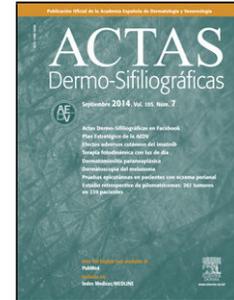


Journal Pre-proof

Prurito crónico de origen desconocido. Aproximación terapéutica

Vidal Ruiz A Ojeda-Vila T Moreno-Ramírez D



PII: S0001-7310(25)00479-X

DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.ad.2024.10.079>

Reference: AD 4436

To appear in: *Actas dermosifiliograficas*

Received Date: 31 August 2024

Accepted Date: 20 October 2024

Please cite this article as: Vidal Ruiz A, Ojeda-Vila T, Moreno-Ramírez D, Prurito crónico de origen desconocido. Aproximación terapéutica, *Actas dermosifiliograficas* (2025), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2024.10.079>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2025 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de AEDV.

Sección: Original

PRURITO CRÓNICO DE ORIGEN DESCONOCIDO. APROXIMACIÓN TERAPÉUTICA
CHRONIC PRURITUS OF UNKNOWN ORIGIN: A THERAPEUTIC APPROACH

Vidal Ruiz A*, Ojeda-Vila T, Moreno-Ramírez D*.

Servicio de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Facultad de Medicina. Universidad de Sevilla.

*Vidal A y Moreno-Ramírez D han contribuido de forma equivalente a la elaboración y proceso de escritura del presente manuscrito.

Autor de correspondencia:

Alba Vidal Ruiz.

alba.vidalhuv@gmail.com

Resumen

El prurito crónico de origen desconocido (PCOD) se caracteriza por su duración superior a seis semanas y la ausencia de una causa médica identificable. El deterioro que produce en la calidad de vida de los pacientes y su impacto psicosocial negativo sobre la población hace que requiera, en la mayoría de los casos, un tratamiento sistémico, representando una carga considerable a nivel sociosanitario. El manejo del PCOD supone un verdadero desafío debido a su variabilidad clínica y de respuesta al tratamiento. Además, es particularmente difícil de abordar debido a su fisiopatología desconocida y la escasa evidencia científica que respalda la mayoría de los tratamientos disponibles.

Esta revisión propone una aproximación diagnóstica y terapéutica práctica para pacientes con PCOD, basada en las recomendaciones y consensos más recientes de expertos en la literatura.

Abstract:

Chronic pruritus of unknown origin (CPUO) is defined as itching lasting over 6 weeks without an identifiable medical cause. This condition significantly impairs patients' quality of life and carries a substantial psychosocial burden, often requiring systemic treatment and contributing to a considerable health care load.

Managing CPUO is challenging due to its varied clinical presentations, unpredictable treatment responses, and unknown underlying mechanisms. Furthermore, there's limited scientific evidence supporting most current treatments. This review offers a practical diagnostic and therapeutic approach for CPUO patients, drawing from the latest expert recommendations and literature consensus.

Palabras clave: Prurito crónico de origen desconocido, terapéutica, antihistamínicos, análogos GABA, antidepresivos, opiáceos.

Keywords: Chronic pruritus of unknown origin, therapeutics, antihistamines, GABA analogues, antidepressants, opioids.

Introducción

El prurito crónico, aquel que persiste durante un período superior a 6 semanas, responde a una amplia variedad de causas, tanto dermatológicas como sistémicas, que pueden ser identificadas o descartadas siguiendo las recomendaciones y protocolos para la aproximación al paciente con prurito crónico¹. Sin embargo, existen pacientes que presentan prurito crónico y en los que no es posible identificar una causa específica, pacientes que se incluyen bajo el concepto de prurito crónico de origen desconocido (PCOD). Su prevalencia se estima en un 6%-15% de todas las personas que sufren prurito².

PCOD. Concepto y aspectos clínicos

El PCOD hace referencia a una forma clínica de prurito con una evolución superior a 6 semanas y en el que no se ha podido identificar una causa médica subyacente, dermatológica o sistémica, que lo justifique³. Es, por tanto, un diagnóstico de exclusión que tan solo debe ser considerado una vez que se haya realizado un estudio completo para identificar causas conocidas del prurito crónico (tabla 1).

El concepto de PCOD fue introducido en el *International Forum for the Study of Itch (IFSI)* con el objetivo de aclarar esta presentación clínica del prurito, unificar la nomenclatura, y al mismo tiempo abandonar términos anteriores que generaban confusión^{3,4}. Se recomienda evitar términos anteriores como prurito generalizado de origen desconocido, prurito *sine materia* o prurito del anciano, debido a que no siempre se trata de un síntoma generalizado, puede acompañarse de lesiones dermatológicas secundarias, o incluso primarias sin correlación histopatológica relevante y finalmente, un número significativo de pacientes no son de edad avanzada⁴.

Con respecto al concepto de prurito del anciano, existe una tendencia a confundir o a usar de forma equivalente los conceptos de PCOD y prurito del anciano, y en numerosas publicaciones se incluye el prurito del anciano como una de las formas de PCOD. Si bien es cierto que el prurito crónico es más prevalente en pacientes de edad avanzada y que en la mayoría de los casos el prurito del anciano termina siendo un PCOD (ya que no se identifica etiología subyacente)⁴, la edad no debe considerarse un criterio para el diagnóstico de PCOD. El PCOD se observa en pacientes más jóvenes, siendo en algunas series casi el 70% de los pacientes menores de 65 años^{2,5,6}.

