

Chronic pruritus

Prurito crónico

Ana María Villa-Arango,¹ Margarita María Velásquez-Lopera,² Ricardo Cardona¹

Abstract

Chronic pruritus is defined as an unpleasant sensation on the skin that causes scratching and lasts more than six weeks. This symptom may be a manifestation of a cutaneous or systemic disease and it jeopardizes the patients' quality of life, constantly altering their sleep and daily activities. The pathophysiology is complex and it includes multiple mediators and their respective receptors which, through different signaling pathways, carry information through type C nerve fibers towards the thalamus; from where it is distributed to various areas of the cerebral cortex. The understanding of these mechanisms has made it possible to identify potential therapeutic targets and the development of molecules that are increasingly more effective and safer for patients. The present review aims to give a vision of the diagnostic and therapeutic handling of patients with chronic pruritus.

Keywords: Chronic pruritus; Itching; Dermatitis

Este artículo debe citarse como: Villa-Arango AM, Velásquez-Lopera MM, Cardona R. Prurito crónico. Rev Alerg Mex. 2019;66(1):85-98

ORCID

Ana María Villa-Arango, 0000-0002-1273-1682; Margarita María Velásquez-Lopera, 0000-0001-8604-6488; Ricardo Cardona, 0000-0002-7428-2413

¹Universidad de Antioquia, Grupo de Alergología Clínica y Experimental, Medellín, Colombia

²Universidad de Antioquia, Centro de Investigaciones Dermatológicas, Medellín, Colombia

Correspondencia: Ricardo Cardona.
rcv2016udea@gmail.com

Recibido: 2017-12-12

Aceptado: 2018-03-22

DOI: 10.29262/ram.v66i1.345



Resumen

El prurito crónico se define como una sensación no placentera de la piel que induce el rascado y que dura más de seis semanas. Este síntoma puede ser la manifestación de una enfermedad cutánea o sistémica y compromete la calidad de vida de los pacientes, alterando de forma consistente el sueño y las actividades diarias. La fisiopatología es compleja e incluye múltiples mediadores y sus respectivos receptores, que a través de diferentes vías de señalización llevan información por las fibras nerviosas tipo C hacia el tálamo, desde donde se distribuye a diversas zonas de la corteza cerebral. La comprensión de estos mecanismos ha permitido identificar posibles blancos terapéuticos y el desarrollo de moléculas cada vez más efectivas y seguras para los pacientes. La presente revisión pretende dar una visión acerca del manejo diagnóstico y terapéutico de los pacientes con prurito crónico.

Palabras clave: Prurito crónico; Comezón; Dermatitis

Antecedentes

El prurito es un síntoma frecuente en la población general;¹ puede ser la manifestación de una enfermedad cutánea o sistémica² y representa un reto diagnóstico y terapéutico para el médico general y el especialista.

Este síntoma tiene gran impacto en la calidad de vida de los pacientes. Así lo demuestran Kini *et al.* en un estudio publicado en 2011, en el cual concluyeron que el impacto sobre la calidad de vida de los pacientes es similar al impacto producido por el dolor crónico y que la severidad de los síntomas es el principal factor que determina el grado de afectación.³ Estos hallazgos fueron confirmados en 2015 por Warlich *et al.*, quienes, además del impacto sobre la vida cotidiana de los pacientes, evalúan la pertinencia del uso del cuestionario Dermatology Life Quality Index, concluyendo que es un instrumento adecuado para evaluar a los pacientes con prurito crónico.⁴

La frecuencia del síntoma y el impacto sobre la calidad de vida obligan a buscar opciones terapéuticas adecuadas. Para esto se requieren ensayos clínicos que abran el repertorio de tratamientos efectivos con los mínimos efectos adversos posibles.

Definición y epidemiología

En 2009, el International Forum on the Study of Itch (IFSI) definió el prurito como una sensación no placentera de la piel que lleva a un deseo de rascado. Esta sensación se puede presentar de forma aguda, o crónica si persiste por más de seis semanas.⁵ El origen de este síntoma puede ser multifactorial o

indeterminado a pesar de una completa búsqueda diagnóstica.⁶

Un estudio europeo realizado en 2004 con 40 888 pacientes demostró que el prurito es el síntoma más prevalente en la piel, que se presenta en 54.4 % de los pacientes con alteraciones cutáneas.⁷ Según un estudio realizado en Alemania por Mattered *et al.*, la prevalencia del prurito crónico es de 13.5 % y la prevalencia a lo largo de la vida en la población general es de 22 %.⁸ Las mujeres estuvieron más afectadas que los hombres.⁸

Los datos epidemiológicos del prurito crónico en los niños están asociados con los estudios en dermatitis atópica,⁹ los cuales reportan una prevalencia entre 5 y 22 % en los países desarrollados^{10,11} con una clara asociación entre la intensidad del prurito y la severidad de la enfermedad.¹¹ La falta de estudios que evalúen las causas sistémicas en los niños hace pensar que estas causas son raras en ellos y cuando se presentan son de origen genético, como el caso de la atresia biliar primaria y la enfermedad poliquística renal.¹

Al igual que en la población infantil, en las gestantes no hay estudios epidemiológicos que evalúen la prevalencia del prurito crónico, sin embargo, se estima que 18 % de las mujeres embarazadas presenta el síntoma.⁹ En ellas, el prurito está asociado con diferentes enfermedades propias de los cambios fisiológicos que ocurren durante la gestación. Entre las causas más frecuentes de prurito en este grupo poblacional están la erupción polimórfica del embarazo, el penfigoide gestacional, la colestasis intrahepática del embarazo y la erupción atópica del embarazo.¹²

En la epidemiología del prurito crónico, la prevalencia en la población mayor de 65 años merece un apartado especial. Las alteraciones propias del envejecimiento como la declinación inmunológica o inmunosenescencia, los cambios neurodegenerativos, la disminución de la hidratación, la atrofia y la alteración de la barrera cutánea predisponen a los ancianos a padecer prurito crónico.¹³ La prevalencia se estima en 12 % y aumenta con la edad.¹⁴ Entre las causas más comunes de prurito crónico en este grupo poblacional se encuentran los medicamentos. En los pacientes mayores de 65 años hay un aumento en las comorbilidades que lleva polifarmacia, lo que debe considerarse en el momento del abordaje diagnóstico en este grupo de edad.¹⁵

La frecuencia del prurito en las lesiones primarias cutáneas y en las alteraciones sistémicas depende del tipo de enfermedad. En los pacientes con urticaria y dermatitis atópica, el prurito está presente en todos los pacientes¹⁶ y en 80 % de los pacientes con psoriasis.¹⁷ En la cirrosis biliar primaria, el prurito se presenta en 80 a 100 % de los casos y en 40 a 70 % de los casos de enfermedad renal crónica.¹⁸

Clasificación

Con el propósito de unificar los términos y facilitar el enfoque diagnóstico de los pacientes con prurito crónico, el IFSI desarrolló una clasificación clínica⁵ que diferencia el síntoma según las características de la piel:

