



ACADEMIA ESPAÑOLA
DE DERMATOLOGÍA
Y VENEREOLOGÍA

ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



REVISIÓN

Prurigo crónico: actualización

A. Docampo-Simón*, M.J. Sánchez-Pujol y J.F. Silvestre-Salvador



Servicio de Dermatología, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

Recibido el 16 de enero de 2021; aceptado el 1 de noviembre de 2021
Disponibile en Internet el 16 de noviembre de 2021

PALABRAS CLAVE

Prurigo crónico;
Prurigo nodularis;
Pruritus;
Dermatitis atópica

Resumen El prurigo crónico es una entidad con una apariencia clínica común pero que puede ser secundaria a un gran número de patologías. Históricamente ha sido una enfermedad no bien definida y con escasas terapias disponibles, por lo que su manejo es muy complejo. Clínicamente se caracteriza por lesiones escoriadas e hiperqueratósicas en el contexto de un paciente con prurito crónico. Ante la sospecha de un prurigo crónico, es fundamental realizar un buen diagnóstico diferencial e identificar todas sus posibles causas. En los últimos años se han producido importantes avances con la aparición de nuevos criterios diagnósticos y con el desarrollo de nuevos fármacos. Un mayor conocimiento de esta patología redundará en el beneficio de unos pacientes que hasta el momento carecen de un tratamiento claramente efectivo.

© 2021 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/>).

KEYWORDS

Chronic prurigo;
Prurigo nodularis;
Pruritus;
Atopic dermatitis

Update on Chronic Prurigo

Abstract Chronic prurigo is itself a common condition, but it can also occur secondary to a large number of diseases. Management is challenging as historically chronic prurigo has been poorly defined and very few treatments are available. Clinically, it presents as excoriated, hyperkeratotic lesions. When chronic prurigo is suspected, a comprehensive differential diagnosis is essential. New diagnostic criteria have appeared in recent years and new drugs have been developed. Although no truly effective treatment is yet available, patients will benefit from a greater understanding of this condition.

© 2021 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

El prurigo crónico (PC) es una enfermedad caracterizada por intenso prurito y múltiples lesiones secundarias al rascado. Se trata de una entidad clínica independiente pero que puede ser secundaria a numerosas causas subyacentes.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: docamposimon@gmail.com
(A. Docampo-Simón).

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2021.11.002>

0001-7310/© 2021 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/>).

Produce una importante alteración de la calidad de vida. La intensidad y frecuencia del prurito y el dolor experimentados son superiores a los de pacientes con psoriasis o dermatitis atópica (DA)¹, y con mayores puntuaciones en la escala DLQI (Dermatology Life Quality Index) que estos². Hasta un 37% de los pacientes presenta ansiedad, un 29% depresión y un 19% ideación suicida³. Conlleva también un importante coste económico, requiriendo de un mayor número de consultas que otras enfermedades cutáneas⁴.

Todavía existen importantes diferencias sobre qué es considerado un prurigo⁵, y se desconoce cuál es el tratamiento óptimo, ya que los estudios que aportan evidencia son escasos. El reciente concepto que establece el PC como una entidad independiente constituye un primer paso para diagnosticar y tratar correctamente a estos pacientes. Además, en los últimos años se han producido importantes avances en el campo de esta enfermedad. Los nuevos descubrimientos inmunológicos y el desarrollo de nuevos fármacos hacen necesario conocer profundamente esta entidad para determinar qué pacientes se podrán beneficiar de estas nuevas terapias. Por ello, consideramos de interés la realización de una revisión de la información existente hasta la fecha.

Definición

La confusión en cuanto a la definición del prurigo comienza desde la propia terminología para denominarlo. Resulta común escuchar y leer la forma esdrújula *prúrigo*, la cual resulta incorrecta según el diccionario de la Real Academia Española de la Lengua, que solamente acepta la forma llana *prurigo*⁶. Es también habitual el empleo del adjetivo *pruriginoso* para referirse a condiciones que producen prurito. Sin embargo, en el diccionario de la Real Academia Española de la Lengua este término se reserva para aquello que produce o que está relacionado con el *prurigo*⁶. En la literatura anglosajona se utilizan los términos *itchy* o *pruritic* en referencia al prurito y *pruriginous* en relación con el prurigo⁷. Aunque esta distinción pueda parecer irrelevante, cobra importancia a la hora de definir las lesiones del prurigo. En esta revisión, *pruriginoso* hace referencia a las lesiones típicas del PC y *prurítico* a cualquier patología que produzca picor (incluyendo las lesiones de prurigo).

Las primeras descripciones del PC se remontan a escritos de Hipócrates en el siglo III a.C., y la primera aparición del término prurigo parece situarse en el Reino Unido a finales del siglo XVIII⁸. Desde entonces ha sido empleado para referirse a muchas entidades no relacionadas con el picor⁷, y la heterogénea expresión clínica de esta enfermedad ha dado lugar a la aparición de múltiples términos nombrando a cada una de sus variantes (p. ej., prurigo de Hyde cuando predominan lesiones nodulares, prurigo de Besnier en aquel relacionado con una DA...⁹). Además, existen variaciones geográficas; en las guías japonesas de prurigo esta patología es dividida en prurigo nodularis y prurigo chronica multiformis¹⁰, distinción no recogida en la literatura occidental.

Con el fin de solucionar esta confusión, el grupo de expertos del European Prurigo Project publicó en 2018 el documento de consenso sobre su definición, clasificación y terminología¹¹. En él establecen la siguiente definición del PC: «enfermedad independiente definida por la presencia de prurito crónico y múltiples lesiones pruriginosas

localizadas o generalizadas. El PC ocurre debido a una sensibilización neuronal al picor, es decir, una amplificación de la señalización pruriginosa en el sistema nervioso periférico y central, y el desarrollo de un ciclo de picor-rascado. El PC puede ser de origen dermatológico, sistémico, neurológico, psiquiátrico/psicosomático, multifactorial o indeterminado». Por tanto, el PC tiene una apariencia clínica común pero una etiología potencialmente heterogénea. Hasta en la mitad de los casos existe una causa dermatológica subyacente. Se define también el concepto de lesiones pruriginosas: «Pápulas y/o nódulos y/o placas escoriadas, descamativas y/o costrosas, a menudo con un centro blanquecino o rosado y un borde hiperpigmentado.»¹¹. El PC se clasifica en función de la morfología de las lesiones que lo componen en nodular, papular, en placas, umbilicado¹¹ o lineal¹². El término PC engloba a todas estas manifestaciones clínicas. Un mismo paciente puede presentar lesiones pruriginosas de distintas morfologías al mismo tiempo, y estas pueden cambiar durante la evolución de la enfermedad.

Epidemiología

Existen escasos estudios epidemiológicos sobre esta enfermedad, considerada poco común. Su prevalencia se estima en 72 por 100.000 habitantes¹³. Sin embargo, en nuestra experiencia, podría ser bastante más frecuente. Es más prevalente en el grupo de edad entre los 50 y 60 años¹⁴ y en personas de raza negra¹⁵. No se han descrito diferencias significativas entre sexos¹⁴.

Fisiopatología

La forma en que las distintas patologías producen prurito es muy compleja, con la implicación de numerosas vías, y en muchos casos no está del todo dilucidada¹⁶. Secundariamente a este prurito se origina el rascado, el cual produce la disrupción de la barrera cutánea y la perpetuación de la inflamación¹⁷. En situaciones de prurito crónico, diversos mecanismos acaban produciendo una sensibilización periférica y central al prurito¹⁸. Sin embargo, solamente una minoría de los pacientes con prurito crónico acaba desarrollando lesiones de prurigo. Probablemente exista una predisposición genética u otros factores individuales todavía desconocidos que faciliten que un paciente con prurito crónico desarrolle PC.

La patogenia del PC se estructura sobre 2 ejes, la inflamación y la plasticidad neuronal, y la interrelación entre ambos¹⁹. Su conocimiento representa la base para encontrar un tratamiento efectivo.

A nivel anatómico, en el PC existe una hiperplasia de las terminaciones nerviosas en la dermis papilar y una hipoplasia de las mismas en la epidermis²⁰. Esta hipoplasia se produce tanto en piel lesional como sana²¹, pero su importancia no parece totalmente esclarecida. Se ha hipotetizado que este hecho es debido a una neuropatía de fibras pequeñas subclínica, pero se ha observado que esta alteración anatómica no se traduce en una alteración en su función²². Además, esta hipoplasia se recupera con la curación clínica de las lesiones²³. Se considera por ello que se trata de una consecuencia del rascado, y no una causa de este.