Perfil clínico del paciente con PCOD

Por definición, el paciente con PCOD no presentará lesiones dermatológicas o sintomatología local o sistémica relacionada con una dermatosis primaria o con una enfermedad subyacente. No obstante, estos pacientes pueden presentar eosinofilia, elevación leve de IgE (< 1000 UI/mL), hipersensibilidad dérmica o patrón de dermatitis espongiforme con eosinófilos en la dermis en la biopsia de piel, y clínicamente pequeñas "micropápulas" rosadas de distribución generalizada^{4,7,8}. Sin embargo, insistimos en que no son indispensables para el diagnóstico de PCOD⁴.

Desde un punto de vista clínico-analítico, el PCOD puede clasificarse en dos subgrupos con implicaciones terapéuticas potenciales^{9,10,11,12}.

- PCOD con eosinofilia periférica. Se ha observado eosinofilia en sangre periférica hasta en el 40% de los pacientes con prurito crónico. Son pacientes de edad más avanzada que aquellos sin eosinofilia. El mecanismo patogénico parece más relacionado con un mecanismo inmunomediado, con fenotipo Th2, por lo que se presupone una mejor respuesta terapéutica con inmunomoduladores^{9,10,11,12}.
- PCOD sin eosinofilia periférica. Suelen ser pacientes con antecedentes de patología neurológica o psiquiátrica, lo que podría sugerir una etiología del prurito más relacionada con la sensibilización de las fibras nerviosas. Se presupone que este subgrupo respondería mejor a tratamientos como la gabapentina o pregabalina^{9,10,11,12}.

Atendiendo a los datos de una serie alemana de 263 pacientes, la presentación clínica del PCOD es generalmente superior a 1 año (78%), con prurito diario (68%) y con episodios o "ataques" de prurito (73%), además de aparecer con frecuencia sensación disestésica como quemazón, hormigueo, o escozor².

TRATAMIENTO

El tratamiento del PCOD representa un reto para el dermatólogo debido, fundamentalmente, a que por propia definición del problema no se conocen con certeza sus causas y mecanismos patogénicos. Actualmente no existen medicamentos con aprobaciones específicas para el tratamiento del PCOD¹³. Las pautas recomendadas se basan en un nivel de evidencia moderado-bajo, procedente de casos aislados, series de casos y ensayos clínicos de calidad limitada. Además, no todas las guías clínicas para el prurito crónico emiten recomendaciones específicas para el PCOD (tabla 2).

Opciones terapéuticas

El perfil del prurito en el paciente con PCOD, frecuentemente generalizado, sin lesiones cutáneas, con exacerbaciones nocturnas, etc., requerirá en la mayoría de las ocasiones de un tratamiento sistémico. La tabla 2 describe las recomendaciones emitidas por las guías clínicas para cada una de las opciones terapéuticas evaluadas en el paciente con PCOD. Las recomendaciones incluyen un uso limitado de los antihistamínicos, así como de los análogos GABA, los moduladores de receptores opioides y los antidepresivos como pilares fundamentales del tratamiento del PCOD. Deberán acompañarse de medidas higiénico-dietéticas y tópicos para el cuidado adecuado de la integridad cutánea.

Antihistamínicos

Los antihistamínicos tienen una eficacia limitada para tratar los casos de prurito crónico ya que, la mayoría de sus causas generan picor persistente a través de vías no histaminérgicas⁸. Por otra parte, no existen ensayos clínicos de calidad que hayan evaluado los efectos de los antihistamínicos en pacientes con PCOD¹⁶. Sin embargo, el desconocimiento de las vías fisiopatológicas del PCOD, el hecho de que las guías clínicas sobre prurito crónico continúen recomendando los antihistamínicos como parte de su tratamiento, y nuestra limitada disponibilidad de tratamientos efectivos para el control del PCOD, hacen que se siga planteando como primera línea terapéutica un ensayo con antihistamínicos, especialmente en aquellos pacientes que no han seguido una pauta adecuada en cuanto a posología y dosis. En cuanto al empleo de antihistamínicos sedantes o de 2^a-3^a generación la toma de decisiones debe basarse tanto en la edad, como en el perfil clínico y comorbilidades del paciente. Los antihistamínicos sedantes, especialmente la hidroxizina, pueden ofrecerse en pacientes con prurito con exacerbaciones nocturnas o con alteraciones del patrón de sueño y deben evitarse en pacientes con riesgo de obstrucción urinaria (p. ej. hiperplasia prostática benigna), trastornos cognitivos (demencia) o edad avanzada, debido al riesgo de efectos anticolinérgicos (retención urinaria, boca seca, náuseas) y demencia, derivado de su uso prolongado. En cualquier caso, este tipo de antihistamínicos se emplearán durante períodos cortos de tratamiento¹⁵.

Los antihistamínicos no sedantes (fexofenadina, loratadina, desloratadina) o mínimamente sedantes (cetirizina), deben considerarse como primera línea terapéutica en pacientes con prurito crónico con riesgo de potenciación de efectos anticolinérgicos, especialmente en pacientes de edad avanzada. Pueden usarse dosis unitarias de 1 a 4 veces al día, durante un plazo de 4 a 6 semanas para observar respuesta terapéutica, y en caso de observar respuesta favorable pueden mantenerse durante períodos prolongados de tiempo.