- *Prurito de piel inflamada (grupo I)*: se caracteriza por enfermedad cutánea inflamatoria, infecciosa o autoinmune.⁵
- *Prurito de piel sana (grupo II)*: se caracteriza por no presentar lesiones cutáneas; puede ser de causas sistémicas, psiquiátricas o neurológicas.⁵
- *Prurito con lesiones secundarias por rascado (grupo III)*: se caracteriza por lesiones tipo escoriaciones, pápulas, nódulos, liquenificación y costras secundarias al rascado. Se puede presentar en enfermedades de origen dermatológico o sistémico.⁵

El mismo foro internacional sugiere otra clasificación desde el punto de vista etiológico, que corresponde al mecanismo subyacente del prurito crónico.⁵ Esta clasificación consiste en seis categorías:

- *Categoría I, dermatológico*: psoriasis, urticaria, dermatitis atópica, escabiosis, dermatitis de

contacto, infecciones micóticas, picaduras de insectos, enfermedad de Darier, dermatomiositis, penfigoide ampolloso y linfoma cutáneo de células T, entre otras.¹⁹

- *Categoría II, sistémico*: el embarazo y las reacciones a medicamentos que no producen lesiones en piel.¹⁹ Las principales causas sistémicas se muestran en el cuadro 1.^{5,20-29} Los principales medicamentos implicados en prurito crónico se muestran en el cuadro 2.^{1,30}
- *Categoría III, neurológico*: la neuralgia parestésica, el prurito braquiorradial y el secundario a una infección por virus del herpes Zoster. Estas tres entidades se caracterizan por el síntoma de forma localizada.^{31,32}
- *Categoría IV, psicógeno*: desórdenes psiquiátricos tales como depresión, trastorno obsesivo compulsivo, esquizofrenia, fatiga, parasitosis delirante y desórdenes afectivos.^{1,33}
- *Categoría V, mixto*: pacientes con múltiples enfermedades subyacentes que pueden ser causa de prurito crónico.⁵
- *Categoría VI, otros*: en esta categoría se encuentran los pacientes a quienes no se identifica la causa del prurito crónico.⁵

La interacción entre la clasificación clínica y la etiológica se muestra en la figura 1. Los cuadros de la primera línea corresponden a la clasificación etiológica o categorías y los cuadros de la segunda y tercera columna corresponden a la clasificación clínica. La interacción entre ambas clasificaciones se grafica con el mismo color. El rojo corresponde al grupo I categoría I, el verde al grupo II categorías II, III, IV. En amarillo, las categorías V y VI. En azul, el grupo III que puede ser la manifestación de todas las categorías, por esto se grafica en la base de la imagen.

Fisiopatología

El prurito se origina en la epidermis o en la unión dermoepidérmica.^{34,35} Allí células como los queratinocitos, fibroblastos, mastocitos, macrófagos, eosinófilos y neutrófilos liberan mediadores inductores de prurito en respuesta a estímulos de rascado, fricción e inflamación.³⁶ Los mediadores hasta ahora asociados con un papel pruritogénico son histamina, triptasa, catepsinas, péptido liberador de gastrina, opioides, sustancia P, leucotrienos, interleucinas y factor de necrosis tumoral.³⁷ Estos mediadores estimulan las

Cuadro 1. Principales enfermedades sistémicas que producen prurito crónico			
Enfermedad sistémica	Mecanismo probable	Ejemplos	Referencias
Enfermedad renal	<ul style="list-style-type: none"> • Incremento de los iones divalentes como calcio y magnesio. • Incremento de la histamina y la triptasa. • Alteración de los nervios centrales o periféricos que comprometen los receptores opioides (μ y κ). • Xerosis cutánea. • Microinflamación por uremia. 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad renal crónica. 	1, 5, 20, 21, 22, 23, 24
Enfermedad hepática	<ul style="list-style-type: none"> • Colestasis: obstrucción mecánica, alteración metabólica e inflamación. • Alto tono en los receptores opioides. 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad hepática con o sin colestasis. 	1, 5, 25
Enfermedad endocrinas y metabólicas	<ul style="list-style-type: none"> • Xerosis cutánea. • Deficiencia de la vitamina D y minerales (cinc). 	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperparatiroidismo. • Hipertiroidismo. • Hipotiroidismo. • Deficiencia de hierro. • Prurito perimenstrual. 	1, 5, 26
Enfermedades infecciosas	<ul style="list-style-type: none"> • Mecanismo desconocido. 	<ul style="list-style-type: none"> • Virus de la inmunodeficiencia humana. • Parasitosis. 	1, 5, 27
Enfermedades hematológicas	<ul style="list-style-type: none"> • Secreción de leucopetidases, bradiquininas e histamina. • Policitemia vera: mutación JAK2 617V se asocia con prurito severo. 	<ul style="list-style-type: none"> • Policitemia vera. • Mielodisplasia. • Linfomas. 	1, 5, 28, 29
Neoplasias	<ul style="list-style-type: none"> • Liberación de productos tóxicos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Tumores sólidos de cérvix, próstata, colon. • Síndrome carcinoide. 	1, 5

fibras nerviosas cutáneas periféricas tipo C, fibras de conducción lenta no mielinizadas, que pueden ser sensibles o no a la acción de la histamina, según la expresión de receptores H1.³⁸ Las neuronas forman una sinapsis con neuronas secundarias que cruzan el tracto espinotalámico contralateral y ascienden al tálamo. Desde allí, la señal es repartida a diversas áreas del cerebro involucradas en procesos sensitivos, emocionales, motores y de memoria.^{39,40}

El prurito y el dolor muestran afectación de las mismas áreas corticales, pero con diferente patrón de activación, según los receptores involucrados: las neuronas que expresan el receptor del péptido liberador de gastrina están involucradas en el prurito, pero no en la transmisión del dolor,³⁵ así como el receptor de neuroquinina-1 puede transmitir tanto la vía del dolor como la del prurito.⁴¹

Los pacientes con prurito crónico pueden tener hipersensibilidad neural central, por lo que tienden a percibir los estímulos externos como inductores de prurito, incluso aquellos estímulos que en condiciones normales son inhibitorios, como el calor y el dolor.⁴²

La diversidad en el número y características de los mediadores involucrados en la vía del prurito dificulta el tratamiento de los pacientes con este síntoma. Comprender la fisiopatología es un paso hacia el desarrollo de nuevos blancos terapéuticos que permitan un manejo óptimo, integral y eficaz.⁴¹

Diagnóstico

Las principales herramientas para un correcto diagnóstico del paciente con prurito crónico son la anamnesis y el examen físico.⁴²

