



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS Y PECUARIAS
ESCUELA DE CIENCIAS VETERINARIAS

favet

MEMORIA DE TÍTULO

MONOGRAFÍA

**ACTUALIZACIÓN EN LA NEUROFISIOLOGÍA DEL PRURITO
Y EL NUEVO ENFOQUE TERAPEÚTICO EN EL PERRO Y EL
GATO**

Carolina Gutiérrez Toro

Memoria para optar al Título Profesional
de Médico Veterinario
Departamento de Ciencias Clínicas

PROFESOR GUÍA: DRA. SONIA ANTICEVIC
Facultad de Medicina Veterinaria y Ciencias Pecuarias
Universidad de Chile

SANTIAGO, CHILE
2013



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS Y PECUARIAS
ESCUELA DE CIENCIAS VETERINARIAS

favet

**ACTUALIZACIÓN EN LA NEUROFISIOLOGÍA DEL PRURITO Y
EL NUEVO ENFOQUE TERAPEÚTICO EN EL PERRO Y EL
GATO**

CAROLINA ADRIANA GUTIÉRREZ TORO

Memoria para optar al Título Profesional de
Médico Veterinario Departamento de Ciencias
Clínicas

NOTA FINAL:

NOTA FIRMA

PROFESOR GUÍA : SONIA ANTICEVIC CÁCERES

PROFESOR CONSEJERO: FRANCISCO CARVALLO

PROFESOR CONSEJERO: JOSÉ LUIS ARIAS

SANTIAGO, CHILE

2013

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS

La presente Tesis es un esfuerzo en el cual, directa o indirectamente, participaron varias personas leyendo, corrigiendo, teniéndome paciencia y animándome a terminar este trabajo.

Agradezco de forma especial a la Dra. Sonia Anticevic Cáceres, por haber confiado en mí, por su paciencia y por la dirección de este trabajo. Sin ella no habría sido posible desarrollar este documento. Al Dr. Carvallo y Arias por los consejos y correcciones realizadas.

A mis padres que me acompañaron y apoyaron durante este largo proceso, el que muchas veces no fue fácil, comprendiendo mis ausencias, malos momentos y cansancio. Pero también celebrando mis logros.

Gracias también a mis queridos compañeros, que me apoyaron y acompañaron durante estos años de Universidad, compartiendo muchas noches de estudio y estrés, María José Aguirre y Francisco Guevara. A mi querida amiga y colega Dra. Corita Candia, y todo el equipo de trabajo del Centro de Salud Veterinaria (CESAVE) El Roble, quienes muchas veces me impulsaron a seguir adelante en momentos de flaqueza, y han contribuido fuertemente en mis conocimientos actuales y en la persona que soy actualmente.

Por último quisiera agradecer a mi querido abuelo, Don Horacio Toro Iturra, quién desde pequeña me enseñó a amar y cuidar a los animales y la naturaleza, enseñándome la maravilla que significa estar cerca de ellos. Además de todo el apoyo y cariño que me ha entregado siempre.

Gracias a todos.

ÍNDICES DE CAPÍTULOS

RESUMEN EJECUTIVO

ABSTRACT

I. INTRODUCCIÓN

II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

1. Estructura y funcionalidad de la piel

1.1 Epidermis

- a) Estrato basal
- b) Estrato espinoso
- c) Estrato granular
- d) Estrato córneo

1.2 Unión dermoepitelial

1.3 Dermis

- a) Membrana basal
- b) Tejido conectivo
- c) Componentes celulares
- d) Anexos dérmicos

1.4 Subcutis o Hipodermis

1.5 Funciones de la piel

2. Prurito y su neurofisiología

2.1 Transmisión nerviosa del prurito

2.2 Mediadores involucrados en la transmisión del prurito

- a) Histamina
- b) Proteasas
- c) Opioides
- d) Neuropeptidos

3. Tratamiento del prurito

3.1 Antihistamínicos

3.2 Anticonvulsivantes

3.3 Agonistas o antagonistas de los receptores opiáceos

3.4 Antidepresivos

3.5 Inmunodepresores e inmunomoduladores

III. CONCLUSIÓN

IV. GLOSARIO DE ABREVIACIONES

V. BIBLIOGRAFÍA

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Terminaciones nerviosas sensitivas y sus funciones.

Tabla 2. Resumen de algunas de las funciones de la piel.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Representación esquemática de la epidermis y la organización de sus células.

Figura 2: Representación esquemática de la unión dermoepitelial.

Figura 3: Representación esquemática de los anexos dérmicos.

Figura 4: Ilustración de las múltiples vías del prurito.

“ACTUALIZACIÓN EN LA NEUROFISIOLOGÍA DEL PRURITO Y EL NUEVO ENFOQUE TERAPEÚTICO EN EL PERRO Y EL GATO”

RESUMEN EJECUTIVO

La piel es el órgano más extenso y visible del cuerpo, siendo su principal función actuar como barrera anatómica y fisiológica entre el animal y el medio ambiente, ofreciendo protección contra potenciales peligros físicos, químicos y biológicos, además de mantener una adecuada homeostasis del medio interno, por ende conservar su integridad es uno de los objetivos de la dermatología.

En medicina veterinaria el principal motivo de consulta dermatológica es el prurito, el cual corresponde a una sensación que genera la necesidad de rascarse. Esta sensación se ha mantenido a lo largo de la evolución de las diferentes especies ya que consiste en un importante medio de defensa para el cuerpo. Sin embargo, fallas en los mecanismos nerviosos que lo generan pueden producir una reacción exagerada como lamido excesivo, morderse o realizar otro(s) tipo(s) de autotraumatismos, incluso pudiendo generar cambios en el comportamiento del paciente, como intolerancia y agresividad; afectando drásticamente la calidad de vida de éste.

Es por esto que en los últimos años se han desarrollado múltiples estudios para comprender la fisiología del prurito, descubriéndose nuevas vías neuronales y mediadores, además de la histamina, que participan en su transmisión. Lo que ha mejorado la comprensión del prurito y ha permitido desarrollar nuevos tratamientos enfocados en ésta, con el objetivo de mejorar la calidad de vida de los pacientes que sufren prurito crónico.

Sin embargo, aún se desconocen ciertos procesos complejos de la transmisión del prurito y la asociación de los diferentes mediadores que participan en ella, los que aún se encuentran en estudio.

Palabras clave: Prurito, fibras nerviosas, mediadores

ABSTRACT

The skin is the largest and most visible organ of the body; its principal function is to provide an anatomic and physiologic barrier between an animal and its environment, protecting it against potential physical, chemical and biological hazards and also maintains homeostasis within the body. Therefore, preserving the integrity of the skin is the most important Dermatological objective.

The most common motive for dermatological consultation in veterinary medicine is pruritus, which is the sensation that generates the need or desire to scratch. Throughout evolution, many species have maintained this sensation; it being an important defense system for the body. However, flaws in an animal's neural mechanisms can produce an exaggerated reaction, resulting in, excessive licking or biting, or other types of self-mutilation, as well as changes in the patients' behavior, such as intolerance and aggressiveness, which can drastically alter the quality of life for the patient.

In recent years, a number of studies have been undertaken to dissect the physiology of pruritus; discovering new neural pathways and mediators, other than Histamine, which participate in its transmission. These have improved the understanding of pruritus and have allowed the development of new treatments that focus on transmission mechanisms, with the aim of improving the quality of life for patients suffering from chronic pruritus.

Progress has been made, but some complex processes of pruritus transmission and its mediators are still unknown and being studied.

Key words: Pruritus, neural pathways, mediators.

INTRODUCCIÓN

La piel es el órgano de mayor envergadura y el más visible del cuerpo, correspondiendo al 24% del peso vivo en cachorros y a un 12% en animales adultos. Por lo demás, constituye la barrera anatómica y fisiológica entre el animal y el medio ambiente, cumpliendo diversas funciones entre las cuales destacan la protección del cuerpo y ser su primer componente sensitivo (Scott *et al.*, 2001). He aquí la importancia de establecer un rápido y certero diagnóstico y tratamiento de las patologías cutáneas, ya que a pesar de tener presentaciones similares, éstas pueden tener múltiples orígenes y, por ende, múltiples tratamientos. A medida que se fortalecen los conocimientos en la Medicina y Dermatología veterinaria se ha logrado establecer relaciones entre signos dermatológicos y patologías sistémicas como: micosis, enfermedades víricas y bacterianas, enfermedades autoinmunes, neoplasias, endocrinopatías, enfermedades parasitarias y nutricionales, además de los signos propios de las reacciones dermatológicas primarias (Merchant, 2007), diferencia que finalmente define el tratamiento del paciente.

El principal motivo de consulta dermatológica es el prurito, el cual corresponde a una sensación que genera la necesidad de rascarse, lamerse, morderse o realizar otro(s) tipo(s) de autotraumatismos, incluso pudiendo generar cambios en el comportamiento del paciente, como intolerancia y agresividad. Sin embargo los cambios cutáneos generados por las distintas enfermedades pruriginosas son clínicamente semejantes, sobre todo en cuadros graves y/o avanzados, por lo que estas suelen transformarse en un importante desafío para el médico veterinario tratante (Ihrke, 2007).

Es este el escenario que hace necesario comprender a cabalidad la fisiopatología del prurito y las diferentes vías por las cuales puede ser generado; proporcionando al mismo tiempo actualizaciones sobre terapias innovadoras enfocadas a la etiología del problema.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

1. Estructura y funcionalidad de la piel

La piel es el órgano más extenso y visible del cuerpo, actuando como principal barrera entre el animal y el medio ambiente, ofreciendo protección contra potenciales peligros físicos, químicos y biológicos. Ésta se compone de dos capas: la epidermis, o capa externa, y la dermis o capa interna, las cuales se unen a través de la unión dermoepitelial (Wisselink *et al.*, 2008).

1.1 Epidermis

La epidermis es la capa más externa de la piel, de origen ectodérmico y que en general, histológicamente se subdivide en cuatro estratos: el estrato basal, espinoso, granular, y por último el estrato córneo, el cual es el más diferenciado y externo de la epidermis (Figura 1). Además, en la piel de los cojinetes y, a veces del plano nasal, encontramos un quinto estrato, entre el estrato granular y el córneo, el cual se conoce como estrato lúcido y corresponde a una capa delgada y compacta de células muertas sin núcleo y completamente queratinizadas (Wisselink *et al.*, 2008).

Cada uno de los estratos se compone de una a varias filas de células dependiendo de su función; siendo los queratinocitos la principal célula residente de la epidermis (~85%), sobre la cual se profundizará más adelante. Las otras células residentes que encontramos en la epidermis se clasifican como células no queratinizantes y corresponden a: células de Langerhans (~5 – 8%), melanocitos (~5%) y células de Merkel (~3 – 5%) (Lloyd y Patel, 2008).

Las células de Langerhans se ubican en todas las capas de la epidermis, pero se encuentran preferentemente en el estrato espinoso. Además también las podemos encontrar en epitelios estratificados no cornificados, folículos pilosos, glándulas sebáceas, el timo y linfonodos. Sus funciones se relacionan con el sistema inmune actuando como células circulantes fagocíticas y presentadoras o fijadoras de antígeno (Cepeda, 2006).

Los melanocitos se encuentran principalmente en el estrato basal y son células dendríticas derivadas de la cresta neural productoras de melanina, pigmento responsable de la

coloración de la piel que absorbe la luz ultravioleta (UV) y destruye radicales libres (Lai – Cheong y McGrath, 2009). La melanina se forma en los melanosomas, gránulos rodeados de membrana ubicados en el citoplasma. Estos contienen tirosina, enzima responsable de la melanización de los premelanosomas, la cual consiste en la maduración de la melanina a través de la oxidación de la tirosina, proceso que finaliza con la transferencia de los melanosomas llenos de melanina a los queratinocitos del estrato basal y espinoso, células en las que se acumula melanina (Cepeda, 2006). El color de la piel es determinado por el número y tamaño de los melanosomas y el tipo de la melanina que producen (Lai – Cheong y McGrath, 2009). Existen dos tipos de melanina, la eumelanina, café – negra, y la feomelanina, amarilla – naranja. Estas se diferencian en sus propiedades bioquímicas y fotoprotectoras, siendo la eumelanina menos soluble, de mayor peso molecular y más fotoprotectora que la feomelanina, ya que tiene mayor capacidad de sustraer radicales libres (Parra, 2011).

Las células de Merkel son mecanorreceptores de adaptación lenta que responden principalmente a estímulos táctiles. Estos también se localizan en el estrato basal, o justo debajo de éste. Cabe destacar que en la epidermis también podemos encontrar linfocitos, eosinófilos y neutrófilos, sin embargo estos no corresponden a células residentes de la piel (Lloyd y Patel, 2008).