Análogos de GABA

Los efectos beneficiosos de la gabapentina y la pregabalina en pacientes con PCOD han sido demostrados tanto en series de casos como en ensayos clínicos (no aleatorizados), respectivamente^{14,15,16,17,18,19}. Por ello, las guías clínicas incorporan a los análogos de GABA en las primeras líneas de tratamiento del PCOD, con un nivel de evidencia y fuerza de recomendación medio-bajo (Nivel de evidencia 3, fuerza de recomendación D, en la guía de la British Association of Dermatology)¹⁵.

La pregabalina es un medicamento más reciente, más potente y con una absorción más rápida. Tanto la gabapentina como la pregabalina suelen tolerarse bien. Sus efectos adversos más frecuentes se describen en la tabla 3. Debe evitarse el consumo de alcohol, en tanto que este potencia los efectos gabapentinoides y aumenta el riesgo de efectos adversos graves. En raras

ocasiones, la gabapentina puede causar pancitopenia, colestasis, síndrome de hipersensibilidad y discinesia^{18,19}.

Ambos medicamentos deben administrarse siguiendo unos esquemas de dosis inicial e incrementos de dosis adecuadamente controlados (tabla 3), y una pauta de reducción progresiva de la dosis. Se administran en varias tomas a lo largo del día, con una de las administraciones en el momento de ir a dormir con el objetivo de mejorar la tolerancia y actuar frente a las exacerbaciones nocturnas del prurito.

Antidepresivos

Los antidepresivos estudiados para el tratamiento del prurito crónico en ausencia de trastorno afectivo pertenecen a los grupos de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS: paroxetina, fluvoxamina, citalopram, fluoxetina), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (mirtazapina), y antidepresivos tricíclicos (ADT: doxepina, amitriptilina). El antidepresivo con mayor evidencia de uso en el tratamiento del prurito es la paroxetina, administrada a dosis de 20mg/día durante al menos 4-6 semanas²⁰. En algunos casos se ha utilizado a dosis mayores (hasta 40mg/día)⁸. La administración de fluvoxamina 25mg/día también ha demostrado efectos beneficiosos en series de pacientes con PCOD²¹. Con respecto a la mirtazapina, aunque se han descrito efectos beneficiosos en algunos casos²², especialmente en casos con trastornos del sueño concomitantes (prurito nocturno)¹⁶, la evidencia a favor de este tratamiento es escasa, por lo que su recomendación en el tratamiento del PCOD es controvertida^{20,23,24}. El control del prurito con los ISRS no comienza hasta pasadas 2-3 semanas desde su inicio, y la respuesta máxima se alcanza habitualmente a las 4-6 semanas¹.

Los efectos adversos de los antidepresivos son frecuentes e incluyen somnolencia, fatiga y cefaleas, generalmente al inicio del tratamiento. Aunque los ISRS, como la paroxetina, pueden ser efectivos en el anciano, pueden incrementar el riesgo de disfunción eréctil e insomnio (tabla 3). Por último, los antidepresivos tricíclicos, como la doxepina y amitriptilina, deben evitarse en el anciano debido a sus efectos anticolinérgicos¹.

Inmunomoduladores

Aunque los inmunomoduladores e inmunosupresores han mostrado eficacia en pacientes con PCOD que presentan una marcada diferenciación Th²^{9,10,11,12}, las guías clínicas no incluyen los inmunomoduladores entre las opciones recomendadas para el manejo del PCOD (tabla 2). El metotrexato se ha mostrado beneficioso en el tratamiento del prurito, particularmente en pacientes de edad avanzada¹². La azatioprina se ha mostrado eficaz, a dosis de 25mg/d a 125mg/d, en una serie amplia de pacientes con PCOD, aunque con elevada frecuencia de efectos adversos^{15,25}. Por lo tanto, la toxicidad de este grupo terapéutico hace que su uso esté limitado por el perfil de comorbilidades y contraindicaciones del paciente y la posibilidad de realizar un seguimiento estrecho. Además, antes de iniciar metotrexato o azatioprina como tratamiento del PCOD es necesario descartar la posibilidad de prurito paraneoplásico.

Moduladores de opiáceos

Los receptores de opiáceos han sido identificados como agentes clave en la fisiopatología del prurito crónico y se han demostrado efectos pro-pruriginosos de los receptores opiáceos-mu (MORs), así como efectos antipruriginosos de los receptores opiáceos-kappa (KORs)^{26,27}. El opioide con más evidencia en el tratamiento del PCOD es la naltrexona, un antagonista MORs que ha mostrado resultados favorables en series de casos y en ensayos clínicos abiertos²⁶. La dosis generalmente utilizada es de 50 mg/día^{8,26,27}, aunque en algunas ocasiones se han utilizado 150 mg/día sin efectos negativos. La naltrexona suele tolerarse bien, y sus efectos secundarios (tabla 3) suelen desarrollarse durante las dos primeras semanas de tratamiento. Para disminuir estos efectos adversos se sugiere un inicio de tratamiento gradual, con dosis iniciales de 25mg/d lentamente crecientes.

Inhibidores de neuroquinina-1

Los inhibidores de la neuroquinina-1 (aprepitant, serlopitant) han sido estudiados en series cortas de pacientes con prurito recalcitrante de múltiples etiologías¹⁴, con mejoría del prurito en escasos pacientes con PCOD y con resultados contradictorios en otros estudios realizados^{8,20,28}. Esto, unido a su elevado coste, lleva a que las guías clínicas sobre prurito crónico no emitan recomendaciones sobre su uso en el PCOD.