Cuadro 2. Medicamentos que pueden causar prurito crónico		
Grupo	Subgrupo	Medicamentos
Antihipertensivos		
	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina	Captopril, enalapril
	Antagonistas del receptor de angiotensina II	Valsartan
	Betabloqueadores	Metoprolol, propanolol, atenolol, pindolol
	Calcioantagonistas	Amlodipino, diltiazem, verapamilo, nimodipino, nifedipino
	Diuréticos	Furosemida, hidroclorotiazida, espironolactona
	Otros	Clonidina, metildopa, prazosina, hidralazina, minoxidil
Antiarrítmicos		
	Clase III	Amiodarona
Antilípidicos		
	Fibratos	Clofibrato, fenofibrato
	Estatinas	Lovastatina, simvastatina
Antidiabéticos		
	Biguanidas	Metformina
	Sulfonilureas	Glimepiride
Antimicrobianos		
	Betalactámicos	Amoxicilina, ampicilina, ceftriaxona, cefotaxime, penicilina
	Macrólidos	Claritromicina, eritromicina
	Quinolonas	Ofloxacina, ciprofloxacina
	Aminoglicósidos	Gentamicina
	Lincosamidas	Clindamicina
	Anfenicoles	Cloranfenicol
	Imidazoles	Metronidazol
	Tetraciclinas	Tetraciclina
Broncodilatadores, mucolíticos y estimulantes respiratorios		
	Betaagonistas	Salmeterol, terbutalina
	Anticolinérgicos	Bromuro de ipratropio
	Teofilina	Aminofilina

Continúa en la siguiente página...

...Viene de la página anterior

Antiinflamatorios	
Antiinflamatorios no esteroideos	Ácido acetilsalicílico, diclofenaco, ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno, celecoxib, piroxicam
Esteroides	
Hormonas	
Antiandrogénico	Danazol
Estrógenos y progesterona	Anticonceptivos orales combinados, estrógenos, progesterona, modulador selectivo de estrógenos (tamoxifeno)
Testosterona	
Uricostáticos	
	Alopurinol, colchicina, probenecid
Inmunosupresores	
	Ciclosporina, metrotexate, micofenolato-mofetil, tacrolimus, ciclofosfamida
Anticonvulsivantes	
	Fenobarbital, fenitoína, ácido valproico, carbamazepina, clonazepam, gabapentin
Antidepresivos	
	Amitriptilina, doxepina, fluoxetina, imipramina, mirtazapina, paroxetina, sertralina, citalopram, litio
Neurolépticos y tranquilizantes	
	Haloperidol, risperidona, alprazolam, lorazepam

El interrogatorio tiene como objetivo orientar y clasificar al paciente en uno de los tres grupos clínicos propuestos por el IFSI: si el paciente se clasifica en el grupo I, el manejo y el enfoque estarán dirigidos a la enfermedad cutánea de base. Si el paciente se clasifica en el grupo II y III, el interrogatorio debe orientarse a buscar la causa subyacente.⁴¹

Los aspectos más importantes por considerar en el interrogatorio son:

- *Tiempo de evolución:* si el prurito tiene menos de seis semanas de evolución se considera agudo y cambia el enfoque diagnóstico y terapéutico.⁴¹
- *Localización:* cuando el prurito es localizado se deben sospechar causas de origen neuropático o psicógeno. En prurito que varía diariamente de localización se deben sospechar neoplasias, especialmente de origen prostático.²⁸
- *Terapias previas:* es importante preguntar sobre los tratamientos previos recibidos, con el propósito de ofrecer alternativas y definir eficacia.⁴¹
- *Uso de medicamentos:* interrogar dosis, tiempo de uso, indicación, efectos adversos y relación temporal con el síntoma.³⁰
- *Síntomas asociados:* si hay pérdida inexplicable e involuntaria de peso, fiebre, malestar general, adinamia, se debe sospechar neoplasias como causal de prurito, entre las más frecuentes se encuentran los linfomas.²⁸
- *Familiares afectados:* si otros miembros de la familia presentan prurito crónico se debe considerar escabiosis u otras infestaciones.⁴¹
- *Agravantes:* el desencadenamiento por el contacto con el agua debe hacer sospechar policitemia vera. En la urticaria crónica y la mastocitosis cutánea, la fricción y la presión pueden incrementar el prurito.²⁹

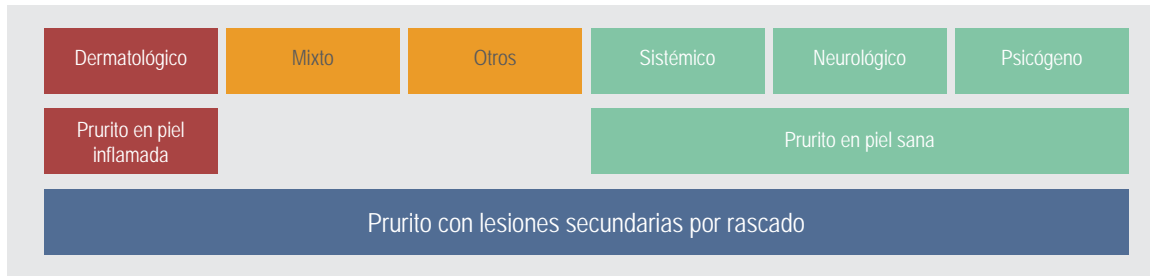


Figura 1. Interacción entre la clasificación clínica y la etiológica desarrollada por el IFSI.

El examen físico debe ser dirigido según los datos obtenidos en el interrogatorio y según la sospecha clínica de la enfermedad subyacente. La revisión de la piel debe ser exhaustiva y meticulosa, buscando lesiones primarias indicativas de enfermedad dermatológica o lesiones secundarias al rascado (figura 2).⁴²

La Guía Europea de Prurito crónico publicada en el año 2012 recomienda hacer énfasis en la palpación de ganglios linfáticos, hígado, bazo.¹

Ayudas diagnósticas

En los pacientes que presentan piel sana o con lesiones por rascado se debe solicitar exámenes paraclínicos básicos, con el objetivo de encontrar la causa subyacente.^{1,42} Los exámenes que se recomiendan en el enfoque inicial son:

- Hemoleucograma.
- Velocidad de eritrosedimentación .
- Creatinina.
- Glucemia en ayunas.
- Pruebas de función hepática.
- Pruebas de función tiroidea.
- Hierro y ferritina.
- Análisis serológico para VIH.
- Radiografía de tórax.
- Deshidrogenasa láctica.