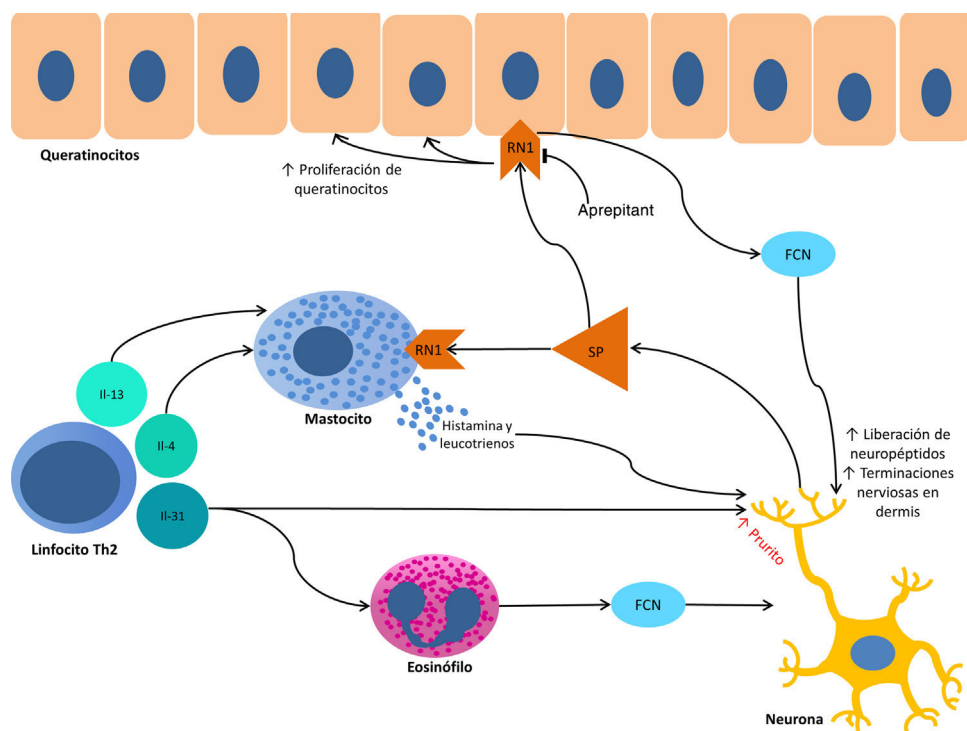


Figura 1 Representación esquemática del ciclo inflamación local-proliferación neuronal. FCN: factor de crecimiento neuronal; IL: interleuquina; RN1: receptor de neurocinina 1; SP: sustancia P.

Por otro lado, la proliferación de terminaciones nerviosas en la dermis parece estar en relación con el incremento de la actividad inflamatoria local, la cual es a su vez promovida por sustancias proinflamatorias secretadas por las terminaciones nerviosas. De este modo se crea un círculo de retroalimentación positiva (↑inflamación local → ↑proliferación neuronal → ↑sustancias proinflamatorias → ↑inflamación local) que complementa a nivel microscópico al ciclo picor-rascado clínico. Este ciclo se muestra representado de forma esquemática en la [figura 1](#).

Entre las principales moléculas implicadas en la patogenia del prurigo se encuentra el factor de crecimiento neuronal, secretado por mastocitos y eosinófilos, que induce la activación y aparición de un mayor número de terminaciones nerviosas, así como la proliferación y activación de los queratinocitos, dando lugar a los cambios anatómicos observados en las lesiones de PC¹⁹. En la producción de esta neurotrofina destaca la importancia de los linfocitos Th2, principalmente a través de la secreción de IL-4 e IL-13^{24,25}. Este predominio de la vía Th2 podría explicar la asociación con DA encontrada en muchos pacientes con PC.

A su vez, la sustancia P es secretada por las terminaciones nerviosas y constituye uno de los principales mediadores de la inflamación neurogénica. Al unirse a los receptores de neurocinina 1 y MRGPRX2²⁶ de los mastocitos provoca su degranulación, liberando mediadores del prurito como histamina y leucotrienos²⁷. Los receptores de neurocinina 1 también están presentes en los queratinocitos, que liberan otras sustancias pruritógenas (lo que explica en parte la ineffectividad de los antihistamínicos para conseguir un completo control del prurito) así como mediadores de la inflamación como la IL-1²⁸ y el propio factor de crecimiento neuronal¹⁹. Esta inflamación neurogénica provoca

una mayor liberación de neuropéptidos por parte de las fibras nerviosas aferentes tipo C, aumentando su sensibilidad y actividad espontánea, dando lugar a la perpetuación del prurito crónico²⁹.

Otro importante mediador en el sistema neuroinmune es la IL-31. Se ha observado su relevancia en diversas entidades que cursan con prurito crónico, estando aumentada hasta 50 veces en las lesiones de PC nodular³⁰, y habiéndose determinado que es capaz de producir un intenso prurito en animales de experimentación³⁰. Es producida fundamentalmente por linfocitos Th2 y se une a un receptor presente en una subpoblación neuronal TRPV1(+)/TRPA1(+), de los ganglios espinales³¹.

Diagnóstico

El diagnóstico del PC es clínico y se basa en una exploración física completa y una historia clínica pormenorizada. La presentación clásica es la de un paciente aquejado de mucho prurito y múltiples lesiones escoriadas, de distribución generalizada en la mayoría de los casos, respetando cara, palmas y plantas ([fig. 2](#)). Es característica la ausencia de lesiones en la zona interescapular y la región central de la espalda (allí donde los pacientes no alcanzan a rascarse) formando el denominado «signo de la mariposa» ([fig. 3](#)). En algunos casos el diagnóstico puede no ser tan sencillo, existiendo también una importante variabilidad en el diagnóstico de prurigo entre distintos dermatólogos/as. En el documento de consenso del European Prurigo Project¹¹ se proponen unos criterios diagnósticos ([tabla 1](#)). Resulta importante destacar que es necesario que el síntoma inicial sea el prurito, ya que los demás criterios pueden cumplirse en otras enfermedades

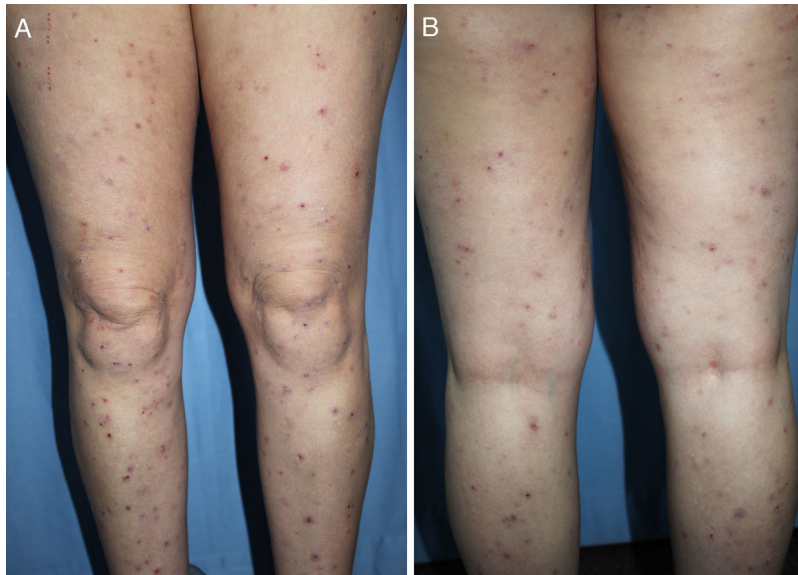


Figura 2 Nódulos escoriados de distribución simétrica en caras anterior (a) y posterior (b) de los miembros inferiores de una mujer de 42 años con antecedentes de dermatitis atópica.

