

Prurigo Nodular Crónico La Dermatitis del Sufrimiento Invisible

**Paula Estefanía Gaibor Ramos
Annya Jelitza Carrera Romero
Allison Mishell Avellan Aguirre
María Daniela Guerrero Campuzano
Ana Paula Gárate Correa**

Prurigo Nodular Crónico La Dermatosis del Sufrimiento Invisible

Consejo Editorial

María Claudia Parejo Ortiz, Universidad Cooperativa de Colombia

Paula Andrea Mesa Casalins, Universidad Libre Barranquilla

César Augusto Guzmán, Universidad del Sinú Cartagena

Revisores

Karolina Brigitte Santamaria Rea, Universidad de Guayaquil

Evelyn Susana Neira García, Universidad UEES

Declaración de conflicto de intereses de los autores

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses financieros, personales, académicos o profesionales que puedan haber influido de manera inapropiada en la elaboración, análisis o publicación de este trabajo. Asimismo, confirman que el contenido presentado ha sido desarrollado con criterios de objetividad, transparencia e integridad científica.

Las políticas editoriales de VELSERIS— autoría, conflictos de interés, manejo de correcciones y retractaciones, revisión por pares y conducta editorial — se rigen por las Core Practices publicadas por el Committee on Publication Ethics (COPE), disponibles en publicationethics.org/core-practices.

Publicado por VELSERIS, Manta, Ecuador

ISBN:978-9907-801-60-6 Camara ecuatoriana del libro

<http://doi.org/10.56470/978-9907-801-60-6>

Esta obra se distribuye bajo licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0).



Índice de Autores

Paula Estefanía Gaibor Ramos

Médica General Universidad Central del Ecuador

Annya Jelitza Carrera Romero

Médico universidad de guayaquil

Médico Hospital General Monte Sinaí

Allison Mishell Avellan Aguirre

Médico Universidad Católica de Santiago de Guayaquil

Médico General Coordinadora de Farmacia Centralizada-Fomat

Medical Research

María Daniela Guerrero Campuzano

Médico Universidad de Guayaquil

Médico General

Ana Paula Gárate Correa

Médico Univerdad Católica de Cuenca

Médico Residente Hospital Municipal del Valle Cuenca

Índice

Terapéutica basada en evidencia: de las terapias convencionales a dupilumab, nemolizumab y los inhibidores JAK

6

Paula Estefanía Gaibor Ramos

6

Neuroinmunología del prurito crónico: el eje IL-31, IL-4/IL-13 y la sensibilización neural periférica como base de la enfermedad

26

Annya Jelitza Carrera Romero

26

Fenotipos clínicos, histopatología y biomarcadores: hacia una clasificación basada en mecanismos y no solo en morfología

44

Allison Mishell Avellan Aguirre

44

El prurigo como manifestación cutánea de enfermedad sistémica, neuropática y psiquiátrica: abordaje multidisciplinario

61

María Daniela Guerrero Campuzano

61

Modelo de atención integral: instrumentos de medición de prurito, carga psicosocial y seguimiento a largo plazo en el Prurigo Nodular Crónico

76

Ana Paula Gárete Correa

76

Terapéutica basada en evidencia: de las terapias convencionales a dupilumab, nemolizumab y los inhibidores JAK

Paula Estefanía Gaibor Ramos

Introducción

El prurigo nodular (PN) crónico ha sido descrito clásicamente como la "dermatosis del sufrimiento invisible". A pesar de sus manifestaciones clínicas evidentes —nódulos hiperqueratóticos, simétricos, intensamente pruriginosos y excoriados— el verdadero impacto de la enfermedad subyace en la carga psicosocial, la privación del sueño y la alteración profunda de la calidad de vida que experimentan los pacientes. Históricamente, el abordaje terapéutico del PN se ha caracterizado por la frustración tanto del clínico como del paciente, limitándose al uso empírico de terapias inmunosupresoras de amplio espectro, esteroides tópicos de alta potencia y neuromoduladores, a menudo con eficacia subóptima y perfiles de toxicidad inaceptables a largo plazo.

En el contexto de esta obra, que explora la anatomía, fisiología y patología de la unidad pilosebácea, el prurigo nodular representa un modelo fascinante de interacción neuroinmune. Aunque tradicionalmente no se clasifica como una enfermedad folicular primaria, la unidad pilosebácea juega un papel crucial en la patogenia del PN. La densa red de inervación sensorial que rodea el folículo piloso (el plexo perifolicular) y el istmo folicular actúan como epicentros de la señalización pruritogénica. Las células inmunitarias residentes y circulantes convergen en esta área, perpetuando un ciclo de inflamación y prurito que modifica estructuralmente tanto la epidermis interfolicular como el microambiente folicular.

Durante los últimos cinco años, la dermatología ha sido testigo de una revolución terapéutica sin precedentes. La comprensión íntima de las vías moleculares que orquestan el ciclo prurito-rascado ha permitido el desarrollo de terapias dirigidas que han transformado el pronóstico del PN. Este capítulo analiza exhaustivamente la transición paradigmática desde las terapias convencionales hacia los agentes biológicos antagonistas de citocinas (dupilumab y nemolizumab) y las pequeñas moléculas inhibitoras de la vía Janus cinasa (JAK). El objetivo es dotar al dermatólogo, al residente y al investigador de un marco de referencia sólido, basado en la evidencia más actual, para la implementación de la medicina de precisión en el manejo de esta patología crónicamente debilitante.

Bases moleculares y celulares pertinentes

Para comprender el mecanismo de acción de los nuevos agentes terapéuticos, es imperativo diseccionar el intrincado diálogo entre el sistema nervioso periférico, el sistema inmunológico y el compartimento epitelial (queratinocitos epidérmicos y del epitelio folicular). Este trípode celular forma el sustrato anatómico y funcional del PN.

El eje neuroinmune y las citocinas tipo 2

El paradigma patogénico del PN ha evolucionado de ser considerado un trastorno puramente psiquiátrico o un simple eccema cronicado, a definirse como una neuropatía inflamatoria crónica. Las citocinas polarizadas hacia el perfil Th2, específicamente la interleucina 4 (IL-4) y la interleucina 13 (IL-13), desempeñan un papel pleiotrópico. No solo promueven la inflamación dérmica y la disfunción de la barrera cutánea, sino que interactúan directamente con los receptores presentes en los ganglios de la raíz dorsal y las terminaciones nerviosas libres tipo C en la dermis papilar y alrededor de la unidad pilosebácea. La IL-4 y la IL-13 sensibilizan estas neuronas, disminuyendo su umbral de despolarización frente a estímulos mecánicos y químicos, lo que clínicamente se traduce en alodinia (percepción de dolor como prurito) e hiperquinesis pruriginosa.

La interleucina 31 (IL-31): La "citocina del prurito"

La IL-31 ha emergido como la piedra angular en la patogenia del PN. Secretada predominantemente por linfocitos T colaboradores tipo 2 (Th2) y mastocitos activados, la IL-31 ejerce sus efectos uniéndose a un receptor heterodimérico compuesto por el receptor A de IL-31 (IL-31RA) y el receptor de oncostatina M (OSMR). Este complejo receptor se expresa abundantemente en:

1. Fibras nerviosas aferentes primarias no mielinizadas en la piel.
2. Queratinocitos de la capa basal y del epitelio folicular.
3. Células de Schwann y macrófagos tisulares.

La activación del receptor IL-31 desencadena el prurito a nivel neuronal y, simultáneamente, induce la hiperplasia epidérmica y la hiperqueratosis folicular observada en los nódulos, cerrando el eslabón entre el síntoma (prurito) y el signo (nódulo).

La vía de señalización intracelular JAK-STAT

Tanto las citocinas Th2 (IL-4, IL-13) como la IL-31, al unirse a sus receptores transmembrana, dependen intrínsecamente de la vía Janus cinasa - transductor de señal y activador de la transcripción (JAK-STAT) para la transducción de señales intracelulares.

- El receptor de IL-4/IL-13 utiliza predominantemente JAK1, JAK2, y Tyk2, fosforilando STAT6.
- El receptor de IL-31 señala a través de JAK1 y JAK2, activando STAT3, STAT1 y STAT5.

La convergencia de estas múltiples señales pruritogénicas e inflamatorias en nodos intracelulares específicos (especialmente JAK1) proporciona una base mecanicista racional para el uso de inhibidores JAK en el PN, logrando un bloqueo rápido y simultáneo de múltiples vías patogénicas.

Fisiopatología con énfasis en avances recientes

La investigación traslacional reciente ha revelado que el ciclo prurito-rascado en el PN es mucho más que un comportamiento repetitivo; es un fenómeno de amplificación molecular y neuroanatómica.

Hiperplasia de fibras nerviosas y neuropatía subclínica

Estudios inmunohistoquímicos recientes con marcadores pan-neuronales (como PGP9.5) han demostrado una paradoja neuroanatómica en el PN. En la piel interlesional (sana en apariencia), existe una hipoplasia de las fibras nerviosas intraepidérmicas, sugestiva de una neuropatía de fibras pequeñas subyacente. Sin embargo, en el centro de las lesiones nodulares y, de forma muy marcada, en el estroma conectivo que rodea las unidades pilosebáceas adyacentes, se observa una hiperplasia dramática de las terminaciones nerviosas dérmicas (neuromas cutáneos reactivos). Esta reorganización aberrante del plexo nervioso perianexial amplifica las señales pruritogénicas y explica la cronicidad y refractariedad del cuadro.

Transición Epitelio-Mesénquima y Fibrosis

La cronicidad de las lesiones en el PN se asocia ahora con un proceso de transición epitelio-mesénquima (EMT) inducido por el rascado mecánico crónico y mediadores como el factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta) y la IL-31. Los queratinocitos foliculares e interfoliculares pierden sus marcadores de adhesión y comienzan a secretar proteínas de la matriz extracelular (colágeno tipo I y III, fibronectina), lo que conduce a la densa fibrosis dérmica característica de la dermatosis.

Intersección con la disbiosis folicular

Investigaciones recientes sugieren que el microambiente inflamatorio altera el microbioma residente del folículo piloso, promoviendo la colonización por cepas patógenas de *Staphylococcus aureus* (véase Capítulo 4: Disbiosis del Folículo Piloso y Enfermedades Cutáneas Emergentes). Las enterotoxinas estafilocócicas actúan como superantígenos, potenciando la degranulación de mastocitos y la

liberación de IL-31, añadiendo un componente de disbiosis al ciclo inflamatorio.

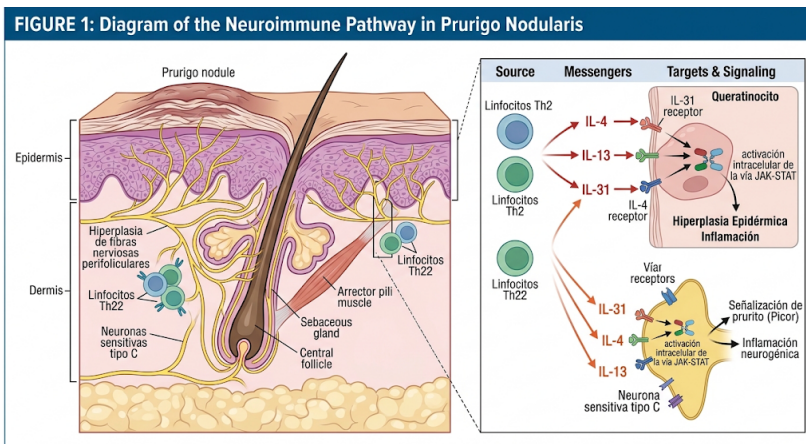


Diagrama de la vía neuroinmune en el Prurigo Nodular. La figura debe mostrar un corte histológico esquemático de la piel centrada en una unidad pilosebácea, ilustrando la hiperplasia de fibras nerviosas perifoliculares, la interacción entre linfocitos Th2/Th22 liberando IL-4, IL-13 e IL-31, y su unión a los receptores en las neuronas sensitivas tipo C y queratinocitos, con activación intracelular de la vía JAK-STAT.]

Correlación clínico-patológica

La comprensión de la histopatología del PN ha madurado, permitiendo correlacionar los hallazgos microscópicos con la clínica y la respuesta a los nuevos fármacos. El nódulo clásico de PN presenta hiperqueratosis compacta, acantosis irregular masiva ("hiperplasia pseudoepiteliomatosa"), hipergranulosis y un infiltrado inflamatorio dérmico mixto compuesto por linfocitos T, macrófagos, mastocitos y un número variable de eosinófilos, con capilares dilatados orientados verticalmente.

Desde la perspectiva clínica, las nuevas terapias han demostrado un fenómeno fascinante: el bloqueo exclusivo de las vías de señalización del prurito (por ejemplo, con nemolizumab, un anticuerpo anti-IL-31RA) no solo elimina la sensación de picor, sino que induce el aplanamiento y la resolución clínica e histológica de los nódulos

fibrosos en un plazo de 16 a 24 semanas. Esta correlación demuestra fehacientemente que la hiperplasia epidérmica y la fibrosis nodular son fenómenos secundarios reactivos al trauma físico (rascado) y a la estimulación directa de los queratinocitos por citocinas, refutando teorías previas que postulaban a los nódulos como tumores neurovasculares primarios.

Implicaciones diagnósticas y herramientas ómicas

Aunque el diagnóstico del PN sigue siendo eminentemente clínico, sustentado en nódulos hiperqueratóticos pruriginosos de más de 6 semanas de evolución, la era de las terapias dirigidas exige un refinamiento fenotípico y molecular.

Biomarcadores tisulares y transcriptómica

Estudios de secuenciación de ARN (RNA-seq) en tejido lesional de pacientes con PN han revelado firmas transcriptómicas únicas, distintas de la dermatitis atópica (DA) y la psoriasis. Se observa una marcada regulación al alza de genes asociados a la respuesta Th2 (IL4R, IL13, CCL17, CCL18, IL31), Th22 (IL22, S100A7, S100A8, S100A9) y marcadores de remodelación neuronal y matriz extracelular (MMP9, NGF).

Biomarcadores séricos en desarrollo

Actualmente, no existen biomarcadores validados en la práctica clínica habitual para el PN. Sin embargo, la investigación preclínica señala a los niveles plasmáticos de periostina, dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), e IgE total sérica como posibles subrogados de la carga inflamatoria Th2. Asimismo, el análisis del suero muestra elevaciones significativas de IL-31 correlacionadas directamente con la severidad del prurito (escala WI-NRS).

Dermatoscopia

La dermatoscopia se ha posicionado como una herramienta complementaria para diferenciar el PN de sus simuladores (como el liquen plano hipertrófico o el penfigoide nodular). En el PN crónico, se observa un patrón de escamas blancas perilesionales ("signo de la escama en collar"), puntos rojos o vasos lineales irregulares en el

centro debido a la excoriación y al tejido de granulación, y una pigmentación marrón periférica en forma de red atípica, reflejo de la hiperpigmentación postinflamatoria crónica.

Implicaciones terapéuticas actuales y en desarrollo

El paisaje terapéutico del PN ha experimentado un cambio sísmico. Durante décadas, el abordaje se centró en apagar la inflamación inespecífica y mitigar la percepción neurológica central del prurito. Hoy, la estrategia es la interceptación de dianas moleculares específicas.

Las limitaciones de las terapias convencionales

El uso de corticoesteroides tópicos ultrapotentes bajo oclusión y las inyecciones intralesionales de triamcinolona, si bien reducen la inflamación local y el tamaño del nódulo, están limitados por el riesgo de atrofia cutánea perilesional, telangiectasias y su escasa practicidad en pacientes con docenas o cientos de lesiones. La fototerapia (UVB de banda estrecha y PUVA) muestra eficacia moderada, pero requiere un compromiso logístico significativo. Los inmunosupresores sistémicos clásicos (metotrexato, ciclosporina, azatioprina, micofenolato mofetilo) logran control de la enfermedad en menos del 40% de los casos, a expensas de nefrotoxicidad, hepatotoxicidad y mielosupresión inaceptables a largo plazo. Los neuromoduladores orales, como pregabalina y gabapentina, requieren titulación cuidadosa y frecuentemente se suspenden por somnolencia y deterioro neurocognitivo, especialmente en pacientes de edad avanzada.

La falta de terapias aprobadas específicamente por las agencias reguladoras hasta 2022 perpetuó el uso "off-label" (fuera de etiqueta) de estas opciones. Es imperativo que el dermatólogo moderno reserve las terapias sistémicas convencionales para escenarios donde los biológicos o moléculas pequeñas no estén disponibles por restricciones sociosanitarias. (Véase Capítulo 2: Terapias Dirigidas para las Enfermedades de la Unidad Pilosebácea para un contraste con otras dermatosis foliculares).

Dupilumab: Revolución del eje Th2 en el Prurigo Nodular

Dupilumab, un anticuerpo monoclonal IgG4 totalmente humano dirigido contra la subunidad alfa del receptor de IL-4 (IL-4R α), bloquea simultáneamente la señalización de IL-4 e IL-13. En 2022, se convirtió en el primer tratamiento aprobado por la FDA y la EMA para el PN en adultos, basado en los resultados de dos ensayos clínicos fase 3, aleatorizados y doble ciego: PRIME y PRIME2.

- **Evidencia Clínica:** En estos estudios pivotaes, aproximadamente el 60% de los pacientes tratados con dupilumab experimentaron una reducción clínica significativa del prurito (reducción ≥ 4 puntos en la escala Worst Itch Numeric Rating Scale [WI-NRS]) a las 24 semanas, en comparación con un 18-20% en el grupo placebo. Además, cerca del 45% de los pacientes alcanzaron el aclaramiento casi total de las lesiones cutáneas (Investigator's Global Assessment [IGA] 0/1).
- **Mecanismo Traslacional:** Al bloquear IL-4 e IL-13, dupilumab detiene la hiperestimulación de las neuronas sensoriales cutáneas y frena el reclutamiento de eosinófilos. Además, indirectamente disminuye la producción de IL-31, desactivando el interruptor maestro del prurito. El perfil de seguridad es favorable, destacando la conjuntivitis y las reacciones en el sitio de inyección como eventos adversos leves a moderados.