Este enfoque inicial ha permitido simplificar el manejo de los pacientes con prurito crónico y ha mejorado el tratamiento y la calidad de vida de quienes padecen el síntoma.⁴³ Si el paciente presenta signos sugestivos de enfermedad sistémica se deben complementar los paraclínicos, según la sospecha.¹

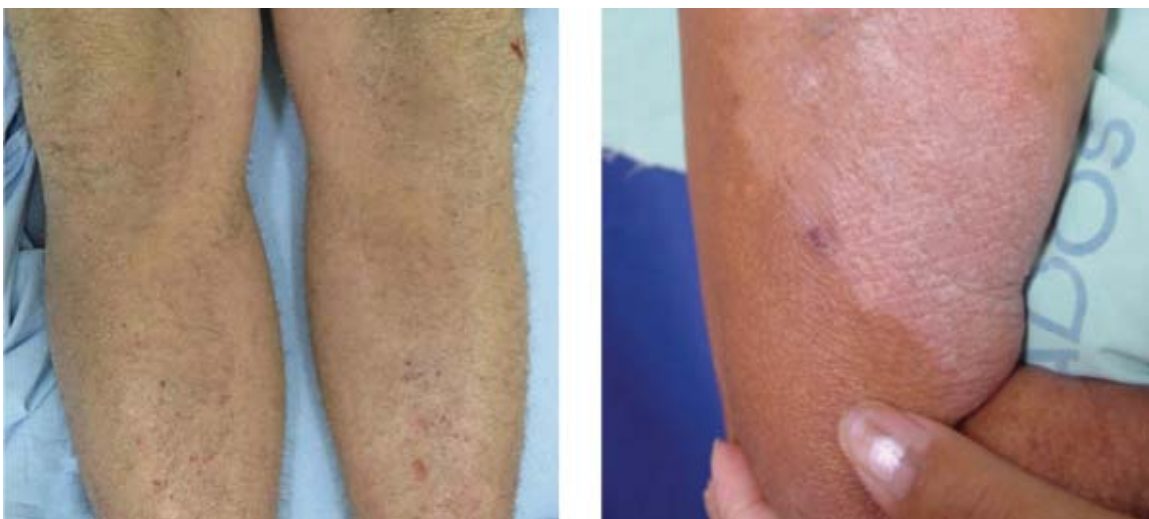


Figura 2. Lesiones cutáneas secundarias al prurito. A) Excoriaciones. B) Liquenificación.

Tratamiento

Medidas generales

Los pacientes con prurito crónico manifiestan alivio del síntoma con algunas medidas generales.³⁴ La Guía Europea de Prurito Crónico sugiere las siguientes recomendaciones:¹

- Evitar conductas que inducen resequead en la piel, tales como baños frecuentes, aplicación de compresas con alcohol, ingreso a saunas.
- Evitar el consumo de alimentos picantes, bebidas calientes y grandes cantidades de licor.
- Evitar el contacto con aeroalérgenos, ya que pueden agravar el prurito en pacientes atópicos.
- Evitar el contacto con sustancias irritativas como jabones y perfumes.
- Usar ropa de algodón o de una tela permeable al paso del aire.
- Aplicar lociones o cremas hidratantes en todo el cuerpo después del baño.
- Manejar el estrés con técnicas de relajación o con psicoterapia.

Tratamiento tópico

La interrupción del ciclo prurito- rascado debe ser uno de los principales objetivos de la terapia antipruriginosa. El uso de sustancias hidratantes de la piel cumple con este propósito al restaurar la barrera epitelial, así se convierte en la piedra angular del tratamiento del prurito crónico.⁴⁴ Otras opciones terapéuticas para tener en cuenta en el manejo inicial son:

- *Capsaicina*: es una sustancia que activa los receptores TRPV1 (receptor de potencial transitorio) expresados en los queratinocitos y en las fibras nerviosas sensoriales de la piel. Su activación lleva a disminución de la liberación de neuropéptidos involucrados en la génesis del prurito.⁴⁵ La principal limitación de su uso es la sensación de ardor y quemazón tras su aplicación, sin embargo, estos efectos se reducen después de varios días de uso. La mayor eficacia se ha encontrado en prurito crónico localizado⁴⁶ y recientemente se han reportado series que muestran efectividad en el prurito de origen neuropático.^{47,48}
- *Anestésicos locales*: actúan sobre varios receptores en la piel, por lo que se usan para manejo del

dolor, disestesias y prurito.⁴⁴ La pramoxina, lidocaína y benzocaína son los medicamentos de este grupo que han mostrado efectividad,^{49,50} sin embargo, el efecto sobre el prurito es de corta duración y se asocia con sensación de entumecimiento y no puede ser usado en zonas extensas, por lo que estaría indicado en el prurito localizado.⁴⁴

- *Esteroides tópicos*: pueden ser efectivos en los pacientes con alteración cutánea. En los casos en los cuales no hay una dermatosis inflamatoria no tienen ninguna utilidad.¹ Se usan por periodos cortos y en combinación con otras terapias.⁵¹
- *Inhibidores de la calcineurina*: el tacrolimus y el pimecrolimus son efectivos en el tratamiento del prurito por dermatitis atópica.⁵² Algunos ensayos clínicos han mostrado efectividad en otras dermatosis como en la dermatitis seborreica, psoriasis y lupus eritematoso cutáneo.^{53,54,55} Suys *et al.*, en un estudio publicado en 2012, recomiendan el uso de tacrolimus para prurito idiopático resistente.⁵⁶
- *Agonistas del receptor cannabinoide*: los cannabinoides tienen efecto antiinflamatorio y antinociceptivo en la piel al actuar sobre su respectivo receptor en los queratinocitos y en las fibras nerviosas.^{57,58} El N-palmitoil tanolamida es un agonista del receptor cannabinoide que ha mostrado ser efectivo en el tratamiento del prurito.⁵⁹
- *Óxido de cinc y mentol*: el óxido de cinc tiene propiedades antiinflamatorias y antipruriginosas, sin embargo, hay pocos estudios que respalden su uso en los pacientes con prurito; se reserva para formas localizadas.¹ Por su parte, el mentol induce dilatación de los vasos sanguíneos con una posterior sensación de frío y efecto analgésico, gracias a la acción sobre el receptor TRPM8, un receptor similar al TRPV1 de la capsaicina.⁶⁰ Tanto el óxido de cinc como el mentol se recomiendan como terapia adyuvante en el tratamiento del prurito crónico.¹

Tratamiento sistémico

Los pacientes con prurito generalizado requieren tratamiento sistémico.⁴¹ Las opciones terapéuticas son:

- *Antihistamínicos*: son los medicamentos más ampliamente usados para el control del prurito.⁴² Los antihistamínicos de primera generación tienen un uso limitado por los conocidos efectos sedantes, sin