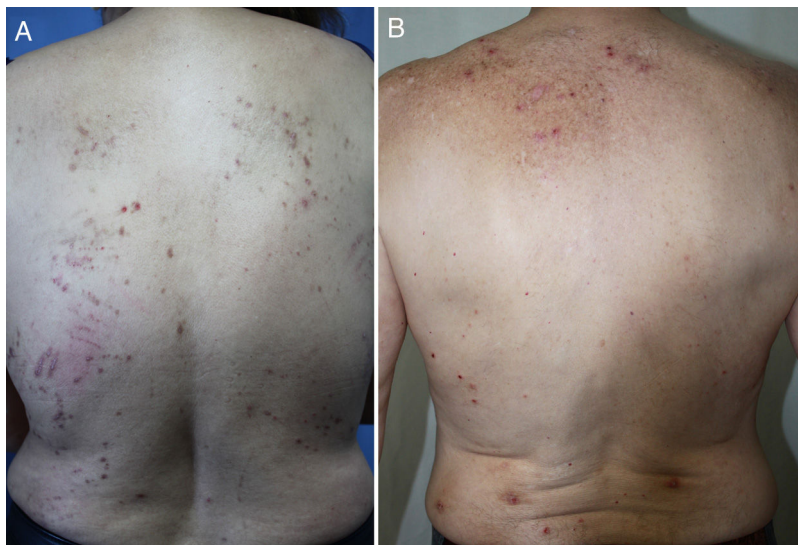


Figura 3 (a) lesiones de prurigo nodulares y lineales y escoriaciones lineales respetando la parte central de la espalda. (b) lesiones de prurigo nodular respetando un área en forma de mariposa en la espalda.

cutáneas que deben ser descartadas. Es también importante la colaboración del paciente para discernir si el prurito es previo a la aparición de lesiones pruriginosas. Estos criterios resultan útiles para el diagnóstico diferencial con las escoriaciones neuróticas, en las que el paciente no refiere prurito, pero admite el rascado, o las dermatosis facticias, en las que el paciente niega la manipulación de las lesiones.

En definitiva, estos criterios asociados no son obligatorios pero facilitan el diagnóstico y la estricta adhesión a los mismos permite diferenciar esta entidad de las lesiones pruriginosas de otras patologías con las que se debe realizar el diagnóstico diferencial. Estas se resumen en la [tabla 2](#).

La histología de las lesiones es característica. La epidermis suele presentar ortohiperqueratosis, hipergranulosis y una acantosis que en ocasiones llega al grado de una

hiperplasia pseudoepiteliomatosa. Se produce el «signo de la palma peluda», observándose una hiperqueratosis similar a la presente en piel acral pero con folículos pilosos. Se produce fibrosis en la dermis papilar y reticular, con un aumento de fibroblastos y un infiltrado inflamatorio predominantemente perivascular e intersticial con linfocitos y macrófagos³². Muchas de estas características son similares a las del liquen simple, otra entidad causada por el rascado³².

La dermatoscopia puede facilitar su diferenciación de otras patologías, especialmente del liquen plano hipertrófico. Las formas nodulares de PC presentan áreas blancas perladas, puntos y glóbulos rojos, vasos glomerulares, costra marrón-rojiza y erosiones³³⁻³⁵. Son también típicas las estriaciones blanquecinas periféricas, en un patrón de estallido de estrellas blanco³³⁻³⁵.

Tabla 1 Criterios diagnósticos de prurigo crónico. Los 3 criterios mayores tienen que estar presentes para el diagnóstico de la enfermedad

Criterios mayores	<ul style="list-style-type: none"> - Prurito crónico (> 6 semanas). Debe ser el síntoma inicial - Historia y/o signos de rascado (p. ej. escoriaciones) - Lesiones pruriginosas múltiples localizadas o generalizadas
Criterios asociados	<ul style="list-style-type: none"> - Signos Distribución simétrica y en áreas de la piel accesibles al rascado Piel normal o liquenificada entre lesiones Pueden asociar otras lesiones inducidas por rascado Cara y palmas rara vez afectadas Las lesiones pruriginosas son persistentes - Síntomas El prurito precede al desarrollo de lesiones cutáneas El prurito puede estar acompañado de ardor, escozor, dolor. . . Signos de cronicidad: prurito continuo de alta intensidad, aloknosis, hiperknosis, propagación de lesiones pruriginosas - Aspectos funcionales Deterioro de calidad de vida Pérdida de sueño Absentismo laboral Comportamiento obsesivo compulsivo - Aspectos emocionales: Depresión Ansiedad Ira Asco Vergüenza Impotencia - Fisiopatología Sensibilización neuronal inducida por prurito crónico Desarrollo de ciclo prurito-rascado Varios posibles orígenes del prurito crónico

Tabla 2 Diagnóstico diferencial del prurigo crónico

<ul style="list-style-type: none"> - Picaduras - Linfomas cutáneos - Dermatitis herpetiforme - Liquen plano hipertrófico - Escabiosis - Escoriaciones neuróticas y dermatitis facticias - Infecciones esporotricoides - Micobacteriosis - Queratoacantomas múltiples - Dermatofibromas múltiples - Sarcoidosis - Penfigoide ampoloso
--

Nos centramos a continuación en 2 entidades cuya diferenciación del PC está en debate o puede ser confusa.

El penfigoide ampoloso nodular es considerado una variante clínica poco frecuente de penfigoide en la que los pacientes también experimentan un intenso prurito. En ella coexisten lesiones ampollas y pruriginosas³⁶. Algunos autores sostienen que se trata de una enfermedad independiente³⁷, pero dada la morfología de las lesiones y el curso de la enfermedad parece compatible con un PC secundario al prurito del penfigoide ampoloso. Por ello, resulta importante explorar al paciente con PC y recoger si tiene

historia de ampollas, recurriendo a la biopsia con inmunofluorescencia directa de piel perilesional si se considera necesario.

En base a sus similitudes clínicas e histológicas, algunos autores afirman que las dermatosis perforantes reactivas adquiridas no son más que una forma umbilicada de PC en respuesta a estímulos pruríticos de larga duración como diabetes mellitus o insuficiencia renal³⁸.

Existen estudios que describen un fenotipo de DA prurigo nodular-like^{39,40}, el cual puede ser verdaderamente difícil de diferenciar de un PC nodular secundario a una DA. Las lesiones tipo prurigo que encontramos en las dermatosis perforantes reactivas y en la DA prurigo nodular-like deben ser consideradas como casos de verdadero PC, los primeros secundarios a una enfermedad sistémica y los segundos a una DA.

Manejo

Una vez confirmado el diagnóstico es necesario descartar las distintas causas subyacentes. Esta se suele encontrar en un 90% de los pacientes, siendo en la mayoría de casos múltiple¹⁴. En la **tabla 3** se recogen las causas más frecuentes del PC. Entre ellas, la más frecuente es la dermatológica, hasta en un 50% de los casos^{14,41}. La gran mayoría de los casos de origen dermatológico son secundarios a una DA,

Tabla 3 Causas más frecuentes de prurigo crónico. La mayoría de los casos tienen un origen multifactorial. En aquellos pacientes con una causa única, lo más frecuente es el origen dermatológico, fundamentalmente una dermatitis atópica

Dermatológicas

- Dermatitis atópica
- Sarna
- Penfigoide ampoloso
- Micosis fungoide

Sistémicas

- Insuficiencia renal (prurito urémico)
- Diabetes mellitus
- Tumores hematológicos
- Infección por VIH
- Cirrosis hepática

Neuropáticas

- Prurito braquiorradiar
- Neuralgia postherpética

Psiquiátricas

- Depresión
- Ansiedad

Desconocida

la cual es la causa aislada más frecuente. Estos pacientes suelen tener una edad de inicio del PC más precoz^{41,42}. Por ello, se requiere una adecuada historia dermatológica y una exhaustiva exploración cutánea. Si el paciente refiere que las lesiones de PC se originaron sobre piel inflamada, es recomendable realizar una biopsia⁴³. También se sugiere ante la sospecha de otras causas dermatológicas que puedan comenzar sin lesiones cutáneas específicas distintas al prurigo, como el penfigoide ampoloso y la dermatitis herpetiforme. Se han descrito algunos casos asociados a dermatitis de contacto alérgicas, por lo que se podría valorar la realización de pruebas epicutáneas en estos pacientes. Sin embargo, la evidencia sobre esta práctica es todavía escasa^{44,45}.

Para descartar otras causas, así como para complementar el diagnóstico diferencial clínico, pueden ser necesarias otras pruebas complementarias^{20,43}. En la *figura 4* proponemos un algoritmo diagnóstico para estos pacientes.