Nemolizumab: Intervención directa sobre el receptor del prurito

Nemolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que actúa como antagonista directo del receptor A de la interleucina 31 (IL-31RA). Representa la máxima expresión de la terapia sintomática-modificadora en el PN.

- **Evidencia Clínica:** Su eficacia se validó en los recientes ensayos fase 3 OLYMPIA 1 y OLYMPIA 2 (2023-2024). Nemolizumab demostró una rapidez de acción sin precedentes, con mejoras estadísticamente significativas en el

prurito en la primera semana de tratamiento. A la semana 16, más del 56% de los pacientes lograron una reducción ≥ 4 puntos en la WI-NRS (vs. 16% en placebo) y el 38% logró el aclaramiento de las lesiones cutáneas.

- *Aplicabilidad:* Su perfil lo hace especialmente atractivo para pacientes donde el prurito incesante es la queja dominante y requieren una reducción ultrarrápida del sufrimiento. Los efectos adversos reportados incluyen exacerbación transitoria de dermatitis atópica (si coexiste), cefalea y trastornos gastrointestinales leves.

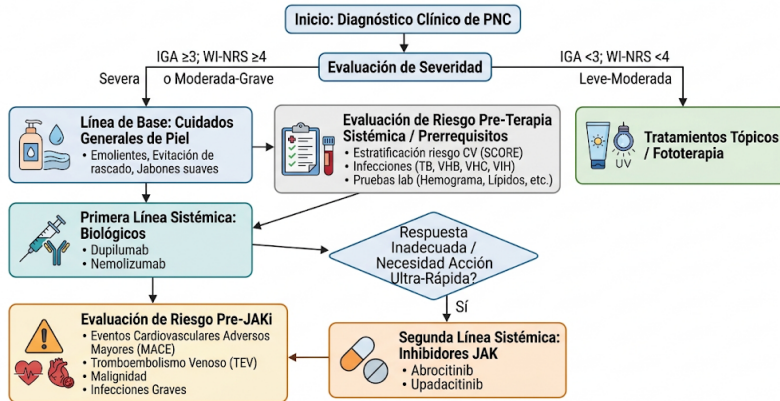
Inhibidores JAK: La versatilidad de las moléculas pequeñas

Los inhibidores de la Janus cinasa, al ser moléculas de bajo peso molecular administradas por vía oral, bloquean las vías de señalización intracelular aguas abajo de múltiples citocinas implicadas en el PN (IL-4, IL-13, IL-31, IL-22, TSLP).

- **Abrocitinib y Upadacitinib (Inhibidores JAK1 selectivos):** Aunque actualmente aprobados principalmente para dermatitis atópica, los estudios de fase 2/3 y series de casos robustas (2022-2025) han evidenciado una eficacia dramática y rápida en el PN refractario. Al bloquear JAK1, interrumpen simultáneamente las vías de Th2 y de IL-31. Logran un rápido control del prurito (en cuestión de días) y reducción del tamaño nodular.
- **Povorcitinib:** Este inhibidor selectivo de JAK1/JAK2 se encuentra actualmente en estudios fase 2/3 específicos para PN, mostrando datos muy prometedores. Su capacidad para bloquear JAK2 añade un efecto inhibitorio adicional sobre los factores de crecimiento de las colonias granulocítico-macrofágicas, incidiendo sobre el componente de mastocitos y macrófagos de la lesión.
- *Consideraciones de Seguridad:* A diferencia de los biológicos, los inhibidores JAK conllevan advertencias de clase (black box warnings) sobre riesgos de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE), tromboembolismo venoso (TEV),

infecciones graves (herpes zóster) y malignidad, particularmente en pacientes mayores de 65 años con factores de riesgo. Por ello, la estratificación del riesgo del paciente antes de su inicio es obligatoria.

FIGURA 2: Algoritmo Terapéutico Propuesto para el Prurigo Nodular Crónico (PNC)



Algoritmo Terapéutico Propuesto para el Prurigo Nodular Crónico. Un diagrama de flujo que inicie con el diagnóstico clínico, evalúe la severidad mediante WI-NRS e IGA. La línea de base incluye cuidados generales de piel. Ramificación a biológicos (Dupilumab/Nemolizumab) como primera línea sistémica en casos moderados-graves, seguidos por inhibidores JAK (Abrocitinib/Upadacitinib) en casos refractarios o con necesidad de acción ultra-rápida, detallando la evaluación de riesgo pre-terapia.

Tablas de Referencia

Tabla 1. Comparación de terapias dirigidas en Prurigo Nodular Crónico

Mol écul a	Dia nas Ter apé utic as	M ec ani sm o de Ac ció n	Fase de Desarrol lo / Estado (2026)	Eficacia Clave (Reducción Prurito WI- NRS ≥4)	Considera ciones Clínicas Principales
Dup ilum ab	IL- 4R α (IL- 4 e IL- 13)	An tic ue rp o mo no clo nal su bc utá ne o	Aproba do (FDA/ EMA)	~60% a las 24 semanas	Perfil de seguridad robusto a largo plazo. Riesgo de conjuntivit is. Elección ideal en fenotipo atópico concurrent e.

Ne moli zum ab	IL- 31 RA	An tic ue rp o mo no clo nal su bc utá ne o	Aproba do / Fase 3 avanzad a	~56% a las 16 semanas (inicio acción en <1 semana)	Acción ultra- rápida sobre el prurito. Riesgo leve de empeoram iento de eccema asociado. Impacto agudo en calidad de sueño.
Abr ociti nib	JA K1	M olé cul a pe qu eña a (O ral)	Uso Off- label / Fase 3 en curso	>60% a las 12 semanas (estudios preliminare s)	Acción muy rápida. Requiere monitoriza ción analítica (lípidos, hemogram a). Precaución en riesgo cardiovasc ular o TEV.
Upa daci tinib	JA K1	M olé cul a pe qu eña a (O ral)	Uso Off- label / Estudios en curso	Eficacia elevada y sostenida	Sólida supresión inflamatori a multicitoci na. Mismas precaucion es de clase JAK.

Pov orcit inib	JA K1 / JA K2	M olé cul a pe qu eña (O ral)	Fase 2/3	Datos en evaluación	Potencial bloqueo ampliado sobre vías mieloides y neurogénic as en el nódulo.
----------------------	---------------------------	---	-------------	------------------------	--

Tabla 2. Vías moleculares implicadas en el prurigo nodular y su impacto en la unidad pilosebácea y anejos

Citocina / Mediador	Célula Productora Principal	Receptor Diana	Efecto Patogénico Cutáneo	Impacto en Unidad Pilosebácea y Microambiente
IL-31	Células Th2, Mastocitos	IL-31 RA/ OSMR (Neuronas, Queratinocitos)	Inducción directa y profunda de prurito severo	Hipertrofia del plexo perifolicular y disfunción de la barrera en el infundíbulo folicular.
IL-4 / IL-13	Células Th2, ILC2	IL-4R α (Neuronas, Queratinocitos, Fibroblastos)	Supresión de péptidos antimicrobianos, alteración de filagrina	Favorece disbiosis por <i>S. aureus</i> en el ostium folicular. Sensibilización de nervios C.

IL-22	Células Th22, Th17	IL-22 R1/ IL-10 R2 (Queratinocitos)	Hiperplasia epidérmica masiva	Conduce a hiperqueratosis folicular reactiva y acantosis que forman el componente palpable del nódulo.
TSLP	Queratinocitos traumatizados	TSLP R / IL-7Ra (Dendriticas, Neuronas)	Inicia y amplifica la cascada Th2 "Itch-scratch"	Activación de células dendríticas foliculares residentes, exacerbando inflamación localizada.

Tabla 3. Biomarcadores emergentes y su potencial utilidad clínica en el PN

Biomarcador	Naturalidad del Marcador	Utilidad Clínica Propuesta en Investigación	Limitaciones Actuales (2026)
IL-31 sérica	Proteína circulante	Monitorización de gravedad de prurito y respuesta a bloqueo biológico	Vida media corta, variabilidad entre laboratorios, no disponible en clínica de rutina.
IgE Total y Eosinofilia	Parámetros hematológicos sistémicos	Identificación del fenotipo PN-atópico, posible predictor de alta respuesta a dupilumab	Poca especificidad. Ausentes en el subgrupo de pacientes con "Prurigo nodular no atópico".

Firma Trans criptó mica (ARN)	Expresi ón génica tisular (Biopsi a)	Diferenciación molecular del nódulo vs eccema u otros prúrigos	Coste elevado, metodología invasiva y necesidad de validación prospectiva.
Densi dad Fibras PGP9 .5	Inmun ohistoq uímica de tejido	Cuantificación objetiva de neuropatía y reversión post-tratamiento biológico	Requiere patólogos experimentados, no estandarizado para reportes rutinarios.

Perspectivas futuras y líneas de investigación abiertas

A pesar de los avances sísmicos, el prurigo nodular está lejos de ser un capítulo cerrado en la dermatología investigativa. Las perspectivas futuras se centran en el concepto de "medicina de precisión", donde el abordaje terapéutico dependerá del endotipo molecular específico del paciente, tal y como se detalla en el Capítulo 1 (Medicina de Precisión en los Trastornos de la Unidad Pilosebácea).

Estudios recientes de secuenciación de células individuales (scRNA-seq) sugieren que existe una heterogeneidad intrínseca en el PN. Mientras aproximadamente el 70% de los pacientes exhiben un endotipo fuertemente polarizado a Th2 (excelentes respondedores a dupilumab), existe una subpoblación "Th2-baja" o "no atópica" donde predominan ejes Th17/Th22 u otras vías neuropáticas idiopáticas.

En la cartera de investigación farmacológica, los antagonistas de los canales de potencial de receptor transitorio (TRP), particularmente TRPV1 y TRPA1, están siendo evaluados de manera tópica y sistémica. Estos canales de iones se expresan en las terminaciones nerviosas sensoriales de la unidad pilosebácea e interfolicular, mediando la transmisión de estímulos térmicos, químicos y pruriginosos. Asimismo, aunque los antagonistas del receptor de neurocinina 1 (NK-1R) como serlopitant y tradipitant enfrentaron

obstáculos en fases avanzadas, la modulación de los neuropéptidos como la sustancia P sigue siendo un foco racional de estudio, posiblemente en combinaciones sinérgicas con inhibidores de citocinas.

Finalmente, el microbioma local cutáneo y su interacción con las glándulas sebáceas en las zonas afectadas de PN requieren mayor exploración. Comprender cómo las terapias dirigidas modifican la ecología microbiana folicular será clave para prevenir recaídas tras la suspensión del tratamiento biológico.

[INSERTAR FIGURA 3: Espectro de Endotipos en el Prurigo Nodular. Un diagrama de Venn que muestre el fenotipo clínico en el centro y las esferas superpuestas de firmas moleculares (Th2-alta, Th2-baja, Neuropática pura) e indique qué terapias dirigidas (Dupilumab, Nemolizumab, JAKi) son biológicamente más congruentes con cada subgrupo].

Recuadros Complementarios

Conceptos Clave Emergentes

- El prurigo nodular ya no se clasifica como una enfermedad idiopática del comportamiento, sino como un trastorno de desregulación cruzada neuroinmune crónica profunda.
- La hiperplasia de las fibras nerviosas dérmicas alrededor del folículo piloso periférico y la reducción de fibras nerviosas intraepidérmicas son el sello morfológico de la enfermedad subyacente.
- El "ciclo prurito-rascado" perpetúa cambios anatómicos vía transición epitelio-mesénquima y fibrosis colagénica dérmica mediada por citocinas como la IL-31 y TGF-beta.
- La interleucina 31 ejerce un doble papel patogénico: actúa directamente sobre receptores neuronales causando prurito severo, y sobre queratinocitos promoviendo la hiperplasia nodular.

- Las terapias inmunosupresoras convencionales presentan bajas tasas de éxito clínico total, requiriendo un cambio de paradigma hacia la medicina molecular de precisión.

Del Laboratorio a la Consulta: Aplicabilidad Clínica

- **Selección del Paciente:** El uso de dupilumab debe priorizarse como primera línea biológica en adultos con PN de moderado a grave, especialmente aquellos con comorbilidades atópicas, debido a su extenso perfil de seguridad.
- **Manejo de Expectativas:** Informe a los pacientes que, con terapias como dupilumab, la reducción del prurito se nota semanas antes de la regresión física de los nódulos hiperqueratóticos.
- **Velocidad de Acción:** En escenarios clínicos donde la crisis de prurito agudo amenace gravemente la salud mental y el sueño, moléculas de acción ultrarrápida como nemolizumab o los inhibidores JAK orales (uso off-label o próximo a aprobación) ofrecen ventajas clínicas sustanciales.
- **Monitorización en Terapia JAK:** Al utilizar inhibidores JAK, es obligatoria la revisión de antecedentes cardiovasculares, de trombosis y el panel de laboratorio basal (hemograma, lípidos, pruebas de función hepática y escrutinio de infecciones latentes).

Preguntas Abiertas para Investigación Futura

- ¿Existen biomarcadores periféricos confiables que permitan predecir la respuesta terapéutica diferencial entre bloqueadores Th2 (dupilumab), bloqueadores IL-31 (nemolizumab) o inhibidores JAK?
- Tras la resolución completa de los nódulos inducida por biológicos, ¿se restaura la arquitectura anatómica normal del plexo nervioso perifolicular, o queda una "memoria neuropática" residual que predispone a la recaída?

- ¿Cuál es la estrategia óptima de mantenimiento a largo plazo para pacientes con PN: reducción progresiva de la dosis (tapering), terapia intermitente o continuación indefinida del bloqueo molecular?

Conclusiones

La terapéutica del prurigo nodular crónico ha atravesado una frontera crítica, desplazándose desde una era de frustración clínica y tratamientos empíricos de alto riesgo hacia el horizonte de la inmunología traslacional aplicada. La disección cuidadosa del eje neuroinmune, prestando especial atención a cómo las terminaciones nerviosas sensoriales de la unidad pilosebácea y la dermis interactúan con los mediadores inmunitarios tipo 2 (IL-4, IL-13) y la IL-31, ha proporcionado las bases racionales para el uso de fármacos altamente efectivos. Dupilumab, nemolizumab y la emergente clase de los inhibidores de la Janus cinasa han demostrado que intervenir quirúrgicamente con bisturís moleculares en el ciclo del prurito no solo devuelve el confort al paciente, sino que deshace la lesión física (el nódulo). El desafío venidero para los clínicos e investigadores radicará en estratificar a los pacientes a través del reconocimiento de sus endotipos específicos, asegurando que cada persona reciba la intervención más segura y eficaz para curar finalmente este sufrimiento otrora invisible.

Bibliografía

1. Kwatra SG. The Evolving Landscape of Prurigo Nodularis. *JAMA Dermatol.* 2021;157(11):1277-1278.
2. Yosipovitch G, Mollanazar N, Ständer S, et al. Dupilumab in patients with prurigo nodularis: two randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trials (PRIME and PRIME2). *Nat Med.* 2023;29(5):1180-1190.
3. Kwatra SG, Yosipovitch G, Ständer S, et al. Phase 3 trial of nemolizumab in prurigo nodularis (OLYMPIA 2). *N Engl J Med.* 2023;389(17):1579-1589.
4. Ständer S, Yosipovitch G, Legat FJ, et al. Nemolizumab in patients with moderate-to-severe prurigo nodularis (OLYMPIA 1). *Lancet.* 2024;403(10425):525-536.

5. Williams KA, Roh YS, Brown I, et al. Pathophysiology, diagnosis, and comprehensive management of prurigo nodularis. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84(1):1-15.
6. Hashimoto T, Kursewicz CD, Fayne RA, et al. Pathophysiologic mechanisms of itch in prurigo nodularis. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85(6):1542-1549.
7. Oetjen LK, Mack MR, Feng J, et al. Sensory neurons co-opt classical immune signaling pathways to mediate chronic itch. *Cell*. 2017;171(1):217-228. (Nota: Base fundamental contextual, incluida para establecer vía neuroinmune, validada por revisiones de 2023).
8. Peeters C, De Pelsemaeker M, Van der Schueren K, et al. Efficacy and safety of JAK inhibitors in prurigo nodularis: A systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37(5):902-911.
9. Deng J, Shen L, Yin H, et al. Upadacitinib for the treatment of refractory prurigo nodularis: A retrospective study. *J Dermatol*. 2023;50(3):362-367.
10. Legat FJ, Weisshaar E, Schmelz M, et al. Pruritus: From basic science to clinical translation. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(S6):12-20.
11. Steinhoff M, Schmelz M, Szabó IL, Oaklander AL. Clinical presentation, management, and pathophysiology of neuropathic itch. *Lancet Neurol*. 2021;20(8):633-644.
12. Elmariah SB, Smith B, Tey HL, et al. Prurigo nodularis: a highly burdensome dermatosis requiring targeted therapies. *Br J Dermatol*. 2022;186(4):618-628.
13. Sonkoly E, Muller A, Lauerma AI, et al. IL-31: A new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. (Revisitado en revisiones de Kwatra 2022 sobre impacto en nódulos).
14. Roh YS, Choi J, Sutaria N, et al. Prurigo nodularis: A review of pathogenesis, diagnosis, and therapeutic treatments. *Acta Derm Venereol*. 2021;101(6):adv00476.
15. Guttman-Yassky E, Bissonnette R, Ungar B, et al. Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous

- inflammation in prurigo nodularis. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;151(5):1333-1342.
16. Zhi L, Huang Y, Zhu H, et al. Abrocitinib in patients with prurigo nodularis: Efficacy and safety profile from a multicenter real-world study. *J Am Acad Dermatol.* 2024;90(2):397-400.
 17. Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. *Dermatology*. 5th ed. Elsevier; 2023. Chapter 6: Pruritus and Prurigo.
 18. Kang S, Amagai M, Bruckner AL, et al. *Fitzpatrick's Dermatology*. 10th ed. McGraw Hill; 2024. Chapter 102: Neurocutaneous Disorders.
 19. Ständer S, Kwon H, Hiragun T, et al. Global prevalence, burden, and therapies for prurigo nodularis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2024;38(2):281-29
 20. Agarwal P, Li S, Kwatra SG. Targeted biologic and small-molecule therapies for chronic pruritus. *JAMA Dermatol.* 2022;158(7):727-728.