Anticuerpos monoclonales y moléculas pequeñas inhibidoras

Aunque la evidencia que respalda su uso es limitada, los medicamentos biológicos han sido empleados en el tratamiento del prurito crónico. Dupilumab, anticuerpo monoclonal que bloquea los receptores de IL-4 e IL-13, ha mostrado eficacia en pacientes con PCOD^{7,13,29}, en quienes reduce la inflamación mediada por Th2, aunque algunos pacientes pueden necesitar mucho tiempo para alcanzar el efecto deseado (media de 19 meses). Tofacitinib, inhibidor de la JAK1 quinasa y modulador de la diferenciación Th2, también ha demostrado reducir el prurito en este perfil de paciente¹⁴. Sin embargo, las guías clínicas sobre prurito crónico no emiten recomendaciones respecto al uso de los anticuerpos monoclonales en pacientes con prurito crónico de origen diferente a la urticaria crónica o dermatitis atópica (tabla 2)¹.

Fototerapia

El uso de la fototerapia UVB-BE en el paciente con prurito generalizado de causa no conocida es controvertido³⁰, por lo que las guías disponibles, a excepción de la guía británica, no emiten recomendaciones en cuanto a su indicación^{1,14,15}. La guía británica plantea que los pacientes con PCOD a menudo se benefician del tratamiento con radiación ultravioleta, aunque con un nivel de recomendación bajo (tabla 2).

Algoritmo terapéutico para el paciente con PCOD

A partir de las recomendaciones terapéuticas de las guías, y teniendo en cuenta el nivel de evidencia medio-bajo que respalda estas recomendaciones, la figura 1 describe un algoritmo de toma de decisiones terapéuticas aplicado en la práctica clínica (figura 1). La posología recomendada de los fármacos, así como sus efectos adversos más frecuentes, se describen en la tabla 3.

Una vez clasificado el cuadro como PCOD (tabla 1) y registrada la historia terapéutica del paciente, comorbilidades y posibles contraindicaciones, si el paciente no ha recibido antihistamínicos con anterioridad con una posología adecuada se procede al inicio de una prueba con antihistamínicos (figura 1). En pacientes jóvenes con trastornos del sueño motivados por el prurito puede plantearse el empleo de hidroxizina en una toma por la noche. En caso de respuesta terapéutica favorable se plantea la suspensión del antihistamínico sedante a las 4 a 6 semanas, mientras que los antihistamínicos no sedantes pueden mantenerse de forma más prolongada si proporcionan respuesta terapéutica favorable. Como segunda línea terapéutica, en pacientes resistentes al tratamiento con antihistamínicos, se plantea el inicio de análogos de GABA, comenzando por la pregabalina, y en caso de falta de respuesta gabapentina. Ante contraindicación para el uso de análogos de GABA o su ineficacia, se puede valorar, según el perfil del paciente, el inicio de tratamiento con paroxetina o iniciar tratamiento directamente con naltrexona. Aunque la evidencia de la fototerapia en pacientes con PCOD es baja, su favorable perfil de seguridad permite su empleo en pacientes con PCOD incluso de edad avanzada, especialmente el UVB-BE. Ante la falta de respuesta a estas opciones terapéuticas y en aquellos pacientes con hallazgos sugestivos de un perfil Th2, puede plantearse una prueba terapéutica con fármacos inmunomoduladores (metotrexato, azatioprina, corticoides sistémicos) (figura 1).

En resumen:

- Debe evitarse el diagnóstico de PCOD en pacientes cuyo prurito puede explicarse por cualquier otro mecanismo.
- El diagnóstico de PCOD tan solo debe emplearse cuando se haya completado un panel exhaustivo de exploraciones físicas y pruebas complementarias basales y orientadas según sospecha (tabla 1).
- El paciente con PCOD requiere tratamiento sistémico.
- Aquellos pacientes sin respuesta terapéutica mantenida con antihistamínicos no sedantes deben suspender este tratamiento para avanzar en la escalera terapéutica.
- Los medicamentos de uso sistémico para el tratamiento del PCOD son usos fuera de ficha técnica, por lo que requerirán de los trámites administrativos habituales en cada centro. El paciente deberá ser informado y los efectos adversos identificados en la historia clínica.

Figuras y tablas

Tabla 1. Estudios complementarios para la identificación de prurito crónico de origen desconocido.

Tabla 2. Recomendaciones terapéuticas emitidas por las guías clínicas y revisiones que incluyen el tratamiento específico del paciente con prurito crónico de origen desconocido.

PCOD, prurito crónico de origen desconocido. *AntiH1*: antagonistas del receptor de la histamina tipo H_1 . *AntiH2*: antagonistas del receptor de la histamina tipo H_2 . *ISRS*: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. *UVB-BE*: ultravioleta B de banda estrecha.

Tabla 3. Posología y efectos adversos más frecuentes de los fármacos más utilizados.

Figura 1. Algoritmo de toma de decisiones terapéuticas en el paciente con prurito crónico de origen desconocido.

HPB: hiperplasia prostática benigna. *ERC*: enfermedad renal crónica. *EPOC*: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *ISRS*: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. *UVB-BE*: ultravioleta B de banda estrecha.