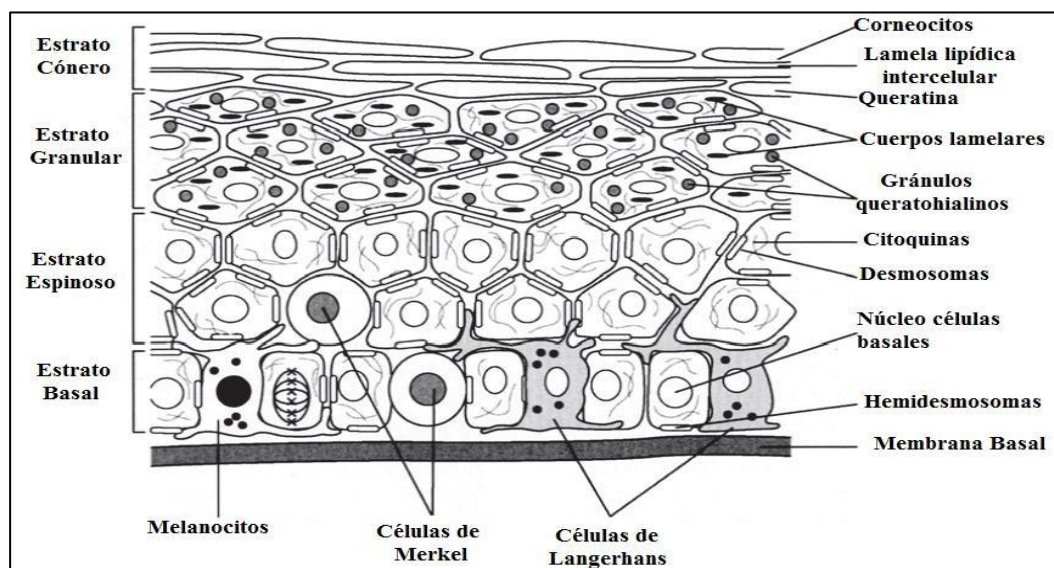


Figura 1. Representación esquemática de la epidermis y la organización de sus células. (Tomado de: Lloyd y Patel, 2008. Estructura y funciones de la piel).

a. Estrato Basal

El estrato basal es una sola fila de células cuboidales o columnares sobre la membrana basal, la cual separa la dermis de la epidermis. La principal célula de este estrato son los queratinocitos. Hasta hace unos años atrás se creía que estos eran producidos por mitosis de células más primitivas, conocidas como células madres. Sin embargo, actualmente se sugiere que el proceso de renovación epidermal se lleva a cabo a través de un pool de células progenitoras (queratinocitos) que se encuentran en la membrana basal de la epidermis, pero que son diferentes a las células madres. Estos queratinocitos progenitores poseen un alto potencial de crecimiento y división simétrica o asimétrica, es decir, algunas permanecen como células proliferativas y otras llegan a su diferenciación final. Se cree que los derivados de las células progenitoras son capaces de renovar la epidermis subyacente en condiciones de homeostasis normal, pero si ésta es alterada será necesaria la participación de células madres para reparar el tejido dañado (Suter, *et al.*, 2009).

El proceso por el cual los queratinocitos progenitores llevan a cabo la renovación de la epidermis es dirigida por circuitos proliferativos y anti – proliferativos coordinados por señales autocrinas y paracrinas, como iones, citoquinas, factor de crecimiento y moléculas de adhesión, las que son detectadas por tres tipos de receptores diferentes presentes en la superficie de los mismos queratinocitos: receptor de adhesión, receptor del factor de crecimiento y el receptor Notch, los que cumplen distintas funciones. Sin embargo, la forma en que estos procesos se coordinan aún no están completamente dilucidadas (Suter, *et al.*, 2009).

Los queratinocitos también son capaces de dividirse y migrar hacia los estratos exteriores para remplazar a las células que se desprenden de la superficie cutánea, proceso a través del cual los queratinocitos se van especializando y diferenciando, lo que se conoce como queratinización. Este proceso es regulado por una compleja cadena de factores: interleuquinas, factor de crecimiento, ácido araquidónico y sus metabolitos, vitamina D3, calcio y retinoides (Lloyd y Patel, 2008).

En el estrato basal además encontramos melanocitos, células de Merkel y Langerhans, las cuales se denominan células no queratinizantes y cumplen distintas funciones, descritas anteriormente (Lloyd y Patel, 2008).

b. Estrato Espinoso

En el estrato espinoso encontramos queratinocitos poligonales e irregulares que ya han sufrido algunos cambios bioquímicos y estructurales, como el desarrollo de desmosomas, el inicio de la producción de queratina, cuerpos lamelares y de los componentes de la envoltura cornificada que rodeará las células del estrato córneo. Los desmosomas son puentes intercelulares que permiten la adhesión y comunicación entre las células, estructurados por proteínas transmembranales y proteínas de placa. Estas estructuras son las responsables del nombre que recibe este estrato, ya que al observar sus células al microscopio se ve como si tuviesen espinas (Lloyd y Patel, 2008). Los queratinocitos producen dos tipos de queratina: la queratina blanda, que forma parte de la epidermis, y la queratina dura, que conforma las uñas y la capa exterior del pelo. (Wisselink *et al.*, 2008). Los cuerpos lamelares contienen enzimas lipídicas e hidrolíticas que son liberadas al espacio extracelular y activadas en el estrato granular (Lloyd y Patel, 2008).

c. Estrato granular

Los queratinocitos del estrato granular tienen forma fusiforme, observándose cada vez más planos, y se caracterizan por la presencia de gránulos de queratohialina, los cuales contienen un precursor proteico denominado profilagrina, el cual al ser desfosforilado a filagrina, se incluye en la agregación de los acúmulos de queratina (Lloyd y Patel, 2008).

Las enzimas lipídicas e hidrolíticas de los cuerpos lamelares son liberadas al espacio extracelular, donde son reorganizadas para formar la capa externa de la envoltura cornificada y la lamela intercelular, las que son esenciales en la función de barrera del estrato cornificado (Lloyd y Patel, 2008).

d. Estrato Córneo

El estrato corneo (EC) es la capa más externa y especializada de la piel, siendo el responsable de cumplir la función más importante de la misma: separar el medio ambiente externo del interno, impidiendo la pérdida transepidérmica de agua y electrolitos desde el cuerpo, lo que convierte a este estrato en un prerequisite para la vida terrestre (Marcano y González, 2006).

En el transcurso de la queratinización desde el estrato basal hasta el córneo, los queratinocitos se van convirtiendo en células cada vez más aplanadas y con un contenido cada vez más denso, llegando a transformarse en corneocitos en el EC (Lloyd y Patel, 2008). Este proceso tiene una duración de 25 a 50 días, dependiendo de la zona de la piel y la especie; el cual es considerablemente más corto en caso de dermatopatías (Cepeda, 2006).

Los corneocitos están compuestos por un complejo de proteínas insolubles, principalmente por una matriz macrofibrilar de queratina altamente organizada, la cual es capaz de fijar importantes cantidades de agua; éstos se encuentran encapsulados por una envoltura celular cornificada (ECC), la cual se compone de proteínas estructurales y una monocapa de lípidos especializados que proporciona la interfase hidrofóbica entre la superficie hidrofílica de la misma ECC y la porción externa lipídica o matriz de lípidos del EC, altamente hidrofóbica (Marcano y González, 2006).

La porción externa lipídica o matriz de lípidos del EC es la fase continua de la barrera cutánea que mantiene la adhesión entre los corneocitos, y constituye aproximadamente el 20% del volumen de este estrato. Sus principales lípidos son las ceramidas, que constituyen cerca del 50%, el colesterol un 25% y los ácidos grasos que corresponden entre un 10 a un 20%. La mayoría de estos lípidos derivan de la fragmentación enzimática de fosfolípidos, esfingolípidos y los constituyentes de la membrana plasmática, generando ácidos grasos libres y ceramidas, las que más tarde se fusionarán para formar las bicapas laminares continuas características del EC. Este proceso es llevado a cabo por las enzimas de los cuerpos lamelares a medida que los queratinocitos entran al EC; por lo que todo defecto o mutación de estas enzimas tendrá como consecuencia una alteración de la homeostasis de la barrera cutánea. Las ceramidas son ésteres de ácidos grasos omega hidroxilados, unidos a ácido linoléico y una amida, unida a esfingosina (CerEOS), que predominan en el EC y están altamente enriquecidas en ácido linoléico, el cual es esencial para el cumplimiento de la función de barrera. Su ausencia genera un EC dramáticamente alterado, como la encontrada en animales con deficiencia de ácidos grasos esenciales (Marcano y González, 2006).

La integridad del EC se logra a través de los corneodesmosomas, estructuras similares a los desmosomas de los otros estratos, compuestas por proteínas intercelulares que comunican

corneocitos vecinos y de capas adyacentes. Dentro de estas proteínas comunes a las otras estructuras desmosomales de la epidermis, como la desmocolina -1 y desmogleina -1, pero además encontramos proteínas especializadas, como la corneodesmosina, la cual es imprescindible para la cohesión y separación de los corneocitos, siendo fundamental su degradación para que se desarrolle el proceso de descamación; el cual es llevado a cabo por las proteasas presentes en la bicapa lipídica del EC. El control de este proceso aún no está 100% dilucidado, pero se reconoce la importancia de la hidratación y el pH de la matriz lipídica en la activación de sus enzimas. La hidratación del EC depende de sustancias hidrosolubles e higroscópicas inter e intracelulares denominadas Factor Humectante Natural (FHN). Estos factores son un complejo de compuestos de bajo peso molecular que se generan en el transcurso de la diferenciación epidérmica, correspondiendo en un 40% a aminoácidos, 12% ácido pirrolidón carboxílico y un 8% a urea, además de azúcares e iones (Marcano y González, 2006).

1.2 Unión dermoepitelial

La unión dermoepitelial es la interfase entre la epidermis y la dermis, siendo responsable de la cohesión entre ambas capas. Está compuesta por la membrana plasmática de los queratinocitos del estrato basal de la epidermis y la membrana basal de la dermis, la cual se divide en: lámina lúcida, lámina densa y sublamina densa (Figura 2) (Lloyd y Patel, 2008).

La lámina lúcida posee filamentos proteicos de anclaje, denominados hemidesmosomas, a los cuales se unen firmemente los queratinocitos del estrato basal de la epidermis. Esta unión célula sustrato (hemidesmosoma) está compuesta por proteínas de placa (antígeno penfigoide vesicular tipo I) y proteínas transmembranales (antígeno penfigoide vesicular tipo II e integrina $\alpha 6\beta 4$). La lámina densa se compone de colágeno IV, laminina, nidógeno y perlecan, formando una viscosa capa que impide el paso de sustancias desde la epidermis a la dermis y viceversa, pero si permite el paso de células inmunes en ambos sentidos. La sublamina densa se compone de fibrillas de anclaje compuestas por colágeno VII, las que se insertan en las placas de anclaje de la dermis superficial. Es así como esta compleja red de moléculas entrega una amplia base de adhesión entre la dermis y la epidermis (Lloyd y Patel, 2008).

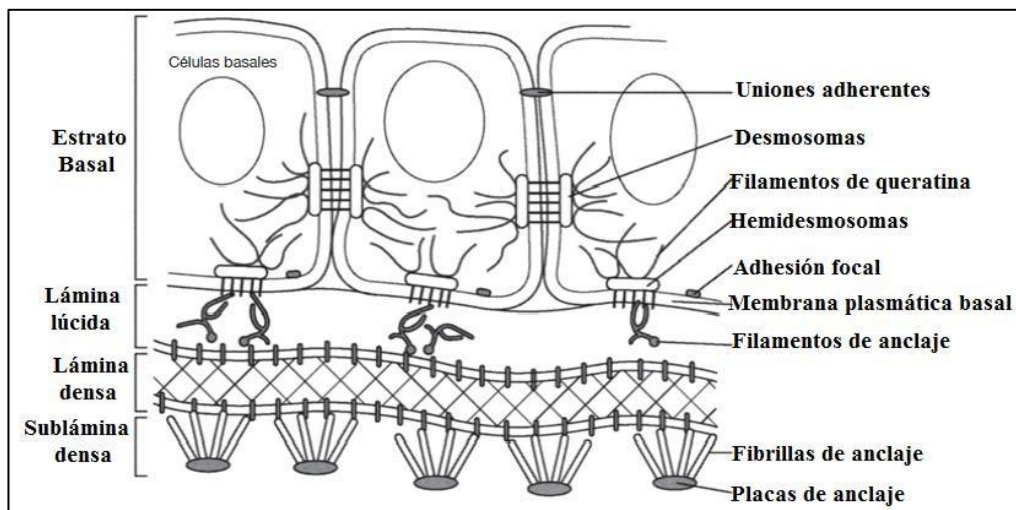


Figura 2. Representación esquemática de la unión dermoepitelial. (Tomado de: Lloyd y Patel, 2008. Estructura y funciones de la piel.).

1.3 Dermis

La dermis es la zona más profunda de la piel y su mayor componente estructural, teniendo como función primordial dar soporte y nutrir a la epidermis. Además da elasticidad a la piel, participa en la regulación del crecimiento, proliferación, adhesión, migración y diferenciación celular, y modula la estructura y funcionalidad de la epidermis (Scott *et al.*, 2001).

En el caso de los humanos la dermis se divide según su profundidad en dermis papilar y reticular, pero en el caso del perro y el gato, su piel peluda no posee crestas epiteliales, por lo que no se suelen observar papilas dérmicas ni una dermis papilar y reticular propiamente tal; por lo que en su caso se prefiere hablar simplemente de dermis superficial y profunda (Scott *et al.*, 2001).

La dermis se compone de: la membrana basal, tejido conectivo, diversas células (fibroblastos, mastocitos, dendrocitos, algunos melanocitos, y neutrófilos, eosinófilos, linfocitos e histocitos) y anexos dérmicos (folículo piloso, glándulas sebácea y sudorípara, vasos sanguíneos y linfáticos y fibras nerviosas) (Wisselink *et al.*, 2008).

a. Membrana basal

Como se describió anteriormente, la membrana basal participa en la unión dermis – epidermis y se compone de tres láminas: lámina lúcida, lámina densa y sublámina densa. Sin embargo no es la única función que cumple, sino que además debe: 1) Mantener funcional la actividad proliferativa de la epidermis, 2) mantener la arquitectura del tejido,

3) participar en la cicatrización de heridas, y 4) actuar como barrera entre el epitelio y el tejido conectivo, regulando el transporte de nutrientes entre ambos (Scott *et al.*, 2001).

b. Tejido conectivo

El tejido conectivo está estructurado por componentes fibrosos y no fibrosos. Los componentes fibrosos son los más relevantes y corresponden a fibras de colágeno rodeadas por fibras elásticas. En la dermis superficial las fibras delgadas de colágeno están distribuidas irregularmente y una red fina de fibras elásticas. En cambio, en la dermis profunda el colágeno es grueso y denso, y las fibras elásticas tienden a ir paralelas a la superficie cutánea, siendo más gruesas pero menos numerosas. Los componentes no fibrosos son: proteoglicanos y glicoproteínas (Lloyd y Patel, 2008). Estos son macromoléculas extracelulares que participan en: 1) el almacenamiento de agua y la homeostasis de la piel, 2) la detección selectiva de sustancias, 3) dar soporte a la dermis resistiendo la compresión, 4) la lubricación de la piel, y 5) la fibrilogénesis, orientación, crecimiento y diferenciación de las fibras de colágeno (Scott *et al.*, 2001).