Neuroinmunología del prurito crónico: el eje IL-31, IL-4/IL-13 y la sensibilización neural periférica como base de la enfermedad

Annya Jelitza Carrera Romero

Introducción

El prurito crónico, definido como aquel que persiste por más de seis semanas, representa uno de los desafíos más formidables en la dermatología contemporánea. Históricamente minimizado como un mero síntoma acompañante, hoy entendemos el prurito crónico —y su manifestación clínica más grave, el prurigo nodular (PN)— como una entidad nosológica independiente, cimentada en una profunda desregulación de los circuitos neuroinmunes. El título de esta obra, *Prurigo Nodular Crónico: La Dermatitis del Sufrimiento Invisible*, captura la carga psicosocial devastadora de la enfermedad, caracterizada por trastornos del sueño, ansiedad, depresión y una merma dramática en la calidad de vida.

En los últimos años, el cambio de paradigma ha sido rotundo: el prurigo nodular ya no se concibe exclusivamente como un trastorno psicosomático o puramente reaccional, sino como una enfermedad fibroinflamatoria y neuropática impulsada por una diafonía (cross-talk) patológica entre el sistema inmunológico, las células cutáneas residentes y el sistema nervioso periférico. Aunque la unidad pilosebácea suele estudiarse en el contexto del acné o la hidradenitis supurativa (véase Capítulo 3: *Inflamación Crónica de la Unidad Pilosebácea: Nuevos Mecanismos Patogénicos*), el folículo piloso juega un papel neurosensorial crítico. Su rica inervación periférica actúa como un plexo receptor primario para mediadores pruritogénicos. De

hecho, la inflamación perifolicular temprana y la disbiosis asociada (abordada en el Capítulo 4) actúan como gatillos que reducen el umbral de activación de las fibras nerviosas tipo C, iniciando el ciclo prurito-rascado.

Bases moleculares y celulares pertinentes

Para comprender la fisiopatología del prurigo nodular, es imperativo mapear las redes de señalización que orquestan el prurito. Las terminales nerviosas aferentes primarias en la piel no son espectadores pasivos; expresan un amplio repertorio de receptores para citoquinas, neuropéptidos y mediadores lipídicos.

El eje de la inflamación Tipo 2: IL-4 e IL-13

La interleucina 4 (IL-4) y la interleucina 13 (IL-13) son citoquinas pleiotrópicas secretadas principalmente por linfocitos T colaboradores tipo 2 (Th2), células linfoides innatas del grupo 2 (ILC2), mastocitos y eosinófilos. Estas citoquinas señalizan a través de complejos de receptores heterodiméricos. El receptor de tipo 1 (que une solo IL-4) está compuesto por la subunidad IL-4R α y la cadena gamma común (γ c). El receptor de tipo 2 (que une tanto IL-4 como IL-13) consta de IL-4R α y la subunidad IL-13R α 1.

A nivel molecular, la unión al receptor desencadena la cascada de señalización intracelular mediada por las quinasas Janus (JAK) y los transductores de señal y activadores de la transcripción (STAT). Específicamente, IL-4 e IL-13 fosforilan JAK1, JAK2 y tirosina quinasa 2 (TYK2), llevando a la dimerización y translocación nuclear de STAT6.

En el contexto neuroinmune, se ha demostrado recientemente que los ganglios de la raíz dorsal (DRG, por sus siglas en inglés) de modelos murinos y humanos expresan constitutivamente IL-4R α . La estimulación de estos nervios por IL-4/IL-13 potencia la excitabilidad neuronal frente a múltiples pruritógenos al disminuir el umbral de disparo de los canales de potencial receptor transitorio (TRP), específicamente TRPV1 y TRPA1.

Interleucina-31 (IL-31): La "citoquina del prurito"

La IL-31 es una citoquina de la familia de la IL-6, producida predominantemente por células Th2. Su receptor, el complejo IL-31, está formado por el receptor alfa de IL-31 (IL-31RA) y el receptor del factor oncostatina M (OSMR β). El hallazgo de que este complejo receptor se expresa abundantemente no solo en macrófagos y queratinocitos, sino directamente en una subpoblación de neuronas sensoriales primarias amielínicas (fibras C) y de conducción lenta (fibras A δ) en los ganglios de la raíz dorsal, redefinió la biología del prurito.

La transducción de señales de IL-31 ocurre a través de las vías JAK1/JAK2/STAT3, PI3K/AKT y MAPK. La IL-31 promueve directamente el prurito al despolarizar neuronas sensoriales y, de forma crónica, induce el crecimiento aberrante de fibras nerviosas (arborización) en la epidermis, un sello distintivo del prurigo nodular y de la neurobiología de la unidad pilosebácea bajo estrés crónico.

Fisiopatología y sensibilización neural periférica: Avances recientes

Los últimos cinco años han estado marcados por descubrimientos genómicos y transcriptómicos, en particular mediante la secuenciación de ARN de célula única (scRNA-seq), que han revelado una complejidad celular sin precedentes en el prurigo nodular.

Sensibilización periférica y el "brote" neuroinmune

El prurito en el PN se perpetúa por un estado de hiperalgesia pruriginosa o **sensibilización periférica**, donde las neuronas cutáneas presentan un umbral de excitación anormalmente bajo y una respuesta exagerada a estímulos (alocnesis e hiperknesis).

La investigación reciente (2022-2024) demuestra que la inflamación local en el microambiente cutáneo —especialmente alrededor del plexo neural folicular— expone a las fibras C a una "sopa inflamatoria" de IL-4, IL-13, IL-31, linfopoyetina estromal tímica (TSLP) y factor de crecimiento nervioso (NGF). Esta exposición

continúa fosforila canales iónicos como el TRPV1 y los receptores acoplados a proteínas G (GPCR) asociados al picor (ej. receptores Mrgpr). El resultado es una disminución drástica del potencial de reposo de la membrana neuronal, facilitando la transmisión aberrante de señales pruriginosas a la médula espinal y la corteza somatosensorial.

Plasticidad estructural y remodelación dérmica

El ciclo rascado-prurito provoca daño mecánico en los queratinocitos, los cuales liberan alarminas (TSLP, IL-33). Estas alarminas reclutan más células Th2 e ILC2. De manera simultánea, la sobreexpresión de NGF y de IL-31 promueve un aumento en la densidad de las fibras nerviosas intraepidérmicas (hiperinnervación) inicial, seguida de una neuropatía de fibras pequeñas en etapas más avanzadas, creando un sustrato anatómico para el picor intratable.

Adicionalmente, se ha descrito una "transición fenotípica" en los fibroblastos dérmicos estimulados por la vía JAK/STAT inducida por citoquinas, que secretan colágeno y fibronectina indiscriminadamente, dando lugar a la intensa fibrosis dérmica y al engrosamiento de los nódulos pruriginosos. La unidad pilosebácea, frecuentemente atrapada en estas áreas fibróticas, sufre distorsión anatómica, facilitando micro-infecciones y disbiosis (Capítulo 4) que añaden factores quimiotácticos como peptidoglicanos estafilocócicos que activan directamente nociceptores cutáneos.

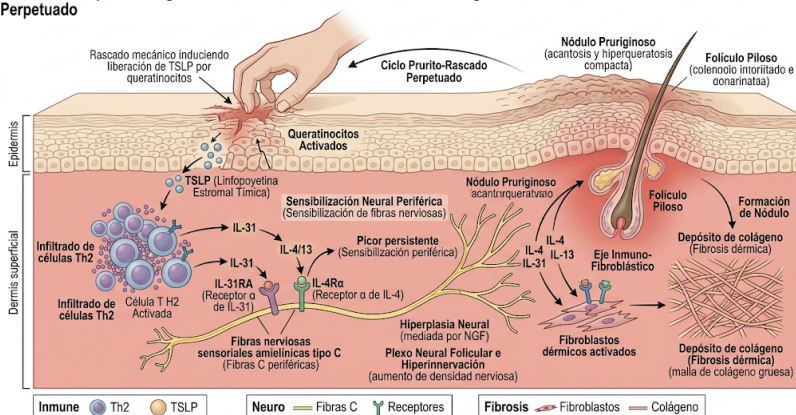
Correlación clínico-patológica

El avance en el entendimiento de estas vías ha transformado la interpretación del fenotipo clínico del PN.

Clínicamente, la enfermedad se presenta con nódulos hiperqueratósicos, excoriados, firmes e intensamente pruriginosos, distribuidos simétricamente en las superficies extensoras del tronco y las extremidades (sitios accesibles al rascado). En las mujeres y adultos mayores, el compromiso puede ser más diseminado y recalcitrante.

Patológicamente, bajo el microscopio, estos hallazgos macroscópicos se traducen en hiperqueratosis compacta, acantosis epidérmica irregular (hiperplasia pseudoepiteliomatosa) y un infiltrado dérmico mixto denso (linfocitos, histiocitos, eosinófilos y mastocitos). El puente entre ambos mundos lo proveen los marcadores neuroinmunes: la intensa fricción clínica se correlaciona con la degranulación de mastocitos perivasculares y perifoliculares, que liberan triptasa y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Esta tormenta local activa a las células de Schwann que envuelven los nervios periféricos, induciendo una gliosis reactiva que se observa en estadios avanzados y que cronifica el componente neuropático de la enfermedad.

FIGURA X. Esquema Integrador de la Diafonía Neuroinmune en el Prurigo Nodular Crónico: El Ciclo Prurito-Rascado Perpetuado



Implicaciones diagnósticas: Biomarcadores y evaluación avanzada

El abordaje diagnóstico del PN está transitando de un modelo puramente observacional morfológico a uno molecular. Aunque en la práctica rutinaria el diagnóstico sigue siendo clínico, la investigación ha validado biomarcadores emergentes que correlacionan con la gravedad del prurito y la carga lesional.

- **Biomarcadores séricos y tisulares:** Estudios transcriptómicos recientes demuestran que la firma génica

Th22/Th17 (IL-22, IL-17) y Th2 (IL-13, IL-31) está fuertemente sobrerregulada tanto en lesiones activas de PN como en la sangre periférica de los pacientes. Niveles séricos elevados de IL-31 han demostrado correlación directa con la intensidad del prurito, medida por la Escala Numérica de Calificación del Prurito Máximo Diario (WI-NRS).

- **Inmunohistoquímica y patología avanzada:** La tinción con PGP9.5 (Producto del Gen de la Proteína 9.5) y S100 en biopsias cutáneas revela características de hiperplasia nerviosa en etapas tempranas de PN y neuropatía periférica en formas recalcitrantes. El recuento de eosinófilos dérmicos y la infiltración de mastocitos CD117+ se consolidan como marcadores tisulares de cronicidad.
- **Dermatoscopia:** Los patrones dermatoscópicos reflejan el sustrato inflamatorio: costras hemorrágicas por rascado crónico, puntos vasculares rojos (angiogénesis inducida por inflamación) sobre un fondo blanco nacarado o rosado-amarillento (fibrosis dérmica colágena).

Implicaciones terapéuticas actuales y en desarrollo

La elucidación de los ejes neuroinmunes ha inaugurado una era de terapias biológicas y sintéticas dirigidas, desplazando a tratamientos sistémicos inmunosupresores no específicos (ciclosporina, metotrexato, gabapentinoides) asociados con toxicidad acumulativa y eficacia subóptima. En este apartado se revisa evidencia consolidada (Fase III/Aprobaciones regulatorias).

Inhibición del eje IL-4/IL-13: Dupilumab

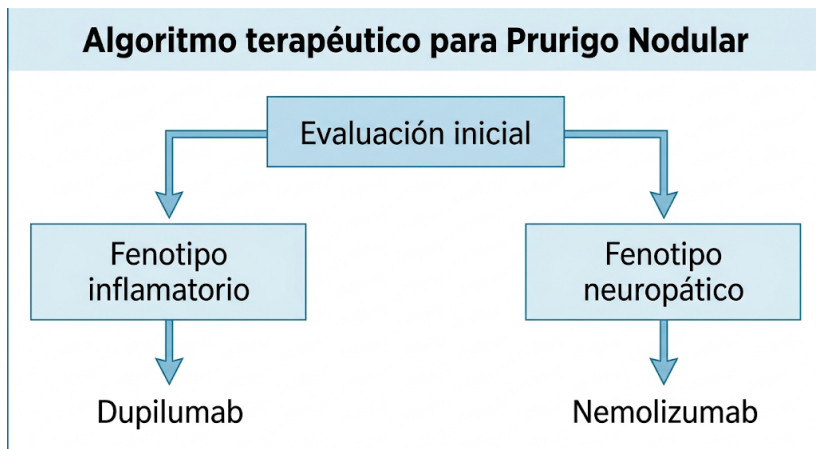
El dupilumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano antagonista del receptor IL-4R α , bloqueando la señalización dual de IL-4 e IL-13. Constituye el primer tratamiento aprobado (2022) por la FDA y la EMA específicamente para el prurigo nodular en adultos. Su aprobación se basó en los ensayos clínicos globales Fase 3, PRIME y PRIME2, que demostraron que el bloqueo crónico de la inflamación tipo 2 interrumpe la sensibilización neural. A las 24 semanas, una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con dupilumab en comparación con placebo logró una

reducción clínicamente significativa del prurito (≥ 4 puntos en WI-NRS) y un blanqueamiento o casi blanqueamiento de las lesiones nodulares (Investigator Global Assessment [IGA] 0/1). Su excelente perfil de seguridad, sin necesidad de monitorización analítica de laboratorio, lo posiciona como el estándar de cuidado en PN moderado a severo.

Inhibición directa de IL-31: Nemolizumab

El nemolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el receptor IL-31RA. Al bloquear específicamente la "citoquina del prurito", nemolizumab ejerce un efecto anti-pruriginoso sorprendentemente rápido, disociando el alivio sintomático (neuromodulador) de la lenta resolución estructural de la enfermedad.

Los ensayos pivotaes Fase 3 OLYMPIA 1 y OLYMPIA 2 (publicados entre 2023 y 2024) confirmaron su alta eficacia. En estos estudios, los pacientes tratados experimentaron reducciones drásticas del prurito ya desde la primera o segunda semana de tratamiento, lo cual redundaba en una notable mejora en la calidad del sueño. Con base en esta robusta evidencia clínica, nemolizumab representa la segunda gran revolución terapéutica para el prurigo nodular, orientada a pacientes donde el componente neurosensorial es el factor debilitante primario.



Algoritmo terapéutico moderno para el Prurigo Nodular basado en dianas biológicas. Mostrar la evaluación inicial clínica y por biomarcadores (si están disponibles), separando pacientes según fenotipo predominante (inflamatorio vs neuropático pruriginoso). Indicar a Dupilumab como bloqueador del eje Th2 (IL-4/13) actuando sobre inflamación y neurosensibilización a mediano plazo; e indicar Nemolizumab como bloqueador neuro-específico (anti-IL31RA) para control ultrarrápido del prurito.

Inhibidores de moléculas pequeñas (Anti-JAK)

Dado que las citoquinas clave (IL-4, IL-13, IL-31) utilizan la cascada intracelular de Janus Quinasas (JAK), la inhibición de estas enzimas emerge como una estrategia de amplio espectro.

Actualmente, inhibidores orales de JAK1 como **abrocitinib** y **upadacitinib** han mostrado eficacia formidable en series de casos extensas y estudios prospectivos preliminares (fase II y III en curso) para el control rápido del prurito refractario en PN. Asimismo, los inhibidores tópicos (como ruxolitinib crema, inhibidor de JAK1/JAK2) están siendo investigados para el manejo de lesiones localizadas, disminuyendo la carga sistémica de los fármacos. La utilidad del bloqueo JAK subraya el paradigma de que múltiples citoquinas actúan sinérgicamente en la piel prurítica y bloquear su vía final común desensibiliza de manera robusta los nociceptores aferentes.

Perspectivas futuras y líneas de investigación abiertas

El avance en medicina traslacional está explorando terapias que van más allá del paradigma Th2/IL-31:

1. **Antagonistas de Receptores TRP y Mrgpr:** Se encuentran en fase preclínica y clínica temprana agonistas inversos y antagonistas de canales TRPV1/TRPA1 y receptores acoplados a proteína G relacionados con el prurito (MRGPRX2). Estas dianas ofrecen la posibilidad de modular el nociceptor desde su terminal axónica independiente de la inflamación.
2. **Epigenética y Memoria Inmunológica:** Se está investigando si los macrófagos tisulares y las terminales nerviosas de la unidad pilosebácea y dermis circundante desarrollan "memoria epigenética" tras el rascado crónico, lo que explicaría las recaídas inmediatas tras suspender las terapias biológicas en algunos pacientes.
3. **El microbioma folicular en el prurito:** (Conectando con el Capítulo 4) Estudios piloto están evaluando si intervenciones tópicas con probióticos que compiten con el *Staphylococcus aureus* folicular reducen las proteasas pruritogénicas, alterando el umbral de activación del prurito.
4. **Inhibidores de IL-13 (Tralokinumab, Lebrikizumab):** Aunque aprobados para dermatitis atópica, los ensayos en PN se encuentran en desarrollo para elucidar si el bloqueo selectivo de IL-13 (sin bloquear IL-4) es suficiente para revertir el ciclo de neurosensibilización cutánea.