BIBLIOGRAFIA

1. Weisshaar E, Szepietowski JC, Dalgard FJ, Garcovich S, Gieler U, Giménez-Arnau AM, Lambert J, Leslie T, Mettang T, Misery L, Şavk E, Streit M, Tschachler E, Wallengren J, Ständer S. European S2k Guideline on Chronic Pruritus. *Acta Derm Venereol*. 2019 Apr 1;99(5):469-506. doi: 10.2340/00015555-3164. PMID: 30931482.
2. Pereira MP, Farcas A, Zeidler C, Ständer S. Chronic Pruritus of Unknown Origin: Clinical Profile and Disease-Related Burden. *Acta Derm Venereol*. 2021 Sep 17;101(9):adv00550. doi: 10.2340/00015555-3892. PMID: 34405244; PMCID: PMC9425595.
3. Ständer S, Weisshaar E, Mettang T, Szepietowski JC, Carstens E, Ikoma A, Bergasa NV, Gieler U, Misery L, Wallengren J, Darsow U, Streit M, Metze D, Luger TA, Greaves MW, Schmelz M, Yosipovitch G, Bernhard JD. Clinical classification of itch: a position paper of the International Forum for the Study of Itch. *Acta Derm Venereol*. 2007;87(4):291-4. doi: 10.2340/00015555-0305. PMID: 17598029.
4. Kim BS, Berger TG, Yosipovitch G. Chronic pruritus of unknown origin (CPUO): Uniform nomenclature and diagnosis as a pathway to standardized understanding and treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Nov;81(5):1223-1224. doi: 10.1016/j.jaad.2019.06.038. Epub 2019 Jun 22. PMID: 31238084.
5. Matteredne U, Apfelbacher CJ, Loerbroks A, Schwarzer T, Buttner, M, Ofenloch R, et al. Prevalence, correlates and characteristics of chronic pruritus: a population-based cross-sectional study. *Acta Derm Venereol*. 2011;91(6):674-9.
6. Matteredne U, Apfelbacher CJ, Vogelgsang L, Loerbroks A, Weisshaar E. Incidence and determinants of chronic pruritus: a population-based cohort study. *Acta Derm Venereol*. 2013;93(5):532-7.
7. Edmonds N, Noland M, Flowers RH. Six cases of refractory pruritus and histologic dermal hypersensitivity reaction successfully treated with dupilumab. *JAAD Case Rep*. 2021 Nov 6;19:28-33. doi: 10.1016/j.jdc.2021.10.030. PMID: 34926750; PMCID: PMC8649573.
8. Lipman ZM, Ingrassi G, Yosipovitch G. Approach to the Patient with Chronic Pruritus. *Med Clin North Am*. 2021 Jul;105(4):699-721. doi: 10.1016/j.mcna.2021.04.007. PMID: 34059246.
9. Roh YS, Choi J, Sutaria N, Kwatra SG. Itch: Epidemiology, clinical presentation, and diagnostic workup. *J Am Acad Dermatol*. 2022 Jan;86(1):1-14. doi: 10.1016/j.jaad.2021.07.076. Epub 2021 Aug 21. PMID: 34428534; PMCID: PMC8678917.
10. Patel SP, Khanna R, Kwatra SG. Comment on: "Chronic pruritus of unknown origin (CPUO): Uniform nomenclature and diagnosis as a pathway to standardized understanding and treatment". *J Am Acad Dermatol*. 2021 Dec;85(6):e381-e382. doi: 10.1016/j.jaad.2019.07.081. Epub 2019 Jul 29. PMID: 31369768.
11. Kim BS, Berger TG, Yosipovitch G. Reply to "Comment on: Chronic pruritus of unknown origin (CPUO): Uniform nomenclature and diagnosis as a pathway to standardized understanding and treatment". *J Am Acad Dermatol*. 2021 Dec;85(6):e383. doi: 10.1016/j.jaad.2019.07.080. Epub 2019 Jul 30. PMID: 31374301.