El empleo de escalas de gravedad y cuestionarios de calidad de vida resulta útil para valorar objetivamente la eficacia de los tratamientos. Además del DLQI y las escalas visuales analógicas reportadas por el paciente, existe una escala IGA (Investigator Global Assessment) específica para el prurigo nodular. Esta lo clasifica en función del número de lesiones que presenta el paciente en un momento dado. Se distinguen 5 grupos: aclarado (0 nódulos), casi aclarado (de 1 a 5 nódulos), leve (de 6 a 19), moderado (de 20 a 100) y grave (más de 100)⁴³.

Tratamiento

El tratamiento del PC es muy complejo debido a la falta de dianas específicas. Pese al empleo de un gran número de fármacos⁵, su eficacia es en general baja. El tratamiento debe tener como objetivo la reducción tanto del prurito como de las lesiones⁴³. A la hora de abordar a un paciente

con PC, es necesario tratar en primer lugar la enfermedad prurítica de base que originó el cuadro. Sin embargo, dado que las lesiones de prurigo son autoperpetuadas, es posible que persistan⁷. Por ello, la mayoría de los pacientes requieren también tratamiento específico para las lesiones pruriginosas. Una dificultad añadida es que la mayoría de los tratamientos que se utilizan no han sido sometidos a estudios controlados aleatorizados⁴⁶, el endpoint elegido para la evaluación de los resultados es muy heterogéneo y casi todos los trabajos se centran exclusivamente en PC nodular.

En la *figura 5* proponemos un algoritmo terapéutico. Se suelen requerir varios tratamientos simultáneos, y el abordaje debe ser multimodal, siempre intentando tratar la causa primaria además de las lesiones de prurigo.

Terapia tópica

Los fármacos tópicos son generalmente utilizados como primera línea en casos leves o como complemento a la terapia sistémica. Los corticoides actúan regulando la respuesta inmunitaria través de sus efectos en los linfocitos T y las citoquinas. La crema de betametasona al 0,1% en oclusión redujo significativamente tanto el prurito como el número de lesiones respecto al grupo control⁴⁷. En nuestra experiencia, la utilización de corticoides tópicos de muy alta potencia como el propionato de clobetasol al 0,05% puede ser más útil dada la dificultad de los fármacos para atravesar la hiperqueratosis típica de estas lesiones. En estudios con menor nivel de evidencia se ha asociado mejoría a la aplicación de corticoides intralesionales^{48,49}. La terapia intralesional puede ser especialmente útil en lesiones poco numerosas resistentes al tratamiento. Los inhibidores de la calcineurina tópicos suponen una alternativa segura a largo plazo con resultados similares a la corticoterapia tópica⁵⁰. El calcipotriol también se ha mostrado efectivo en un pequeño estudio⁵¹. La capsaicina parece ejercer un efecto antiprurítico al unirse a los receptores TRPV1 de las terminaciones nerviosas, produciendo una desensibilización de estas. Como efecto secundario, produce una sensación transitoria de quemazón, lo que limita su uso al PC de distribución localizada como el de origen neuropático^{52,53}.

Terapia sistémica

La fototerapia puede ser de utilidad, principalmente en pacientes con formas generalizadas que no sean candidatos a fármacos inmunosupresores sistémicos debido a su edad avanzada o a la presencia de comorbilidades. Existen varios estudios que muestran su eficacia con PUVA, UVA, UVB y UVB de banda estrecha⁵⁴⁻⁵⁹. La combinación de luz monocromática excimer a 308 nm más PUVA se mostró superior a PUVA aislado en un pequeño ensayo clínico aleatorizado⁶⁰, pero no existen estudios comparando el resto de terapias entre sí.

Los antihistamínicos son frecuentemente utilizados para el control del prurito, aunque no suelen ser suficientes⁶¹. En pequeñas series de casos se ha sugerido la utilidad de combinarlos con inhibidores de leucotrienos⁶².

Los fármacos gabapentinoides parecen actuar inhibiendo la secreción sináptica del glutamato, que actúa como neurotransmisor excitatorio. Son especialmente útiles cuando existe una sensibilización a nivel central, y podrían tener

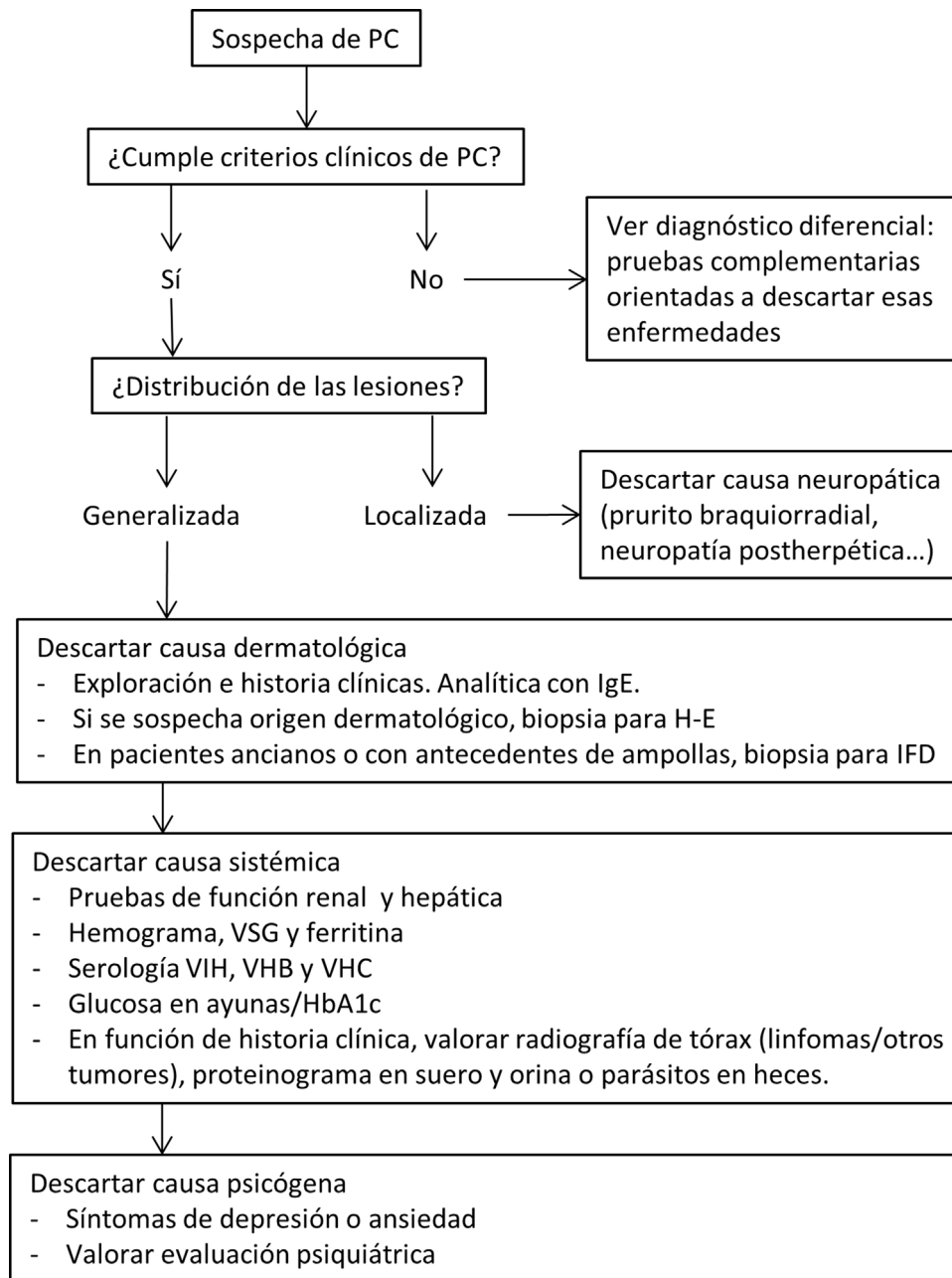


Figura 4 Propuesta de algoritmo diagnóstico de PC. Es necesario recalcar que en la mayoría de los casos el PC es de origen multifactorial, por lo que la confirmación de una de las causas no excluye la búsqueda de otras. H-E: hematoxilina-eosina; IFD: inmunofluorescencia directa; HbA1C: hemoglobina glucosilada; IgE: inmunoglobulina E; VSG: velocidad de sedimentación globular; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

influencia a nivel emocional y reduciendo el impulso de escoriar las lesiones⁶³. Aunque tienen buenos resultados en el tratamiento del PC en estudios abiertos y en series de casos^{64–66}, es importante ser cautelosos ya que presentan efectos secundarios como mareo, somnolencia y ataxia, por lo que se recomienda un aumento paulatino de su dosis⁶⁷.