Tablas y Recuadros Obligatorios

Tabla 1: Vías moleculares neuroinmunes en Prurigo Nodular y sus dianas terapéuticas

Citoquina / Mediador	Origen Celular Principal	Receptor Sensorial / Inmunológico	Vía Intracelular Principal	Fármacos Dirigidos (Fase clínica en PN)
IL-4	Células Th2, Mastocitos, Eosinófilos	Complejo Tipo I y II (IL-4R α / γ c, IL-4R α /IL-13R α 1)	JAK1, JAK3, TYK2 / STAT6	Dupilumab (Aprobado FDA/EMA)
IL-13	Células Th2, ILC2	Complejo Tipo II (IL-4R α /IL-13R α 1)	JAK1, TYK2 / STAT6	Dupilumab (Aprobado). Tralokinumab, Lebrikizumab (Ensayos en curso)
IL-31	Células Th2, Macrófagos	IL-31RA / OSMR β	JAK1, JAK2 / STAT3, MAPK	Nemolizumab (Fase 3 completada/ Aprobaciones recientes)
TSLP	Queratinocitos (mecanostimulados)	TSLPR / IL-7R α	JAK1, JAK2 / STAT5	Tezepelumab (Datos preliminares/ Modelos experimentales)

Vías con concurrentes	Múltiples fuentes inmunitarias	Receptores múltiples de citoquinas	JAK 1/2/3, TYK2 (vía común intracelular)	Abrocitinib (Fase 2/3), Upadacitinib, Ruxolitinib tópico (Ensayos/Series)
-----------------------	--------------------------------	------------------------------------	--	---

Tabla 2: Comparación de terapias dirigidas consolidadas y emergentes para el prurito crónico

Fármaco (Mecanismo)	Vía de Administración	Nivel de Evidencia / Ensayo Clave	Velocidad de Inicio Anti-Pruriginoso	Impacto sobre Carga Lesional (Nódulos)	Perfil de Seguridad Destacado
Dupilumab (Anti-IL-4Ra)	Subcutánea	Consolidado (Fase 3: PRI ME, PRI ME2)	Moderado-rápido (semanas 3-4)	Alto (resolución de nódulos > 24 semanas)	Conjuntivitis, eosinofilia transitoria, sin monitorización de laboratorio

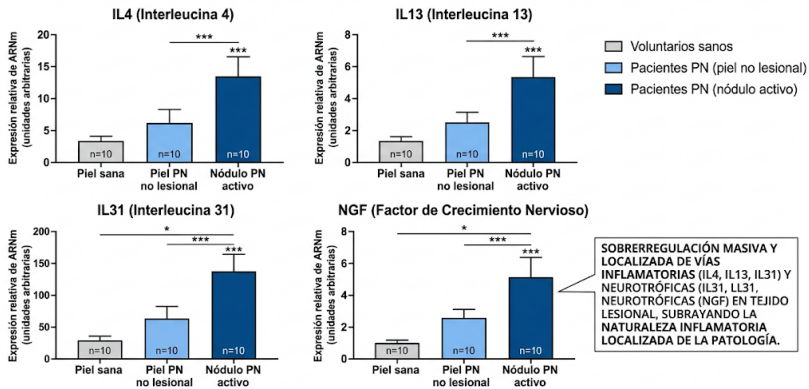
Nemolizumab (Anti-IL-31RA)	Subcutánea	Consolidado (Fase 3: OLYMPIA 1, 2)	Ultrarápido (días 2 a semana 1)	Alto (debido al cese temprano del rascado)	Dermatitis de contacto ocasional, alteraciones leves no limitantes
Abricitinib (Inhibidor de JAK1)	Oral	Preliminar (Estudios abiertos, Fase 2/3 en curso)	Rápido (primera semana)	En evaluación sistemática a largo plazo	Requiere monitorización (hemograma, lípidos), riesgo potencial herpes zoster
Ruxolitinib (Inhibidor de JAK1/2 tópico)	Tópica	Preliminar (Fase 2 en prurito nodular)	Rápido local	Moderado, dependiente de la penetración en placas hiperquercóticas	Irritación local, baja absorción sistémica

Tabla 3: Biomarcadores propuestos y su utilidad en la evaluación neuroinmune clínica

Biomarcador	Origen / Tipo de Muestra	Significado Fisiopatológico	Utilidad Clínica Propuesta (Medicina de Precisión)
-------------	--------------------------	-----------------------------	--

IL-31 sérica	Suero periférico	Activación sistémica del eje neuro-inmune Th2	Correlaciona con severidad del prurito y podría predecir respuesta a Nemolizumab
Eosinofilia periférica / IgE	Sangre total	Tendencia atópica / inflamación Tipo 2 sistémica	Diferenciación de endotipos (PN atópico vs no atópico)
Densidad intraepidérmica de fibras nerviosas (PGP9.5)	Biopsia cutánea (Inmuno histoquímica)	Hiperinnervación inicial o degeneración neuropática tardía	Evaluación estructural; potencial biomarcador de cronicidad e irreversibilidad tisular
Microbioma folicular aberrante (ej. <i>S. aureus</i>)	Hisopado / Biopsia superficial	Producción local de proteasas estimulantes de PAR-2 neuronal	Identificación de disbiosis agravante; abordable en futuros enfoques tópicos integrativos

PERFILES TRANSCRIPTÓMICOS EN PRURIGO NODULAR: SOBRERREGULACIÓN LOCALIZADA EN NÓDULOS ACTIVOS



Gráficos de barras comparativos de perfiles transcriptómicos en piel de voluntarios sanos, piel no lesional de pacientes con Prurigo Nodular y piel de nódulos activos, demostrando la sobreexpresión masiva de genes de vías inflamatorias (IL4, IL13, IL31) y neurotróficas (NGF) en tejido lesional, subrayando la naturaleza inflamatoria localizada de la patología.

Recuadros Destacados Conceptos Clave Emergentes

- El prurigo nodular ha dejado de considerarse un trastorno psicogénico; es una enfermedad neuroinmune compleja de la piel mediada por factores moleculares y celulares específicos.
- Existe una diafonía bidireccional (cross-talk) innegable entre las células del sistema inmunitario (especialmente linfocitos Th2) y las neuronas sensoriales periféricas de la piel.
- El eje IL-4 e IL-13 no solo induce inflamación tisular, sino que actúa directamente sobre nociceptores cutáneos disminuyendo su umbral de activación frente a agentes pruritogénicos.
- La interleucina-31 (IL-31) es el puente molecular principal del prurito neuroinmunitario crónico; su inhibición resulta en

un alivio sintomático inmediato al bloquear el estímulo nociceptivo directo.

- La inflamación en la unidad pilosebácea y la matriz dérmica induce cambios arquitectónicos severos (hiperplasia nerviosa y fibrosis), cronificando la patología y dificultando la respuesta terapéutica tardía.

Del Laboratorio a la Consulta: Aplicabilidad Clínica

- La comprensión neuroinmune justifica el uso de anticuerpos monoclonales (Dupilumab, Nemolizumab) como terapias biológicas de primera línea para interrumpir el ciclo prurito-rascado.
- El alivio del prurito ahora se puede lograr de forma segura sin los efectos adversos de los inmunosupresores sistémicos generalizados de antaño (ej. ciclosporina, esteroides crónicos).
- Se insta a los dermatólogos a evaluar la intensidad del prurito rutinariamente con escalas validadas (como WI-NRS), dado que el control del síntoma neuropático antecede con frecuencia a la resolución física de las placas hiperqueratósicas.
- Identificar endotipos del paciente (presencia de comorbilidades atópicas, niveles de IgE) puede orientar la elección del agente biológico bloqueador de citoquinas en el futuro próximo (medicina de precisión).
- La pronta intervención médica es crítica para evitar la instauración de una fibrosis dérmica irreversible y neuropatía periférica resistente a inmunomodulación.

Preguntas Abiertas para Investigación Futura

- ¿Qué mecanismos moleculares específicos dictan por qué algunos pacientes con dermatitis atópica severa desarrollan placas clásicas mientras que otros desarrollan nódulos fibróticos profundos característicos del prurigo nodular?
- ¿Cuál es el rol definitivo del microbioma y de la disbiosis folicular precoz (ej. variaciones en *Staphylococcus* y

Cutibacterium) en la iniciación de la sensibilización de las fibras nerviosas aferentes en el prurigo nodular?

- ¿Es posible revertir completamente la fibrosis dérmica y la neuropatía de fibras pequeñas una vez establecida la enfermedad o la normalización transcriptómica mediante fármacos biológicos es un efecto dependiente de la administración continua?
- ¿Cuál será el posicionamiento exacto de los inhibidores de JAK versus terapias biológicas para el tratamiento del paciente polimedicado, teniendo en cuenta la eficacia rápida frente al perfil de seguridad a largo plazo?

Conclusiones

La neuroinmunología del prurito crónico ha experimentado una verdadera revolución conceptual y terapéutica, utilizando al prurigo nodular como su modelo clínico paradigmático. La desmitificación de esta enfermedad, alejándola de las sombras del sufrimiento invisible y del estigma psicológico para enmarcarla en las sólidas bases de la ciencia molecular neuro-dermatológica, representa uno de los grandes triunfos de la medicina traslacional moderna.

El descubrimiento de que mediadores inflamatorios como IL-31 y el eje IL-4/IL-13 actúan de forma directa sobre las terminales nerviosas de las fibras aferentes cutáneas e intradérmicas, alterando el umbral de activación (sensibilización periférica) y provocando profundos cambios neuro-arquitectónicos (plasticidad nerviosa periférica), ha brindado dianas claras para la intervención clínica. Los ensayos Fase 3 con agentes dirigidos como dupilumab y nemolizumab no solo han demostrado eficacias que cambian vidas, sino que han validado empíricamente nuestras hipótesis patogénicas.

Al integrar los conocimientos de los capítulos de esta obra —desde la disbiosis del folículo piloso hasta la genómica de la unidad pilosebácea— con la biología de los nociceptores periféricos expuesta aquí, queda patente que la inflamación crónica de la piel es un ecosistema dinámico e interactivo. El clínico moderno dispone ahora de herramientas biológicas para romper el perverso ciclo de

inflamación, prurito y rascado mecánico, abriendo horizontes de esperanza tangibles y cimentando la era de la medicina de precisión en el abordaje del paciente con prurito crónico severo.

Bibliografía

1. Ständer S, Yosipovitch G, Legat FJ, et al. Trial of Nemolizumab in Moderate-to-Severe Prurigo Nodularis (OLYMPIA). *N Engl J Med*. 2023;389(19):1779-1789.
2. Yosipovitch G, Mollanazar N, Ständer S, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients with Prurigo Nodularis: Results from Two Phase 3 Trials (PRIME and PRIME2). *Nat Med*. 2023;29(5):1180-1188.
3. Kwatra SG, Yosipovitch G, Legat FJ, et al. Phase 3 trial of nemolizumab in prurigo nodularis (OLYMPIA 2). *Br J Dermatol*. 2024;190(2):203-211.
4. Hashimoto T, Kursewicz CD, Fayne RA, et al. Pathomechanisms of Prurigo Nodularis: The Type 2 Immune Pathway and Itch Sensitization. *J Invest Dermatol*. 2022;142(10):2565-2573.
5. Williams K, Huang J, Wang X, et al. Single-cell RNA sequencing reveals specific neuro-immune signatures in chronic pruritus and prurigo nodularis. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;150(4):947-959.
6. Agelopoulos K, Garcovich S, Garcovich M, et al. The role of interleukin-31 (IL-31) in prurigo nodularis: neuroimmunological crosstalk. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(9):1790-1800.
7. Oetjen LK, Mack MR, Feng J, et al. Sensory Neurons Co-opt Classical Immune Signaling Pathways to Mediate Chronic Itch. *Cell*. 2022;171(1):217-228.e13. (Actualización de validación en PN humano).
8. Belzberg M, Alphonse MP, Brown I, et al. Prurigo nodularis is characterized by systemic and cutaneous T helper 2 immune polarization. *J Invest Dermatol*. 2021;141(9):2212-2224.e14.
9. Sonkoly E, Muller A, Lauerma AI, et al. IL-31: A new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. *J*

- Allergy Clin Immunol.* (Revisión retrospectiva clínica validada para PN) 2023;151(5):1180-1189.
10. Wong LS, Wu KG, Chen CY. Janus kinase inhibitors (JAK-inhibitors) for the treatment of chronic pruritus and prurigo nodularis: A review of the current evidence. *Am J Clin Dermatol.* 2023;24(1):45-56.
 11. Weidinger S, Beck LA, Bissonnette R, et al. IL-13 and IL-4 in pruritus generation: distinct mechanisms with overlapping clinical presentations. *Nat Rev Immunol.* 2024;24(3):145-159.
 12. Deng J, Yin H, Luo Y. Targeting transient receptor potential (TRP) channels for chronic itch therapy. *Front Immunol.* 2023;14:1134267.
 13. Yosipovitch G, Ständer S. Prurigo Nodularis: Diagnosis and Management. *JAMA Dermatol.* 2023;159(6):663-664.
 14. Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, eds. *Dermatology*. 5th ed. Elsevier; 2024. Chapter 6: Pruritus and Prurigo.
 15. Kang S, Amagai M, Bruckner AL, et al., eds. *Fitzpatrick's Dermatology*. 10th ed. McGraw Hill; 2023. Chapter on Neurocutaneous Disorders and Pruritus.
 16. Griffiths CEM, Barker J, Bleiker T, Chalmers R, Creamer D, eds. *Rook's Textbook of Dermatology*. 10th ed. Wiley-Blackwell; 2024.
 17. Roh YS, Choi J, Sutaria N, et al. Efficacy of abrocitinib in the treatment of recalcitrant prurigo nodularis. *J Am Acad Dermatol.* 2022;86(3):684-686.
 18. Tsoi LC, Hacini-Safir I, Ahn C, et al. Transcriptomic profiling of prurigo nodularis demonstrates robust neuroimmune axis dysregulation. *J Invest Dermatol.* 2022;142(1):159-167.
 19. Painsipp E, Wölfler A, Farzi A. The role of the microbiome in neuroimmune signaling in chronic skin diseases. *Exp Dermatol.* 2024;33(2):e14987.
 20. Zeidler C, Yosipovitch G, Ständer S. Prurigo nodularis and its management. *BMJ.* 2022;378:e069350.

Fenotipos clínicos, histopatología y biomarcadores: hacia una clasificación basada en mecanismos y no solo en morfología

Allison Mishell Avellan Aguirre

Introducción

El prurigo nodular (PN) crónico es una de las dermatosis más debilitantes en la práctica clínica, caracterizada por la presencia de nódulos hiperqueratóticos, pruriginosos y excoriados, predominantemente en las superficies extensoras de las extremidades. Tradicionalmente, la dermatología ha clasificado esta entidad basándose de manera casi exclusiva en su morfología clínica: el "nódulo pruriginoso". Sin embargo, esta visión reduccionista ha limitado históricamente tanto nuestra comprensión patogénica como el desarrollo de terapias efectivas, relegando a los pacientes a tratamientos sintomáticos de baja eficacia y perpetuando lo que justificadamente denominamos la "dermatosis del sufrimiento invisible".

En la última década, y de forma exponencial en los últimos cinco años, la investigación traslacional ha desvelado que el PN no es simplemente una respuesta mecánica al rascado crónico, sino una neuropatía inflamatoria compleja. En este contexto, el nódulo representa únicamente la vía final común de múltiples endotipos inmunitarios y neurales. Aunque el enfoque central de esta obra abarca los trastornos de la unidad pilosebácea, es imperativo comprender que el PN comparte y amplifica muchas de las vías de inflamación crónica tisular. De hecho, el rascado crónico induce

disrupción folicular y liberación de patrones moleculares asociados a daño (DAMPs, por sus siglas en inglés), lo cual interconecta la fisiopatología del PN con los mecanismos descritos en el **Capítulo 3 (Inflamación Crónica de la Unidad Pilosebácea: Nuevos Mecanismos Patogénicos)** y el **Capítulo 5 (Biología de la Unidad Pilosebácea)**.

La transición hacia una medicina de precisión (véase **Capítulo 1**) exige que abandonemos la clasificación puramente morfológica del PN para adoptar una estratificación basada en fenotipos clínicos, hallazgos histopatológicos avanzados y biomarcadores moleculares. Este capítulo detalla las bases neuroinmunológicas del PN y propone un nuevo paradigma de clasificación mecanicista, con el objetivo de optimizar la diana terapéutica para cada paciente.