El colágeno corresponde aproximadamente al 80% de la matriz extracelular, dando fuerza y elasticidad a la piel. Sin embargo, esta no es su única función, el colágeno también participa en la migración, adhesión y quimiotaxis celular (Lloyd y Patel, 2008). Estas fibras son sintetizadas por los fibroblastos estimulados por el ácido ascórbico (vitamina C), interleuquina 1 (IL 1), factor de crecimiento insulina – like tipo 1 (somatomedina C), factor de crecimiento insulina – like tipo 2, sistema de generación de superóxido y bleomicina. Por otro lado, la síntesis de colágeno es inhibida por los glucocorticoides, retinoides, vitamina D₃, parathormona, prostaglandina E₂, interferón – γ , D – penicilamina y minoxidil. Ambos procesos deben permanecer en equilibrio para permitir la renovación del colágeno cuando sea necesario (Scott *et al.*, 2001).

Existen varios tipos de colágenos, alrededor de 25, encontrándose en mayor proporción, en la dermis, los colágeno I, III y IV, los cuales son fibrilares y se distribuyen uniformemente. Estos corresponden al 87%, 10% y 3% del colágeno dérmico, respectivamente (Welsch, 2010; Scott *et al.*, 2001). Sin embargo, todos los tipos de colágeno poseen hidroxiprolina, un aminoácido vital para estas fibras, el cual es liberado durante la degradación del

colágeno, por lo que su nivel en orina sirve como indicador de la renovación *in vivo* del colágeno (Lloyd y Patel, 2008).

Las fibras elásticas están compuestas de elastina rodeada de microfibrillas proteicas. La elastina es un polipéptido unido covalentemente, rico en valina y alanina; baja en cisteína y sin histidina ni metionina, sintetizado por los fibroblastos y las células de la musculatura lisa. Las microfibrillas se componen de colágeno IV y fibrilina, una glicoproteína que estabiliza la estructura (Lloyd y Patel, 2008).

c. Componentes celulares

Podemos encontrar una amplia variedad de células residentes en la dermis, las cuales cumplen diversas funciones y son capaces de interactuar con componentes tanto de la epidermis como la dermis, ya sea por contacto directo o bien a través de mediadores solubles. Dentro de este grupo encontramos: fibroblastos, mastocitos y células dendríticas (Lloyd y Patel, 2008). Sin embargo, en condiciones normales también es posible encontrar una pequeña cantidad de células del sistema inmune, como neutrófilos, linfocitos, eosinófilos e histocitos (Scott *et al.*, 2001).

Los fibroblastos son células mesenquimatosas presentes en toda la dermis y capaces de migrar a través de ella. Su función es sintetizar y degradar el tejido conectivo de la dermis. La adhesión de estas células al tejido conectivo es mediada por la fibronectina, la cual se encuentra en la superficie celular y tiene sitios de unión complementarios con el colágeno. Además, los fibroblastos son capaces de secretar diferentes citoquinas que influyen la actividad celular de la epidermis (Lloyd y Patel, 2008; Scott *et al.*, 2001).

Los mastocitos también se encuentran en toda la dermis, pero están particularmente asociados a los plexos vasculares superficiales y anexos dérmicos. Se mantienen adheridos al tejido conectivo a través de microvellosidades y fibronectina presente en su superficie. Estas células participan en las reacciones de hipersensibilidad de la piel a través de la secreción de diferentes sustancias presentes en sus gránulos, como: histamina y heparina. Además poseen gránulos lisosomales basófilos con hidrolasas ácidas capaces de degradar glicosaminoglicanos y proteoglicanos, participando en la renovación del tejido conectivo. En los perros existen tres tipos de mastocitos: los que contienen triptasa (tipo T), quimasas

(tipo C) o ambas (tipo TC), siendo este último el más predominante en la piel del perro (~60%) (Lloyd y Patel, 2008; Scott *et al.*, 2001).

Dentro del grupo de las células dendríticas encontramos a los melanocitos y las células dendríticas presentadoras de antígeno, las cuales se encuentran generalmente asociados a los vasos sanguíneos dérmicos superficiales. Las células presentadoras de antígeno se diferencian de las células de Langerhans porque son positivas a los antígenos CD4 y CD90 (Lloyd y Patel, 2008; Scott *et al.*, 2001).

d. Anexos dérmicos

Como se dijo anteriormente, los anexos dérmicos corresponden a: folículo piloso, glándulas sebáceas, glándulas sudoríparas, vasos sanguíneos y linfáticos y fibras nerviosas (Figura 3) (Wisselink *et al.*, 2008).

El folículo piloso se forma durante el desarrollo embrionario a partir de complejas interacciones entre las células mesenquimáticas y ectodérmicas, y su función es la producción de pelo para reemplazar las pérdidas, ya sea por condiciones fisiológicas o patológicas. En condiciones normales, el pelo de los perros y gatos es reemplazado en un patrón de mosaico, con mayor intensidad durante la primavera y el otoño, siendo este proceso influenciado por la luz y temperatura ambiental y el estado nutricional del animal. Cada folículo primario está asociado a un músculo piloeréctil, una glándula sebácea y sudorípara, formando una unidad pilosebácea, como se ilustra en la figura 3. Además, cabe destacar que anatómicamente el folículo se divide en: infundíbulo, istmo y segmento inferior, desde lo más superficial a lo más profundo. (Lloyd y Patel, 2008; Scott *et al.*, 2001).

Las glándulas sebáceas son glándulas holocrinas, simples y alveolares, con un conducto que desemboca directamente en la superficie cutánea o en el infundíbulo. Su función es la producción y secreción de sebo, el cual es una emulsión que mantiene la piel flexible, hidratada y brillante, y además proporciona una barrera química contra los patógenos. También participa indirectamente en la termorregulación del animal, ya que al cubrir la piel y el pelo participa en el control del sudor, y además, al formar una capa brillante sobre la piel del animal contribuye a la reflexión del calor. Además las glándulas sebáceas

especializadas son capaces de producir feromonas, importantes para el comportamiento del animal. La estimulación de las glándulas sebáceas depende de factores endocrinos y no endocrinos, siendo en general estimuladas por los andrógenos e inhibidas por los estrógenos y glucocorticoides. (Lloyd y Patel, 2008; Wisselink *et al.*, 2008).

En el gato las glándulas sebáceas sólo están presentes en la piel con pelos, siendo muy abundantes en la cara dorsal de la base de la cola, en los labios y el órgano submentoniano. En cambio, en los perros sólo son más abundantes en la cola (Lloyd y Patel, 2008; Wisselink *et al.*, 2008).

Las glándulas sudoríparas son apocrinas, simples, tubulares y en espiral; se encuentran profundamente en la dermis de todo el cuerpo, menos en el plano nasal, y su función es la secreción de sudor, el cual se produce constantemente y se libera por la contracción mioepitelial, influenciada por el sistema simpático adrenérgico. En la superficie de la piel se mezcla con el sebo, contribuyendo a formar una barrera física y química contra distintos patógenos y a mantener la flexibilidad de la piel. En los perros y gatos, el sudor no cumple ninguna función termorreguladora (Lloyd y Patel, 2008; Wisselink *et al.*, 2008).

La irrigación sanguínea de la dermis es muy desarrollada, lo que le permite actuar como un órgano termorregulador. Las arterias cutáneas ascienden desde la región subcutánea y se ramifican en tres redes: 1) En la base de la dermis, irrigando la papila del pelo y las glándulas sudoríparas. 2) A nivel del istmo folicular, irrigando las glándulas sebáceas, el músculo piloeréctil y la mitad del folículo pilos. 3) Justo debajo de la epidermis, dando origen a la red capilar superficial que irriga la avascular epidermis. Las venas viajan paralelamente a las arterias y las anastomosis arteriovenosas se producen en la profundidad de la dermis, dando origen a los capilares; cuyo flujo sanguíneo es controlado por pericitos contráctiles y fusiformes que se alinean paralelos a estos pequeños vasos. Estos son grupos de células contráctiles de origen mesodérmico, que contienen filamentos de actina – like y miosina – like (Lloyd y Patel, 2008; Scott *et al.*, 2001).

Los vasos linfáticos de la dermis surgen de capilares superficiales que rodean las estructuras anexas, y drenan en el plexo linfático subcutáneo. Su función primordial se asocia con la nutrición de la piel, ya que estos controlan la microcirculación y el movimiento de los fluidos del tejido intersticial, removiendo diferentes sustancias y

permitiendo el tránsito celular. Se diferencian de los vasos sanguíneos en que no poseen un componente contráctil, su número puede variar, aumentando o disminuyendo según sea necesario, y poseen células endoteliales gruesas y delgadas (Lloyd y Patel, 2008; Scott *et al.*, 2001).

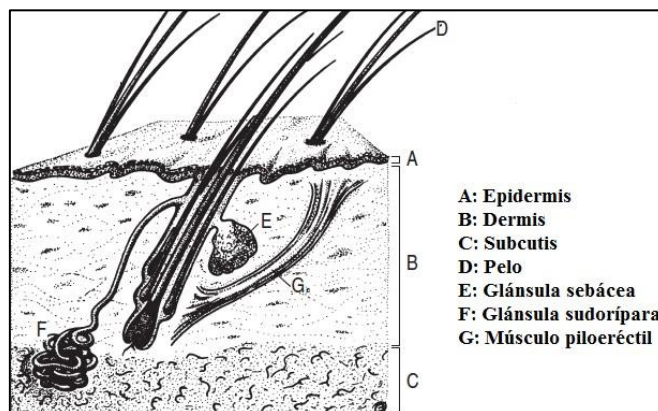


Figura 3: Representación esquemática de los anexos dérmicos. (Tomado de: Wisselink *et al.*, 2008. Skin, hair and nails).

Las fibras nerviosas de la dermis en general viajan junto a los vasos sanguíneos y se encuentran en estrecha relación con mastocitos, fibroblastos, queratinocitos y células de Langerhan, ya que sus neuropéptidos pueden activar estas células induciéndolas a liberar diferentes sustancias como: citoquinas como IL1 desde los queratinocitos y/o citoquinas pro – inflamatorias como el TNF α desde los mastocitos. Algunos de estos neuropéptidos son: sustancia P, neuroquinina A, péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), péptido intestinal vasoactivo (VIP), neuropéptido Y (NPY), somastotinas y el péptido hipofisario activador de la adenilato ciclasa (PACAP). Además cabe destacar que el epitelio cutáneo es capaz de generar por sí mismo neurotrofinas, las que influyen en el desarrollo, germinación y sobrevivencia de las fibras nerviosas (Scott *et al.*, 2001). Este tema será profundizado en el punto 2: Prurito y su neurofisiología.

Asimismo las fibras nerviosas forman plexos asociados a diferentes estructuras de la piel, como el folículo piloso, las glándulas sudoríparas y sebáceas y la musculatura piloeréctil. También encontramos un plexo nervioso justo debajo de la epidermis, el cual introduce terminaciones libres en ésta. Estos plexos cumplen diversas funciones, como controlar el tono vasomotor, regular la actividad secretoria de las glándulas y cumplir funciones sensoriales. Estas últimas se llevan a cabo a través de terminaciones nerviosas sensitivas, dentro de las que encontramos: mecanorreceptores, nociceptores y termorreceptores. Los

mecanorreceptores son: los Corpúsculos de Pacini, Merkel y Meissner, y el Bulbo terminal de Ruffini. Los nociceptores y termorreceptores son terminaciones nerviosas libres. La función de cada uno de estos se resume en la Tabla 1 (Lloyd y Patel, 2008; Scott *et al.*, 2001).

Receptor	Sensibilidad y Órgano	Función
Mecanorreceptores (Corpusculares)	Corpúsculo de Pacini	Presión y vibraciones
	Células de Merkel	Cambios adaptativos lentos de presión
	Corpúsculo de Meissner	Cambios de presión adaptativos y rápidos y velocidad
	Bulbo terminal de Ruffini	Movimiento de la piel
Nociceptores	Terminaciones nerviosas libres	Dolor y prurito
Termorreceptores	Terminaciones nerviosas libres	Calor y frío

Tabla 1. Terminaciones nerviosas sensitivas y sus funciones. (Tomado de: Lloyd y Patel, 2008. Estructura y funciones de la piel.).

1.4 Subcutis o Hipodermis

El subcutis o hipodermis es de origen mesenquimático y, generalmente, es la capa más profunda y gruesa de la piel, la cual se compone principalmente de adipocitos, vasos sanguíneos, fibras nerviosas y tejido conectivo. Sin embargo, por razones funcionales, no está presente en todas las áreas del cuerpo, encontrándose en estas zonas la dermis en contacto directo con la musculatura y sus fascias, como ocurre, por ejemplo, en los labios, los párpados, el oído externo y el ano (Scott *et al.*, 2001).

El 90% de su peso corresponde a triglicéridos, siendo una importante reserva de energía, participando en la termorregulación y aislamiento del cuerpo, dando relleno y soporte a la piel, y ayudando a mantener el contorno de la superficie cutánea. Además, la hipodermis es una importante reserva de esteroides, sitio donde éstos son metabolizados a estrógeno (Wisselink *et al.*, 2008; Scott *et al.*, 2001).

Otra de las funciones de esta última capa es adherir la dermis a la musculatura subyacente a través de bandas fibrosas que se continúan con las estructuras de la dermis y papilas adiposas que se proyectan desde el subcutis superficial a la dermis. Estas últimas, rodean las estructuras anexas de la dermis, ayudando a su protección (Scott *et al.*, 2001).