Los antidepresivos como amitriptilina⁶⁸, paroxetina y fluvoxamina⁶⁹ se han mostrado eficaces en el tratamiento tanto del prurito como de las lesiones pruriginosas. Debido a que pueden provocar somnolencia, son especialmente útiles en pacientes aquejados de insomnio secundario al prurito⁴³.

Los antagonistas del receptor opioide μ , como la naltrexona, han tenido buenos resultados en PC de diversos orígenes^{70,71}. Presentan el inconveniente de frecuentes efectos secundarios como mareo y vómitos⁷². Se está llevando a cabo un ensayo clínico en fase II con nalbufina, agonista de los receptores κ y antagonista μ ⁷³. En estudios en animales parece haber reducido el prurito mediado por la IL-31⁷⁴.

Otra alternativa efectiva es la talidomida^{75,76}. Su uso se ve limitado por sus importantes efectos secundarios, incluyendo la neuropatía periférica (hasta en un 20% de los

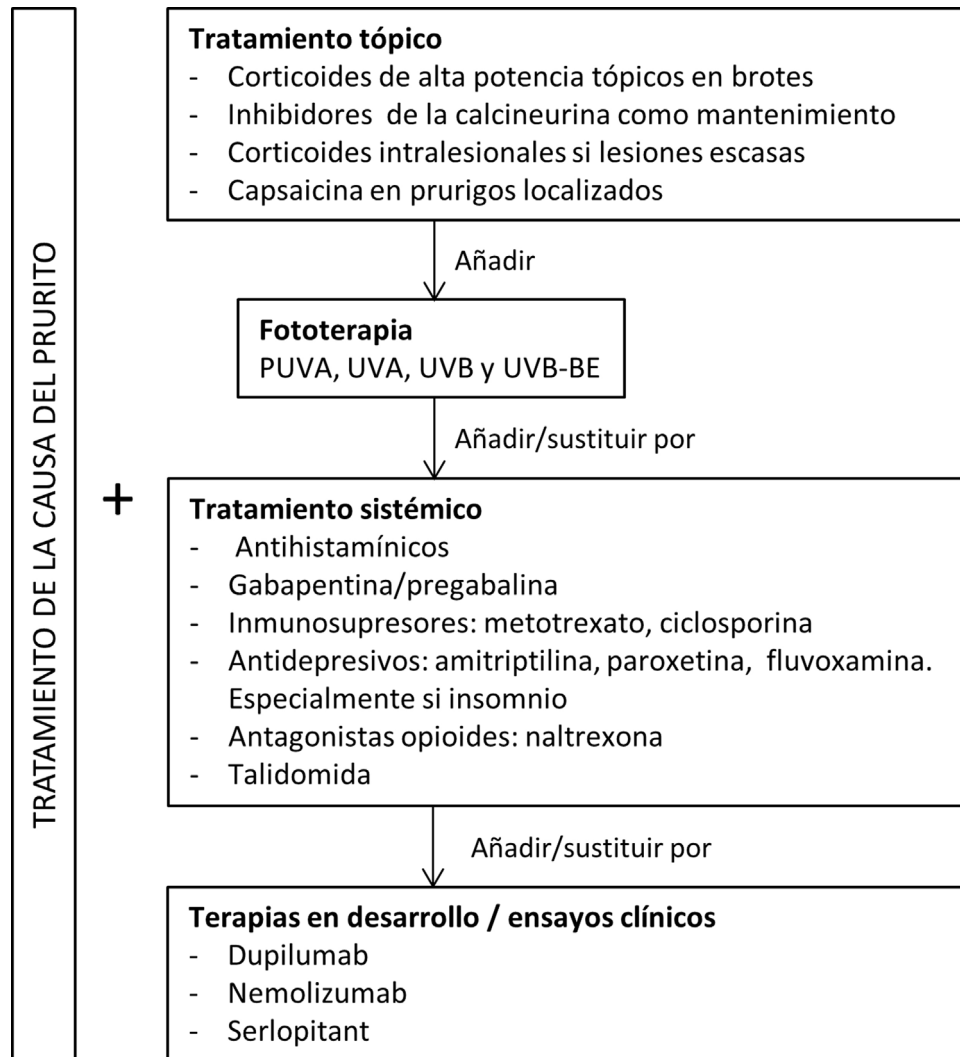


Figura 5 Propuesta de algoritmo terapéutico del PC. La causa primaria del prurito se debe abordar de forma conjunta con el tratamiento del prurito. En la mayoría de los pacientes son necesarios tratamientos combinados.

pacientes) y su potencial teratogénico⁷⁷. Utilizar dosis de menos de 100 mg podría evitar estos efectos adversos manteniendo su actividad antipruriginosa^{78,79}.

Los principales inmunosupresores sistémicos utilizados son el metotrexato y la ciclosporina. Varias series de casos muestran su eficacia⁸⁰⁻⁸². La decisión de optar por uno u otro debe realizarse en función de su distinto perfil de efectos secundarios. En general, la ciclosporina se reserva para pacientes más jóvenes y sin alteraciones renales, y para cuando se desea una mayor rapidez de acción.

Terapias en desarrollo

Los avances en el conocimiento de la fisiopatogenia del PC y la implicación de ciertas interleuquinas, han permitido el desarrollo de nuevas moléculas que podrían ser efectivas.

El dupilumab es un anticuerpo monoclonal que se une a la unidad α del receptor de la IL-4, bloqueando la señalización de tanto IL-4 como IL-13⁸³. Existen varios estudios no controlados y series de casos que muestran su efectividad^{39,40,84-91},

recogiendo un total de 70 pacientes. Mejora en la mayoría de los casos y es bien tolerado, presentando como único efecto secundario conjuntivitis. Teniendo en cuenta que es un tratamiento autorizado para la DA podría esperarse una menor efectividad en los pacientes sin atopia. Dos estudios comparan específicamente estos 2 grupos y no encuentran diferencias significativas en la mejoría clínica entre las cohortes con y sin DA^{92,93}, pero uno de ellos observa respuestas más rápidas en pacientes con DA⁹³. Los datos indican que puede tratarse de un tratamiento efectivo, lo cual podrá ser confirmado con los resultados del ensayo clínico en fase III que se encuentra en proceso⁹⁴.

Recientemente ha sido publicado un ensayo clínico en fase II con nemolizumab en PC nodular moderado-severo (definido como la presencia de más de 20 lesiones) y prurito severo (más de 7 en una escala numérica de 0 a 10). El nemolizumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor A de la IL-31. El endpoint primario del estudio fue la mejoría en la escala de prurito, obteniéndose una reducción significativa con respecto a placebo a las 4 semanas (53 vs. 20,2%; $p < 0,001$). Esta mejoría fue independiente de

la presencia de antecedentes de atopía. El tratamiento con nemolizumab se asoció a dolor abdominal, diarrea y síntomas musculoesqueléticos⁹⁵. En el momento actual está en proceso un ensayo clínico fase III⁹⁶.

En un ensayo clínico fase II con aprepitant oral, un antagonista selectivo de alta afinidad por el receptor de neurocinina 1, no se detectó una mejoría en el prurito de los pacientes con PC con respecto al placebo⁹⁷. Otra molécula con el mismo mecanismo de acción, el serlopitant, sí que ha demostrado mejorar el prurito en un ensayo fase II⁹⁸.

El vixarelimab, un inhibidor del receptor de oncostatina M ha mostrado resultados prometedores en el control del prurito en un ensayo fase III⁹⁹.

Un pequeño estudio con 10 pacientes no encontró mejoría en pacientes tratados con apremilast¹⁰⁰.