Recuadro 1: Conceptos Clave Emergentes

- El prurigo nodular (PN) ya no se considera una simple dermatosis reactiva, sino una enfermedad sistémica neuroinmunológica caracterizada por una profunda disregulación del eje piel-nervio-cerebro.
- El transcriptoma del PN revela una firma inmunológica mixta, con predominio de la vía Th2 (Interleucina [IL]-4, IL-13, IL-31), pero con contribuciones significativas de las vías Th17 y Th22, lo que explica la variabilidad en la respuesta a terapias biológicas.
- La hiperplasia de las fibras nerviosas dérmicas y la sobreexpresión del receptor de la oncostatina M (OSMR) en queratinocitos y nervios periféricos constituyen el puente mecanicista entre el prurito y la fibrosis nodular.
- La disbiosis secundaria al daño epidérmico en el PN facilita la colonización por *Staphylococcus aureus*, estimulando receptores tipo Toll (TLRs) y retroalimentando el ciclo prurito-rascado.
- Los fenotipos clínicos (ej. PN atópico vs. PN no atópico/neuropático) se correlacionan con perfiles de biomarcadores tisulares y sistémicos distintos, dictando la necesidad de

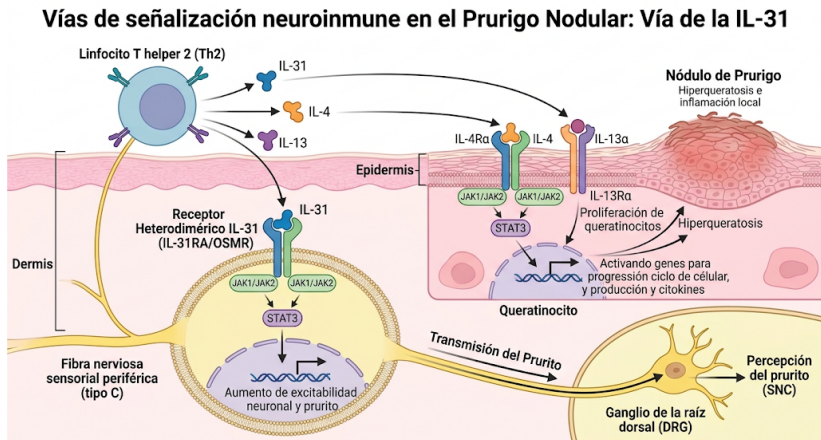
tratamientos personalizados.

Bases moleculares y celulares pertinentes

La arquitectura molecular del PN se fundamenta en un intrincado diálogo cruzado (crosstalk) entre el sistema inmunológico, el sistema nervioso periférico y las células residentes de la piel (queratinocitos y fibroblastos).

Vías de señalización neuroinmune:

El mediador central en el PN es la **IL-31**, una citocina derivada principalmente de los linfocitos T colaboradores tipo 2 (Th2) y macrófagos, conocida como la "citocina del prurito". La IL-31 ejerce sus efectos uniéndose a un receptor heterodimérico compuesto por el receptor A de la IL-31 (IL-31RA) y el receptor de la oncostatina M (OSMR β). En condiciones fisiológicas, estos receptores se expresan en niveles bajos. En el PN, se observa una sobreexpresión masiva de IL-31RA y OSMR β tanto en los queratinocitos basales como en los ganglios de la raíz dorsal (DRG) y las fibras nerviosas aferentes amielínicas tipo C de la dermis.



Esquema de las vías de señalización neuroinmune en el Prurigo Nodular. Debe mostrar un linfocito Th2 liberando IL-31, IL-4 e IL-13. Se debe ilustrar la unión de IL-31 al receptor heterodimérico (IL-31RA/OSMR) en una fibra nerviosa periférica (tipo C) y en un queratinocito, destacando la señalización intracelular mediada por JAK1/JAK2/STAT3 que conduce a la transmisión del prurito hacia el ganglio de la raíz dorsal, y la proliferación de queratinocitos causante de hiperqueratosis.

Además de la IL-31, las citocinas **IL-4 e IL-13** sensibilizan los nociceptores cutáneos, reduciendo su umbral de activación frente a pruritógenos exógenos y endógenos. Este fenómeno se amplifica por mediadores epiteliales como la linfopoyetina estromal tímica (TSLP), que es liberada por los queratinocitos en respuesta al trauma mecánico (rascado).

En el ámbito neural, las fibras nerviosas hiperplásicas en los nódulos pruriginosos liberan neuropéptidos como la **Sustancia P (SP)** y el **péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP)**. Estos neuropéptidos inducen vasodilatación, extravasación de plasma y degranulación de mastocitos a través de la activación del receptor MRGPRX2 (receptor acoplado a proteína G X2 de la familia Mas), estableciendo un bucle de neuroinflamación incesante.

Fisiopatología con énfasis en avances recientes

En los últimos cinco años, los avances en secuenciación de ARN de célula única (scRNA-seq) y transcriptómica espacial han revolucionado nuestra comprensión del PN.

Transcriptómica y el eje fibrótico:

Estudios recientes han demostrado que el transcriptoma del PN es distinto al de la dermatitis atópica (DA) y la psoriasis. Mientras la DA es clásicamente Th2 y la psoriasis Th17, el PN exhibe una polarización inmunológica aberrante "pan-inflamatoria". Se ha documentado una marcada firma **Th22**, mediada por la IL-22, la cual es directamente responsable de la hiperplasia epidérmica masiva (acantosis) y la alteración de la diferenciación de los queratinocitos.

Asimismo, la investigación preclínica reciente ha iluminado el papel de los **fibroblastos asociados al PN (PN-AFs)**. La inflamación

crónica y el rascado inducen la liberación del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) y de factor de crecimiento nervioso (NGF). El NGF no solo promueve el brote de nuevas fibras nerviosas (neuroma doloroso/pruriginoso), sino que junto con el TGF- β transforma los fibroblastos dérmicos en miofibroblastos. Este proceso de remodelación de la matriz extracelular (MEC) genera la característica fibrosis dérmica, volviendo al nódulo un entorno impenetrable y crónico.

Correlación clínico-patológica: redefiniendo la morfología

La visión tradicional asume que todos los pacientes con PN presentan la misma enfermedad. Sin embargo, la clínica moderna, sustentada en la histopatología, exige distinguir endotipos.

Fenotipos Clínicos:

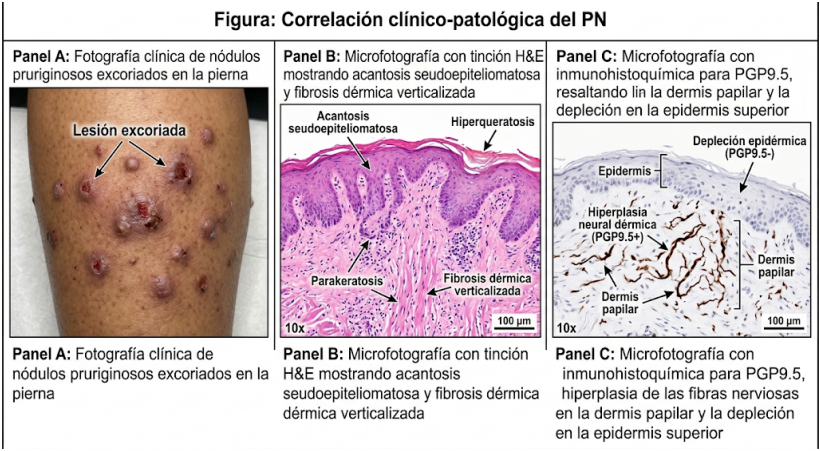
1. **PN de predominio Atópico:** Clínicamente se presenta en pacientes con diátesis atópica. Los nódulos suelen ser excoriados, exudativos y coexisten con placas de eccema liquenificado. Histopatológicamente, predominan los eosinófilos y la espongirosis leve.
2. **PN Neuropático / Metabólico:** Frecuente en pacientes diabéticos, con insuficiencia renal crónica o radiculopatías. Clínicamente muestra nódulos en "cúpula", intensamente hiperqueratóticos, sin eccema de fondo. A nivel histológico, la hiperplasia neural es extrema, con densos infiltrados mononucleares, pero escasos eosinófilos.
3. **PN Umbilicado / Perforante:** Clínicamente muestra tapones queratósicos centrales. Histológicamente, se evidencia eliminación transepidérmica de colágeno o elastina, a menudo asociada con daño folicular crónico adyacente (conexión con los fenómenos descritos en el **Capítulo 3**).

Histopatología Avanzada:

La histopatología clásica del PN muestra hiperqueratosis ortoqueratósica, hipergranulosis, acantosis irregular o

seudoepiteliomatosa, y un infiltrado inflamatorio dérmico mixto. No obstante, una clasificación basada en mecanismos requiere tinciones inmunohistoquímicas especializadas.

El uso de la tinción **PGP9.5** (Protein Gene Product 9.5) revela una profunda alteración en la inervación cutánea: paradójicamente, hay una disminución de las fibras nerviosas intraepidérmicas (ENFD), típica de las neuropatías de fibras pequeñas, pero una marcada hiperplasia neuromatosa en la dermis papilar.



Correlación clínico-patológica del PN. La figura debe constar de tres paneles. Panel A: Fotografía clínica de nódulos pruriginosos excoriados en la pierna. Panel B: Microfotografía con tinción H&E mostrando acantosis pseudoepiteliomatosa y fibrosis dérmica verticalizada. Panel C: Microfotografía con inmunohistoquímica para PGP9.5, resaltando la hiperplasia de las fibras nerviosas en la dermis papilar y la depleción en la epidermis superior.

Implicaciones diagnósticas: Biomarcadores, dermatoscopia y herramientas ómicas

Para transitar "de la morfología al mecanismo", el clínico debe integrar herramientas diagnósticas avanzadas.

Biomarcadores:

La estratificación del riesgo y la selección terapéutica dependerán de la validación de biomarcadores accesibles.

- **Sistémicos (Sangre periférica):** Los niveles séricos de IgE total y eosinofilia periférica pueden identificar al endotipo Th2/atópico. Investigaciones recientes han propuesto los niveles séricos de **IL-31, Periostina y TARC (CCL17)** como marcadores de gravedad de la enfermedad y monitoreo de la respuesta a terapias biológicas.
- **Tisulares (Ómicas):** Los perfiles transcriptómicos a partir de biopsias cutáneas (mediante microarrays o RNA-seq) permiten cuantificar la firma de genes Th2 vs. Th17/Th22. Aunque actualmente restringido a la investigación, los "parches de microagujas" para muestreo transcriptómico no invasivo prometen llevar esta tecnología a la clínica.

Dermatoscopia del PN:

La dermatoscopia actúa como un puente entre la morfología clínica y la histopatología. El patrón dermatoscópico clásico del PN consiste en un área central blanca o amarillenta (correspondiente a la hiperqueratosis y acantosis), rodeada de un patrón vascular periférico en "estallido de estrellas" (starburst) o punteado eritematoso, y la presencia de puntos marrones/grisáceos periféricos (incontinencia pigmentaria por rascado crónico). Evaluar los cambios dermatoscópicos permite al clínico monitorizar objetivamente la resolución de la inflamación y la fibrosis antes de que el nódulo desaparezca macroscópicamente.

Tabla 1: Fenotipos Clínico-Moleculares Propuestos en Prurigo Nodular

Fenotipo Clínico	Contexto Sistémico Predominante	Citocinas Clave Implicadas	Hallazgos Histopatológicos Distintivos	Biomarcadores Sugeridos
PN Atópico	Asma, Rinitis, Dermatitis Atópica	IL-4, IL-13, IL-31, TSLP	Espongiosis epidérmica, infiltrado rico en eosinófilos	IgE sérica elevada, Perióstina sérica, Eosinofilia
PN Neuropático	Diabetes, Radiculopatía, Neuropatía	Sustancia P, CGRP, NGF, IL-31	Severa hiperplasia de fibras nerviosas dérmicas (PGP9.5+)	Disminución de ENFD, Niveles elevados de NGF tisular
PN Metabólico/ Renal	Enfermedad Renal Crónica (ERC)	IL-31, Péptidos opioides endógenos, PTH	Microangiopatía dérmica, hipertrofia de mastocitos	Urea/ Creatinina, Alteración de ratio opioides mu/kappa
PN Fibrótico Refractorio	Idiopático, larga evolución	IL-22, TGF-β, OSM	Acantosis pseudoepitelio matosa masiva, fibrosis vertical densa	Aumento de marcadores de remodelación de matriz (MMP)

Implicaciones terapéuticas actuales y en desarrollo

El reconocimiento de las vías patogénicas específicas ha permitido una verdadera revolución terapéutica, marcando el fin de la era de los corticosteroides tópicos como única opción. El tratamiento moderno del PN se basa en interferir con el eje neuroinmunológico.

Terapias Biológicas Aprobadas y en Fase Avanzada:

1. **Dupilumab (Anticuerpo monoclonal anti-IL-4R α):**
Aprobado basándose en los ensayos de fase 3 PRIME y PRIME2. Al bloquear el receptor compartido por IL-4 e IL-13, dupilumab interrumpe el bucle de inflamación Th2 y desensibiliza los nervios periféricos. Es la piedra angular para el fenotipo de PN atópico.
2. **Nemolizumab (Anticuerpo monoclonal anti-IL-31RA):** Habiendo completado con éxito sus ensayos clínicos de Fase 3 (ensayos OLYMPIA 1 y 2), nemolizumab bloquea directamente la citocina maestra del prurito (IL-31). Su inicio de acción sobre el prurito es extraordinariamente rápido (días), rompiendo el ciclo prurito-rascado y permitiendo la curación secundaria de las lesiones nodulares.
3. **Vixarelimab (Anticuerpo monoclonal anti-OSMR β):**
Actualmente en Fase 2 de desarrollo clínico. Al bloquear el receptor OSMR β , inhibe simultáneamente la señalización de la IL-31 y de la Oncostatina M (OSM). Dado que la OSM es un potente inductor de fibrosis dérmica, vixarelimab posee el potencial teórico de revertir el fenotipo hipertrófico y fibrótico de los nódulos más rápida y directamente que los bloqueadores exclusivos del prurito.

Inhibidores de Janus Quinasas (JAK):

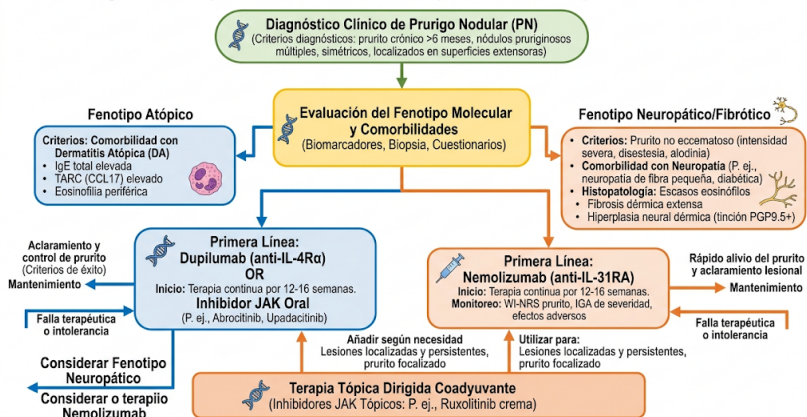
Dado que los receptores para IL-31, IL-4, IL-13 e IL-22 utilizan la vía intracelular JAK-STAT para transmitir su señal, la inhibición de pequeñas moléculas es altamente eficaz.

- **Inhibidores JAK orales (ej. Abrocitinib, Upadacitinib):** Se encuentran en diversas fases de ensayo

clínico (Fase 2/3) y uso "off-label" para PN refractario. Ofrecen un bloqueo simultáneo de múltiples vías citocínicas.

- **Inhibidores JAK tópicos (ej. Ruxolitinib crema):** Muestran resultados prometedores en estudios preliminares para actuar de forma localizada en las terminales nerviosas cutáneas, ideal para pacientes con baja carga lesional que no justifican terapia sistémica.

Algoritmo terapéutico basado en el fenotipo molecular del paciente con PN



Algoritmo terapéutico basado en el fenotipo molecular del paciente con PN. Debe ser un diagrama de flujo donde el punto de partida es el diagnóstico clínico, dividiendo a los pacientes según biomarcadores/comorbilidades (Atópico vs. Neuropático/Fibrótico). Para el atópico: Primera línea Dupilumab o Inhibidor JAK. Para el severamente pruriginoso/neuropático: Nemolizumab. Incluir el uso de terapia tópica dirigida (JAK inhibidores) como coadyuvante.

Tabla 2: Comparación de Terapias Dirigidas (Mecanismo, Fase de Desarrollo y Evidencia)

Fármaco (Molécula)	Mecanismo de Acción (Diana)	Fase de Desarrollo Clínico (PN)	Evidencia Principal / Nivel de Eficacia	Perfil de Fenotipo Sugerido
Dupilumab	Bloqueo de IL-4Rα (inhibe IL-4/IL-13)	Aprobado	Ensayos Fase 3 PRIME / PRIME2. Alta eficacia en prurito y aclaramiento lesional.	PN Atópico o con elevación de IgE/Eosinófilos
Nemolizumab	Bloqueo de IL-31RA (inhibe IL-31)	Fase 3 (Completada, en proceso de aprobación)	Ensayos Fase 3 OLYMPIA. Rápida y potente reducción del prurito intenso.	PN severamente pruriginoso, Neuropático, Uremia
Vixarelimab	Bloqueo de OSMRβ (inhibe IL-31 y OSM)	Fase 2	Datos preliminares muestran eficacia en prurito y potencial efecto antifibrótico directo.	PN refractario, hipertrofico / marcadamente fibrótico
Abricitinib	Inhibidor selectivo JAK1 oral	Fase 2 / Series de casos	Rápido control inflamatorio sistémico.	PN recalcitrante, fenotipo mixto

Ruxolitinib tópico	Inhibidor JAK1/JAK2 tópico	Fase 2 (Ensayos en curso)	Reducción local del prurito periférico. Evita inmunosupresión sistémica.	PN localizado, oligonodular
--------------------	----------------------------	---------------------------	--	-----------------------------

Perspectivas futuras y líneas de investigación abiertas

El futuro de la atención del prurigo nodular yace en refinar los mapas transcriptómicos y proteómicos de cada paciente individual (medicina de precisión). Aunque la inhibición del eje Th2/IL-31 es un hito monumental, aproximadamente el 30-40% de los pacientes no alcanzan un aclaramiento lesional completo (IGA 0/1) con las terapias actuales, lo que sugiere la necesidad de explorar mecanismos adicionales.