1.5 Funciones de la piel

La principal función de la piel es ser la primera barrera protectora del organismo, separándolo del medio ambiente externo que lo rodea. Sin embargo, no es su única función, la piel además da forma, flexibilidad y elasticidad al cuerpo; produce estructuras anexas queratinizadas como el pelo, las uñas y la capa cornea de la epidermis; regula la temperatura del cuerpo variando la circulación sanguínea cutánea y la actividad de las glándulas sudoríparas y sebáceas; almacena electrolitos, agua, vitaminas, grasa, carbohidratos y proteínas; es un indicador de la salud general del individuo, su estado nutricional y del efecto del consumo de sustancias tóxicas o internas; contribuye a la identidad física y sexual de cada individuo; da la pigmentación de la piel y el pelo; tiene propiedades antibacterianas y antifúngicas; es un órgano sensorial primario para el tacto, la presión, el dolor, la temperatura y el prurito; es un órgano secretorio y excretorio; y produce vitamina D estimulada por la radiación solar (Scott *et al.*, 2001). Todas estas funciones se resumen en la Tabla 2.

Función	Actividades
Barrera	Control de las pérdidas de agua, electrolitos, etc. Protección contra agentes físicos, químicos y biológicos
Sensibilidad	Calor, frío, presión, dolor y prurito
Regulación de la Temperatura	Aislamiento, variación del flujo sanguíneo, sudoración
Control hemodinámico	Cambios vasculares periféricos
Secreción, excreción	Función glandular, crecimiento del pelo y la epidermis. Pérdida percutánea de gases, líquidos y solutos.
Síntesis	Vitamina D
Función Inmunológica	Vigilancia y respuesta

Tabla 2. Resumen de algunas de las funciones de la piel. (Tomado de: Lloyd y Patel, 2008.

Estructura y funciones de la piel.).

2. Prurito y su neurofisiología

Durante décadas el prurito se ha definido como: “*una sensación desagradable que genera el deseo de rascarse*”. Esta sensación se ha conservado a lo largo de la evolución ya que es una parte importante de los sistemas de defensas del cuerpo; sin embargo, fallas en los mecanismos nerviosos que lo generan pueden producir una reacción exagerada, afectando dramáticamente la calidad de vida del paciente (Metz *et al.*, 2011).

Los primeros estudios demostraron que el prurito es mediado por terminaciones nerviosas libres amielínicas localizadas en la unión dermoepidérmica y la epidermis, las cuales pueden ser activadas o moduladas por varios factores, desencadenando, exacerbando o suprimiendo el prurito. Es así como estímulos físicos, como el calor o frío, modulan el prurito, y factores mecánicos, como el rascarse o frotarse, pueden suprimirlo brevemente (Metz *et al.*, 2011). Trabajos recientes, demuestran que el factor más importante en la estimulación de los receptores asociados al prurito es la epidermis en sí misma, especialmente a través de los queratinocitos, los que expresan una gran variedad de receptores y mediadores implicados en el prurito, como los opioides, factores de crecimiento nervioso, sustancia P, receptores vaniloideos y receptores activados por la proteínasa tipo 2. Otros mediadores del prurito, no necesariamente asociados a los queratinocitos, son: proteasas, mediadores lipídicos, neuropéptidos y varias citoquinas (Fernández y Capdevilla, 2010).

La información captada por los receptores del prurito es transmitida hasta el sistema nervioso central (SNC) por diferentes fibras nerviosas especializadas, las cuales se dividen en dos grupos: las dependientes de histamina y las independientes de éstas. La histamina es uno de los mediadores del prurito más estudiado, sin embargo aún no están 100% claras las vías por las cuales ésta actúa y, además, la clínica ha demostrado que juega un rol menor en la generación del prurito (Metz *et al.*, 2011), por lo que en los últimos años los estudios se han enfocado en descifrar las otras vías por las cuales se produce el prurito.

2.1 Transmisión nerviosa del prurito

Durante las últimas décadas se han logrado establecer diferentes teorías sobre la transmisión del prurito, siendo las de mayor fuerza e importancia: la “teoría de la intesidad”

y la “teoría de la especificidad”. La teoría de la intensidad postula que el prurito sería una submodalidad del dolor, asociándose a una menor frecuencia de estimulación de los nociceptores. En cambio, la teoría de la especificidad postula la existencia de diferentes proyecciones neuronales para la transmisión de ambas sensaciones (Schmelz, 2010).

La teoría de la intensidad se basó en diferentes interacciones existentes entre ambas sensaciones; siendo la principal interacción que dio fuerza a esta teoría el hecho de que tanto la percepción del dolor como el prurito y temperatura se neutralizaban al seccionar el tracto espinotalámico lateral (Fernández y Capdevilla, 2010). Por otro lado, el hecho de que la inhibición del dolor puede producir prurito da aún más fuerza a esta teoría. Es importante destacar que las neuronas espinales que transmiten el prurito al tálamo no poseen una actividad espontánea, mientras que las neuronas espinales que procesan el dolor si la poseen y son capaces de inhibir a las vías que transmiten prurito. Es por esto que su inhibición central generaría prurito, ya que la supresión de las vías pruritogénicas sería insuficiente (Ikoma *et al.*, 2003). No obstante, esta teoría no puede explicar el hecho de que los estímulos dolorosos de baja intensidad producen dolor y no prurito, y que a su vez, los estímulos altamente pruriginosos producen prurito y no dolor. Por lo que se concluye que el prurito y el dolor son sensaciones separadas pero vinculadas entre sí (Fernández y Capdevilla, 2010). Actualmente se reconoce que el prurito y el dolor son transmitidos por un grupo de fibras nerviosas específicas estrechamente relacionadas, denominadas fibras C, por lo que la magnitud del prurito puede ser modulada por la frecuencia de estimulación de estas fibras, pero éste no se transformará a dolor a medida que la intensidad de estimulación aumente, como se creía anteriormente. Sin embargo, los mecanismos por los cuales se regulan el prurito y el dolor, tanto periférico como central, aún no han sido completamente comprendidos, ya que la inhibición central del prurito puede ser generada por el rasquido. Este fenómeno es la base para la teoría “gate – control”, la cual sugiere que el rasquido y sus vibraciones generan un impulso nervioso que viaja por las fibras A, las que transmiten señales a mayor velocidad, inhibiendo las señales transmitidas por las fibras C, “cerrando la puerta” de entrada de la señal pruritogénica antes de que ésta pueda llegar a nivel central; por lo que el rasquido inhibiría centralmente el prurito, más que por fatiga de los receptores periféricos (Charlesworth y Beltrani, 2002).

La teoría de la especificidad se basa en la existencia de varios mediadores específicos para el prurito, distintos a la histamina e incapaces de producir dolor. Esta teoría tomó fuerza cuando Craig y Andrew (2002) descubrieron en las áreas receptoras periféricas proyecciones espinotalámicas sensibles a la histamina e insensibles a estímulos mecánicos, diferentes a las proyecciones neuronales talámicas centrales que transmiten el dolor. No obstante, la existencia de al menos un mediador para el dolor, la capsaicina, capaz de estimular estas fibras, hace dudar sobre la especificidad de éstas, o al menos de sus mediadores. La mayor crítica a esta teoría surge de estudios recientes en primates, los cuales cuestionan la existencia de proyecciones neuronales específicas para la histamina en zonas periféricas, pero proponen la existencia de dos vías de transmisión diferentes para el prurito: una activada por la histamina y otra por la mucunaína, proteína altamente pruriginosa proveniente de los tricomas de la leguminosa tropical *Mucuna pruriens* (Schmelz, 2010). Estas secreciones de la *Mucuna pruriens* han sido ampliamente utilizadas en la generación experimental del prurito, ya que una sola tricoma puede producir un intenso prurito durante varios minutos una vez que ha sido insertada en la piel (Davidson *et al.*, 2007). Esta reacción se asocia a la activación de receptores activados por proteínasa (PAR) 2 y 4 (Schmelz, 2010). Los PAR son un grupo importante de receptores en la inducción del prurito, los que se encuentran en diversos tejidos, incluida la rama dorsal de la medula espinal y sus fibras periféricas, queratinocitos y células inmunes de la dermis. El PAR-2 fue el primer receptor identificado como un importante inductor del prurito independiente de la histamina, ya que los antihistamínicos no son capaces de suprimir el prurito generado por éste. PAR-2 se encuentra en fibras nerviosas capaces de co-expresar los péptidos sustancia P y CGRP, los que son liberados después de su activación, produciendo vasodilatación a través de mecanismos neurogénicos. Además, cabe destacar que los agonistas de PAR-2 a nivel intracelular activan la fosfolipasa C y la proteínquinasa A, las que a su vez sensibilizan los receptores de potencial transitorio V1 (TRPV1) y V4 (TRPV4), los cuales son necesarios para que la histamina pueda actuar a nivel neuronal (Figura 4). Sin embargo, no todos los PAR actúan independientes de la histamina. Hay evidencias de que PAR-1 y PAR-4 participan en la generación de prurito, inflamación y dolor, pero el prurito generado por estos sí es suprimido por los antihistamínicos, por lo que se presume que inducen prurito de un modo indirecto, asociado a la histamina, como podría

ser la degranulación de mastocitos. Por otro lado el PAR-3 no está asociado a la inducción de prurito (Davidson y Giesler, 2010).

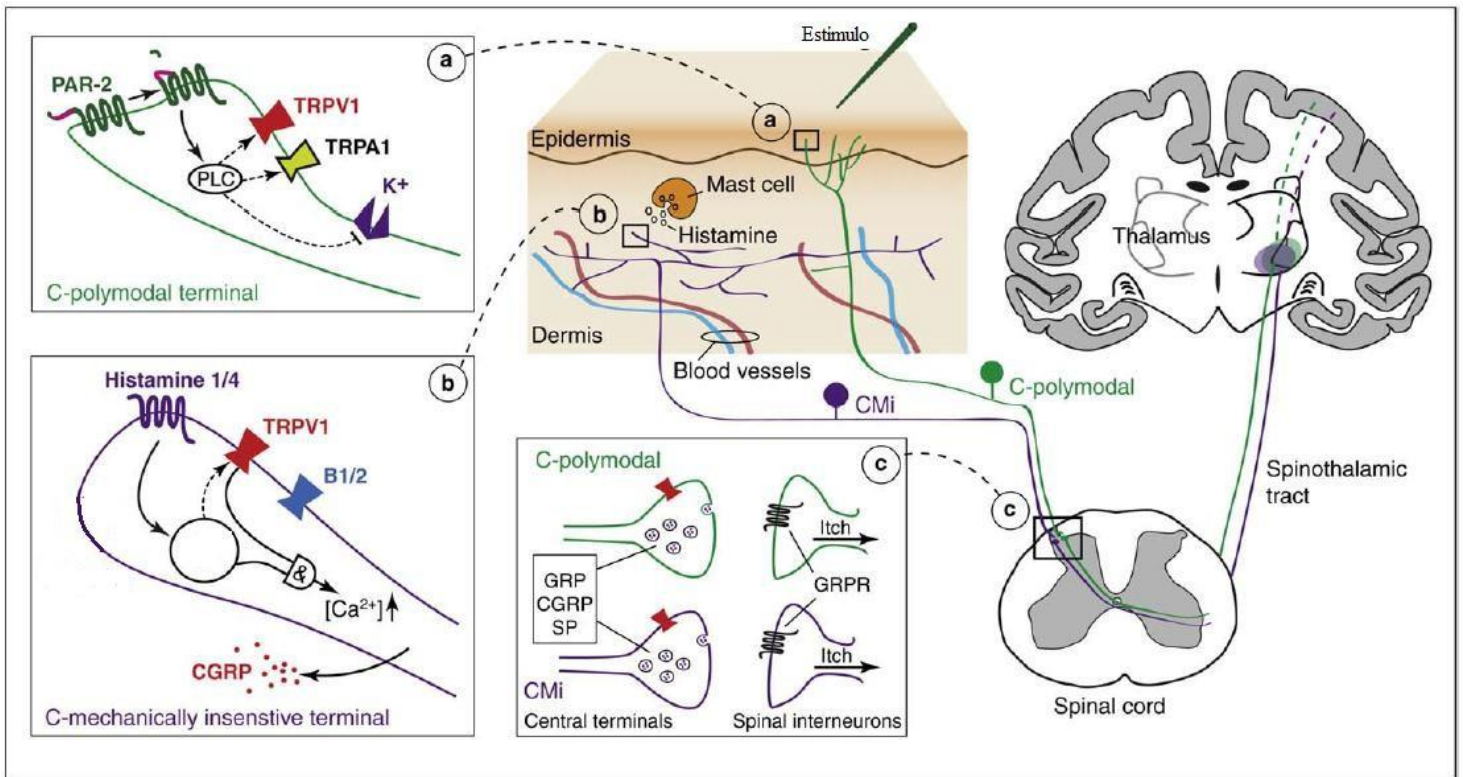


Figura 4: Ilustración de las múltiples vías del prurito. (Tomado de: Davidson y Giesler, 2010.

The multiple pathways for itch and their interactions with pain).

- a) Las fibras C polimodales son activadas en la epidermis por un estímulo no dependiente de histamina, activando al PAR -2. El que a su vez activa la fosfolipasa C. Ésta activa los canales de TRPV1 y despolariza la membrana inhibiendo los canales de K dependientes de voltaje.
- b) La histamina activa las fibras CMi, activándose la liberación de múltiples mediadores, como el CGRP, sustancia P y el GRP.
- c) Ambas señales, la transmitida por fibras no dependientes de histamina y por las fibras CMi llegan al asta dorsal de la médula espinal, desde donde son transmitidas por el tracto espinotalámico a nivel central.

Respecto a las fibras nerviosas que transmiten las diferentes sensaciones cabe destacar que dentro de las fibras nerviosas primarias encontramos tres grupos: A β , A δ y C; dependiendo de su mielinización, diámetro y velocidad de conducción. Las fibras nerviosas A δ y C participan en la transmisión de señales térmicas, dolorosas y pruriginosas, mientras que las fibras nerviosas A β participan en la transmisión de las sensaciones táctiles (Ikoma *et al.*,

2011). Las fibras nerviosas C desmielinizadas o mielinizadas ($A\delta$) derivan de los ganglios de la raíz dorsal de la médula espinal e inervan la piel, localizándose sus receptores en la epidermis y la unión dermo – epidérmica (Simental y Ponce, 2006), asociándose las fibras no mielinizadas C a la inducción del prurito difuso, mientras que las fibras $A\delta$, se relacionan al prurito localizado (Ikoma *et al.*, 2011).

