



prurito, sería el factor de crecimiento neuronal (NGF), que se bloquea muy bien con la fototerapia de banda angosta^(1,2).

PROTEINASAS Y PRURITO EN EL ECZEMA

Los receptores activados de proteinasas (PAR2) forman parte de un nuevo grupo de proteínas llamadas proteínas G, que son activadas por serino proteínas, que son bastante bien conocidas hoy en día como moléculas relacionadas con producción y respuesta de factores inflamatorios y de respuesta inmune. Se ha demostrado que las PAR2 están en altas concentraciones y son expresadas, entre otros, por lo queratinocitos humanos. En situaciones tanto inflamatorias como de respuesta inmune, en la que el eczema y sus formas como la dermatitis atópica están ampliamente comprometidas, las PAR2 activan en forma de cascada, la respuesta de los queratinocitos, los cuales estimulan señales que representan inflamación y prurito como son los factores de inducción de señales celulares, especialmente factores nucleares del tipo NF-kB o la proteína AP-1, que se encuentran en altas concentraciones en pieles inflamadas como en el caso de los eczemas. Estudios electroforéticos y por inmunohistoquímica han demostrado, comparando pieles enfermas de eczema con pieles sanas, del mismo individuo y de pacientes voluntarios, una gran concentración de agonistas de PAR2 en pieles inflamadas y con mínima o ninguna presencia en pieles sanas. Otra situación importante es que la presencia de estos agonistas regulan la expresión de moléculas de adhesión tipo ICAM-1, las cuales aumentan en queratinocitos humanos de pieles inflamadas. El uso de sustancias bloqueadoras de los NF como los esteroides y los inhibidores de la calcineurina, han demostrado "bloqueo" de estas moléculas proinflamatorias en pacientes con eczema y dermatitis atópica. Como se explicó en la neurofisiología del prurito, hay una intensa relación entre la actividad de mediadores de inflamación y receptores de prurito como las fibras C, los receptores vaniloides y el factor NGF. Todo lo anterior demuestra que la inflamación ocupa un primer lugar, mediante la liberación de todas estas moléculas, un papel preponderante en la producción del prurito en el eczema^(3,4).

SEROTONINA EN EL PRURITO DEL ECZEMA

La expresión de serotonina (5 – hidroxitriptanina 5-HT), y sus

receptores llamados 1A y 2A, lo mismo que las proteínas transportadoras de serotonina (SERT), se han estudiado en pacientes con procesos inflamatorios secundarios a un eczema, especialmente en el eczema de contacto alérgico al níquel como también en la dermatitis atópica. Al parecer, aún faltan estudios, la serotonina forma parte muy importante en la estimulación y proliferación de interleucina 2 (IL-2), por medio del estímulo de esta molécula sobre las células mononucleares y las células de Langerhans que producen liberación de otras moléculas proinflamatorias como la IL-1beta. Hay indicios que la serotonina también participa en la activación no solo de linfocitos T sino también linfocitos B, en la respuesta de células como macrófagos y de anticuerpos frente a la inflamación. La serotonina se encuentra activa en piel inflamada, no en piel sana, así como también en glándulas sebáceas, glándulas sudoríparas y en folículos pilosos. El uso de Fluoxetina, Citalopram (inhibidores de la recaptación de serotonina), y de Ondansetrón (inhibidor de la 5-HT), han demostrado disminuir la actividad de la serotonina en las pieles enfermas de eczema en especial en el eczema de contacto alérgico y en la dermatitis atópica^(5,6).

ASPECTOS PSICOLÓGICOS DEL PRURITO EN EL ECZEMA

Aunque se sabe muy bien que el prurito se asocia a la inflamación neurobiológica cutánea, también se conoce muy bien la relación que hay entre el prurito y la parte psicosocial del paciente con eczema o con cualquier dermatosis crónica inflamatoria. Situaciones como la personalidad, estresores externos, conducta y factores sociales aumentan la sensación del prurito y la severidad del mismo, lo que hay que tener en cuenta siempre que se enfrenta el prurito en estos pacientes. La inflamación es la razón mas importante en los mecanismos de producción del prurito en el eczema, lo mismo que los cambios en la barrera cutánea y los receptores y transportadores de la serotonina, pero la presencia de factores agravantes como la personalidad del paciente y su conducta, (situaciones obsesivo compulsivas de rascarse o de limpiarse las lesiones con jabones, personalidad depresiva, etc., por ejemplo), juegan un papel muy importante en las variaciones de la gravedad y de la presentación clínica del prurito.