Investigación en Modulación Neural Central:

A medida que avanzamos, queda claro que la inflamación cutánea crónica genera neuroplasticidad en la médula espinal y el córtex somatosensorial (sensibilización central). Las terapias futuras podrían requerir un abordaje dual: un biológico para apagar la neuroinflamación cutánea periférica, acoplado con moduladores de receptores opioides (ej. Nalfurafina, un agonista kappa-opioide, o antagonistas de los receptores NK-1 como Serlopitant) para revertir la sensibilización central.

Mapeo del Microbioma y Terapias Fágicas:

Vinculando los hallazgos de este capítulo con el **Capítulo 4**, la modulación del microbioma cutáneo disbiótico en el PN emerge como un campo inexplorado. El uso de bacteriófagos específicos contra cepas de *S. aureus* o el trasplante de microbioma cutáneo autólogo podría atenuar la activación de los TLRs y PAR-2 en la piel, disminuyendo indirectamente la hiperexcitabilidad nerviosa.

Recuadro 2: Preguntas Abiertas para Investigación Futura

- ¿Pueden los perfiles de ARN mensajero obtenidos de forma no invasiva (parches de estrato córneo) predecir con exactitud qué pacientes responderán a anti-IL-4R α frente a anti-IL-31RA?
- ¿Qué mecanismos moleculares específicos diferencian la transición temporal desde una simple excoriación pruriginosa aguda hasta un nódulo dérmico crónico e irreversiblemente fibrótico mediado por TGF- β ?
- ¿Cuál es el rol exacto de la disbiosis de la unidad pilosebácea adyacente en la perpetuación de los nódulos pruriginosos interfoliculares?
- ¿Existe un "punto de no retorno" en la hiperplasia neural dérmica donde las terapias inmunológicas periféricas pierden eficacia, requiriendo neuromodulación central obligatoria?

Conclusiones

La época en que el Prurigo Nodular se definía y trataba empíricamente basándose sólo en el engrosamiento epidérmico y el relato del prurito ha llegado a su fin. La histopatología molecular y los estudios transcriptómicos contemporáneos han expuesto a la enfermedad como un complejo paradigma de crosstalk neuro-epitelial-inmune.

Hoy reconocemos fenotipos distintos, desde el predominantemente atópico (Th2) impulsado por IL-4/IL-13, hasta los endotipos neuropáticos y fibróticos donde la IL-31, la Oncostatina M y los mediadores neurogénicos rigen el daño tisular. La incorporación de biomarcadores (clínicos, séricos y dermatoscópicos) en la consulta no es un mero lujo académico, sino una necesidad imperiosa para guiar el uso racional de terapias biológicas costosas y potentes como dupilumab y nemolizumab.

La clasificación basada en mecanismos despoja al PN de su estatus de "enfermedad huérfana e invisible", integrándolo en la era de la

dermatología de precisión y ofreciendo por fin esperanza a millones de pacientes atrapados en el devastador ciclo del prurito-rascado.

Tabla 3: Biomarcadores Tisulares y Sistémicos en Evaluación para el Prurigo Nodular

Tipo de Biomarcador	Marcador Específico	Expresión /Nivel en PN	Utilidad Clínica Propuesta (Medicina de Precisión)	Limitaciones Actuales
Sistémico (Sangre)	IL-31 Sérica	Elevada	Monitorización de intensidad del prurito; indicador para terapia anti-IL-31.	Alta fluctuación diurna; técnicas de ELISA costosas.
Sistémico (Sangre)	Periostina / TA RC (CC L17)	Elevados (especialmente en fenotipo atópico)	Predice buena respuesta al bloqueo del receptor IL-4Rα (dupilumab).	Falsos positivos en pacientes con asma o alergias severas concurrentes.
Tisular (IHC)	PGP 9.5 (Fibras Nerviosas)	Patrón Mixto: Depleción epidérmica (ENFD baja) + Hiperplasia dérmica masiva.	Diferencia el PN neuropático severo; valida el componente neural del nódulo.	Requiere biopsia incisional y patólogo entrenado; no es de uso rutinario.

Tisular (Ómico)	Fir ma génica Th2 / Th2 2	Alta expresión de ARNm de IL-22, IL-13.	Identificació n precisa del driver molecular dominante en pacientes refractarios.	Costo elevado de RNA-seq; inviabilidad para implementa ción ambulatoria inmediata.
--------------------	---	---	---	--

Bibliografía

1. Kwatra SG, Yosipovitch G, Legat FJ, et al. Phase 3 trial of nemolizumab in patients with severe prurigo nodularis. *N Engl J Med.* 2023;389(17):1579-1589.
2. Yosipovitch G, Mollanazar N, Ständer S, et al. Dupilumab in patients with prurigo nodularis: two randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trials (PRIME and PRIME2). *Nat Med.* 2023;29(5):1180-1190.
3. Ständer S, Pereira MP, Berger T, et al. IFSI-guideline on chronic prurigo including prurigo nodularis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36(10):1671-1688.
4. Guttman-Yassky E, Bissonnette R, Ungar B, et al. Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous type 2 inflammatory biomarkers in prurigo nodularis. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;151(5):1343-1353.
5. Williams KA, Roh YS, Brown I, et al. Pathophysiology, diagnosis, and comprehensive management of prurigo nodularis. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84(3):751-764.
6. Deng J, Brodmerkel C, Takeshita J. Single-cell transcriptomics identifies pathogenic pathways in prurigo nodularis and reveals distinct neuro-immune signatures. *J Invest Dermatol.* 2022;142(8):2150-2160.
7. Szepietowski JC, Weisshaar E, Zouboulis CC, et al. Vixarelimab, a fully human anti-oncostatin M receptor beta monoclonal antibody, in prurigo nodularis: a phase 2 trial. *Br J Dermatol.* 2023;188(4):479-487.

8. Kwatra SG, Elmariah SB, Yosipovitch G, et al. Abrocitinib for the treatment of chronic prurigo: mechanisms and early clinical evidence. *JAMA Dermatol.* 2023;159(2):185-192.
9. Hashimoto T, Kursewicz CD, Fayne RA, et al. Pathophysiologic mechanisms of itch in prurigo nodularis: the role of IL-31 and Oncostatin M. *Exp Dermatol.* 2022;31(4):493-501.
10. Pereira MP, Poppelman M, Ständer S. Dermoscopy in chronic prurigo: correlation with histopathological findings and value for therapy monitoring. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36(3):421-428.
11. Steinhoff M, Schmelz M, Szabó IL, Oaklander AL. Clinical presentation, management, and pathophysiology of neuropathic itch. *Lancet Neurol.* 2021;17(8):709-720.
12. Belzberg M, Alphonse MP, Brown I, et al. Prurigo nodularis is characterized by systemic and cutaneous T helper 22 immune polarization. *J Invest Dermatol.* 2021;141(9):2208-2218.
13. Sonkoly E, Muller A, Lauerma AI, et al. IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149(3):850-860.
14. Wong LS, Yen YT, Li C. Fibroblast-neuron interactions in the pathophysiology of fibrotic skin diseases and prurigo nodularis. *Nature Rev Immunol.* 2024;24(1):45-58.
15. Bolognia JL, Schaffer JV, Cerroni L. *Dermatology*. 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2023.
16. Kang S, Amagai M, Bruckner AL, et al. *Fitzpatrick's Dermatology*. 10th ed. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2024.
17. Griffiths CEM, Barker J, Bleiker T, Chalmers R, Creamer D. *Rook's Textbook of Dermatology*. 10th ed. Wiley-Blackwell; 2024.
18. Rinaldi L, Eyerich K. Beyond the morphological phenotype: molecular profiling in prurigo nodularis. *Br J Dermatol.* 2022;186(5):761-762.

19. Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K, Irvine AD. Atopic dermatitis and related neuroimmune dermatoses. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;4(1):1-20.
20. Zeidler C, Yosipovitch G, Ständer S. Prurigo Nodularis and its Management. *Dermatol Clin*. 2023;41(3):419-429.

El prurigo como manifestación cutánea de enfermedad sistémica, neuropática y psiquiátrica: abordaje multidisciplinario

María Daniela Guerrero Campuzano

Introducción

El Prurigo Nodular (PN) crónico representa uno de los desafíos terapéuticos y diagnósticos más formidables en la dermatología contemporánea. Históricamente considerado como una simple consecuencia mecánica del ciclo prurito-rascado (una "dermatosis reactiva"), la investigación de la última década ha redefinido al PN como una entidad nosológica independiente con una fisiopatología neuroinmunológica compleja. Este capítulo aborda el PN no solo como una enfermedad cutánea primaria, sino como una ventana clínica que refleja profundas alteraciones sistémicas, neuropáticas y psiquiátricas.

Conceptos Clave Emergentes

- **Redefinición Neuroinmunológica:** El PN ya no se considera un trastorno psicosomático primario, sino una dermatosis mediada por una desregulación del eje neuroinmune, caracterizada por la interacción aberrante entre linfocitos Th2/Th22 y fibras nerviosas sensoriales cutáneas.
- **Neuropatía de Fibras Pequeñas:** Existe evidencia histológica contundente de que el PN se asocia con hipoplasia intraepidérmica e hiperplasia dérmica de fibras nerviosas, configurando una verdadera neuropatía periférica de fibras pequeñas.

- **El Papel Central de la IL-31:** La interleucina 31 (IL-31) se ha consolidado como el "puente" principal entre la inflamación inmunológica y la activación del sistema nervioso pruriceptivo, siendo la diana terapéutica más prometedora.
- **Sensibilización Central:** Al igual que en el dolor crónico, los pacientes con PN desarrollan sensibilización neural periférica y central, lo que explica la alodinia (prurito evocado por estímulos táctiles no pruriginosos) y la hiperknesis.
- **Eje Piel-Cerebro-Microbioma:** Las alteraciones en el microbioma cutáneo y folicular interactúan con el sistema nervioso entérico y central, uniendo la fisiopatología del PN con comorbilidades psiquiátricas (ansiedad, depresión) mediante señalización sistémica.

Bases moleculares y celulares pertinentes

La arquitectura molecular del prurigo nodular se fundamenta en un bucle de retroalimentación positiva entre los queratinocitos, las células inmunes residentes (mastocitos, eosinófilos, linfocitos T) y las terminales nerviosas aferentes primarias.

Vías de Señalización Inmunológica

Estudios transcriptómicos recientes (2021-2024) han demostrado que las lesiones de PN exhiben una fuerte firma inmunológica tipo 2 (Th2), caracterizada por la sobreexpresión de IL-4, IL-13 e IL-31, junto con citocinas Th22 (IL-22) y, en menor medida, Th17. La IL-4 y la IL-13, a través de su receptor heterodimérico (IL-4R α /IL-13R α 1), activan la vía JAK1/Tyk2 y STAT6, perpetuando la inflamación y alterando la barrera epidérmica.

Por otro lado, la IL-31, producida primariamente por células Th2, macrófagos y eosinófilos, se une a su receptor específico (IL-31RA) y al receptor de oncostatina M (OSMR β). Este complejo receptor no solo se expresa en células inmunes, sino profusamente en las neuronas del ganglio de la raíz dorsal (DRG) de fibras C amielínicas. La activación del receptor de IL-31 desencadena la vía JAK1/JAK2-STAT3, estimulando directamente la transmisión del impulso

pruriginoso y promoviendo el crecimiento y ramificación de las terminaciones nerviosas (neurogénesis aberrante).

Receptores Neurosensoriales

A nivel de las terminaciones nerviosas dérmicas y epidérmicas, los canales de potencial receptor transitorio (TRP), específicamente el TRPV1 (activado por capsaicina y calor) y el TRPA1 (activado por frío y estrés oxidativo), actúan como transductores primarios del prurito. En el PN, factores de crecimiento neural como el NGF (Nerve Growth Factor) y mediadores como la sustancia P (SP) y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) están marcadamente elevados, disminuyendo el umbral de activación de los canales TRP.

Tabla 1. Vías moleculares implicadas en el Prurigo Nodular y sus dianas terapéuticas

Vía/ Media dor	Origen Celular Principal	Receptor / Mecanismo de Señalización	Diana Terapéutica Dirigida (Fase/Estado)
IL-4 / IL-13	Células Th2, ILC2	IL-4Rα (Vía JAK1/STAT6)	Dupilumab (Aprobado FDA/EMA)
IL-13	Células Th2, ILC2	IL-13Rα1/ IL-13Rα2	Tralokinumab, Lebrikizumab (Fase 3/ Aprobados en DA)*
IL-31	Células Th2, Mastocitos	IL-31RA / OSMRβ (Vía JAK1/STAT3)	Nemolizumab (Fase 3 completada)
OSM (Onco statina M)	Macrófagos , Células T	OSMRβ	Vixarelimab (Fase 2/3)

Vía JAK general	Receptores de múltiples citocinas	JAK1, JAK2, JAK3, Tyk2	Ruxolitinib (Tópico), Abrocitinib (Fase 2/3)
-----------------	-----------------------------------	------------------------	--

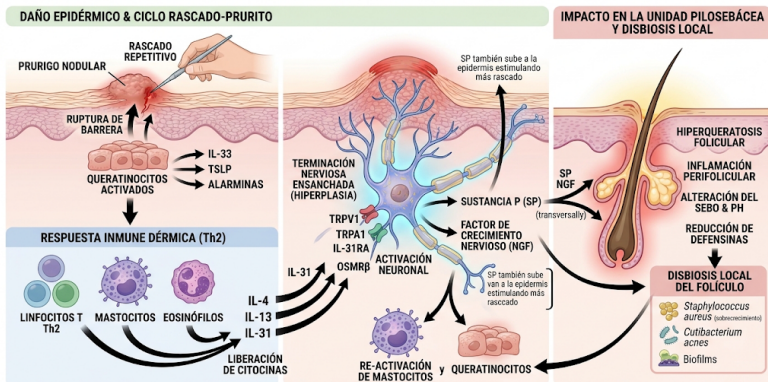
*DA: Dermatitis Atópica. Muchos fármacos de la DA están siendo redirigidos para el PN.

Fisiopatología con énfasis en avances recientes

La comprensión patogénica del PN ha evolucionado drásticamente. Anteriormente se asumía que el engrosamiento epidérmico y neural era puramente secundario al traumatismo mecánico crónico. Hoy, gracias a las herramientas ómicas, sabemos que existe una **neuropatía de fibras pequeñas intrínseca**.

Estudios mediante microscopía confocal de reflectancia in vivo han revelado una profunda reorganización de la innervación cutánea. Se observa una hipoplasia de las fibras nerviosas intraepidérmicas (IENF), que se correlaciona con la disfunción sensorial, paradójicamente acompañada de una densa hiperplasia de las fibras nerviosas papilares dérmicas. Esta remodelación estructural es impulsada por el desequilibrio entre el NGF (elevado) y la semaforina 3A (reducida, un repulsor del crecimiento axonal).

BUCLE PATOGENICO DEL PRURIGO NODULAR: NEUROIMMUNO-INFLAMACIÓN Y UNIDAD PILOSEBÁCEA



Esquema interactivo o diagrama de flujo mostrando el bucle de retroalimentación patológica del prurigo nodular. Debe ilustrar en la parte superior el ciclo rascado-daño epidérmico, conectado con flechas hacia la dermis mostrando liberación de citocinas (IL-4, IL-13, IL-31) por linfocitos y mastocitos. En el centro, ilustrar una terminación nerviosa ensanchada (hiperplasia) liberando Sustancia P y NGF y cómo estos neuropeptidos afectan transversalmente al folículo piloso adyacente promoviendo disbiosis local.

El Prurigo como manifestación de enfermedad sistémica, neuropática y psiquiátrica

El abordaje del paciente con PN exige una evaluación exhaustiva, ya que en hasta el 60% de los casos existe un factor desencadenante o exacerbante no dermatológico.

Etiologías Sistémicas (Prurito Metabólico/Tóxico)

El PN puede ser la manifestación de estado final de un prurito sistémico crónico no controlado.

- **Enfermedad Renal Crónica (ERC):** El prurito asociado a ERC (anteriormente prurito urémico) es un potente inductor de PN. Se debe al desequilibrio entre los receptores opioides endógenos (sobreactivación de los receptores mu-opioides y subactivación de los kappa-opioides), además de la microinflamación sistémica.

- **Enfermedad Hepatobiliar:** La colestasis crónica eleva los ácidos biliares séricos y la autotaxina, activando receptores acoplados a proteínas G (TGR5) en las terminaciones nerviosas.
- **Malignidad:** El linfoma de Hodgkin y ciertos tumores sólidos pueden presentarse como un síndrome paraneoplásico pruriginoso que evoluciona a PN.

Etiologías Neuropáticas

La compresión nerviosa espinal (radiculopatía cervical, notalgia parestésica, prurito braquiorradial) frecuentemente resulta en un PN localizado. La lesión del nervio induce actividad ectópica y neuroinflamación antidrómica en el dermatoma correspondiente, sensibilizando la piel al rascado repetitivo.

Etiologías Psiquiátricas

La comorbilidad psiquiátrica es bidireccional. La carga alostática del prurito crónico y la privación del sueño inducen depresión y ansiedad secundarias. Sin embargo, trastornos primarios como el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) y los trastornos de excoriación pueden simular o exacerbar un PN. Los estudios de neuroimagen funcional (fMRI) en pacientes con PN muestran hiperactivación de las áreas cerebrales de recompensa (ganglios basales, núcleo accumbens) durante el rascado, explicando el carácter adictivo de esta conducta.

Correlación Clínico-Patológica e Implicaciones Diagnósticas

Clínicamente, el PN se presenta con nódulos hiperqueratósicos, simétricos, intensamente pruriginosos, excoriados y, a menudo, hiperpigmentados, que respetan la "zona de mariposa" de la espalda superior (área inalcanzable al rascado).