Estudios recientes de microneurografía en roedores demuestran la ausencia de fibras nerviosas prurito – específicas, determinando que estas fibras también responden a diferentes noxas como el calor, gas pimienta y la aplicación de capcina (Ikoma *et al.*, 2011). Un ejemplo de esto es la respuesta que tienen las fibras C dependientes de histamina frente a la temperatura, las cuales frente al calor pueden generar una exacerbación del prurito mientras que el frío puede reducir la actividad de las vías aferentes primarias (Ikoma *et al.*, 2003). Por otro lado hay estudios que sí demuestran la existencia de fibras nerviosas C prurito específicas, las cuales son sensibles a histamina y mecano insensibles (CMi). Su activación inducida por la histamina es tan larga como la sensación de prurito, a diferencia de las fibras C polimodales o nociceptores termo – mecano sensibles. Además su campo receptivo es mayor, poseen una menor velocidad de conducción y activación espontánea, y un umbral de estimulación eléctrico mayor que las fibras polimodales C (Ikoma *et al.*, 2011). Se sugiere que estas fibras no expresarían los receptores PAR-2, anteriormente nombrados, debido al tipo de reacción que estos generan y a que las fibras CMi si son sensibles a la histamina (Davidson y Giesler, 2010). Por lo que los autores concluyen de estos y otros estudios la existencia de múltiples vías periféricas para el prurito, algunas de las cuales serían prurito específicas y otras capaces de responder tanto a estímulos pruritogénicos como otros (Ikoma *et al.*, 2011).

Dentro de las vías prurito específicas, se postula la existencia de dos vías diferentes en su transmisión; una dependiente de la histamina y otra independiente. Una de las vías de transmisión prurito específica e independientes de histamina es aquella que expresa el receptor del péptido liberador de gastrina, la cual constituye una subpoblación de neuronas de la lamina I (región posterior de la médula espinal) y un nuevo objetivo en la terapéutica del prurito (Fernández y Capdevilla, 2010).

2.2 Mediadores involucrados en la transmisión del prurito

Numerosos mediadores inflamatorios endógenos son capaces de sensibilizar y activar terminaciones nerviosas nociceptivas y pruritogénicas, como las bradiquininas, serotoninas, histamina y prostaglandinas. Los complejos efectos de estas sustancias se deben a sus interacciones, como el efecto supra – aditivo que poseen varias combinaciones, entre ellas la prostaglandina E₂ con histamina (Schmelz, 2010).

Las interacciones entre los diferentes mediadores explican la activación aguda de las fibras nerviosas primarias, las cuales al mantenerse bajo una estimulación continua por largos periodos pueden sufrir cambios estructurales, fenómeno que se conoce como hipersensibilización, el cual fue observado primero en las fibras nerviosas nociceptivas, pero actualmente se reconoce un fenómeno similar en las fibras que transmiten el prurito. Un ejemplo de esto es el efecto generado por las neurotrofinas, las cuales son capaces de inducir una activación aguda de las fibras nerviosas pero, a la vez, pueden generar hipersensibilización; lo que se ve expresado como el aumento del factor de crecimiento nervioso (NGF) y la sustancia P, con sus respectivos receptores en tejidos dañados e inflamados. Este fenómeno se observa en patologías altamente pruritogénicas, como la dermatitis atópica. Es más, los altos niveles séricos de NGF y sustancia P que han sido encontrados en pacientes con dermatitis atópica, suelen correlacionarse con la gravedad del cuadro presentado por el paciente. El aumento de NGF también se observa en lesiones que generan dolor localizado, lo que sugiere mecanismos de transmisión neuronal similares. Es por esto que se han probado terapias anti – NGF tanto para manejar el dolor como el prurito en animales (Schmelz, 2010).

Varios receptores y mediadores del prurito han sido identificadas en las recientes décadas, siendo la más estudiada la histamina. Pero también se reconocen como mediadores del prurito: las serotoninas y prostaglandinas, proteinasas, opioides y endorfinas y, los ya nombrados, neuropéptidos (Metz *et al.*, 2011). A continuación se profundizará en los mediadores más relevantes.

a) Histamina

La histamina ha sido reconocida por mucho tiempo como un clásico inductor de prurito. Sin embargo, los mecanismos específicos por los cuales ésta actúa, aún no están completamente claros (Rossbach *et al.*, 2011).

Este mediador se encuentra en grandes cantidades en los gránulos de los mastocitos y actúa a través de cuatro subtipos de receptores proteína G acoplada. Los receptores H₁ (H₁R) y H₄ (H₄R) juegan un rol importante en la mediación del prurito asociado a la histamina, ya que sus agonistas generan prurito y, a la vez, su bloqueo inhibe la inducción de prurito por parte de alérgenos histamina dependientes. El receptor H₂ (H₂R) pareciera jugar sólo un rol menor en la inducción del prurito. El receptor H₃ (H₃R) estaría asociado más bien a la regulación del prurito que a su inducción, ya que al parecer actúa incrementando el umbral para la inducción del prurito. Otros estudios, hacen referencia a la capacidad del H₃R para modificar la liberación de histamina y otros neurotransmisores implicados en el prurito, como la sustancia P. Sin embargo, aún no está claro el mecanismo a través del cual el H₃R actúa (Rossbach *et al.*, 2011).

A pesar de su importancia en la producción de prurito experimentalmente, la histamina no parece ser tan relevante en la clínica, ya que el prurito inducido exclusivamente por este mediador, es raro. Lo que se ve claramente reflejado en la eficacia de las terapias con antihistamínicos, las cuales son limitadas en varias patologías (Metz *et al.*, 2011). Esto podría estar asociado al hecho de que los receptores H₁ y H₄ median el prurito por diferentes vías, lo que es evidenciado al inyectar agonistas de H₁R y H₄R intradérmicos, observándose prurito en ambos casos. Sin embargo, no se observa una inhibición cruzada entre ambos receptores al aplicar antagonistas para los H₁R en presencia de agentes pruritogénicos asociados a H₄R, ni viceversa; por lo que es posible que estos receptores actúen por vías independientes (Davidson y Giesler, 2010).

b) Proteasas

Las proteasas poseen numerosas funciones biológicas, siendo una de ellas la inducción del prurito. Dentro de este grupo, las que participan en la inducción del prurito son las triptasas, carboxipeptidasas y quimasas (Metz *et al.*, 2011).

La inyección de tripsina o quimiotripsina induce una fuerte reacción pruritogénica, que es inhibida por los antihistamínicos, por lo que se presume que el mediador primario es la histamina (Charlesworth y Beltrani, 2002).

Recientemente se encontró un PAR-2 en las fibras nerviosas de la epidermis, el cual es activado por diferentes proteasas liberadas por los mastocitos, como las triptasas, quimotripsina y calicreína, induciendo directamente el prurito. Sin embargo, los PAR-2 también han sido detectados en los mastocitos, siendo aún poco clara la función que estos cumplen en estas células (Metz *et al.*, 2011).

c) Opioides

Los opioides son mediadores capaces de inducir prurito independientes de los mecanismos asociados a la histamina (Metz *et al.*, 2011). Sus efectos se ejercen a través de tres tipos de receptores: μ , κ y δ , siendo la morfina uno de los agonistas de los receptores μ más estudiados (Ikoma *et al.*, 2011).

Durante los últimos años se ha observado que la administración de morfina vía epidural o espinal frecuentemente produce prurito como efecto secundario adverso, el cual es histamina independiente, resistente a los antihistamínicos e inhibido por los antagonistas de los receptores μ (MORA); los cuales no sólo inhiben el prurito en algunos pacientes, si no que además inducen dolor. Esto sugiere que los MORA más que jugar un rol importante en el control del prurito, participan en el control del equilibrio entre el dolor y el prurito. Por otro lado, los agonistas de los receptores κ (KOP) pueden atenuar el prurito inducido por los agonistas MOR, sin afectar el efecto analgésico de la morfina. Además estos pueden inhibir otros tipos de prurito, ya sean dependientes o independientes de histamina (Ikoma *et al.*, 2011).

La comunicación interneuronal entre el dolor y el prurito subyace bajo este sistema de inhibición – inducción entre agonistas y antagonistas opiáceos (Phan, N. *et al.* 2010), generando prurito la activación de los receptores μ , e inhibición la activación de los receptores κ (Metz *et al.*, 2011).

d) Neuropeptidos

Los neuropeptidos son un grupo heterogéneo de moléculas de las cuales se han descrito alrededor de 50, responsables de la transmisión de señales entre neuronas, y entre las neuronas y otros tipos de células (Simental y Ponce, 2006). Estos son secretados luego de un estímulo térmico (sobre 42°C) o químico, lo que se podría asociar a las reacciones prutiogénicas en reacciones inflamatorias (Metz *et al.*, 2011).

Una de las funciones relevantes de los neuropeptidos es la activación de los mastocitos, participando de esta el polipeptido intestinal vasoactivo, CGRP y la sustancia P (Metz *et al.*, 2011).

La sustancia P es el principal miembro de la familia de las taquicininas, las cuales producen una contracción rápida de las vísceras en los animales, a diferencia de las bradicinina, un péptido de origen plasmático que genera una contracción intestinal lenta. Con frecuencia, la sustancia P se encuentra en las mismas neuronas que el CRGP, y su liberación induce la secreción de CRGP. Además se encuentra en fibras nerviosas de la epidermis, dermis, glándulas sudoríparas, corpúsculos de Meissner, nervios perivasculares y células de Merkel (Simental y Ponce, 2006).

La sustancia P en la piel es sintetizada principalmente por los queratinocitos y parece ser fuertemente controlada por el NGF. Sus acciones más importantes son sobre la vasculatura y el sistema inmune; siendo uno de los más potentes vasodilatadores, 100 veces más que la histamina en las mismas concentraciones. Además se asocia a las reacciones de hipersensibilidad debido a su capacidad de liberar histamina, reclutar leucocitos y formar edema (Simental y Ponce, 2006).

El CGRP es un neuropeptido de 37 aminoácidos que se encuentra en diferentes tipos de neuronas y es codificado por el mismo gen que la calcitonina, de ahí su nombre (Simental y Ponce, 2006). Dentro de las neuronas que poseen receptores para el CGRP encontramos una subpoblación de neuronas de la lamina I en la región posterior de la médula espinal, específicas para la transmisión del prurito. También son expresados en el SNC, especialmente en el hipotálamo, y en el tracto digestivo, donde juegan múltiples funciones

como, estimular secreciones hormonales, regulación del flujo sanguíneo y la contracción de la musculatura lisa (Ikoma *et al.*, 2011).

El CRGP es el neuropéptido más importante de la piel, encontrándose en las fibras nerviosas de la dermis, epidermis, glándulas sudoríparas, corpúsculos de Meissner, nervios perivasculares y células de Merkel, al igual que la sustancia P. Pero a diferencia de la sustancia P, su acción pareciera ser más bien antipruriginosa, ya que puede bloquear las acciones de la histamina, el leucotrieno B4 y la serotonina. Además posee la capacidad de inhibir las reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado por medio de la supresión de la expresión de antígenos por parte de las células de Langerhans, mediante la regulación positiva de IL-10 y la supresión de citoquinas proinflamatorias (IL-1 e IL-12) y de la molécula coestimuladora CD86 (Simental y Ponce, 2006).

Su producción es regulada por la disponibilidad de NGF. Puede ser liberado con la sustancia P, pero su acción es más lenta, progresiva y de mayor duración, causando una intensa vasodilatación en vasos pequeños y grandes (Simental y Ponce, 2006).

Se ha establecido una relación entre la sustancia P y el CRGP en roedores con dermatitis atópica, los cuales poseen altos niveles de sustancia P y bajos de CGRP. Aún se desconoce el rol de esta interacción en la generación de prurito, pero se especula que el CGRP tendría un rol de mayor importancia en la generación de dolor, en cambio la sustancia P se asociaría mayormente a la inducción de prurito (Schmelz, 2010).

El VIP está constituido por 28 aminoácidos y se encuentra en fibras nerviosas de los vasos dérmicos, glándulas sudoríparas, apocrinas y Meibomio, folículo piloso y células de Merkel. Estas fibras poseen una estrecha relación con los mastocitos y glándulas sudoríparas, lo que se ve reflejado en su aplicación intradérmica, la cual produce una roncha por liberación de histamina y estimula la secreción de sudor en las glándulas sudoríparas (Simental y Ponce, 2006).

3. Tratamiento del prurito

El tratamiento de las patologías pruriginosas se debe comenzar con la identificación y eliminación de la causa primaria, la cual puede ser una enfermedad dermatológica propiamente tal; una enfermedad sistémica, como trastornos hepáticos o renales; un problema neurológico o una patología sicogénica (Bloom, 2013). Una vez establecida la causa, y sólo si es necesario, se debe aplicar un tratamiento enfocado al prurito mismo y sus vías de transmisión, siendo esta última opción la que ha experimentado mayores avances (Fernández y Capdevilla, 2010), los cuales se han destacado por la expansión del uso de medicamentos ya conocidos, en vez de la introducción de nuevas drogas, ya sea en terapias locales o sistémicas (Bruner, 2006).

Una de las primeras opciones para calmar el prurito es la terapia local, la que suele ser muy beneficiosa para los pacientes, ya que ésta accede y actúa directamente sobre el tejido afectado, logrando mayores concentraciones en este sitio, y a la vez generando menos efectos adversos sistémicos. Sin embargo, la terapia local también posee desventajas, como por ejemplo, no ser adecuada para lesiones de gran magnitud y sus resultados dependerán de la adecuada aplicación de él o los productos por parte del propietario. De lo contrario, no se logran las concentraciones adecuadas en las lesiones, por lo que siempre se deben evaluar bien las posibilidades de cada propietario antes de optar por una terapia local exclusiva (Bloom, 2013).