12. Roh YS, Khanna R, Patel SP, Gopinath S, Williams KA, Khanna R, Pritchard T, Sutaria N, Choi J, Alphonse MP, Kwatra MM, Kwatra SG. Circulating blood eosinophils as a biomarker for variable clinical presentation and therapeutic response in patients with chronic pruritus of unknown origin. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Jun;9(6):2513-2516.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2021.01.034. Epub 2021 Feb 3. PMID: 33548514.
13. Jeon J, Wang F, Badic A, Kim BS. Treatment of patients with chronic pruritus of unknown origin with dupilumab. *J Dermatolog Treat*. 2022 May;33(3):1754-1757. doi: 10.1080/09546634.2021.1880542. Epub 2021 Feb 8. PMID: 33557654
14. Sutaria N, Adawi W, Goldberg R, Roh YS, Choi J, Kwatra SG. Itch: Pathogenesis and treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2022 Jan;86(1):17-34. doi: 10.1016/j.jaad.2021.07.078. Epub 2021 Oct 12. PMID: 34648873.
15. Millington GWM, Collins A, Lovell CR, Leslie TA, Yong ASW, Morgan JD, Ajithkumar T, Andrews MJ, Rushbook SM, Coelho RR, Catten SJ, Lee KYC, Skellett AM, Affleck AG, Exton LS, Mohd Mustapa MF, Levell NJ. British Association of Dermatologists' guidelines for the investigation and management of generalized pruritus in adults without an underlying dermatosis, 2018. *Br J Dermatol*. 2018 Jan;178(1):34-60. doi: 10.1111/bjd.16117. PMID: 29357600.
16. Pereira MP, Ständer S. Chronic Pruritus: Current and Emerging Treatment Options. *Drugs*. 2017 Jun;77(9):999-1007. doi: 10.1007/s40265-017-0746-9. PMID: 28466423.
17. Ehrchen J, Stander S. Pregabalin in the treatment of chronic pruritus. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(2 suppl):S36-S37. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2007.07.017>
18. Matsuda KM, Sharma D, Schonfeld AR, Kwatra SG. Gabapentin and pregabalin for the treatment of chronic pruritus. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(3):619-625.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.02.1237>
19. Bockbrader HN, Wesche D, Miller R, Chapel S, Janiczek N, Burger P. A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pregabalin and gabapentin. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49(10):661-669. <https://doi.org/10.2165/11536200-000000000-00000>
20. Andrade A, Kuah CY, Martin-Lopez JE, Chua S, Shpadaruk V, Sanclemente G, Franco JV. Interventions for chronic pruritus of unknown origin. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Jan 25;1(1):CD013128. doi: 10.1002/14651858.CD013128.pub2. PMID: 31981369; PMCID: PMC6984650.
21. Stander S, Bockenholt B, Schurmeyer-Horst F 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.
22. Hundley JL, Yosipovitch G. Mirtazapine for reducing nocturnal itch in patients with chronic pruritus: a pilot study. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50:889–91.
23. Fawaz B, Chamseddin BH, Griffin JR. Defining the role of mirtazapine in the treatment of refractory pruritus. *J Dermatolog Treat*. 2021 Mar;32(2):132-136. doi: 10.1080/09546634.2019.1630702. Epub 2019 Jun 27. PMID: 31180795
24. Khanna R, Boozalis E, Belzberg M, Zampella JG, Kwatra SG. Mirtazapine for the Treatment of Chronic Pruritus. *Medicines (Basel)*. 2019 Jul 6;6(3):73. doi:10.3390/medicines6030073. PMID: 31284577; PMCID: PMC6789675.
25. Maley A, Swerlick RA. Azathioprine treatment of intractable pruritus: a retrospective review. *J Am Acad Dermatol*. 2015; 73(3):439-443. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.05.025>
26. Phan NQ, Bernhard JD, Luger TA, Ständer S. Antipruritic treatment with systemic μ -opioid receptor antagonists: a review. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Oct;63(4):680-8. doi: 10.1016/j.jaad.2009.08.052. Epub 2010 May 11. PMID: 20462660.
27. Elmariah S, Chisolm S, Sciascia T, Kwatra SG. Modulation of the kappa and mu opioid axis for the treatment of chronic pruritus: A review of basic science and clinical implications. *JAAD Int*. 2022 Apr 20;7:156-163. doi:10.1016/j.jdin.2022.03.007. PMID: 35497636; PMCID: PMC9046882.
28. Ständer S, Spellman MC, Kwon P, Yosipovitch G. The NK1 receptor antagonist serlopitant for treatment of chronic pruritus. *Expert Opin Investig Drugs*. 2019 Aug;28(8):659-666. doi: 10.1080/13543784.2019.1638910. Epub 2019 Jul 4. PMID: 31272246.
29. Zhai LL, Savage KT, Qiu CC, Jin A, Valdes-Rodriguez R, Mollanazar NK. Chronic Pruritus Responding to Dupilumab-A Case Series. *Medicines (Basel)*. 2019 Jun 29;6(3):72. doi: 10.3390/medicines6030072. PMID: 31261951; PMCID: PMC6789555.

30. Gokdemir G, Doruk T. Treatment of generalized pruritus: comparison of narrowband ultraviolet-B with oral cetirizine. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25:1484–5.
31. Yesudian PD, Wilson NJ. Efficacy of gabapentin in the management of pruritus of unknown origin. *Arch Dermatol.* 2005 Dec;141(12):1507-9. doi: 10.1001/archderm.141.12.1507. PMID: 16365250

Tabla 1. Estudios complementarios para la identificación de prurito crónico de origen desconocido.

Anamnesis general	<p>No evidencia de enfermedades sistémicas/neurológicas/psiquiátricas ni síntomas/signos que pudiesen hacerla sospechar</p> <p>No evidencia de enfermedad neoplásica ni síntomas/signos que pudiesen hacerla sospechar*</p> <p>No evidencia de enfermedad infecto - contagiosa ni síntomas/signos/ambiente epidemiológico que pudiesen hacerla sospechar</p> <p>No evidencia de enfermedad dermatológica ni síntomas/signos que pudiesen hacerla sospechar</p> <p>No toma de medicamentos ni otros tóxicos que pudiesen estar en relación con el prurito[^]</p> <p>No evidencia de desencadenante claro</p> <p>No embarazo.</p>
Exploración física	<p>No lesiones cutáneas primarias[□], no dermatografismo, no signos atopia</p> <p>No evidencia de adenopatías ni esplenomegalias</p> <p>No signos de hepatopatía</p> <p>Coloración cutáneo-mucosa normal, que no haga sospechar otras alteraciones (anemia, hiperbilirrubinemia...).</p>
Pruebas complementarias	<p>Normalidad de pruebas complementarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hemograma con ferrocínica • Bioquímica con perfil hepático y renal • Perfil hormonal tiroideo y paratiroideo • Hemoglobina glicosilada • Velocidad de sedimentación globular • Proteína C reactiva • Sodio y potasio • Vitaminas (D, B12). • Serologías (virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, virus de la inmunodeficiencia humana). • Inmunoglobulinas (IgE total) • Radiografía de tórax • Test de parásitos en heces