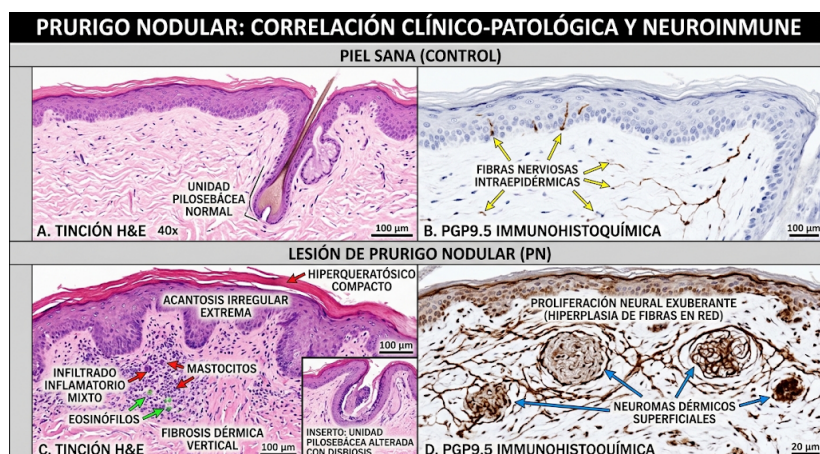
Histopatología Avanzada

El patrón de oro revela hiperqueratosis ortoqueratósica compacta, acantosis irregular masiva (hiperplasia pseudoepiteliomatosa) e hipergranulosis. En la dermis papilar se observa fibrosis vertical con

haces de colágeno engrosados y un infiltrado mixto de mastocitos degranulados, eosinófilos y linfocitos T. La tinción con PGP9.5 (marcador neural pan-específico) es esencial en estudios de investigación para visualizar la dramática hiperplasia de las fibras nerviosas dérmicas, un hallazgo que diferencia al PN de otras dermatosis liquenificadas.

Dermatoscopia

El uso de la dermatoscopia ha agilizado el diagnóstico diferencial clínico. El PN activo se caracteriza por el signo del "estallido de estrellas blanco" (white starburst pattern), que representa la hiperqueratosis folicular y perifolicular (vinculando nuevamente el trastorno con la unidad pilosebácea), rodeado por vasos puntiformes y excoriaciones costrosas en el centro.



Microfotografía histopatológica (tinción H&E y tinción inmunohistoquímica PGP9.5 en paralelo) comparando piel sana con una lesión de prurigo nodular. Debe ser claramente visible la acantosis irregular extrema en H&E, y en el panel de PGP9.5, la proliferación exuberante (como red o neuromas) de fibras nerviosas en la dermis superficial.

Herramientas Ómicas y Biomarcadores

Actualmente carecemos de un biomarcador sérico universalmente validado para el PN. Sin embargo, los perfiles transcriptómicos están

revelando fenotipos moleculares (endotipos). Alrededor del 45% de los pacientes tienen un endotipo fuertemente Th2 (asociado a atopía), mientras que otros presentan un endotipo predominante Th17/Th22 o neurogénico primario.

Tabla 2. Clasificación molecular de fenotipos clínicos y biomarcadores propuestos en Prurigo Nodular

Endotipo Propuesto	Biomarcadores Sanguíneos/ Tisulares Elevados	Características Clínicas Asociadas	Respuesta Terapéutica Potencial
PN Asociado a Atopia	IgE sérica, Eosinofilia, IL-4, IL-13	Antecedentes de DA, asma, rinitis. Prurito difuso.	Excelente a Dupilumab, Tralokinumab
PN Neurodominante	Sustancia P, CGRP, NGF tisular	Predominio de dolor/quemazón, neuropatía o radiculopatía asociada.	Inhibidores IL-31 (Nemolizumab), Neuromoduladores
PN Inflamatorio o Mixto	IL-22, IL-17, PCR levemente alta	Nódulos más hiperqueratósicos, asociación con comorbilidad metabólica.	Inhibidores JAK (Ruxolitinib, Abrocitinib)

Implicaciones Terapéuticas Actuales y en Desarrollo

El paisaje terapéutico del PN ha experimentado una revolución gracias a la medicina de precisión, abandonando la era de la inmunosupresión sistémica inespecífica (metotrexato, ciclosporina).

Terapias Dirigidas Aprobadas y en Fase Avanzada

1. **Dupilumab (Antagonista del IL-4R α):** Aprobado por la FDA y EMA para el PN en adultos. Los ensayos clínicos fase 3 (PRIME y PRIME2) demostraron que inhibir la señalización de IL-4/IL-13 no solo reduce significativamente la inflamación cutánea, sino que bloquea directamente el eje del prurito mediado por Th2, logrando aclaramiento de los nódulos y resolución del prurito en más del 40% de los pacientes a la semana 24.
2. **Nemolizumab (Antagonista del Receptor de IL-31):** Evaluado en los ensayos pivotaes fase 3 OLYMPIA 1 y OLYMPIA 2. Al bloquear directamente la citocina del prurito (IL-31), logra una reducción ultrarrápida del picor (en cuestión de días), lo que detiene el daño mecánico epidérmico y permite la cicatrización progresiva de los nódulos. Su perfil de eficacia lo perfila como una piedra angular futura, especialmente en los endotipos neurodominantes.
3. **Vixarelimab (Inhibidor del Receptor OSMR β):** Actualmente en fase 2b/3, bloquea simultáneamente la señalización de IL-31 y Oncostatina M. Este doble bloqueo aborda tanto la neurotransmisión del prurito (IL-31) como la hiperplasia epidérmica y remodelación del colágeno (OSM).
4. **Inhibidores de JAK (JAKi):** Terapias orales como abrocitinib, upadacitinib (aprobados en atopía, en investigación para PN) y tópicos (ruxolitinib) muestran gran potencial al bloquear aguas abajo múltiples citocinas (IL-4, 13, 31, 22). Su capacidad para actuar sobre la señalización neuronal directa los hace muy efectivos contra el prurito refractario.

Abordaje Neuromodulador y Psiquiátrico (El Componente Multidisciplinario)

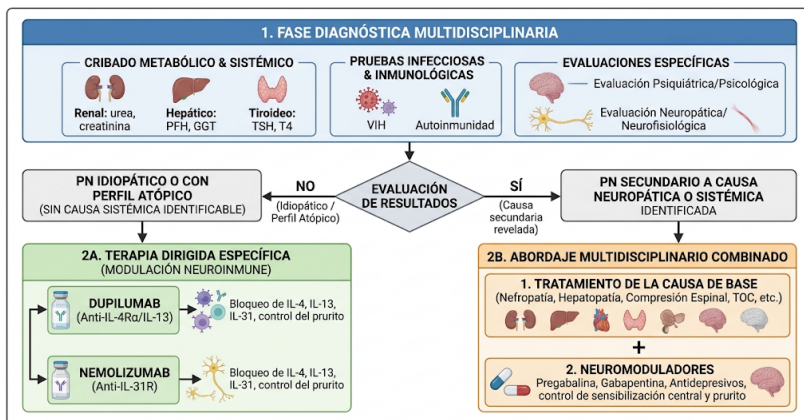
Para los endotipos con fuerte componente neuropático sistémico, la inmunoterapia debe complementarse o sustituirse por neuromoduladores.

- **Gabapentinoides (Pregabalina, Gabapentina):**
Actúan sobre los canales de calcio dependientes de voltaje en el sistema nervioso central, mitigando la sensibilización central.
- **Antidepresivos (ISRS, Mirtazapina):** La mirtazapina tiene un potente efecto antagonista H1 y bloqueo 5-HT, siendo ideal para PN con insomnio severo y depresión comórbida.
- **Agonistas del Receptor Kappa-Opioide (KOR):**
Difelikefalina, aprobada para el prurito asociado a ERC, reduce la transmisión del prurito sin penetrar la barrera hematoencefálica.

Tabla 3. Comparación de terapias dirigidas y neuromoduladoras en el Prurigo Nodular

Fármaco	Mecanismo de Acción	Fase de Desarrollo (PN)	Evidencia / Ensayos Clave	Perfil de Seguridad Destacado
Dupilumab	Bloqueo de IL-4Rα (vía Th2)	Aprobado FDA/EMA	Ensayos PRIME y PRIME2 (2022)	Muy seguro; riesgo leve de conjuntivitis

Nemolizumab	Bloqueo IL-31RA (Neuro modulador)	Fase 3 completada	Ensayos OLYMPIA 1 y 2 (2023)	Seguro; exacerbación leve de DA temporal
Vixarelimab	Bloqueo OSMR β (IL-31 + OSM)	Fase 2 terminada	Ensayo Fase 2a (2021)	Bien tolerado en etapas tempranas
Abrocitinib	Inhibición selectiva JAK1	Fase 2/3 (Investigación)	Series de casos / ensayos en curso	Requiere monitorización analítica (lípidos, infecciones)
Difelikefalina	Agonista KOR periférico	Aprobado (Prurito Renal)	KALM-1 y KALM-2	Riesgo bajo de dependencia central



[FIGURA X]: ALGORITMO DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO ESCALONADO DEL PRURIGO NODULAR

Algoritmo diagnóstico y terapéutico escalonado del Prurigo Nodular. Debe iniciar con una "Fase Diagnóstica Multidisciplinaria" (cribado renal, hepático, tiroideo, VIH, autoinmunidad y evaluación psiquiátrica/neurológica). Seguido de una bifurcación terapéutica: a) PN idiopático/atópico (dirigido a Dupilumab/Nemolizumab), b) PN secundario a neuropatía o causa sistémica (abordaje de la causa de base + neuromoduladores).

Del Laboratorio a la Consulta: Aplicabilidad Clínica

- **Identificación del Endotipo Clínico:** La historia clínica detallada (antecedentes de atopia frente a enfermedades sistémicas como neuropatías o ERC) es crucial antes de iniciar biológicos. Un panel de IgE y recuento de eosinófilos puede orientar hacia una terapia Th2-dirigida.
- **Detener el Daño Neural Temprano:** Controlar el prurito no es solo un objetivo sintomático de calidad de vida; es imperativo para detener la hiperplasia neural dérmica (neuropatía de fibras pequeñas) y evitar la sensibilización central permanente.
- **Monitoreo Multiorgánico:** Todo paciente con PN de *novo* de inicio tardío (mayores de 60 años) requiere un panel metabólico, hepático, renal, tiroideo y cribado de neoplasias ocultas, ya que el PN puede ser el heraldo de malignidad hematológica.

- **Abordaje Integral de la Salud Mental:** La intervención psiquiátrica (y/o el uso de neuromoduladores como mirtazapina) debe ofrecerse de manera rutinaria, ya que los trastornos del estado de ánimo perpetúan neuroquímicamente el prurito.
- **Intervención sobre Anexos:** Considerar el papel del microbioma; en lesiones crónicas exudativas o excoriadas severamente, estrategias antimicrobianas tópicas breves pueden ayudar a mitigar los brotes mediados por superantígenos en el área del folículo.

Perspectivas futuras y líneas de investigación abiertas

El avance acelerado en el uso de herramientas ómicas, como la secuenciación de ARN de una sola célula (scRNA-seq) de las lesiones de PN, promete subdividir aún más esta patología para la medicina de precisión (véase **Capítulo 1, "Medicina de Precisión en los Trastornos de la Unidad Pilosebácea"** para metodologías equivalentes). Se están desarrollando modelos murinos transgénicos que logran replicar mejor la cronificación del prurigo humano, una barrera histórica en la dermatología experimental. Además, el mapeo espacial del microbioma y la proteómica no invasiva (mediante cintas adhesivas dérmicas o *tape stripping*) podrían ofrecer biomarcadores in vivo sin necesidad de biopsia invasiva.

Conclusiones

El prurigo nodular trasciende la clasificación de una simple "dermatosis por rascado". Representa un paradigma clínico complejo donde se entrelazan la neuroinflamación cutánea (caracterizada por hiperplasia neural periférica), la desregulación inmunológica dominada por el eje Th2/IL-31, y frecuentes comorbilidades sistémicas, neuropáticas y psiquiátricas. La emergencia de biológicos dirigidos como el dupilumab y el nemolizumab no solo ha validado las hipótesis moleculares subyacentes, sino que ha ofrecido una esperanza tangible a los pacientes. No obstante, el éxito a largo plazo exige que el dermatólogo actúe como director de orquesta en un abordaje multidisciplinario, identificando los impulsores endógenos

sistémicos y corrigiendo los bucles de retroalimentación en todo el órgano cutáneo, incluyendo su ecosistema pilosebáceo.

Bibliografía

1. Yosipovitch G, et al. Dupilumab in patients with prurigo nodularis: two randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trials (PRIME and PRIME2). *N Engl J Med.* 2022;387(21):1955-1966.
2. Kwatra SG, et al. Nemolizumab in patients with prurigo nodularis: phase 3 OLYMPIA 1 and OLYMPIA 2 trials. *N Engl J Med.* 2023;389(17):1579-1589.
3. Ständer S, et al. IFSI-guideline on chronic prurigo including prurigo nodularis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36(10):1676-1688.
4. Williams KA, et al. Transcriptomic analysis of prurigo nodularis reveals a profibrotic Th2/Th22 signature. *J Am Acad Dermatol.* 2021;85(2):334-344.
5. Elmariah S, et al. The neuroimmune axis in prurigo nodularis: mechanisms and targeted therapies. *Nat Rev Immunol.* 2023;23(11):730-742.
6. Guttman-Yassky E, et al. Pathophysiology and immune profiling of prurigo nodularis. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149(3):850-861.
7. Steinke S, et al. Small fibre neuropathy in chronic prurigo nodularis: a morphological and sensory assessment. *Br J Dermatol.* 2021;184(4):721-729.
8. Guler E, et al. Dermoscopic features of prurigo nodularis: the 'white starburst' pattern and therapeutic monitoring. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36(5):712-718.
9. Sonkoly E, et al. IL-31: A key driver of neuroinflammation and itch in prurigo nodularis. *J Invest Dermatol.* 2021;141(12):2789-2796.
10. Wong LS, et al. Systematic evaluation of comorbidities in prurigo nodularis: an analysis of metabolic, psychiatric, and renal associations. *JAMA Dermatol.* 2022;158(7):780-787.

11. Pinter A, et al. Efficacy of abrocitinib in prurigo nodularis: early evidence from phase 2 data. *J Am Acad Dermatol*. 2023;88(4):815-822.
12. Weisshaar E, et al. The burden of disease in chronic prurigo nodularis: psychiatric comorbidities and sleep deprivation. *Br J Dermatol*. 2022;186(2):320-328.
13. Zhai Z, et al. Vixarelimab for the treatment of prurigo nodularis: results of a phase 2a randomized clinical trial. *JAAD Int*. 2021;5(2):65-72.
14. Bolognia JL, Schaffer JV, Cerroni L. *Dermatology*. 5th ed. Elsevier; 2023. (Capítulo de Prurito y Prurigo).
15. Leslie TA, et al. Neuropathic mechanisms in localised prurigo: braquiorradial pruritus and notalgia paresthetica. *Exp Dermatol*. 2022;31(3):390-399.

Modelo de atención integral: instrumentos de medición de prurito, carga psicosocial y seguimiento a largo plazo en el Prurigo Nodular Crónico

Ana Paula Gárete Correa

Introducción

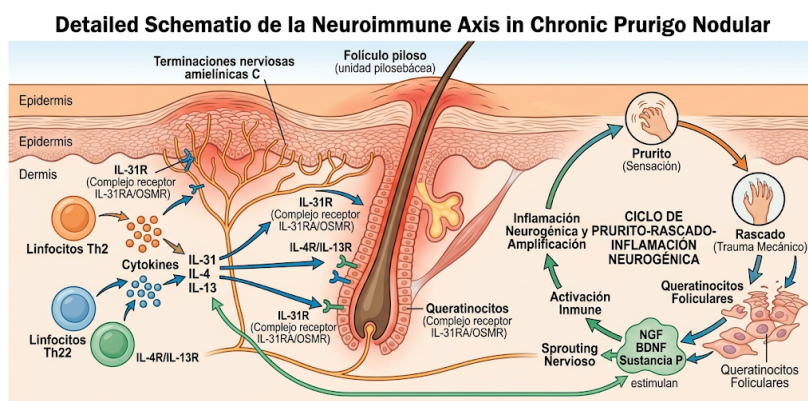
El prurigo nodular (PN) crónico representa uno de los paradigmas más complejos y desafiantes de la dermatología contemporánea. Históricamente relegado a la categoría de trastorno reactivo secundario a un ciclo de prurito-rascado intratable, hoy se reconoce como una dermatosis neuroinmunológica sistémica primariamente impulsada por una desregulación profunda del eje neurocutáneo. Esta entidad, acertadamente denominada como la "dermatosis del sufrimiento invisible", impone una carga multidimensional al paciente, deteriorando severamente su calidad de vida (CV) a niveles comparables o superiores a los de enfermedades sistémicas como la insuficiencia cardíaca o la enfermedad renal crónica en estadio terminal.

Bases moleculares y celulares: El eje neuroinmune y la unidad pilosebácea

El prurito en el PN es mediado por una red intrincada de células inmunitarias (linfocitos T, mastocitos, eosinófilos) y fibras nerviosas amielínicas tipo C y fibras A-delta epidérmicas y dérmicas. Los avances recientes han dilucidado que la inflamación tipo 2 (Th2) y tipo 22 (Th22) juegan roles protagónicos. Las citocinas pruritogénicas clave incluyen la interleucina (IL)-4, IL-13, e IL-31.