Los mecanismos por los cuales las terapias locales inhiben el prurito son cuatro: 1) la sustitución mecánica por otra sensación; 2) la anestesia de las terminaciones nerviosas involucradas; 3) el bloqueo de los mediadores pruritogénicos; y 4) la disminución de la inflamación local de la piel. La sustitución por otra sensación se logra aplicando frío (baños, ice packs), calor o disminuyendo la irritación con mentol 0,12 – 1%, entre otras sustancias. Se ha demostrado que terapias largas con estos métodos son inefectivas en el control del prurito crónico moderado o severo. Para anestesiar las terminaciones nerviosas se utilizan lociones o cremas con lidocaína o promaxina, pero estos productos poseen una efectividad impredecible, son de corta duración y producen taquifilaxia, por lo que se debe evaluar bien su uso previamente y no suelen ser una opción en cuadros crónicos. El bloqueo de los mediadores del prurito también posee una efectividad limitada, debido al

amplio número de medidores involucrados en este proceso. En los últimos años se ha estudiado la efectividad de la capsina, un componente activo que proviene del pimentón (*Cayenne pepper*) y se cree que disminuye temporalmente la concentración de sustancia P. En perros se han obtenido resultados relativamente positivos. Sin embargo, los pacientes humanos suelen reportar una sensación de ardor en la zona de aplicación y una baja efectividad. Por último, la reducción de la inflamación local se logra con la aplicación tópica de inhibidores de la calcineurina o corticoides, siendo esta última la opción más eficaz de los tratamientos locales. Dentro de los inhibidores de la calcineurina de uso local encontramos drogas como el tacrolimus, el cual posee una actividad antipruriginosa y antiinflamatoria directa, pero debido a su alto costo y la lentitud con la que actúa, generalmente no se utiliza en las terapias locales en medicina veterinaria (Bloom, 2013).

Respecto al uso de corticoides locales, cabe destacar que éstos deben ser utilizados con precaución ya que pueden causar efectos sistémicos como supresión adrenal, poliuria – polidipsia, aumento de las enzimas hepáticas y supresión de los niveles tiroideos. Para evitar estos inconvenientes se han desarrollado corticoides de uso tópico que son metabolizados en la misma piel. Un ejemplo de éstos es la hidrocortisona aceponato en spray (Cortavance®), un diéster lipofílico capaz de penetrar el estrato córneo, acumulándose en la piel y logrando bajas concentraciones plasmáticas. Una vez absorbido, es degradado por una esterasa presente en la piel a propionato hidrocortisona 17 (HC17), la cual pasa a HC 21 y luego a HC, el cual es conjugado con ácido glucorónico y excretado por las heces (Bloom, 2013).

En la terapia sistémica contra el prurito solía ser muy popular el uso de antihistamínicos. Sin embargo, la clínica ha demostrado su ineficacia en el tratamiento del prurito crónico, lo que lleva a los pacientes (o propietarios en el caso de la medicina veterinaria) a aumentar las dosis ellos mismos. Debido a esto, hace ya algunos años, que se comenzó a buscar nuevas opciones para tratar el prurito crónico. Es así como se han ido incorporando diferentes tipos de fármacos que actúan directamente sobre las vías de transmisión del prurito y/o el SNC, como los anticonvulsivantes, antidepresivos y los antagonistas o agonistas de los receptores opiáceos. Los anticonvulsivantes han mostrado ser bastante eficientes en el control del prurito, sin embargo, aún no está claro el mecanismo por el cual

lo controlan y sólo se asume que inhiben la transmisión a través de la médula espinal. El efecto antipruriginoso de los antidepresivos es conocido hace ya varios años, pero éste no es reportado habitualmente en los estudios de estos medicamentos. Por ahora, se ha documentado la efectividad antipruriginosa en enfermedades sistémicas de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs) y algunos antidepresivos tricíclicos (TACs). Respecto a los agonistas o antagonistas opiáceos cabe destacar que éstos se utilizan en el tratamiento contra el prurito crónico desde la década de 1980. Ello se basa en el hecho de que la activación de los receptores opioides - μ , inducen prurito, y por el contrario, la activación de los receptores opioides - κ , lo inhiben. Es así como los antagonistas de los receptores opiáceos se usan frecuentemente para tratar la comezón asociada a enfermedades hepáticas y renales (Metz *et al.*, 2011).

Las terapias inmunosupresoras también son frecuentemente utilizadas en el control del prurito, siendo la Ciclosporina A (CsA) comúnmente utilizada en medicina veterinaria ya que inhibe la síntesis de citoquinas por parte de los linfocitos T, disminuyendo así la inflamación y las reacciones alérgicas. La CsA posee un amplio margen de seguridad en perros, gatos y conejos, y sus efectos adversos en general se observan a los pocos días de iniciado el tratamiento, los que a menudo resuelven a pesar de continuar con la terapia (Kovalik *et al.*, 2012).

A continuación se profundizará en las terapias de mayor relevancia para la medicina veterinaria, ya sea por su seguridad y eficacia o por la posibilidad real de utilizar estos medicamentos en enfermedades crónicas.

3.1 Antihistamínicos

La histamina es un potente mediador químico que interviene en variados procesos dependiendo del receptor y tejido estimulado, como se explicó anteriormente. Estos procesos pueden ser bloqueados de tres formas: a través de antagonistas fisiológicos, como la epinefrina; a través de agentes que reducen su formación y/o liberación desde los mastocitos; o, a través del bloqueo de los receptores para la histamina, siendo lo más común que los antihistamínicos intervengan en más de una de estas formas, los cuales no

sólo actúan como antagonistas, como se creía anteriormente, sino que, además intervienen en la formación y liberación de la histamina (Scott *et al.*, 2001).

Actualmente se reconoce que los antihistamínicos poseen dos importantes efectos sobre el prurito: en primer lugar evitan la unión de la histamina a su receptor H₁, actuando como un bloqueador –H₁, y de este modo se impide que se liberen los mediadores inflamatorios dependientes de histamina. En segundo lugar, los antihistamínicos poseen un efecto sedante y anticolinérgico en diferentes grados, según su generación (Metz *et al.*, 2011).

A pesar de estos efectos anteriormente descritos, la evidencia clínica ha demostrado que la monoterapia con antihistamínicos bloqueadores –H₁ es ineficaz en el control del prurito crónico (Metz *et al.*, 2011). Es por esto que en la mayoría de los casos se debe iniciar un tratamiento combinado con glucocorticoides, los cuales se deben retirar de forma paulatina una vez controlado el prurito y mantener sólo los antihistamínicos para prevenir la reaparición de éste. Algunos autores además recomiendan suplementar el tratamiento con ácidos grasos esenciales para mejorar la efectividad de los antihistamínicos (Day, 2008).

La farmacocinética de estas drogas no está clara aún, pero luego de la administración oral son rápidamente absorbidos, logrando su mayor concentración plasmática 1 hora después de la administración. Se metabolizan en el hígado y se eliminan vía urinaria. Los antihistamínicos son capaces de cruzar la placenta y son secretados por la leche (Day, 2008).

A pesar de su amplio uso, tanto en medicina humana como veterinaria, estas drogas no están exentas de efectos indeseados, los cuales son variados y dependen tanto del antihistamínico utilizado, como de las individualidades de cada paciente, siendo uno de los efectos secundarios más comunes, en los perros, la depresión del SNC, observándose letargia, depresión y somnolencia. Éstos se han reportado en perros tratados con clorfenamina, clemastina, e hidroxizina, entre otros, los cuales remiten 3 a 7 días después de iniciado el tratamiento, incluso si se continúa con la administración del antihistamínico. Algunos otros efectos secundarios menos comunes reportados tanto en perros como gatos son: excitación, problemas gastrointestinales, efecto anticolinérgicos, aumento del prurito y problemas cardiovasculares (Day, 2008).

Además, no todos los antihistamínicos serán eficaces para cada paciente, por lo que muchas veces será necesario probar con más de uno de estos medicamentos, evaluando su efectividad luego de 7 a 14 días de tratamiento. Conjuntamente, se debe considerar factores como el ritmo horario y los costos para seleccionar el tratamiento más adecuado (Day, 2008).

Los antihistamínicos que parecen ser más efectivos en los perros, son la oxatomida, clemastina y ciproheptadina. En el caso de los gatos, son la clorfenamina, oxatomida, clemestina y ciproheptadina (Day, 2008).

Algunas de las interacciones reportadas de los bloqueadores $-H_1$ que cabe destacar son:

- 1) Sinergismo en el control del prurito al ser administrados con ácidos grasos omega 3 y 6, y con glucocorticoides, los cuales pueden requerir una menor dosis al ser administrados con antihistamínicos.
- 2) Sinergismo del efecto anticolinérgico al ser administrado en conjunto con inhibidores de la monoamina oxidasa (MAO), por lo que está contraindicado su utilización conjunta.
- 3) Pueden contrarrestar los efectos anticoagulatorios de la histamina y la warfarina (Day, 2008).

Por último, estos medicamentos están contraindicados en animales con patologías hepáticas o cardiovasculares, hipertensión, glaucoma, hipertiroidismo, retención urinaria y atonía intestinal (Day, 2008).

3.2 Anticonvulsivantes

En la práctica clínica se ha observado que los anticonvulsivantes poseen un potente efecto analgésico y se ha aprobado su uso para el manejo del dolor neuropático. Además, también se ha observado un efecto antipruritogénico, sin embargo se desconoce su forma de acción, y se especula que inhiben la transmisión del prurito en la médula espinal (Metz *et al.*, 2011).

El anticonvulsivante más estudiado contra el prurito crónico es la gabapentina. Como se dijo anteriormente, se desconoce el mecanismo exacto de acción, pero se han postulado

diferentes hipótesis. La primera, postula que la gabapentina actúa sobre los canales de calcio dependientes de voltaje localizados en la cresta dorsal de la lámina I, donde también se encuentran las neuronas que transmiten el prurito, inhibiendo la liberación de los neurotransmisores que las excitan, como el glutamato. En segundo lugar, se postula que la gabapentina inhibe la liberación del péptido relacionado al gen de la calcitonina, el cual participa como mediador en una de las vías periféricas que inducen prurito (Zachariah *et al.*, 2011).

Respecto a su farmacocinética cabe destacar que es una droga lipofílica, por lo que atraviesa con facilidad la barrera hematoencefálica; se absorbe fácilmente al ser administrada vía oral y se excreta principalmente vía urinaria. No es metabolizada ni se une a proteínas plasmáticas, por lo que su interacción con otras drogas es poco probable. Es importante destacar que se debe utilizar con precaución, ya que posee una alta toxicidad, siendo su efecto adverso más común la sedación. Además, puede producir náuseas, vómitos, hostilidad, fatiga y problemas conductuales, entre otras cosas (Zachariah *et al.*, 2011).

3.3 Agonistas o antagonistas de los receptores opiáceos

El tratamiento del prurito con opioides se basa en el hecho de que la inducción de éste es mediada por la activación de los receptores μ y es suprimido por la activación de los receptores κ , como se dijo anteriormente (Metz *et al.*, 2011).

Es así como, en las últimas dos décadas se han utilizado diferentes antagonistas de los receptores μ (MORA) para el control del prurito crónico refractario a otros tratamientos. Los MORA originalmente fueron desarrollados para el tratamiento de los adictos a la heroína y para revertir los síntomas de la depresión postanestésica, la sobredosis con narcóticos y la intoxicación con opioides. Estos no producen dependencia física y no tienen potencial de abuso, son bien tolerados y los efectos secundarios son dependientes de la dosis, los cuales generalmente se limitan a las 2 primeras semanas de tratamiento, siendo los más comunes las molestias gastrointestinales. Efectos secundarios más complejos se cree que están asociadas a los mayores niveles de opioides endógenos en los pacientes con

prurito crónico. Para evitar estos efectos adversos se recomienda iniciar los tratamientos con dosis bajas e ir incrementándolas paulatinamente (Phan *et al.*, 2010).

Por otro lado, se debe tener en consideración que los opioides endógenos y sus antagonistas influyen sobre el sistema inmune, observándose, en algunos casos, aumento en la proliferación de linfocitos T y linfocitos T 1 helper, pero una disminución de los linfocitos T 2 helper, productores de citoquinas, lo que genera una reacción inflamatoria deficiente, probablemente asociada al bloqueo de los opioides agonistas μ endógenos (Phan *et al.*, 2010).

Dentro de los MORA encontramos la naloxona, naltrexona y nalmefena. La naloxona es un derivado de la noroximorfona sintetizada en 1960. Posee una baja biodisponibilidad oral por lo que debe ser administrada vía parenteral. Es metabolizada en el hígado a naloxona glucoronida, la que es eliminada vía renal. Su acción es corta ya que posee una vida media plasmática de 1 a 2 horas, por lo que su frecuencia de administración debe ser alta o en infusión constante. La naltrexona es un derivado de la oximorfona desarrollado en 1963. Se administra vía oral y su vida media es larga. Se absorbe rápidamente y es metabolizada en el hígado donde se forman diferentes metabolitos, los que se mantienen en la sangre hasta 48 horas, siendo finalmente eliminados vía renal. Además su potencial antagonista es dos veces mayor que el de la naloxona, siendo mucho más recomendada para tratamientos extrahospitalarios. La nalmefena es un análogo químico de la naltrexona creado en 1975. Es mucho más potente, de uso oral y además de ser un MORA también inhibe los receptores δ . Posee una vida media y biodisponibilidad oral mayor que la naltrexona. También se puede administrar vía parenteral y es rápidamente absorbida, logrando su *pick* plasmático y cerebral en 5 a 15 minutos. Al igual que las otras dos drogas se metaboliza en el hígado y elimina vía renal. La nalmefena sólo se encuentra disponible en Estados Unidos (Phan *et al.*, 2010).

Dentro de las contraindicaciones cabe destacar que la naltrexona y nalmefena no se deben administrar en pacientes con enfermedades hepáticas. Ningún MORA se debe administrar a pacientes que reciben una terapia analgésica a base de opioides. Los pacientes con historial de problemas cardiacos deben ser monitoreados cuidadosamente y no se pueden utilizar en cachorros ni hembras preñadas o lactantes (Phan *et al.*, 2010).

