Case Report and Brief Literature Review. *J Oncol Pract*. 2019;15:347–8.
 88. Metzke D, Reimann S, Beissert S, Luger T. Efficacy and safety of naltrexone, an oral opiate receptor antagonist, in the treatment of pruritus in internal and dermatological diseases. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41:533–9.
 89. Weisshaar E, Szepietowski JC, Bernhard JD, Hait H, Legat FJ, Nattkemper L, et al. Efficacy and safety of oral nalbuphine extended release in prurigo nodularis: results of a phase 2 randomized controlled trial with an open-label extension phase. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36:453–61.
 90. Kouwenhoven TA, van de Kerkhof PCM, Kamsteeg M. Use of oral antidepressants in patients with chronic pruritus: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77:1068–73, e7.
 91. Lim VM, Maranda EL, Patel V, Simmons BJ, Jimenez JJ. A Review of the Efficacy of Thalidomide and Lenalidomide in the Treatment of Refractory Prurigo Nodularis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2016;6:397–411.
 92. Clark M, Wang F, Bodet ND, Kim BS. Evaluation of apremilast in chronic pruritus of unknown origin: A proof-of-concept, phase 2a, open-label, single-arm clinical trial. *Health Sci Rep*. 2020;3:e154.

93. Saeki H, Ito K, Yokota D, Tsubouchi H. Difamilast ointment in adult patients with atopic dermatitis: A phase 3 randomized, double-blind, vehicle-controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2022;86:607–14.
94. Gyldenløve M, Zachariae C, Thyssen JP, Egeberg A. Rapid clearing of refractory nummular dermatitis with oral roflumilast therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36:e765–6.
95. Ring HC, Egeberg A, Zachariae C, Thomsen SF, Gyldenløve M. Considerable improvement in hidradenitis suppurativa with oral roflumilast therapy. *Br J Dermatol.* 2022;187:813–5.
96. Lebwohl MG, Papp KA, Stein Gold L, Gooderham MJ, Kircik LH, Draelos ZD, et al., ARQ-151 201 Study Investigators. Trial of Roflumilast Cream for Chronic Plaque Psoriasis. *N Engl J Med.* 2020;383:229–39.
97. Matsuda KM, Sharma D, Schonfeld AR, Kwatra SG. Gabapentin and pregabalin for the treatment of chronic pruritus. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75, 619.e6-625.e6.
98. Fehrenbacher JC, Taylor CP, Vasko MR. Pregabalin and gabapentin reduce release of substance P and CGRP from rat spinal tissues only after inflammation or activation of protein kinase C. *Pain.* 2003;105:133–41.
99. Cotes ME, Swerlick RA. Practical guidelines for the use of steroid-sparing agents in the treatment of chronic pruritus. *Dermatol Ther.* 2013;26:120–34.
100. Leis-Dosil VM, Prats-Caelles I. Practical Management of Immunosuppressants in Dermatology. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).* 2018;109:24–34.
101. Toyama S, Tominaga M, Takamori K. Treatment Options for Troublesome Itch. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022;15:1022.
102. Yarbrough KB, Neuhaus KJ, Simpson EL. The effects of treatment on itch in atopic dermatitis. *Dermatol Ther.* 2013;26:110–9.
103. Kursewicz C, Valdes-Rodriguez R, Yosipovitch G. Methotrexate in the Treatment of Chronic Itch in the Geriatric Population. *Acta Derm Venereol.* 2020;100, adv00037.
104. Klejtman T, Beylot-Barry M, Joly P, Richard MA, Debarbieux S, Misery L, et al. Treatment of prurigo with methotrexate: A multicentre retrospective study of 39 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32:437–40.
105. Maley A, Swerlick RA. Azathioprine treatment of intractable pruritus: A retrospective review. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73:439–43.
106. Phan K, Smith SD. Mycophenolate mofetil and atopic dermatitis: Systematic review and meta-analysis. *J Dermatolog Treat.* 2020;31:810–4.
107. He A, Alhariri JM, Sweren RJ, Kwatra MM, Kwatra SG. Aprepitant for the Treatment of Chronic Refractory Pruritus. *Biomed Res Int.* 2017;2017:4790810.
108. Serrano L, Martinez-Escala ME, Zhou XA, Guitart J. Pruritus in Cutaneous T-Cell Lymphoma and Its Management. *Dermatol Clin.* 2018;36:245–58.
109. Ito J, Fujimoto D, Nakamura A, Nagano T, Uehara K, Imai Y, et al. Aprepitant for refractory nivolumab-induced pruritus. *Lung Cancer.* 2017;109:58–61.
110. Yang Y, Guo L, Chen Z, Jiang X, Liu Y. Benefits and harms of NK₁ R antagonists in pruritus: A systematic review and meta-analysis. *Dermatol Ther.* 2021;34:e14698.
111. Welsh SE, Xiao C, Kaden AR, Brzezynski JL, Mohrman MA, Wang J, et al. Neurokinin-1 receptor antagonist tradipitant has mixed effects on itch in atopic dermatitis: Results from EPIONE, a randomized clinical trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35:e338–40.
112. Torigoe K, Tominaga M, Ko KC, Takahashi N, Matsuda H, Hayashi R, et al. Intrathecal Minocycline Suppresses Itch-Related Behavior and Improves Dermatitis in a Mouse Model of Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2016;136:879–81.
113. Leung AKC, Lam JM, Leong KF, Hon KL. Pityriasis Rosea: An Updated Review. *Curr Pediatr Rev.* 2021;17:201–11.
114. Bellinato F, Maurelli M, Gisondi P, Girolomoni G. A systematic review of treatments for pityriasis lichenoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33:2039–49.
115. To TH, Clark K, Lam L, Shelby-James T, Currow DC. The role of ondansetron in the management of cholestatic or uremic pruritus—a systematic review. *J Pain Symptom Manage.* 2012;44:725–30.