Conclusiones

El PC es una entidad independiente asociada a una sensibilización neuronal que produce un ciclo picor-rascado secundario. Las patologías de base y su expresión clínica son muy variadas, lo que hace su manejo complejo. Sin embargo, el poder identificar y clasificar correctamente esta entidad permitirá un mejor manejo de estos pacientes. Los fármacos que se encuentran en desarrollo son prometedores, y quizá consigan facilitar el difícil tratamiento de esta enfermedad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Sampogna F, Abeni D, Gieler U, Tomas Aragones L, Lien L, Poot F, et al. Exploring the EQ-5D dimension of pain/discomfort in dermatology outpatients from a multicentre study in 13 European countries. *Acta Derm Venereol*. 2020; <http://dx.doi.org/10.2340/00015555-3477>.
2. Steinke S, Zeidler C, Riepe C, Bruland P, Soto-Rey I, Storck M, et al. Humanistic burden of chronic pruritus in patients with inflammatory dermatoses: Results of the European Academy of Dermatology and Venereology Network on Assessment of Severity and Burden of Pruritus (PruNet) cross-sectional trial. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79:457–63.e5; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2018.04.044>.
3. Brenaut E, Halvorsen JA, Dalgard FJ, Lien L, Balieva F, Sampogna F, et al. The self-assessed psychological comorbidities of prurigo in European patients: A multicentre study in 13 countries. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33:157–62; <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.15145>.
4. Huang AH, Canner JK, Williams KA, Grossberg AL, Kwatra MM, Kwatra SG. Healthcare resource utilization and payer cost analysis of patients with prurigo nodularis. *Br J Dermatol*. 2020; <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.18925>.
5. Pereira MP, Basta S, Moore J, Ständer S. Prurigo nodularis: A physician survey to evaluate current perceptions of its classification, clinical experience and unmet need. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32:2224–9; <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.15107>.
6. Real Academia Española. Diccionario de la lengua española, 23.ª ed. [versión 23.3 en línea] [acceso 27 Feb 2020]. Disponible en: <https://dle.rae.es/>.
7. Pereira MP, Ständer S. How to define chronic prurigo? *Exp Dermatol*. 2019;28:1455–60; <http://dx.doi.org/10.1111/exd.13972>.
8. Bateman T, Willan R, Thompson A. A practical synopsis of cutaneous diseases: according to the arrangement of Dr Willan; exhibiting a concise view of the diagnostic symptoms and the method of treatment. 7th ed. Thomson AT, editor. London: Longman, Rees, Orme, Brown, and Green; 1829.
9. Schürmann CM, Schedel F, Plewig G, Löser C, Ständer H, Ständer S. [Nihil certum: Historical development of the term prurigo]. *Hautarzt*. 2014;65:674–83; <http://dx.doi.org/10.1007/s00105-014-2752-0>.
10. Inui K, Ugajin T, Namiki T, Yokozeki H. Chronic prurigo: A retrospective study of 168 cases. *J Dermatol*. 2020; <http://dx.doi.org/10.1111/1346-8138.15212>.
11. Pereira MP, Steinke S, Zeidler C, Forner C, Riepe C, Augustin M, et al. European Academy of Dermatology and Venereology European prurigo project: Expert consensus on the definition, classification and terminology of chronic prurigo. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32:1059–65; <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.14570>.
12. Pereira MP, Zeidler C, Nau T, Bobko S, Evers AWM, Garcovich S, et al. Position statement: Linear prurigo is a subtype of chronic prurigo. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33:263–6; <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.15275>.
13. Huang A, Canner J, Khanna R, Kang S, Kwatra S. Real-world prevalence of prurigo nodularis and burden of associated diseases. *J Invest Dermatol*. 2020;140:480–3.e4; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jid.2019.07.69710.1111/jdv.15275>.
14. Iking A, Grundmann S, Chatzigeorgakidis E, Phan NQ, Klein D, Ständer S. Prurigo as a symptom of atopic and non-atopic diseases: Aetiological survey in a consecutive cohort of 108 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27:550–7; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-3083.2012.04481.x>.
15. Boozalis E, Tang O, Patel S, Semenov YR, Pereira MP, Ständer S, et al. Ethnic differences and comorbidities of 909 prurigo nodularis patients. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79:714–9; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2018.04.047>, e3.
16. Song J, Xian D, Yang L, Xiong X, Lai R, Zhong J. Pruritus: Progress toward pathogenesis and treatment. 2018; <http://dx.doi.org/10.1155/2018/9625936>.
17. Rinaldi G. The itch-scratch cycle: A review of the mechanisms. *Dermatol Pract Concept*. 2019;90–7; <http://dx.doi.org/10.5826/dpc.0902a03>.
18. Gouin O, L'Herondelle K, Lebonvallet N, Le Gallanotto C, Sakka M, Buhé V, et al. TRPV1 and TRPA1 in cutaneous neurogenic and chronic inflammation: Pro-inflammatory response induced by their activation and their sensitization. *Protein Cell*. 2017;8:644–61; <http://dx.doi.org/10.1007/s13238-017-0395-5>.
19. Zeidler C, Ständer S. The pathogenesis of prurigo nodularis - «Super-Itch» in exploration. *Eur J Pain (United Kingdom)*. 2016;20:37–40; <http://dx.doi.org/10.1002/ejp.767>.
20. Zeidler C, Yosipovitch G, Ständer S. Prurigo nodularis and its management. *Dermatol Clin*. 2018;36:189–97; <http://dx.doi.org/10.1016/j.det.2018.02.003>.
21. Schuhknecht B, Marziniak M, Wissel A, Phan NQ, Pappai D, Dangelmaier J, et al. Reduced intraepidermal nerve fibre density in lesional and nonlesional prurigo nodularis skin as a potential sign of subclinical cutaneous neuropathy. *Br J Dermatol*. 2011;165:85–91; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10306.x>.
22. Pereira MP, Pogatzki-Zahn E, Snels C, Vu TH, Üçeyler N, Loser K, et al. There is no functional small-fibre neuropathy in prurigo nodularis despite neuroanatomical alterations. *Exp Dermatol*. 2017;26:969–71; <http://dx.doi.org/10.1111/exd.13343>.
23. Bobko S, Zeidler C, Osada N, Riepe C, Pfliegerer B, Pogatzki-Zahn E, et al. Intraepidermal nerve fibre density is decreased