- embargo, en los pacientes con alteración del sueño, pueden ser seguros.⁶¹ Los antihistamínicos de segunda generación tienen mínimo efecto sobre los receptores no histamínicos, por lo que sus efectos sedantes son mínimos y la duración del efecto es mayor comparada con los de primera generación.⁶¹ Estudios clínicos muestran una débil eficacia de los antihistamínicos en el prurito, excepto en la urticaria, condición en la cual a menudo se requieren dosis superiores, hasta cuatro veces la convencional.⁶² Schulz *et al.* sugieren que aumentar la dosis de los antihistamínicos de forma similar a como se usa en el manejo de la urticaria, podría tener beneficio en los pacientes con prurito crónico.⁶³
- *Glucocorticoides*: Los esteroides reducen el prurito en enfermedades como la dermatitis atópica, la urticaria, la dermatitis alérgica de contacto, la dishidrosis y el penfigoide ampolloso. Este efecto se logra por su gran poder antiinflamatorio.¹ En condiciones no inflamatorias, los esteroides no han demostrado beneficio, sin embargo, podrían ser recomendados de presentarse prurito severo por un tiempo no mayor a las dos semanas.¹
 - *Agonistas y antagonistas del receptor de opioides*: la activación de los receptores opioides en la médula espinal tiene diferentes efectos, según el receptor activado.⁴² El estímulo sobre los receptores μ activa el prurito, por lo tanto, los antagonistas de este receptor inhiben la vía del prurito.⁶⁴ Lo contrario ocurre cuando se activan los receptores kappa, es decir, un estímulo agonista inhibe el prurito y un antagonista lo exacerba.⁶⁵ Los resultados de los estudios con antagonistas del receptor opioide μ son inconsistentes y los efectos adversos (náuseas, diarrea, pérdida del apetito, dolor abdominal) limitan su uso.⁴² Los estudios con los agonistas del receptor kappa han mostrado reducción del prurito en pacientes con enfermedad renal crónica.⁶⁶
 - *Gabapentina y pregabalina*: son análogos del neurotransmisor ácido gamma-aminobutírico. Los estudios que han evaluado el uso de estos agentes en el manejo del prurito crónico son muy limitados en el tamaño de la muestra y en el diseño, sin embargo, se sugiere que tienen gran utilidad en el manejo del prurito de origen neuropático como el caso del prurito posherpético, el braquiorradial y el nodular.⁶⁷ Algunos estudios también han sugerido su uso en el prurito de origen urémico.^{68,69}
 - *Antidepresivos*: los medicamentos antidepresivos son considerados agentes modificadores del umbral de prurito, gracias a su acción farmacológica sobre la histamina y la serotonina.⁷⁰ Hay pocos estudios que evalúen la efectividad de los medicamentos psicotrópicos para el prurito crónico, sin embargo, se sugiere que la mirtazapina podría tener un papel importante en el control del prurito refractario y en el de predominio nocturno.⁷¹ Conforme a los estudios publicados hasta el momento, la Guía Europea de Prurito Crónico sugiere medicamentos inhibidores de la recaptación de serotonina para el tratamiento del prurito psicógeno, paraneoplásico y colestásico.¹
 - *Ciclosporina A*: el efecto del medicamento sobre el sistema inmune, sumado a los efectos directos sobre las terminales nerviosas, la convierten en un medicamento útil para el manejo del prurito en dermatitis atópica.⁷² Estudios de series de casos han reportado buenos resultados en el prurigo nodular y en prurito por enfermedad renal crónica.^{73,74}
 - *Azatioprina*: la inflamación crónica de la piel puede inducir a una sensibilización central al prurito con un amplio espectro de cambios morfológicos en la piel. Esto sugiere un papel de los medicamentos análogos de la 6-mercaptopurina. Así lo demuestran Maley *et al.* en un estudio publicado en 2015, en el cual concluyen que la azatioprina mejora el síntoma en pacientes con historia de prurito de difícil tratamiento y con compromiso severo de la calidad de vida.⁷⁵
 - *Aprepitán*: este antagonista del receptor de neurokinina 1 (NKR1) es un medicamento prometedor para tratamiento del prurito crónico por su acción sobre la sustancia P.³⁷ Como se describió, los neurotransmisores, como la sustancia P, tienen un papel muy importante en la inducción del prurito al unirse a su receptor en los queratinocitos, vasos sanguíneos y mastocitos y promover su degranulación y la perpetuación del estado inflamatorio.³⁷ Diferentes estudios sugieren utilidad en el tratamiento del prurito inducido por medicamentos, tumores sólidos o linfoma cutáneo de células T.^{76,77,78}
 - *Fototerapia*: la terapia basada en luz ultravioleta es efectiva para el tratamiento del prurito crónico, asociada con un tratamiento tópico o sistémico.¹ La eficacia ha sido demostrada en diferentes enfermedades cutáneas como en psoriasis, liquen plano, linfoma cutáneo de células T, urticaria pigmentosa

y urticaria crónica espontánea.^{79,80} El mecanismo por el cual la fototerapia mejora el prurito no está comprendido en su totalidad, sin embargo, se cree que inhibe los mediadores proinflamatorios e induce la apoptosis de los mastocitos.⁸¹

El manejo de los pacientes con prurito crónico debe partir de una historia clínica completa y el examen riguroso de la piel para identificar si hay lesiones primarias que indiquen enfermedad cutánea previa. En ausencia de esta, el enfoque se orienta por la distribución regional del prurito. En el prurito localizado se incluyen el psicógeno y el neuropático; en el generalizado es necesario considerar una reacción adversa a medicamentos o enfermedad sistémica (figura 3).

Conclusión

Las causas de prurito crónico son diversas y múltiples, por lo que el abordaje de los pacientes requiere un adecuado interrogatorio y examen físico en busca de lesiones primarias cutáneas como causa del síntoma. Las enfermedades sistémicas, los medicamentos y las alteraciones psicógenas y neurológicas deben ser consideradas en todos los pacientes con piel sana o con lesiones por rascado.

Este síntoma tiene gran impacto en la calidad de vida de los pacientes, de ahí la importancia de ofrecer un tratamiento interdisciplinario e integral que incluya medicamentos efectivos y seguros, y apoyo psicológico para disminuir el impacto sobre los diferentes ámbitos del desarrollo del ser humano.