También se ha observado que los agonistas del receptor κ , reducen el prurito en pacientes con cuadros crónicos (Metz *et al.*, 2011). Un ejemplo de esto es el butorfanol, un potente agonista κ y, a la vez, antagonista μ , utilizado originalmente para el manejo del dolor. Actualmente también se emplea en las terapias contra el prurito crónico que no responde a otros tratamientos, ya que posee la capacidad de modificar la percepción de éste al activar los receptores κ , sin generar analgesia, por lo que no se modifica la percepción del dolor (Dawn, A. y Yosipovitch, G. 2006). Otra de sus ventajas respecto a los MORA es producir menos efectos adversos, observándose con menor frecuencia sedación y efectos paradójales en gatos, entre otros, (Papich, 2000). Sin embargo, los registros del uso de este medicamento en el control del prurito en medicina veterinaria aún son escasos como para establecer un protocolo de tratamiento.

3.4 Antidepresivos

Con los años se han ido incorporando en los tratamientos contra el prurito un variado grupo de psicotrópicos debido a su eficacia, sobretodo cuando el problema tiene un componente sicogénico. Las drogas que han sido más evaluadas para este fin han sido los TCAs, como la amitriptilina y doxepina, y los SRRIs, como la fluoxetina (Scott *et al.*, 2001).

El mecanismo de acción primario de los TCAs consiste en bloquear la recaptación de la serotonina y, en menor medida, de la noradrenalina. Además poseen un efecto anticolinérgico, α –adrenérgico y antihistamínico, ya que bloquean los receptores H_1 ; efectos que varían según el tipo de TCAs (Seksell, K. *et al.* 2012). La amitriptilina además aumenta los efectos de la norepinefrina, la cual es responsable de aumentar el enfoque conductual. (Scott *et al.*, 2001). La dosis recomendada para lograr el efecto antihistamínico en perros tanto para la amitriptilina como doxepina es de 0,5 a 1 mg/kg cada 12 horas, por al menos 21 días. Sin embargo, aún no está claro si estas drogas inhiben el prurito debido a sus efectos antihistamínicos o sedativos, siendo este último uno de los mayores efectos adversos (Bloom, 2013). Otro de los antidepresivos tricíclicos utilizados en el control del prurito es la mirtazepina, la cual además de actuar como antihistamínico, es un serotoninérgico, siendo un efectivo medicamento en el control del prurito idiopático, colestásico, urémico y asociado a neoplasias (Metz *et al.*, 2011).

En general, los efectos adversos más severos de estas drogas son inducción de arritmias cardíacas y efectos anticolinérgicos, como sequedad de boca, retención urinaria y disminución en la producción de lágrimas. Además, se pueden presentar problemas gastrointestinales como vómitos y diarreas, letargia o hiperexcitabilidad, polidipsia, agresividad, cambios conductuales y anorexia. Se debe destacar que la amitriptilina rara vez presenta efectos adversos en perros (Scott *et al.*, 2001).

La fluoxetina es un SSRI por lo que carece de los efectos adversos anticolinérgicos y cardiovasculares de los TACs (Seksel, K. *et al.* 2012). Sin embargo inhibe el prurito a través de procesos similares ya que también es un antidepresivo heterocíclico, siendo su principal efecto adverso la sedación. Un estudio en perros demostró una efectividad del 30% en la inhibición del prurito crónico a una dosis de 1 mg/kg cada 24 horas (Scott *et al.*, 2001).

3.5 Inmunodepresores e inmunomoduladores

Dentro de este grupo se encuentran las drogas más utilizadas en el control del prurito en la dermatología veterinaria, siendo de gran importancia los corticoides y la CsA (Kovalik *et al.*, 2012).

Los corticoides son una de las drogas más utilizadas en medicina veterinaria debido a su potente efecto antiinflamatorio e inmunomodulador sobre la gran mayoría de los órganos, por lo que son utilizados en la terapia de enfermedades inmunomediadas e inflamatorias, neoplasias, reacciones anafilácticas, asma y alergias. Estas drogas poseen los mismos efectos que el cortisol endógeno, pero su actividad glucocorticoide es mayor y, al contrario, su actividad mineralocorticoide es menor. Los únicos glucocorticoides sintéticos con cierta actividad mineralocorticoide son la hidrocortisona, cortisona y prednisolona (Day, 2008).

Los glucocorticoides endógenos son hormonas que cruzan la membrana celular de los órganos blanco y se unen a los receptores esteroidales citoplasmáticos, formando un complejo esteroide – receptor que es capaz de cruzar la membrana nuclear y asociarse al DNA, alterando la transcripción de varios genes y, por ende, la producción de proteínas que controlan un amplio rango de procesos celulares. Sus mayores efectos metabólicos son la gluconeogénesis, catabolismo proteico y lipólisis. En el caso de los corticoides, o

glucocorticoides sintéticos, son absorbidos desde cualquier sitio de administración y se unen a las proteínas plasmáticas difundiéndose en los diferentes tejidos. Estas moléculas sintéticas poseen mayor afinidad por los receptores esteroidales y se degradan con mayor lentitud que los endógenos, por lo que sus efectos poseen una mayor duración (Day, 2008).

El aumento de la gluconeogénesis extrahepática está asociada a un mayor almacenamiento de glicógeno en el hígado, una disminución en el uso de la glucosa por parte de los tejidos blanco y de la expresión de receptores celulares para la insulina en éstos. Todo esto se traduce en un aumento de la glicemia y de la secreción de insulina por parte del páncreas. Por otro lado, el aumento del catabolismo proteico y, además, la disminución de la síntesis proteica en los tejidos, aumentan los niveles de proteínas plasmáticas y hepáticas. Esto se asocia a la atrofia muscular. Por último, la lipólisis mediada por los glucocorticoides se traduce en un aumento de la movilización grasa, particularmente en el hígado (Day, 2008).

Otros efectos metabólicos de los glucocorticoides son disminuir la secreción de hormona antiurética (ADH), o actuar como su antagonista; aumentar la secreción de ácidos gástricos; reducir o alterar la producción de mucus gástrico; atrofia cutánea; y aumento de la movilización de calcio, incrementando la probabilidad de osteoporosis y mineralización de tejidos blandos. Por otro lado, los niveles de glucocorticoides inhiben el eje hipotálamo – hipófisis, no solo afectando la secreción de la hormona liberadora de corticotrofinas, sino que también disminuye o incluso inhiben la secreción de otras hormonas hipofisarias, como la prolactina, LH y FSH (Day, 2008).

Los efectos antiinflamatorios de los glucocorticoides se llevan a cabo a través de la supresión de los leucotrienos, especialmente de los granulocitos, mastocitos y monocitos – macrófagos, a través de la estabilización de sus membranas (Day, 2008). Esto se debe a que a nivel molecular los corticoides incrementan la producción de proteínas antiinflamatorias como la lipocortina -1, la cual reduce la acción de la fosfolipasa A₂ en las membranas celulares, inhibiendo la activación del ciclo del ácido araquidónico (Scott *et al.*, 2001). Esto impide la producción y liberación de citoquinas inflamatorias como la IL -1, IL -6 y el TNF α , disminuyendo el flujo sanguíneo, la vasodilatación, vasoproliferación, agregación plaquetaria, depósito de fibrina y la proliferación de fibroblastos y formación de colágeno en los tejidos blanco. Por otro lado, además pueden inducir el patrón sanguíneo conocido

como “leucograma del estrés” (neutrofilia, linfopenia, monocitosis y eosinopenia) (Day, 2008). Esta acción antiinflamatoria es no específica, generando la misma respuesta ante infecciones, traumas, toxinas o depósitos de complejos inmunes, por lo que se deben utilizar con precaución, modificando las dosis y el ritmo horario según la necesidad de cada paciente (Scott *et al.*, 2001).

Los efectos inmunomoduladores de los glucocorticoides son mediados por la intervención depresora en varias etapas de la respuesta inmune celular, como lo es la disminución de la actividad fagocitaria de los macrófagos, inhibiendo el procesamiento y presentación de los antígenos al sistema inmune, y la supresión directa de los linfocitos T y las células que participan en los procesos que éstos median. Respecto de los efectos sobre la inmunidad humoral, los glucocorticoides son capaces de reducir la afinidad de los anticuerpos por las membranas de las células blanco, provocando la elución de la superficie de estas células. Asimismo, pueden inhibir las vías de activación del complemento e impiden el paso de complejos inmunes por las membranas basales. Sin embargo, todos estos efectos se observan luego de una prolongada exposición a estas hormonas (Day, 2008).

Los corticoides no están exentos de efectos indeseados, los cuales dependerán de su dosis, modo de uso y el estado previo del paciente. Algunos de estos efectos secundarios son hiperadrenocorticismio iatrogénico, atrofia adrenal, hepatomegalia, hiperglicemia y poliuria – polidipsia – polifagia, debido al aumento excesivo de la gluconeogénesis, catabolismo proteico y lipólisis, todo lo cual genera aumento de la fosfatasa alcalina, proteinuria y daño glomerular en terapias prolongadas en el perro; dermatopatía atrófica asociada al alto catabolismo proteico en tratamientos largos a dosis altas; y, por último, una mayor incidencia de enfermedades virales debido a la supresión del sistema inmune. Debido a estos y otros efectos adversos de los glucocorticoides, están contraindicados en pacientes con alguna enfermedad infecciosa, diabetes mellitus, enfermedad hepática y nefropatía perdedora de proteínas. Además, no deben ser administrados en hembras gestantes ya que pueden inducir aborto o defectos congénitos en los cachorros (Day, 2008).

Por último, cabe destacar respecto a los corticoides que éstos también poseen diferentes interacciones con otras drogas, siendo las más relevantes el aumento del requerimiento de insulina, un mayor metabolismo de los corticoides al ser administrados con fenobarbital,

fenitoína y rifampicina; disminución del metabolismo hepático al ser administrados con ciclosporina aumentando sus niveles sanguíneos. Por su parte, la eritromicina disminuye el metabolismo hepático de la metilprednisolona; los estrógenos pueden aumentar los efectos de los glucocorticoides; y por último, se puede obtener una menor respuesta inmunológica al vacunar animales que reciben dosis inmunodepresoras de glucocorticoides, además estos pacientes no deberían recibir vacunas a base de virus vivos (Day, 2008).

La CsA es un macrólido lipofílico cíclico que cruza libremente las membranas celulares. Su mecanismo de acción se asocia a la inhibición de la calcineurina, proteína responsable de la comunicación entre la membrana plasmática de las células y su núcleo. Esta inhibición se lleva a cabo a través de la unión a la proteína intracelular ciclofilina -1, impidiendo así la activación de las células T, en este caso. Como resultado se impide la activación de genes asociados a la codificación de citoquinas y sus respectivos receptores, como ocurre con la IL -2, produciéndose linfocitos T helper y citotóxicos dañados (Kovalik *et al.*, 2012).

La IL -2 no es la única citoquina que se ve afectada por la CsA. El interferón $-\alpha$ (IFN $-\alpha$), IL -3, IL -4, IL -5 y el TNF α también son inhibidos por ésta, disminuyendo el número de monocitos, mastocitos y eosinófilos (Kovalik *et al.*, 2012).

Por otro lado, la CsA disminuye la secreción de citoquinas por parte de los queratinocitos y, también, disminuye el número de células de Langerhans en la epidermis e inhibe su función activadora de linfocitos. Sin embargo, cabe destacar que la CsA no tiene un efecto significativo sobre la inmunidad humoral, a diferencia de los corticoides (Kovalik *et al.*, 2012).

La CsA es absorbida principalmente por el intestino a través de difusión pasiva, proceso llevado a cabo por las glicoproteínas -P de los enterocitos, y la citocromo P450 3A (CYP3A). Luego la CsA es metabolizada principalmente en el hígado a través del sistema enzimático CYP3A, sobretodo en los perros. En el caso de los gatos, al igual que en los humanos, al parecer hay un bajo porcentaje que se metaboliza vía renal e intestinal. En ambos casos, perros y gatos, su eliminación es vía biliar. Debido a la importancia del sistema CYP3A en la absorción y metabolización de la CsA, todo fenómeno que afecte este sistema, también afectara la biodisponibilidad de ésta. Es por esto que algunas drogas pueden interactuar con las CsA, aumentando o disminuyendo su biodisponibilidad. Una de

las interacciones beneficiosas que se dan entre drogas, es la que se observa entre el ketoconazol y la CsA. El ketoconazol suprime la citocromo P450 y, por ende, disminuye el clearance de la CsA, aumentando su concentración sanguínea (Kovalik *et al.*, 2012).

Las dosis recomendadas para la CsA dependerán de la patología a la cual nos enfrentamos. En el caso de la dermatitis atópica se recomienda comenzar con dosis de 5 mg/kg día y no combinarla con otras drogas. En general, no se observan mayores efectos secundarios a esta dosis, siendo posible que los pacientes presenten problemas gastrointestinales como diarrea y/o vómitos, los cuales desaparecen al suspender la droga por unos días, administrándola con comida, dividiendo la dosis total en dos o tres administraciones diarias, o administrándola con antieméticos. En perros, a dosis altas de 45 mg/kg día, se han observado otros efectos adversos como hiperplasia gingival, papilomatosis, bacteriuria, hirsutismo, temblores involuntarios, nefropatía, infecciones cutáneas y supresión de la médula ósea, entre otras. Por otro lado, los efectos secundarios en gatos son raros y se asocian a la mayor susceptibilidad a infecciones virales latentes como la leucemia felina o la inmunodeficiencia felina (Bruner, 2006).

En humanos el efecto secundario más común es la nefrotoxicidad con cambios funcionales y estructurales en los túbulos y vasos renales. En el caso de los perros se han reportado aumentos significativos de la creatinina y NUS sérico, sin embargo la relación NUS – creatinina se mantiene sin cambios, y no se manifiesta nefrotoxicidad, incluso a dosis de 30 mg/kg/día por 90 días. Por otro lado, también se ha observado un aumento en la incidencia de linfoma en humanos tratados con CsA, al igual que en perros y otras especies (Kovalik *et al.*, 2012).

Debido a estos efectos secundario es que todo paciente tratado con CsA debe ser controlado constantemente, para así detectar a tiempo cualquier cambio y tomar las decisiones pertinentes (Kovalik *et al.*, 2012).