- in lesional and inter-lesional prurigo nodularis and reconstitutes on healing of lesions. *Acta Derm Venereol.* 2016;96:404–6, <http://dx.doi.org/10.2340/00015555-2232>.
24. Matsumura S, Terao M, Murota H, Katayama I. Th2 cytokines enhance TrkA expression, upregulate proliferation, and downregulate differentiation of keratinocytes. *J Dermatol Sci.* 2015;78:215–23, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdermsci.2015.02.021>.
 25. Fukushi S, Yamasaki K, Aiba S. Nuclear localization of activated STAT6 and STAT3 in epidermis of prurigo nodularis. *Br J Dermatol.* 2011;165:990–6, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10498.x>.
 26. Ayudhya CCN, Amponnawarat A, Ali H. Substance p serves as a balanced agonist for mrgprx2 and a single tyrosine residue is required for β -arrestin recruitment and receptor internalization. *Int J Mol Sci.* 2021;22:5318, <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22105318>.
 27. Furutani K, Koro O, Hide M, Yamamoto S. Substance P- and antigen-induced release of leukotriene B4, prostaglandin D2 and histamine from guinea pig skin by different mechanisms in vitro. *Arch Dermatol Res.* 1999;291.
 28. Song I, Bunnett N, Olerud J, Harten B, Steinhoff M. Substance P induction of murine keratinocyte PAM 212 interleukin 1 production is mediated by the neurokinin 2 receptor (NK-2R). *Exp Dermatol.* 2000;9.
 29. Azimi E, Reddy VB, Pereira PJS, Talbot S, Woolf CJ, Lerner EA, Substance P. Substance P activates Mas-related G protein-coupled receptors to induce itch. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140:447–53.e3, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2016.12.980>.
 30. Sonkoly E, Muller A, Lauerma AI, Pivarcsi A, Soto H, Kemeny L, et al. IL-31: A new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:411–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2005.10.033>.
 31. Cevikbas F, Wang X, Akiyama T, Kempkes C, Savinko T, Antal A, et al. A sensory neuron-expressed IL-31 receptor mediates T helper cell-dependent itch: Involvement of TRPV1 and TRPA1. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:448–60, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2013.10.048>.
 32. Weigelt N, Metz D, Ständer S. Prurigo nodularis: Systematic analysis of 58 histological criteria in 136 patients. *J Cutan Pathol.* 2010;37:578–86, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0560.2009.01484.x>.
 33. Errichetti E, Piccirillo A, Stinco G. Dermoscopy of prurigo nodularis. *J Dermatol.* 2015;42:632–4, <http://dx.doi.org/10.1111/1346-8138.12844>.
 34. Hanumaiah B, Joseph J. Role of dermoscopy in the diagnosis of hypertrophic lichen planus and prurigo nodularis. *Indian J Dermatol.* 2019;64:341–5, <http://dx.doi.org/10.4103/ijd.IJD.123.18>.
 35. Ankad B, Beergouder S. Hypertrophic lichen planus versus prurigo nodularis: A dermoscopic perspective. *Dermatol Pract Concept.* 2016;6:9–15, <http://dx.doi.org/10.5826/dpc.0602a03>.
 36. Dangel B, Kofler L, Metzler G. Nodular subtype of bullous pemphigoid. *J Cutan Med Surg.* 2016;20:570–2, <http://dx.doi.org/10.1177/1203475416648322>.
 37. Ray J, Camilleri M. P2202 Pemphigoid nodularis: Two new cases demonstrating distinguishing clinical clues from prurigo nodularis. *J Am Acad Dermatol.* 2009;AB104.
 38. Kestner RI, Ständer S, Osada N, Ziegler D, Metz D. Acquired reactive perforating dermatosis is a variant of prurigo nodularis. *Acta Derm Venereol.* 2017;97:249–54, <http://dx.doi.org/10.2340/00015555-2492>.
 39. Ferrucci S, Tavecchio S, Berti E, Angileri L. Dupilumab and prurigo nodularis-like phenotype in atopic dermatitis: our experience of efficacy. *J Dermatolog Treat.* 2019, <http://dx.doi.org/10.1080/09546634.2019.1659479>.
 40. Napolitano M, Fabbrocini G, Scalvenzi M, Nisticò SP, Dastoli S, Patrino C. Effectiveness of dupilumab for the treatment of generalized prurigo nodularis phenotype of adult atopic dermatitis. *Dermatitis.* 2020;31:81–4, <http://dx.doi.org/10.1097/DER.0000000000000517>.
 41. Tan WS, Tey HL. Extensive prurigo nodularis: Characterization and etiology. *Dermatology.* 2014;228:276–80, <http://dx.doi.org/10.1159/000358250>.
 42. Tanaka M, Aiba S, Matsumura N, Aoyama H, Tagami H. Prurigo nodularis consists of two distinct forms: Early-onset atopic and late-onset non-atopic. *Dermatology.* 1995;190:269–76, <http://dx.doi.org/10.1159/000246715>.
 43. Ständer HF, Elmariam S, Zeidler C, Spellman M, Ständer S. Diagnostic and treatment algorithm for chronic nodular prurigo. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82:460–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2019.07.022>.
 44. Weisshaar E, Molin S, Darsow U, Geier J. Contact sensitization in prurigo patients. *Contact Dermatitis.* 2016;75:173–9, <http://dx.doi.org/10.1111/cod.12564>.
 45. Zelicson BD, McEvoy MT, Fransway AF. Patch testing in prurigo nodularis. *Contact Dermatitis.* 1989;20:321–5, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0536.1989.tb03167.x>.
 46. Qureshi AA, Abate LE, Yosipovitch G, Friedman AJ. A systematic review of evidence-based treatments for prurigo nodularis. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80:756–64, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2018.09.020>.
 47. Saraceno R, Chiricozzi A, Nisticò SP, Tiberti S, Chimenti S. An occlusive dressing containing betamethasone valerate 0.1% for the treatment of prurigo nodularis. *J Dermatolog Treat.* 2010;21:363–6, <http://dx.doi.org/10.3109/09546630903386606>.
 48. Richards RN. Update on intralesional steroid: Focus on dermatoses. *J Cutan Med Surg.* 2010;14:19–23, <http://dx.doi.org/10.2310/7750.2009.08082>.
 49. Shin JU, Kim JD, Kim HK, Kang HK, Joo C, Lee JH, et al. The use of biodegradable microneedle patches to increase penetration of topical steroid for prurigo nodularis. *Eur J Dermatology.* 2018;28:71–7, <http://dx.doi.org/10.1684/ejd.2017.3164>.
 50. Siepman D, Lotts T, Blome C, Braeutigam M, Phan NQ, Butterfass-Bahloul T, et al. Evaluation of the antipruritic effects of topical pimecrolimus in non-atopic prurigo nodularis: Results of a randomized, hydrocortisone- controlled, double-blind phase II trial. *Dermatology.* 2014;227:353–60, <http://dx.doi.org/10.1159/000355671>.
 51. Wong SS, Goh CL. Double-blind, right/left comparison of calcipotriol ointment and betamethasone ointment in the treatment of prurigo nodularis. *Arch Dermatol.* 2000;136:807–8, <http://dx.doi.org/10.1001/archderm.136.6.807>.
 52. Ständer S, Luger T, Metz D. Treatment of prurigo nodularis with topical capsaicin. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44:471–8, <http://dx.doi.org/10.1067/mjd.2001.110059>.
 53. Zeidler C, Pereira M, Ständer S. The neuromodulatory effect of antipruritic treatment of chronic prurigo. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2019;9:613–22, <http://dx.doi.org/10.1007/s13555-019-00321-6>.
 54. Koo J, Nakamura M, Koo J, Nakamura M. Phototherapy for prurigo nodularis. En: *Clinical cases in phototherapy Cham.* Springer International Publishing; 2017. p. 163–6, http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-51599-1_26.
 55. Brenninkmeijer EEA, Spuls PI, Lindeboom R, van der Wal AC, Bos JD, Wolkerstorfer A. Excimer laser vs. clobetasol propionate 0.05% ointment in prurigo form of atopic dermatitis: A randomized controlled trial, a pilot. *Br J Dermatol.* 2010;163:823–31, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.09858.x>.
 56. Rombold S, Lobisch K, Katzer K, Graziotin TC, Ring J, Eberlein B. Efficacy of UVA1 phototherapy in 230 patients with various skin diseases. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.*