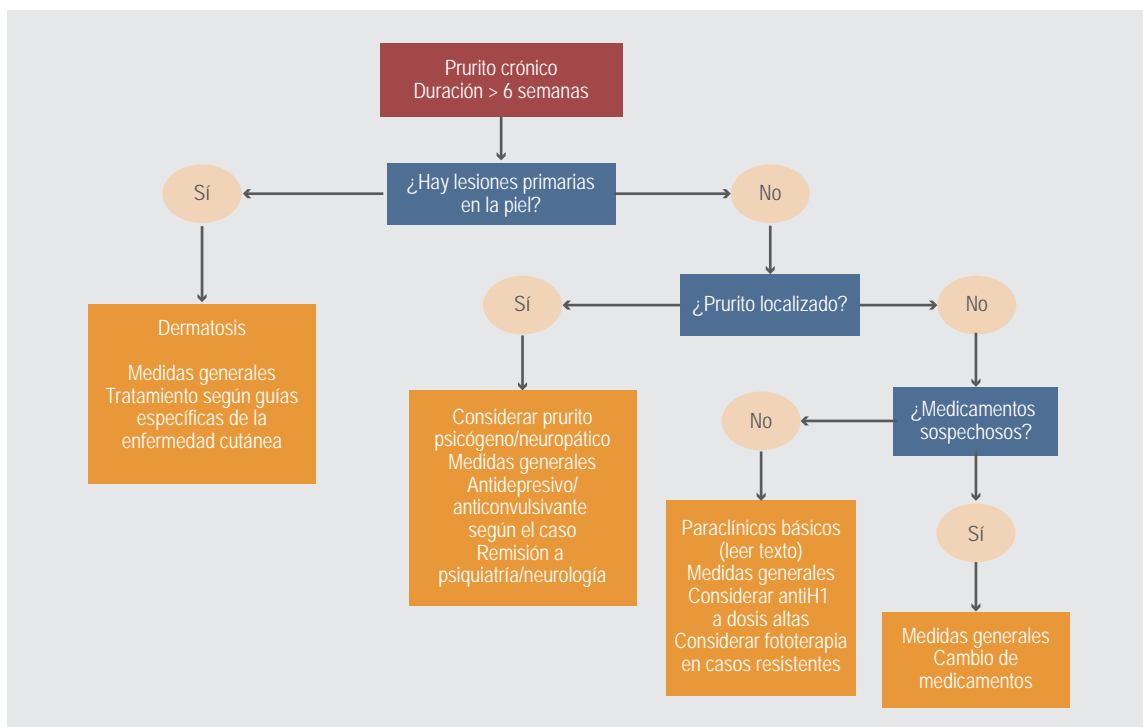


Figura 3. Abordaje del paciente con prurito crónico.

Referencias

1. Weisshaar E, Szepietowski JC, Darsow U, Misery L, Wallengren J, Mettang T, et al. European guideline on chronic pruritus. *Acta Derm Venereol.* 2012;92(5):563-581. DOI: 10.2340/00015555-1400
2. Weisshaar E. Epidemiology of itch. *Curr Probl Dermatol.* 2016;50:5-10. DOI: 10.1159/000446010
3. Kini S, DeLong L, Veledar E, McKenzie-Brown AM, Schaufele M, Chen S. The impact of pruritus on quality of life: the skin equivalent of pain. *Arch Dermatol.* 2011;147(10):1153-1156. DOI: 10.1001/archdermatol.2011.178

4. Warlich B, Fritz F, Osada N, Bruland P, Stumpf A, Schneider G, et al. Health-related quality of life in chronic pruritus: an analysis related to disease etiology, clinical skin conditions and itch intensity. *Dermatology*. 2015;231(3):253-259. DOI: 10.1159/000437206
5. Ständer S, Weisshaar E, Mettang T, Szepietowski JC, Carstens E, Ikoma A, et al. Clinical classification of itch: a position paper of the International Forum for the Study of Itch. *Acta Derm Venereol*. 2007;87(4):291-294. DOI: 10.2340/00015555-0305
6. Weisshaar E, Dalgard F. Epidemiology of itch: adding to the burden of skin morbidity. *Acta Derm Venereol*. 2009;89(4):339-350. DOI: 10.2340/00015555-0662
7. Dalgard F, Svensson A, Holm JØ, Sundby J. Self-reported skin morbidity in Oslo: associations itch sociodemographic factors among adults in a cross-sectional study. *Br J Dermatol*. 2004;151(2):452-457. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2004.06058.x
8. Matteredne U, Apfelbacher CJ, Loerbroks A, Schwarzer T, Büttner M, Ofenloch R, et al. Prevalence, correlates and characteristics of chronic pruritus: a population-based cross-sectional study. *Acta Derm Venereol*. 2011;91(6):674-679. DOI: 10.2340/00015555-1159
9. Weisshaar E, Diepgen TL, Luger TA, Seeliger S, Witteler R, Ständer S. Pruritus in pregnancy and childhood: do we really consider all relevant differential diagnoses? *Eur J Dermatol*. 2005;15(5):320-331.
10. Staab D, Diepgen TL, Fartasch M, Kupfer J, Lob-Corzilius T, Ring J, et al. Age related, structured educational programmes for the management of atopic dermatitis in children and adolescents: multicentre, randomised controlled trial. *BMJ*. 2006;332(7547):933-938. DOI: 10.1136/bmj.332.7547.933
11. Weisshaar E, Diepgen TL, Bruckner T, Fartasch M, Kupfer J, Lob-Corzilius T, et al. Itch intensity evaluated in the German Atopic Dermatitis Intervention Study (GADIS): correlations with quality of life, coping behaviour and SCORAD severity in 823 children. *Acta Derm Venereol*. 2008;88(3):234-239. DOI: 10.2340/00015555-0432
12. Ambros-Rudolph CM, Müllegger RR, Vaughan-Jones SA, Kerl H, Black MM. The specific dermatoses of pregnancy revisited and reclassified: results of a retrospective two-center study on 505 pregnant patients. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(3):395-404. DOI: 10.1016/j.jaad.2005.12.012
13. Berger TG, Steinhoff M. Pruritus in elderly patients: eruptions of senescence. *Semin Cutan Med Surg*. 2011;30(2):113-117. DOI: 10.1016/j.sder.2011.04.002
14. Yalçın B, Tamer E, Toy GG, Oztaş P, Hayran M, Alli N. The prevalence of skin diseases in the elderly: analysis of 4099 geriatric patients. *Int J Dermatol*. 2006;45(6):672-676. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2005.02607.x
15. Farage MA, Miller KW, Berardesca E, Maibach HI. Clinical implications of aging skin: cutaneous disorders in the elderly. *Am J Clin Dermatol*. 2009;10(2):73-86. DOI: 10.2165/00128071-200910020-00001
16. Yosipovitch G, Goon AT, Wee J, Chan YH, Zucker I, Goh CL. Itch characteristics in Chinese patients with atopic dermatitis using a new questionnaire for the assessment of pruritus. *Int J Dermatol*. 2002;41(4):212-216. DOI: 10.1046/j.1365-4362.2002.01460.x
17. Szepietowski JC, Reich A, Wisnicka B. Pruritus and psoriasis. *Br J Dermatol*. 2004;151(6):1284. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2004.06299.x
18. Szepietowski JC, Salomon J. Uremic pruritus: still an important clinical problem. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51(5):842-843. DOI: 10.1016/j.jaad.2004.04.003
19. Ständer S. Classification of Itch. *Curr Probl Dermatol*. 2016;50:1-4. DOI: 10.1159/000446009
20. Kimmel M, Alscher DM, Dunst R, Braun N, Machleidt C, Kiefer T, et al. The role of micro-inflammation in the pathogenesis of uraemic pruritus in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(3):749-755. DOI: 10.1093/ndt/gfi204
21. Blachley JD, Blankenship DM, Menter A, Parker TF, Knochel JP. Uremic pruritus: skin divalent ion content and response to ultraviolet phototherapy. *Am J Kidney Dis*. 1985;5(5):237-241. DOI: 10.1016/S0272-6386(85)80115-3
22. Dugas-Breit S, Schöpf P, Dugas M, Schiffel H, Ruëff F, Przybilla B. Baseline serum levels of mast cell tryptase are raised in hemodialysis patients and associated with severity of pruritus. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2005;3(5):343-347. DOI: 10.1111/j.1610-0387.2005.05706.x