Hay muchos factores externos que producen stress que cambian la expresión de algunas enfermedades como los



eczemas, la dermatitis atópica y la psoriasis tales como pérdidas económicas, retiros del trabajo o divorcios, etc., lo mismo que situaciones ambientales y cognitivas. Aunque existen varias razones que explican los efectos que los cambios psicosociales producen en el prurito, se sabe que estas situaciones utilizan mediadores del tipo neuropéptidos, especialmente sustancia P (SP), péptido relacionado con el gen de la calcitonina (GRP), así como también la serotonina, los receptores vaniloides y otros, que son mediadores muy importantes para el estímulo tanto de las fibras C, las células mononucleares y los mediadores del prurito, como para los factores neurológicos tipo NGF^(2,7).

TRATAMIENTO DEL PRURITO EN EL ECZEMA

Es siempre necesario el manejo causal del eczema, evitando los contactantes, mejorando la barrera cutánea, mejorando los factores ambientales y emocionales, pero con el conocimiento de nuevos factores agregados a la inflamación, la neurotransmisión de moléculas, etc., la terapia del prurito en el eczema, puede tener diversos matices que es importante tener en cuenta.

Los corticoides son la piedra angular en la terapia del eczema, tanto tópicos como sistémicos; ocupan el primer lugar por el efecto antiinflamatorio pero también por el efecto genómico y no genómico que tienen así como también por el efecto sobre los factores nucleares de transcripción. Los inhibidores de la calcineurina (Pimecrolimus y Tacrolimus) ocupan un lugar también importante, aunque no son tan potentes ni tan directos como los corticoides, pero por la similitud en la manera de

actuar, además del efecto sobre células T, con los corticoides, los convierten en una buena opción para “ahorrar” corticoides y disminuir efectos secundarios. La fototerapia, especialmente la luz ultravioleta B de banda angosta (UVB NB), así como también la UVA1, es otra opción de tratamiento especialmente en dermatitis atópica, eczema dishidrótico y eczema de contacto alérgico, por sus efectos sobre linfocitos T, receptores vaniloides, células de Langerhans y el factor de crecimiento neuronal (NGF), hasta el punto de mostrar “denervación” en zonas de prurito intenso. Dentro de las nuevas terapias que han mostrado eficacia estarían los inhibidores de la recaptación de serotonina como la Fluoxetina, la Olanzapina, la Mirtazapina y últimamente se ha descrito buena respuesta con el Ondansetrón (inhibidor de la 5 hidroxitriptamina)^(2,5-7).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Greaves M. Recent advances in pathophysiology and current management of itch. *Ann Acad Med Singapore*. 2007; 36:788-92,
- 2- Chalela JG, Ortiz J y cols. Prurito, fisiología. *Rev Chil Dermatol*. en prensa, 2008
- 3- Buddenkotte J, Stroh C, Engels IH, et al. Agonists of proteinase-activated receptor 2 stimulate upregulation of intercellular cell adhesion molecule-1 in primary human keratinocytes via activation of NF-kappa B. *J Invest Dermatol*. 2005; 124:38-45
- 4- Steinhoff M, Neisius U, Ikoma A, et al. Proteinase - activated receptor 2 mediated itch: a novel pathway for pruritus in human skin. *J Neurosci*. 2003; 23: 6176-80
- 5- Huang J, Li G, Xiang J, et al. Immunohistochemical study of serotonin in lesions of chronic eczema. *Int J Dermatol*. 2004; 43:723-6
- 6- El-Nour H, Lundeborg L, Abdel-Magid N, et al. Serotonergic mechanisms in human allergic contact dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 2007; 87: 390- 6
- 7- Verhoeven EW, De Klerk S, Kraaijaat FW. Et al. Biopsychosocial mechanisms of chronic itch in patients with skin diseases: a review. *Acta Derm Venereol*. 2008; 88: 211-8