- 2008;24:19–23, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0781.2008.00328.x>.
57. Bruni E, Caccialanza M, Piccinno R. Phototherapy of generalized prurigo nodularis. *Clin Exp Dermatol.* 2010;35:549–50, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2230.2009.03705.x>.
 58. Divekar PM, Palmer RA, Keefe M. Phototherapy in nodular prurigo. *Clin Exp Dermatol.* 2003;28:99–100, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2230.2003.01156.7.x>.
 59. Arrieta A, Jaka A, del Alcázar E, Blanco M, Carrascosa JM. Fototerapia en el prurigo nodular Experiencia propia y revisión de la literatura. *Actas Dermosifiliogr.* 2020., <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2020.11.007>.
 60. Hammes S, Hermann J, Roos S, Ockenfels HM. UVB 308-nm excimer light and bath PUVA: Combination therapy is very effective in the treatment of prurigo nodularis. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2011;25:799–803, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-3083.2010.03865.x>.
 61. Fostini AC, Girolomoni G, Tessari G. Prurigo nodularis: An update on etiopathogenesis and therapy. *J Dermatolog Treat.* 2013;24:458–62, <http://dx.doi.org/10.3109/09546634.2013.814759>.
 62. Shintani T, Ohata C, Koga H, Ohyama B, Hamada T, Nakama T, et al. Combination therapy of fexofenadine and montelukast is effective in prurigo nodularis and pemphigoid nodularis. *Dermatol Ther.* 2014;27:135–9, <http://dx.doi.org/10.1111/dth.12094>.
 63. Gupta MA, Pur DR, Vujcic B, Gupta AK. Use of antiepileptic mood stabilizers in dermatology. *Clin Dermatol.* 2018;36:756–64, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2018.08.005>.
 64. Gencoglan G, Inanir I, Gunduz K. Therapeutic Hotline: Treatment of prurigo nodularis and lichen simplex chronicus with gabapentin. *Dermatol Ther.* 2010;23:194–8, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1529-8019.2010.01314.x>.
 65. Mazza M, Guerriero G, Marano G, Janiri L, Bria P, Mazza S. Treatment of prurigo nodularis with pregabalin. *J Clin Pharm Ther.* 2013;38:16–8, <http://dx.doi.org/10.1111/jcpt.12005>.
 66. Matsuda KM, Sharma D, Schonfeld AR, Kwatra SG. Gabapentin and pregabalin for the treatment of chronic pruritus. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75:619–25, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2016.02.1237>, e6.
 67. Ishida JH, McCulloch CE, Steinman MA, Grimes BA, Johansen KL. Gabapentin and pregabalin use and association with adverse outcomes among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29:1970–8, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2018010096>.
 68. Zalaudek I, Petrillo G, Baldassarre M, Al E. Amitriptyline as therapeutic and not symptomatic approach in the treatment of prurigo nodularis: A pilot study. *G Ital Dermatol Venereol.* 2006;141:433–7.
 69. Ständer S, Böckenholt B, Schürmeyer-Horst F, Weishaupt C, Heuft G, Luger TA, et al. Treatment of chronic pruritus with the selective serotonin re-uptake inhibitors paroxetine and fluvoxamine: Results of an open-labelled, two-arm proof-of-concept study. *Acta Derm Venereol.* 2009;89:45–51, <http://dx.doi.org/10.2340/00015555-0553>.
 70. Metze 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, [http://dx.doi.org/10.1016/S0190-9622\(99\)80048-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0190-9622(99)80048-6).
 71. Lee J, Shin JU, Noh S, Park CO, Lee KH. Clinical efficacy and safety of naltrexone combination therapy in older patients with severe pruritus. *Ann Dermatol.* 2016;28:159–62, <http://dx.doi.org/10.5021/ad.2016.28.2.159>.
 72. Phan NQ, Lotts T, Antal A, Bernhardt JD, Ständer S. Systemic kappa opioid receptor agonists in the treatment of chronic pruritus: A literature review. *Acta Derm Venereol.* 2012;92:555–60, <http://dx.doi.org/10.2340/00015555-1353>.
 73. PRISM Study-Pruritus Relief Through Itch Scratch Modulation - Full Text View - ClinicalTrials.gov [acceso 5 May 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03497975?cond=%22Prurigo%22&draw=2&rank=12>.
 74. Hawi A, Alcorn H, Berg J, Hines C, Hait H, Sciascia T. Pharmacokinetics of nalbuphine hydrochloride extended release tablets in hemodialysis patients with exploratory effect on pruritus. *BMC Nephrol.* 2015;16, <http://dx.doi.org/10.1186/s12882-015-0043-3>.
 75. Andersen TP, Fogh K. Thalidomide in 42 patients with prurigo nodularis. *Hyde. Dermatol.* 2011;223:107–12, <http://dx.doi.org/10.1159/000331577>.
 76. Taefehnorooz H, Truchetet F, Barbaud A, Schmutz JL, Bursztejn AC. Efficacy of thalidomide in the treatment of prurigo nodularis. *Acta Derm Venereol.* 2011;91:344–5, <http://dx.doi.org/10.2340/00015555-0997>.
 77. Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto [consultado 8 May 2020]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/thalidomide-celgene-epar-product-information.es.pdf>.
 78. Sardana K, Gupta A, Sinha S. An observational analysis of low-dose thalidomide in recalcitrant prurigo nodularis. *Clin Exp Dermatol.* 2020;45:92–6, <http://dx.doi.org/10.1111/ced.14015>.
 79. Lan CCE, Lin CL, Wu CS, Chai CY, Chen WT, Chen GS. Treatment of idiopathic prurigo nodularis in Taiwanese patients with low-dose thalidomide. *J Dermatol.* 2007;34:237–42, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1346-8138.2007.00260.x>.
 80. Spring P, Gschwind I, Gilliet M. Prurigo nodularis: Retrospective study of 13 cases managed with methotrexate. *Clin Exp Dermatol.* 2014;39:468–73, <http://dx.doi.org/10.1111/ced.12365>.
 81. 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 Dermatology Venereol.* 2018;32:437–40, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.14646>.
 82. Wiznia LE, Callahan SW, Cohen DE, Orlow SJ. Rapid improvement of prurigo nodularis with cyclosporine treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78:1209–11, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2018.02.024>.
 83. Gooderham MJ, Hong HC, Eshtiaghi P, Papp KA. Dupilumab: A review of its use in the treatment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78:528–36, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2017.12.022>.
 84. Mollanazar NK, Elgash M, Weaver L, Valdes-Rodriguez R, Hsu S. Reduced itch associated with dupilumab treatment in 4 patients with prurigo nodularis. *JAMA Dermatol.* 2019;155:121–2, <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2018.3906>.
 85. Giura MT, Viola R, Fierro MT, Ribero S, Ortoncelli M. Efficacy of dupilumab in prurigo nodularis in elderly patient. *Dermatol Ther.* 2020;33, <http://dx.doi.org/10.1111/dth.13201>.
 86. Beck KM, Yang EJ, Sekhon S, Bhutani T, Liao W. Dupilumab treatment for generalized prurigo nodularis. *JAMA Dermatol.* 2019;155:118–20, <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2018.3912>.
 87. Almustafa ZZ, Weller K, Autenrieth J, Maurer M, Metz M. Dupilumab in treatment of chronic prurigo: A case series and literature review. *Acta Derm Venereol.* 2019;99:905–6, <http://dx.doi.org/10.2340/00015555-3243>.
 88. Calugareanu A, Jachiet M, Lepelletier C, De Masson A, Rybojad M, Bagot M, et al. Dramatic improvement of generalized prurigo nodularis with dupilumab. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2019;33:e303–4, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.15584>.

89. Rambhia PH, Levitt JO. Recalcitrant prurigo nodularis treated successfully with dupilumab. *JAAD Case Reports*. 2019;5:471–3, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdc.2019.03.016>.
90. Tanis R, Ferenczi K, Payette M. Dupilumab treatment for prurigo nodularis and pruritis. *J Drugs Dermatol*. 2019;18:940–2.
91. Holm JG, Agner T, Sand C, Thomsen SF. Dupilumab for prurigo nodularis: Case series and review of the literature. *Dermatol Ther*. 2020., <http://dx.doi.org/10.1111/dth.13222>.
92. Calugareanu A, Jachiet M, Tauber M, Nosbaum A, Aubin F, Misery L, et al. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of prurigo nodularis in a French multicenter adult cohort of 16 patients. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2020;34:e74–6, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.15957>.
93. Chiricozzi A, Maurelli M, Gori N, Argenziano G, De Simone C, Calabrese G, et al. Dupilumab improves clinical manifestations, symptoms and quality of life in adult patients with chronic nodular prurigo. *J Am Acad Dermatol*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2020.03.049>.
94. Study of dupilumab for the treatment of patients with prurigo nodularis, inadequately controlled on topical prescription therapies or when those therapies are not advisable - Full Text View - ClinicalTrials.gov [acceso 21 Abr 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04183335?cond=prurigo&draw=3&rank=16>.
95. 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, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1908316>.
96. Long-term safety and efficacy of nemolizumab with moderate-to-severe atopic dermatitis - Full Text View - ClinicalTrials.gov [acceso 21 Abr 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03989206?term=nemolizumab&draw=2&rank=2>.
97. Tsianakas A, Zeidler C, Riepe C, Borowski M, Forner C, Gerss J, et al. Aprepitant in anti-histamine-refractory chronic nodular prurigo: A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over, phase-II trial (APREPRU). *Acta Derm Venereol*. 2019;99:379–85, <http://dx.doi.org/10.2340/00015555-3120>.
98. Ständer S, Kwon P, Hirman J, Perlman AJ, Weisshaar E, Metz M, et al. Serlopitant reduced pruritus in patients with prurigo nodularis in a phase 2, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80:1395–402, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2019.01.052>.
99. Vixarelimab (KPL-716) Phase 2a Prurigo Nodularis Data [accesos 10 Oct 2020]. Disponible en: https://www.sec.gov/Archives/edgar/data/1730430/000110465920049520/tm2016542d1_ex99-2.htm.
100. Todberg T, Skov L, Simonsen S, Kainu K, Zachariae C. Efficacy of apremilast in patients with prurigo nodularis: A proof-of-concept study. *Acta Derm Venereol*. 2020, <http://dx.doi.org/10.2340/00015555-3461>.