23. Wikström B, Gellert R, Ladefoged SD, Danda Y, Akai M, Ide K, et al. Kappa-opioid system in uremic pruritus: multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical studies. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(12):3742-3747. DOI: 10.1681/ASN.2005020152
24. Duque MI, Thevarajah S, Chan YH, Tuttle AB, Freedman BI, Yosipovitch G. Uremic pruritus is associated with higher Kt/V and serum calcium concentration. *Clin Nephrol.* 2006;66(3):184-191. DOI: 10.5414/CNP66184
25. Bergasa NV. The pruritus of cholestasis. *J Hepatol.* 2005;43(6):1078-1088.
26. Jabbour SA. Cutaneous manifestations of endocrine disorders: a guide for dermatologists. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4(5):315-331. DOI: 10.2165/00128071-200304050-00003
27. Gelfand JM, Rudikoff D. Evaluation and treatment of itching in HIV-infected patients. *Mt Sinai J Med.* 2001;68(4-5):298-308.
28. Krajnik M, Zyllicz Z. Pruritus in advanced internal diseases. Pathogenesis and treatment. *Neth J Med.* 2001;58(1):27-40.
29. Pieri L, Bogani C, Guglielmelli P, Zingariello M, Rana RA, Bartalucci N, et al. The JAK2V617 mutation induces constitutive activation and agonist hypersensitivity in basophils from patients with polycythemia vera. *Haematologica.* 2009;94(11):1537-1545. DOI: 10.3324/haematol.2009.007047
30. Reich A, Ständer S, Szepietowski JC. Drug-induced pruritus: a review. *Acta Derm Venereol.* 2009;89(3):236-244. DOI: 10.2340/00015555-0650
31. Bond LD, Keough GC. Neurogenic pruritus: a case of pruritus induced by transverse myelitis. *Br J Dermatol.* 2003;149(1):204-205. DOI: 10.1046/j.1365-2133.2003.05388.x
32. Ellis C. Notalgia paresthetica: the unreachable itch. *Dermatol Pract Concept.* 2013;3(1):3-6. DOI: 10.5826/dpc.0301a02
33. Kimsey LS. Delusional infestation and chronic pruritus: a review. *Acta Derm Venereol.* 2016;96:298-302. DOI: 10.2340/00015555-2236
34. Rajagopalan M, Saraswat A, Godse K, Shankar DS, Kandhari S, Shenoi S, et al. Diagnosis and management of chronic pruritus: an expert consensus review. *Indian J Dermatol.* 2017;62(1):7-17. DOI: 10.4103/0019-5154.198036
35. Dhand A, Aminoff MJ. The neurology of itch. *Brain.* 2014;137(Pt 2):313-322. DOI: 10.1093/brain/awt158
36. Liu T, Ji RR. New insights into the mechanisms of itch: are pain and itch controlled by distinct mechanisms? *Pflugers Arch.* 2013;465(12):1671-1685. DOI: 10.1007/s00424-013-1284-2
37. Meng J, Steinhoff M. Molecular mechanisms of pruritus. *Curr Res Transl Med.* 2016;64(4):203-206. DOI: 10.1016/j.retram.2016.08.006
38. Johaneck LM, Meyer RA, Friedman RM, Greenquist KW, Shim B, Borzan J, et al. A role for polymodal C-fiber afferents in nonhistaminergic itch. *J Neurosci.* 2008;28(30):7659-7669. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1760-08.2008
39. Davidson S, Giesler GJ. The multiple pathways for itch and their interactions with pain. *Trends Neurosci.* 2010;33(12):550-558. DOI: 10.1016/j.tins.2010.09.002
40. Papoiu AD, Coghill RC, Kraft RA, Wang H, Yosipovitch G. A tale of two itches. Common features and notable differences in brain activation evoked by cowhage and histamine induced itch. *Neuroimage.* 2012;59(4):3611-3623. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.10.099
41. Pereira M, Kremer A, Mettang T, Ständer S. chronic pruritus in the absence of skin disease: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2016;17(4):337-348. DOI: 10.1007/s40257-016-0198-0
42. Yosipovitch G, Bernhard JD. Clinical practice. Chronic pruritus. *N Engl J Med.* 2013;368(17):1625-1634. DOI: 10.1056/NEJMc1208814
43. Ständer S, Pogatzki-Zahn E, Stumpf A, Fritz F, Pfliederer B, Ritzkat A, et al. Facing the challenges of chronic pruritus: a report from a multi-disciplinary medical itch centre in Germany. *Acta Derm Venereol.* 2015;95(3):266-271. DOI: 10.2340/00015555-1949
44. Szepietowski JC, Weisshaar E, editores. *Itch—Management in clinical practice.* Suiza: Karger; 2016.