CONCLUSIÓN

El prurito es una sensación que se ha conservado a lo largo de la evolución de las diferentes especies, ya que consiste en un mecanismo de defensa esencial para el organismo, el cual lleva la atención del individuo a la zona afectada con el fin de eliminar el agente nocivo que lo está ocasionando. Este tipo de reflejo es completamente opuesto al generado por el dolor, una de las sensaciones con la cual se encuentra estrechamente relacionado. Éste último, a diferencia del prurito, produce una respuesta de retirada, en la cual el animal intentará afectar lo menos posible la zona adolorida. Es por esto que ambas sensaciones se han mantenido a lo largo de la evolución, complementándose en la protección del organismo. Sin embargo, una desregulación de los mecanismos de transmisión y control del prurito puede generar respuesta desproporcionada, afectando drásticamente la calidad de vida del paciente.

De ahí la necesidad de comprender a cabalidad la transmisión nerviosa del prurito y conocer todos los agentes involucrados en éste, para así determinar cuál de ellos es el que está ocasionando el problema y actuar de un modo más específico, interfiriendo lo menos posible en la transmisión de otras sensaciones. Lamentablemente, hasta el día de hoy no se conoce a cabalidad esta información, ya que los componentes que participan en la transmisión del prurito son muchos y algunos no son exclusivos de éste, por lo que se generan además diversas interacciones con otras sensaciones, entre ellas, el dolor.

Actualmente se reconoce que el factor más importante en la transmisión del prurito es la epidermis en sí misma, específicamente los queratinocitos, los cuales expresan una gran variedad de receptores y mediadores relevantes en su transmisión. Entre ellos cabe destacar opioides, factores de crecimiento nervioso, sustancia P, receptores vaniloides y PAR -2. Esta información es captada y transmitida al SNC por múltiples vías periféricas, algunas de las cuales serían específicas para el prurito y otras no, respondiendo a diferentes tipos de estímulos. Estas vías periféricas serían fibras nerviosas C, diferentes a las que participan en la transmisión del dolor, pero con las que se encuentran estrechamente relacionadas, lo que explicaría la aparición de prurito en algunos pacientes al inhibir el dolor de modo central. Por otro lado, dentro de las vías prurito específicas, se postula la existencia de dos; una dependiente de la histamina y otra independiente, en la cual participarían los otros

mediadores anteriormente nombrados. Esto podría explicar porque los antihistamínicos muchas veces son poco eficientes en el tratamiento del prurito, ya que no siempre estaría la histamina involucrada en su estimulación, siendo necesario utilizar alguna de las otras drogas postuladas para su tratamiento.

Hoy en día, luego de los descubrimientos realizados, los estudios para terminar de descifrar como se transmite el prurito y como éste se relaciona con otras sensaciones, se centran, en primer lugar, en definir certeramente los diferentes tipos de fibras nerviosas que lo transmiten y qué es lo que determina la activación de una u otra vía. En segundo lugar, y de forma paralela, se siguen estudiando los mediadores que intervienen en su transmisión en las diferentes situaciones que éste puede ser generado; con el fin de establecer cuáles son prurito específico y cuáles no; cuáles dependen o se relacionan con la histamina y, por último, cuáles son los cambios que generan en una reacción descontrolada de éstos. Todo ello, siempre con el objetivo de generar terapias inhibidores del prurito lo más específicas posible.

A pesar de que aún no se comprende totalmente el proceso por el cual se produce, o más bien, se descontrola el prurito, los avances que se han obtenido en la terapia contra éste han sido positivos, alcanzándose, en muchos casos, mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes. Sin embargo, ninguna de estas drogas puede controlar el prurito realmente, si no se logra identificar y erradicar la causa primaria de la enfermedad que lo está produciendo, por lo que siempre se debe recordar que el objetivo primordial en la terapia contra el prurito es eliminar la patología base que lo origina, con lo cual se terminará también, con ésta molesta sensación. Por ende, el uso de terapias avocadas a la intervención de la transmisión del prurito, sólo se recomiendan en casos de patologías crónicas en las que la causa primaria no puede ser eliminada, como es el caso de la atopia, ya que de lo contrario sólo se estará realizando un tratamiento sintomático, que una vez interrumpido generará su reaparición.

GLOSARIO DE ABREVIACIONES

ADH: hormona antidiurética

CGRP: Péptido relacionado con el gen de la calcitonina

CMi: Fibras nerviosas C mecano insensibles

CsA: Ciclosporina A

CYP3A: Citocromo P450 3A

EC: Estrato córneo

ECC: Envoltura celular cornificada

FHN: Factor humectante natural

HC17: Propionato hidrocortisona 17

HR: Receptores de histamina

IL: Interleuquina

KOP: agonistas de los receptores κ

MAO: monoamina oxidasa

MORA: antagonistas de los receptores μ

NGF: factor de crecimiento nervioso

NPY: Neuropeptido Y

PACAP: péptido hipofisario activador de la adenilato ciclasa

PAR: Receptores activadores de proteinasa

SNC: Sistema nervioso central

SSRIs : Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

TACs: Antidepresivos tricíclicos

TRPV1: Receptor vaniloide -1

UV: Ultravioleta

VIP: Péptido intestinal vasoactivo

OBJETIVO GENERAL

Profundizar y actualizar los conocimientos sobre la fisiopatología del prurito y su tratamiento.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Discutir los conceptos clásicos y nuevos sobre el prurito, entregando una actualización sobre los avances en la fisiopatología de éste.
2. Analizar las nuevas terapias contra el prurito.
3. Realizar una Monografía con los antecedentes recopilados, contribuyendo al conocimiento de la neurofisiología del prurito y su terapia.

MATERIALES Y MÉTODOS

Materiales

Se considerará como bibliografía apta para actualización aquella que provenga de libros y publicaciones científicas especializadas en Dermatología y Medicina Veterinaria con no más de 10 años de antigüedad, ya sea en formato digital o papel.

Con respecto a la obtención de antecedentes históricos sobre el tema tratado, no se limitará la antigüedad de libros o publicaciones especializadas.

Método

a) Recopilación de antecedentes:

En primer lugar se recopilarán antecedentes sobre la estructura y funcionalidad de la piel con el fin de comprender con mayor facilidad la fisiopatología del prurito y las enfermedades asociadas a él, profundizando la revisión bibliográfica presentada en el proyecto de tesis.

Luego, se recopilará información actualizada sobre la neurofisiología del prurito, profundizando en las nuevas terapias.

b) Organización de los antecedentes

En la monografía la información recopilada se organizará en los siguientes temas: 1) Estructura y funcionalidad de la piel. 2) El prurito y su neurofisiología y 3) Tratamiento del prurito.

c) Estructuración de la monografía

Finalmente se desarrollará la Monografía, con el fin de contribuir al entendimiento de las patologías pruriginosas, para así facilitar su diagnóstico y tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- **BLOOM, P.** 2013. Nonsteroidal, Nonimmunosuppressive Therapies for Pruritus. *Vet Clin Small Anim* 43: 173–187.
- **BRUNER,** 2006. Updates in therapeutics for veterinary dermatology. *Vet Clin Small Anim* 36: 39-58.
- **CEPEDA,** 2006. Piel y anexos. **In:** Lecciones de histología veterinaria volumen II. 8va Ed. Imprenta Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias, Universidad de Chile. Santiago, Chile. pp 110 – 122.
- **CHARLESWORTH, E.; BELTRANI, V.** 2002. Pruritic dermatoses: overview of etiology and therapy. *The American journal of medicine.* 113(9A): 25-31.
- **DAVIDSON, S.; GIESLER, G.** 2010. The multiple pathways for itch and their interactions with pain. *Trends in Neurosci.* 33(12): 550-558.
- **DAVIDSON, S.; ZHANG, X.; KHASABOV, S.; SIMONE, D.; GIESLER, G.** 2007. The Itch-Producing Agents Histamine and Cowhage Activate Separate Populations of Primate Spinothalamic Tract Neurons. *J Neurosci.* 27(37):10007-10014.
- **DAWN, A.; YOSIPOVITCH, G.** 2006. Butorphanol for treatment of intractable pruritus. *J am acad dermatol.* 54(3):527-531.
- **DAY, M.** 2008. Glucocorticosteroids and antihistamines. In: Maddison, J.; Page, S.; D. *Small animal clinical pharmacology.* 2da Ed. W. B. Saunders. Londres, Inglaterra. pp. 261 – 269.
- **FERNÁNDEZ, R.; CAPDEVILA, E.** 2010. Evidencias sobre la existencia de una vía neuronal independiente para la transmisión del prurito. *Piel.* 25(1): 1 – 3.
- **IHRKE.** 2007. Prurito. In: *Tratado de Medicina interna veterinaria.* 6ta Ed. Elsevier Saunders. Madrid, España. pp.38 – 43.
- **IKOMA, A.; CEVIKBAS, F.; KEMPKE, C.; STEINHOFF, M.** 2011. Anatomy and neurophysiology of pruritus. In: *Seminars in cutaneous medicine and surgery.* San Francisco, USA. 30 Junio 2011. Departamento de dermatología y cirugía, Universidad de California, San Francisco. pp 64-70.
- **IKOMA, A.; RUKWIED, R.; STÄNDER, S.; STEINHOFF, M.; MIYACHI, Y.; SCHMELZ, M.** 2003. Neurophysiology of pruritus. Interaction of itch and pain. *Arch dermatol.* 139: 1475-1478.
- **KOVALIK, M.; THODAY, K.; VAN DEN BROEK, A.** 2012. The use of ciclosporin A in veterinary dermatology. [en línea]. <<http://dx.doi.org/10.1016/j.tvjl.2012.03.027>> [Consulta: 11-06-2012]
- **LAI – CHEONG, J.; MCGRATH, J.** 2009. Structure and function of skin, hair and nails. *Medicine.* 37(5): 223 - 229

- **LLOYD, D.; PATEL, A.** 2008. Estructura y funciones de la piel. **In:** Manual de dermatología en pequeños animales y exóticos. 2da Ed. Servicio Universidad. España. pp 1 – 13.
- **MARCANO, M.; GONZÁLEZ, F.** 2006. Barrera cutánea. *Dermatología Venezolana*. 44(2): 5 – 12.
- **MERCHANT.** 2007. La piel como un sensor de trastornos médicos internos. **In:** Tratado de Medicina interna veterinaria. 6ta Ed. Elsevier Saunders. Madrid, España. pp. 31 – 33
- **METZ, M.; GRUNDMANN, S.; STÄNDER, S.** 2011. Pruritus: an overview of current concepts. *Veterinary dermatology*. 22: 121 – 131.
- **PHAN, N.; BERNHARD, J.; LUGER, T.; STÄNDER, S.** 2010. Antipruritic treatment with systemic m-opioid receptor antagonists: A review. *J am acad dermatol*. 63(4): 680-688.
- **PAPICH, M.** 2000. Pharmacologic considerations for opiate analgesic and inflammatory drugs nonsteroidal anti- inflammatory drugs. *Veterinary clinics of north america: small animal practice*. 30(4):815-837.
- **PARRA, E.** 2011. Evolución de la pigmentación en la especie humana. *Piel*. 26(2):66-79.
- **ROSSBACH, K.; GSCHHWANDTNER, M.; SEIFERT, R.; KIETZMANN, M.** 2011. Histamine H1, H3 and H4 receptors are involved in pruritus. *Neuroscience*. 160: 89-102.
- **SCHMELZ, M.** 2010. Itch and pain. *Neurosci Biobehav Rev*. 34: 171-176.
- **SCOTT, D.; MILLER, W.; GRIFFIN, C.** 2001. Structure and function of the skin. **In:** Muller & Kirk's Small animal dermatology. 6ta Ed. Elsevier Saunders. Pensilvania, Estados Unidos. pp: 1 – 70
- **SCOTT, D.; MILLER, W.; GRIFFIN, C.** 2001. Dermatologic Therapy. **In:** Muller & Kirk's Small animal dermatology. 6ta Ed. Elsevier Saunders. Pensilvania, Estados Unidos. pp: 207 – 273.
- **SCOTT, D.; MILLER, W.; GRIFFIN, C.** 2001. Skin Immune System and Allergic Skin Diseases. **In:** Muller & Kirk's Small animal dermatology. 6ta Ed. Elsevier Saunders. Pensilvania, Estados Unidos. pp: 543 – 666.
- **SEKSEL, K.; LANDSBERG, G.; LEY, J.** 2012. Behavioral Therapeutics. **In:** Little, S. The Cat: Clinical Medicine and Management. Elsevier Inc. Ottawa, Canada. pp 226-234.
- **SIMENTAL, F.; PONCE, M.** 2006. Neuropeptidos en dermatología. *Dermatología Rev Mex*. 50(6): 206-217.

- **SUTER, M.; SCHULZE, K.; BERGMAN, W.; WELLE, M.; ROOSJE, P.; MÜLLER, E.** 2009. The keratinocyte in epidermal renewal and defence. *Vet Dermatology*. 20: 515–532.
- **WELSCH, S.** 2010. *Histología*. [en línea]. Madrid, España. <
http://books.google.cl/books?id=7zFxo6bmxl0C&pg=PA121&lpg=PA121&dq=tipos+de+colageno&source=bl&ots=QHqzvRJyLC&sig=JQC_eUzUJ3Rtq6LJTfwLn-bb-qg&hl=es-419&sa=X&ei=j235UPaDKY309gT124DQCA&ved=0CDoQ6AEwAjkK>
 [consulta: 18-01-2013]
- **WISSELINK, M.; DECLERCQ J.; WILLEMSE, T.** 2008. Skin, hair, and nails. **In:** *Medical History and Physical Examination in Companion Animals*. 2da ed. Elsevier Saunders. Pensilvania, Estados Unidos. pp: 123-131
- **ZACHARIAH, J.; LAKSHMANA RAO, A.; PRABHA, R.; GUPTA, A.; PAUL, K., LAMBA, S.** 2011. Post burn pruritus—A review of current treatment options. *Burns*. 38: 621-629.