	<ul style="list-style-type: none"> • Test de sangre oculta en heces en mayores de 40 años
<p>* En el caso de sospecharla: TAC con contraste de cuerpo entero, RM cráneo-espinal, frotis de sangre periférica. Considerar realizar estas pruebas complementarias en pacientes con PCOD de edad avanzada con resto de estudios dentro de la normalidad reiteradamente.</p> <p>^ Medicamentos más frecuentemente implicados: opioides, retinoides, antibióticos, factor de crecimiento epidérmico (EGFR), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR), inhibidores tirosina kinasa.</p> <p>□ La realización de biopsia y su visualización con hematoxilina-eosina e inmunofluorescencia directa debe ser considerada, incluso en ausencia de lesiones cutáneas primarias, en aquellos pacientes que por su anamnesis o factores de riesgo presenten altas probabilidades de padecer una dermatosis pruriginosa latente (por ejemplo, pacientes de edad avanzada con riesgo de penfigoide no ampolloso o micosis fungoide).</p>	

Tabla 2. Recomendaciones terapéuticas emitidas por las guías clínicas y revisiones que incluyen el tratamiento específico del paciente con prurito crónico de origen desconocido.

	Sutaria et al. 2022 ¹⁴	Guía clínica de la British Association of Dermatology 2018 ¹⁵	Guía clínica europea S2k ¹
Antihistamínicos sedantes	Sin recomendación específica para PCOD.	Antihistamínicos sedantes (hidroxizina) solo recomendados para el corto plazo o en escenario paliativo.	Para el tratamiento del PCOD, loratadina 10mg, fexofenadina 180mg o cetirizina 10mg son útiles. Los antihistamínicos de 1ª generación deben ser evitados en el anciano.
Antihistamínicos no sedantes	Sin recomendación específica para PCOD.	Considerar antihistamínicos no sedantes (fexofenadina), o loratadina, o moderadamente sedantes (cetirizina). Considerar combinaciones de antiH1 y antiH2.	Los antihistamínicos de 2ª generación pueden ser útiles en el anciano con prurito crónico.
Análogos GABA	Indicados en PCOD sin diferenciación Th2* (sin eosinofilia).	Considerar gabapentina, pregabalina.	Sugiere el tratamiento con gabapentina y pregabalina en el prurito crónico refractario y PCOD.
Antidepresivos	No específica indicaciones para PCOD. Mirtazapina a dosis bajas es particularmente útil en el prurito nocturno por sus propiedades sedantes. Debe ser usado con precaución en edad avanzada debido a	Considerar paroxetina, fluvoxamina, mirtazapina.	Se recomiendan los antidepresivos selectivos (paroxetina, doxepina, mirtazapina, amitriptilina) para el prurito crónico refractario.

	efectos anticolinérgicos.		
Inmunomoduladores <i>Azatioprina, metotrexato</i>	Los inmunosupresores e inmunomoduladores pueden ser opciones terapéuticas razonables en pacientes con PCOD y diferenciación Th2.	Azatioprina 25-175mg/d parece reducir el PCOD.	Sin recomendación específica para PCOD.
Moduladores de opiáceos <i>Naltrexona, naloxona, butorfanol</i>	Indicado en prurito refractario de varias etiologías.	Considerar naltrexona y butorfanol.	Sin recomendación específica para PCOD.
Inhibidores 5HT <i>Ondansetrón, granisetron</i>	No sugerida para el tratamiento del prurito crónico.	Considerar ondansetrón	Sin recomendación específica para PCOD.
Dupilumab Omalizumab	Dupilumab, tofacitinib: Tratamiento del PCOD con diferenciación Th2.	Sin recomendación específica para PCOD.	Sin recomendación específica para PCOD.
Inhibidores NK1 <i>Aprepitant, serlopitant</i>	Sin recomendación específica para PCOD.	Considerar aprepitant	Sin recomendación específica para PCOD. Se sugiere el uso de antagonistas NKR1 en prurito crónico refractario y prurigo crónico (serlopitant).
Fototerapia <i>UVB-BE y UVA</i>	La fototerapia con UVB-BE puede ser una opción terapéutica razonable en pacientes con PCOD y diferenciación Th2.	Los pacientes con PCOD se benefician a menudo de la fototerapia.	Sin recomendación específica en PCOD.