45. Caterina MJ. Transient receptor potential ion channels as participants in thermosensation and thermoregulation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007;292(1):R64-R76. DOI: 10.1152/ajpregu.00446.2006
46. Hautkappe M, Roizen MF, Toledano A, Roth S, Jeffries JA, Ostermeier AM. Review of the effectiveness of capsaicin for painful cutaneous disorders and neural dysfunction. *Clin J Pain.* 1998;14(2):97-106.
47. Misery L, Erfan N, Castela E, Brenaut E, Lantéri-Minet M, Lacour JP, et al. Successful treatment of refractory neuropathic pruritus with capsaicin 8 % patch: a bicentric retrospective study with long-term follow-up. *Acta Derm Venereol.* 2015;95(7):864-865. DOI: 10.2340/00015555-2085
48. Zeidler C, Lüling H, Dieckhöfer A, Osada N, Schedel F, Steinke S, et al. Capsaicin 8 % cutaneous patch: a promising treatment for brachioradial pruritus? *Br J Dermatol.* 2015;172(6):1669-1671. DOI: 10.1111/bjd.13501
49. Bauer M, Schwameis R, Scherzer T, Lang-Zwosta I, Nishino K, Zeitlinger M, et al. A double-blind, randomized clinical study to determine the efficacy of benzocaine 10 % on histamine-induced pruritus and UVB-light induced slight sunburn pain. *J Dermatolog Treat.* 2015;26(4):367-372. DOI: 10.3109/09546634.2014.992384
50. Young TA, Patel TS, Camacho F, Clark A, Freedman BI, Kaur M, et al. A pramoxine-based anti-itch lotion is more effective than a control lotion for the treatment of uremic pruritus in adult hemodialysis patients. *J Dermatolog Treat.* 2009;20(2):76-81. DOI: 10.1080/09546630802441218
51. Kawashima M, Tango T, Noguchi T, Inagi M, Nakagawa H, Harada S. Addition of fexofenadine to a topical corticosteroid reduces the pruritus associated with atopic dermatitis in a 1-week randomized, multicentre, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Br J Dermatol.* 2003;148(6):1212-1221. DOI: 10.1046/j.1365-2133.2003.05293.x
52. Fleischer AB, Boguniewicz M. An approach to pruritus in atopic dermatitis: a critical systematic review of the tacrolimus ointment literature. *J Drugs Dermatol.* 2010;9(5):488-498.
53. Simpson D, Noble S. Tacrolimus ointment: a review of its use in atopic dermatitis and its clinical potential in other inflammatory skin conditions. *Drugs.* 2005;65(6):827-858. DOI: 10.2165/00003495-200565060-00011
54. Papp KA, Papp A, Dahmer B, Clark CS. Single-blind, randomized controlled trial evaluating the treatment of facial seborrheic dermatitis with hydrocortisone 1 % ointment compared with tacrolimus 0.1 % ointment in adults. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(1):e11-e15. DOI: 10.1016/j.jaad.2011.02.032
55. Kuhn A, Gensch K, Haust M, Schneider SW, Bonsmann G, Gaebelein-Wissing N, et al. Efficacy of tacrolimus 0.1 % ointment in cutaneous lupus erythematosus: a multicenter, randomized, double-blind, vehicle-controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(1):54-64. DOI: 10.1016/j.jaad.2010.03.037
56. Suys E. Randomized study of topical tacrolimus ointment as possible treatment for resistant idiopathic pruritus ani. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66(2):327-328. DOI: 10.1016/j.jaad.2011.05.024
57. Ständer S, Weisshaar E, Luger TA. Neurophysiological and neurochemical basis of modern pruritus treatment. *Exp Dermatol.* 2008;17(3):161-169. DOI: 10.1111/j.1600-0625.2007.00664.x
58. Sugawara K, Bíró T, Tsuruta D, Tóth BI, Kromminga A, Zákány N, et al. Endocannabinoids limit excessive mast cell maturation and activation in human skin. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(3):726-738. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.11.009
59. Eberlein B, Eicke C, Reinhardt HW, Ring J. Adjuvant treatment of atopic eczema: assessment of an emollient containing N-palmitoylethanolamine (ATOPA study). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22(1):73-82. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2007.02351.x
60. Green BG, Schoen KL. Thermal and nociceptive sensations from menthol and their suppression by dynamic contact. *Behav Brain Res.* 2007;176(2):284-291. DOI: 10.1016/j.bbr.2006.10.013
61. O'Donoghue M, Tharp MD. Antihistamines and their role as antipruritics. *Dermatol Ther.* 2005;18(4):333-340. DOI: 10.1111/j.1529-8019.2005.00034.x
62. Asero R. Chronic unremitting urticaria: is the use of antihistamines above the licensed dose effective? A preliminary study of cetirizine at licensed and above-licensed doses. *Clin Exp Dermatol.* 2007;32(1):34-38. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2006.02278.x

63. Schulz S, Metz M, Siepmann D, Luger TA, Maurer M, Ständer S. Antipruritische Wirksamkeit einer Hochdosierten Antihistaminika-Therapie: Ergebnisse Einer Retrospektiv Analysierten Fallserie. *Hautarzt*. 2009;60(7):564-568.
64. Phan NQ, Bernhard JD, Luger TA, Ständer S. Antipruritic treatment with systemic μ -opioid receptor antagonists: a review. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(4):680-688. DOI: 10.1016/j.jaad.2009.08.052
65. Phan NQ, Lotts T, Antal A, Bernhard JD, Ständer S. Systemic kappa opioid receptor agonists in the treatment of chronic pruritus: a literature review. *Acta Derm Venereol*. 2012;92(5):555-560. DOI: 10.2340/00015555-1353
66. Dawn AG, Yosipovitch G. Butorphanol for treatment of intractable pruritus. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(3):527-531. DOI: 10.1016/j.jaad.2005.12.010
67. Foroutan N, Nikvarz N. Role of pregabalin in management of pruritus: a literature review. *J Pharm Pharm Sci*. 2016;19(4):465-474. DOI: 10.18433/J35K6N
68. Vila T, Gommer J, Scates AC. Role of gabapentin in the treatment of uremic pruritus. *Ann Pharmacother*. 2008;42(7):1080-1084. DOI: 10.1345/aph.1L038
69. Razeghi E, Eskandari D, Ganji MR, Meysamie AP, Togha M, Khashayar P. Gabapentin and uremic pruritus in hemodialysis patients. *Ren Fail*. 2009;31(2):85-90. DOI: 10.1080/08860220802595476
70. Paus R, Schmelz M, Bíró T, Steinhoff M. Frontiers in pruritus research: scratching the brain for more effective itch therapy. *J Clin Invest*. 2006;116(5):1174-1186. DOI: 10.1172/JCI28553
71. Hundley JL, Yosipovitch G. Mirtazapine for reducing nocturnal itch in patients with chronic pruritus: a pilot study. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50(6):889-891. DOI: 10.1016/j.jaad.2004.01.045
72. Wahlgren CF, Scheynius A, Hägermark O. Antipruritic effect of oral cyclosporin A in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 1990;70(4):323-329.
73. Siepmann D, Luger TA, Ständer S. Antipruritic effect of cyclosporine microemulsion in prurigo nodularis: results of a case series. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2008;6(11):941-946. DOI: 10.1111/j.1610-0387.2008.06745.x
74. Fusaro M, Munaretto G, Spinello M, Gallieni M. Regression of uraemic pruritus by cyclosporin treatment in a haemodialysis patient. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(5):1338-1339. DOI: 10.1093/ndt/gfh131
75. Maley A, Swerlick RA. Azathioprine treatment of intractable pruritus: A retrospective review. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(3):439-443. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.05.025
76. Vincenzi B, Fratto ME, Santini D, Tonini G. Aprepitant against pruritus in patients with solid tumours. *Support Care Cancer*. 2010;18(9):1229-1230. DOI: 10.1007/s00520-010-0895-9
77. Booken N, Heck M, Nicolay JP, Klemke CD, Goerdts S, Utikal J. Oral aprepitant in the therapy of refractory pruritus in erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol*. 2011;164(3):665-667. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2010.10108.x
78. Ständer S, Siepmann D, Herrgott I, Sunderkötter C, Luger TA. Targeting the neurokinin receptor 1 with aprepitant: a novel antipruritic strategy. *PLoS One*. 2010;5(6):e10968. DOI: 10.1371/journal.pone.0010968
79. Rivard J, Lim HW. Ultraviolet phototherapy for pruritus. *Dermatol Ther*. 2005;18(4):344-354. DOI: 10.1111/j.1529-8019.2005.00032.x
80. Wallengren J, Sundler F. Phototherapy reduces the number of epidermal and CGRP-positive dermal nerve fibres. *Acta Derm Venereol*. 2004;84(2):111-115. DOI: 10.1080/00015550310022899
81. Seckin D, Demircay Z, Akin O. Generalized pruritus treated with narrowband UVB. *Int J Dermatol*. 2007;46(4):367-370. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2007.03048.x