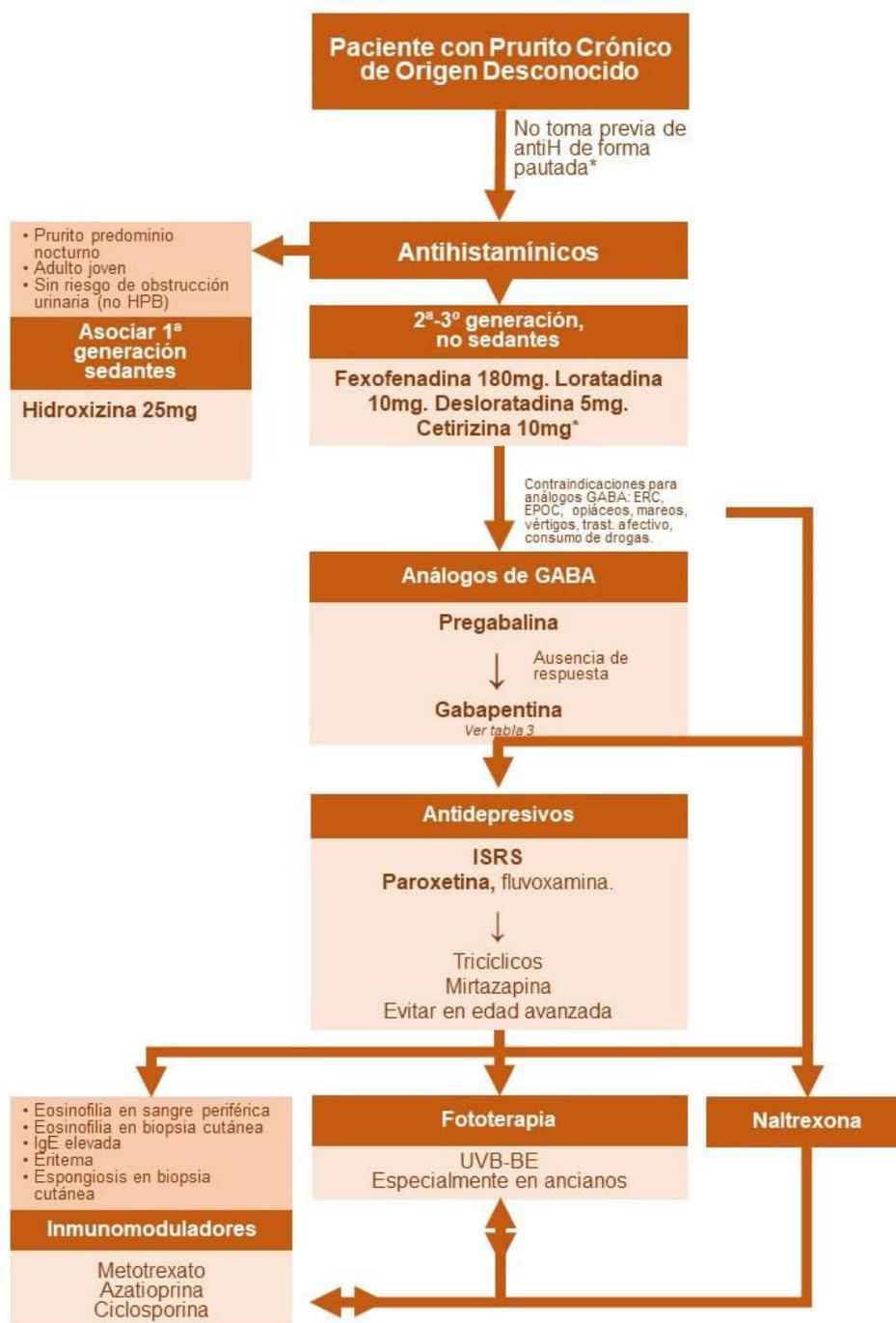
*Diferenciación Th2: aumento de eosinófilos en sangre periférica (>4% o >0,30K/mm³), IgE elevada (>250UI/mL), o eritema, o espongiosis en la biopsia. PCOD: prurito crónico de origen desconocido. AntiH1: antagonistas del receptor de la histamina tipo H₁. AntiH2: antagonistas del receptor de la histamina tipo H₂. ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. UVB-BE: ultravioleta B de banda estrecha.

Tabla 3. Posología y efectos adversos más frecuentes de los fármacos más utilizados.

	Posología	Efectos adversos más frecuentes
Antihistamínicos	Hidroxizina 25 mg/día	Somnolencia, cefalea, fatiga. Precaución en pacientes con glaucoma, obstrucción del tracto urinario, disminución de la motilidad gastrointestinal, miastenia grave o demencia.
	Desloratadina 5 mg/8h	Cansancio. Sequedad de boca.
	Fexofenadina 180mg/8h	Cefalea.

	Loratadina 10mg/8h Cetirizina 10mg/8h	
Análogos GABA	Gabapentina: dosis máxima 1.800 mg/día. Día 1: 300 mg en dosis única. Día 2: 300 mg/12h Día 3: 300 mg/8h Si no se alcanza el efecto deseado: incrementar hasta 600mg cada 8 horas en 3-4 semanas ³¹	Infección viral. Somnolencia. Mareo. Descoordinación. Debilidad, fiebre.
	Pregabalina dosis máxima: 300 mg/día Fase 1 (2-3 semanas): 25 mg/día Fase 2 (2-3 semanas): 75 mg/12h Fase 3: 150 mg cada 12 horas, alcanzados tras aumentos paulatinos durante 5-8 semanas.	Mareo. Somnolencia. Cefalea.
Análogos opioides	Naltrexona dosis inicial de 25mg/día hasta alcanzar los 50mg/día	Nerviosismo, ansiedad. Insomnio. Cefalea. Dolor abdominal. Náuseas, vómitos. Debilidad, astenia.
Antidepresivos	Paroxetina 20 mg/día Fluvoxamina 25 mg/día Mirtazapina 15 mg/día	Náuseas. Disfunción sexual.

Figura 1. Propuesta de algoritmo terapéutico en paciente con PCOD.



*Cada 6-8 horas durante mínimo 4-6 semanas.

HPB: hiperplasia prostática benigna. ERC: enfermedad renal crónica. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. UVB-BE: ultravioleta B de banda estrecha.