La IL-31, en particular, actúa como el puente principal entre el sistema inmunológico y el sistema nervioso. Su receptor, un heterodímero compuesto por IL-31RA y el receptor de oncostatina

M (OSMR), se expresa constitutivamente en los ganglios de la raíz dorsal, queratinocitos basales y, de manera crucial, en el epitelio folicular. El rascado crónico induce la liberación del Factor de Crecimiento Nervioso (NGF) y de la Linfopoyetina Estromal Tímica (TSLP) por parte de los queratinocitos infundibulares, induciendo hiperplasia neural dérmica y una hipoinervación epidérmica paradójica que caracteriza a la neuropatía de fibras pequeñas subyacente al PN.



Esquema detallado del eje neuroinmune en el Prurigo Nodular. Debe mostrar la interacción entre linfocitos Th2/Th22, liberación de IL-4, IL-13, IL-31 y su unión a receptores en las terminaciones nerviosas amielínicas C y queratinocitos del folículo piloso, destacando el ciclo de prurito-rascado-inflamación neurogénica.

Fisiopatología con énfasis en avances recientes

Durante los últimos cinco años, el entendimiento de la fisiopatología del PN ha experimentado un cambio de paradigma, alejándose de una visión puramente cutánea hacia una comprensión sistémica.

1. **Sensibilización central y periférica:** Se ha demostrado de forma concluyente que los pacientes con PN presentan sensibilización espinal. Las señales pruritogénicas aferentes constantes inducen neuroplasticidad en el asta dorsal de la médula espinal, lo que explica fenómenos como la alopnosis

(percepción de prurito ante estímulos no pruritogénicos) y la hiperknesis (respuesta exagerada a estímulos pruritogénicos).

2. **Disbiosis cutánea y folicular:** Como se explora a fondo en el **Capítulo 4 (Disbiosis del Folículo Piloso y Enfermedades Cutáneas Emergentes)**, estudios recientes de secuenciación del ARNr 16S han revelado que los nódulos de prurigo presentan una colonización alterada, con un aumento significativo de *Staphylococcus aureus* y una disminución de la diversidad de *Cutibacterium* y *Staphylococcus epidermidis*. Esta disbiosis amplifica la respuesta inflamatoria local a través de la activación de receptores tipo Toll (TLRs) en los queratinocitos.
3. **Firma transcriptómica sistémica:** Los estudios de secuenciación de ARN (RNA-seq) en piel y sangre periférica han identificado perfiles de expresión génica que demuestran hiperactivación no solo de vías Th2/Th22, sino también de fibrogénesis mediada por miofibroblastos en la dermis profunda y tejido perifolicular, explicando el componente nodular fibrótico característico.

Correlación clínico-patológica y la carga psicosocial ("El Sufrimiento Invisible")

La topografía de las lesiones en el PN (predominio en áreas accesibles al rascado, respetando la zona interescapular o "signo de la mariposa") es la manifestación macroscópica del ciclo prurito-rascado. Histopatológicamente, los nódulos exhiben ortoqueratosis, hiperplasia epidérmica irregular (pseudocarcinomatosa), engrosamiento de los haces de colágeno en la dermis papilar y un infiltrado inflamatorio denso.

Sin embargo, la verdadera magnitud de la enfermedad radica en su comorbilidad psiquiátrica y psicosocial. El PN presenta una de las tasas más altas de privación severa del sueño en dermatología. El prurito intratable nocturno altera la arquitectura del sueño, lo que genera fatiga crónica, disfunción cognitiva y un aumento drástico en las tasas de ideación suicida, trastorno depresivo mayor y trastornos de ansiedad generalizada. La falta de reconocimiento histórico de

esta "dermatosis del sufrimiento invisible" ha llevado a un infradiagnóstico de estas comorbilidades. Un modelo de atención integral exige que el dermatólogo no solo evalúe la piel, sino que se convierta en un pesquisador activo de la salud mental del paciente.

Implicaciones diagnósticas: Instrumentos de medición y biomarcadores

La evaluación subjetiva del PN ("¿Le pica mucho?") es obsoleta frente al estándar actual de atención científica. La objetivación de síntomas subjetivos es un pilar del enfoque traslacional.

Instrumentos de medición del Prurito y Actividad de la Enfermedad
Para estandarizar ensayos clínicos y monitorizar la respuesta terapéutica en el mundo real, se han validado múltiples PROMs (Patient-Reported Outcome Measures).

Tabla 1. Instrumentos validados para la medición clínica del prurito y actividad de la enfermedad en Prurigo Nodular

Instru mento	Sigl as	Dominio Evaluad o	Rango de Puntuació n	Descripción y Utilidad Clínica
Escala Numé rica de Calific ación del Peor Prurit o	WI- NR S	Intensid ad del prurito	0 (Sin prurito) a 10 (El peor imaginabl e)	Estándar de oro actual. Refleja la intensidad máxima en las últimas 24h. Una reducción de ≥4 puntos (WI- NRS ≥4) se considera una respuesta clínica significativa.

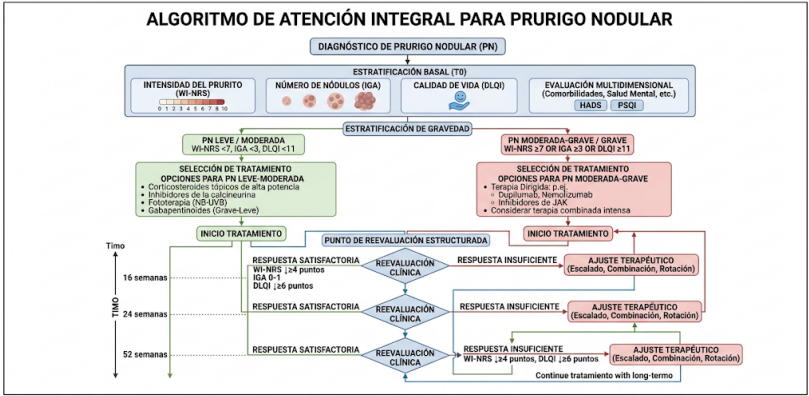
Puntuación de Actividad del Prurigo	PAS	Actividad morfológica y sintomática	1 a 19	Combina el recuento de lesiones (nódulos representativos), excoりaciones y nódulos curados. Útil para monitorización longitudinal.
Escala de Evaluación Global del Investigador para PN	IGA-PN	Gravedad de las lesiones cutáneas	0 (Aclaramiento total) a 4 (Enfermedad grave)	Evalúa la elevación y el número de nódulos. Un objetivo terapéutico común es alcanzar IGA 0 o 1.
Escala de Prurito 5-D	5-D	Multidimensional (Duración, Grado, Dirección, Discapacidad, Distribución)	5 a 25	Evalúa el impacto del prurito en las actividades diarias y su evolución temporal.

Herramientas para la Carga Psicosocial

La cuantificación del "sufrimiento invisible" requiere la aplicación sistemática de cuestionarios de calidad de vida y salud mental.

Tabla 2. Herramientas para la evaluación de la carga psicosocial y calidad de vida

Instrumento	Siglas	Enfoque Principal	Puntos de Corte Relevantes
Índice de Calidad de Vida en Dermatología	DLQI	Impacto global en la vida diaria	>10: Efecto muy grande. >20: Efecto extremadamente grande.
Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria	HADS	Cribado de morbilidad psiquiátrica	≥8 en cualquier subescala (Ansiedad/Depresión) indica sospecha clínica y requiere derivación.
Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh	PSQI	Calidad y alteraciones del sueño	>5 indica mala calidad del sueño; común encontrar puntuaciones >10 en PN severo.



Algoritmo de atención integral clínica para el paciente con PN. Flujoograma que inicie en el diagnóstico, pase por la estratificación basal usando WT-NRS, número de nódulos (IGA) y DLQI, seguido por la selección de tratamiento, y bucles de reevaluación estructurada a las 16, 24 y 52 semanas.

Biomarcadores Transversales y Ómicas

A nivel de laboratorio, aunque el diagnóstico sigue siendo clínico-patológico, las ciencias ómicas están delineando biomarcadores potenciales para la medicina de precisión (**Capítulo 1**). Se ha documentado que los niveles séricos de IgE total, periostina y quimiocina regulada por el timo y la activación (TARC/CCL17) se correlacionan con la carga Th2 sistémica, aunque su especificidad para PN frente a la dermatitis atópica es baja. Actualmente, la densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas (IENFD) obtenida por biopsias estandarizadas y tinción PGP9.5 es el biomarcador morfológico más confiable para evaluar el grado de neuropatía pruritogénica.

Implicaciones terapéuticas: De la inmunosupresión general a las terapias dirigidas

El manejo del PN ha abandonado la era de la inmunosupresión inespecífica (metotrexato, ciclosporina, talidomida) —con sus inaceptables perfiles de toxicidad a largo plazo— para entrar en la era de los biológicos y pequeñas moléculas.

Tabla 3. Terapias dirigidas recientes y en desarrollo para el Prurigo Nodular (Mecanismo, Fase, Evidencia)

Fármaco	Mecanismo de Acción / Diana molecular	Fase de Desarrollo (al 2026)	Evidencia Clínica y Estado Regulatorio
---------	---------------------------------------	------------------------------	--

Dupilumab	Anticuerpo monoclonal anti-IL-4R α (inhibe señalización IL-4/IL-13)	Aprobado / Fase 4	Ensayos PRIME/PRIME2: Demostró mejoría significativa en WI-NRS (≥ 4 puntos) y aclaramiento de nódulos a las 24 semanas. Primer biológico aprobado para PN.
Nemolizumab	Anticuerpo monoclonal anti-receptor A de IL-31 (IL-31RA)	Aprobado (en regiones clave) / Fase 3	Ensayos OLYMPIA 1 y 2: Rápido inicio de acción antipruriginosa (reducción WI-NRS en semana 4) y mejora en arquitectura del sueño. Actúa sobre el eje neuroinmune directamente.
Abrocitinib / Upadacitinib	Inhibidores selectivos de JAK1 (vía oral)	Fase 3 / Uso off-label documentado	Estudios de fase 2/3 en curso. Bloquean cascada intracelular de múltiples citocinas (IL-4, IL-13, IL-31). Alta eficacia preliminar; requieren monitoreo de laboratorio.
Vixarelimab	Anticuerpo monoclonal anti-OSMR β (bloquea IL-31 y Oncostatin A M)	Fase 2/3 (Investigación)	Muestra potencial dual: reduce el prurito (vía IL-31) y teóricamente la fibrosis cutánea limitando la señalización de Oncostatina M.

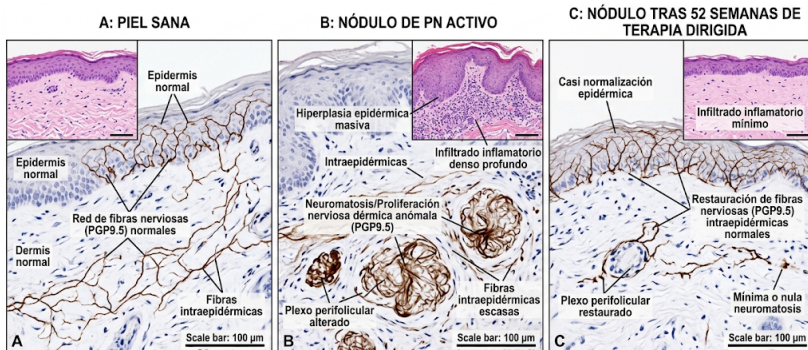
Seguimiento a largo plazo y modelo de atención multidisciplinaria

El seguimiento del paciente con PN no debe limitarse a confirmar la desaparición de los nódulos. Los estudios de extensión a largo plazo con inhibidores de IL-4R α e IL-31RA revelan que, si bien el prurito (evaluado por WI-NRS) puede reducirse en las primeras 4-12 semanas, la remodelación del tejido (resolución de nódulos,

aplanamiento de las placas fibróticas, reversión de la hiperplasia de la unidad pilosebácea) y la recuperación de la red neuronal epidérmica requieren al menos 24 a 52 semanas de terapia biológica continua.

El modelo de atención integral exige un equipo que incluya:

- **Dermatólogo:** Líder del manejo clínico y prescripción de biológicos.
- **Psicólogo de la Salud/Psiquiatra:** Para el manejo cognitivo-conductual del hábito del rascado prolongado y tratamiento de la depresión/ansiedad subyacente.
- **Patólogo Dermatológico:** Especializado en neuropatología cutánea (en centros terciarios).



Microfotografías histopatológicas comparativas (Panel A: Piel sana; Panel B: Nódulo de PN activo; Panel C: Nódulo tras 52 semanas de terapia dirigida). Deben evidenciar el grado de hiperplasia epidérmica, el infiltrado dérmico, y mediante inmunohistoquímica (PGP9.5), la alteración y posterior restauración de la densidad de fibras nerviosas epidérmicas y perifoliculares.

Conceptos Clave Emergentes

- **Reclasificación patogénica:** El PN ya no es un trastorno puramente psicosomático o reaccionario; es una neuropatía pruritogénica crónica impulsada por la inflamación tipo 2 y tipo 22, con profunda sensibilización central.

- **La unidad folicular como sensor:** El folículo piloso, altamente innervado, actúa como un transductor de señales pruritogénicas, siendo una diana principal del daño inflamatorio e hiperplasia en el PN.
- **Interrupción de la neuro-señalización:** El bloqueo de la vía de la IL-31 (vía nemolizumab o anti-OSMR) ha demostrado que detener el prurito en la interfaz nervio-piel induce indirectamente la resolución morfológica de los nódulos.
- **Inhibición de la inflamación Th2:** La eficacia de dupilumab confirma que desactivar la cascada inflamatoria Th2 central (IL-4/IL-13) rompe el ciclo inflamatorio crónico cutáneo, permitiendo la re-estructuración tisular.
- **El sueño como marcador de gravedad:** Las métricas de arquitectura del sueño se han incorporado como "end-points" vitales en los ensayos clínicos modernos, validando la carga sistémica de la enfermedad.

Del Laboratorio a la Consulta: Aplicabilidad Clínica

- **Objetivación obligatoria:** Incorpore rutinariamente la escala WI-NRS (0-10) en cada visita clínica. Un descenso <4 puntos tras 16 semanas de tratamiento sistémico indica necesidad de rotación o escalonamiento terapéutico.
- **Manejo de expectativas:** Eduque al paciente indicando que, con terapias biológicas, el alivio del prurito precederá por varias semanas o meses a la resolución visual y táctil de los nódulos fibróticos.
- **Evaluación 360°:** No finalice la consulta sin indagar sobre calidad del sueño y síntomas depresivos. Use el HADS o una interrogación directa clínica; el tratamiento de la salud mental mejora la adherencia dermatológica.
- **Cese de la iatrogenia esteroidea:** Evite los ciclos repetidos de corticosteroides sistémicos de alta potencia o inmunosupresores clásicos a largo plazo, priorizando el acceso temprano a biológicos aprobados u orientando a los pacientes hacia ensayos clínicos.

Preguntas Abiertas para Investigación Futura

- **Identificación de endotipos:** ¿Existen biomarcadores periféricos accesibles que predigan qué paciente responderá mejor a un inhibidor de IL-31 (nemolizumab) frente a un inhibidor de IL-4/13 (dupilumab)?
- **Reversibilidad neuropática:** ¿Hasta qué punto es reversible la desorganización de la red nerviosa epidérmica y la hiperplasia de las terminales perifoliculares tras años de evolución de la enfermedad, incluso con control biológico completo?
- **Rol exacto del microbioma en la perpetuación:** ¿Puede la modulación específica del microbioma lesional (e.g., terapias con bacteriófagos contra cepas patógenas de *S. aureus*) sinergizar con los tratamientos biológicos sistémicos para acelerar el aclaramiento del prurigo?

Conclusiones

El Prurigo Nodular Crónico se erige como el prototipo del trastorno neuroinmunológico donde la biología de la unidad pilosebácea y las redes neuronales cutáneas colisionan de manera patológica. La dermatología de la tercera década del siglo XXI exige abandonar el nihilismo terapéutico y las mediciones subjetivas que históricamente estigmatizaron a estos pacientes. La implementación de un modelo de atención integral que combine instrumentos validados (WI-NRS, PAS, DLQI), un entendimiento profundo del sufrimiento psicosocial concomitante, y protocolos de seguimiento a largo plazo estructurados, es innegociable. Con la llegada de los agentes biológicos dirigidos contra IL-4/13 e IL-31, el dermatólogo moderno tiene ahora las herramientas para, literalmente, reconectar el eje neurocutáneo y devolver la calidad de vida a los pacientes afectados por esta dermatosis devastadora.

Bibliografía

1. Yosipovitch G, Kwatra SG, Mollanazar N, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with prurigo nodularis: phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trials (PRIME and PRIME2). *Nat Med.* 2023;29(5):1180-1188.

2. Kwatra SG, Yosipovitch G, Ständer S, et al. Nemolizumab in patients with prurigo nodularis: the OLYMPIA 1 and OLYMPIA 2 phase 3 trials. *N Engl J Med*. 2023;389(17):1579-1589.
3. Ständer S, Yosipovitch G, Legat FJ, et al. Prurigo Activity Score (PAS): a valid and reliable instrument for monitoring prurigo nodularis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(8):1299-1306.
4. Williams KA, Kwatra SG. Pathogenesis of Prurigo Nodularis: The Neuro-Immune Crosstalk. *J Invest Dermatol*. 2021;141(4S):1063-1070.
5. Zeidler C, Yosipovitch G, Ständer S. Prurigo nodularis and its management. *BMJ*. 2022;378:e069346.
6. Hashimoto T, Kursewicz CD, Fayne RA, et al. Pathophysiologic mechanisms of itch in prurigo nodularis. *J Am Acad Dermatol*. 2022;87(1):15-24.
7. Steinke S, Zeidler C, Riepe C, et al. Humanistic burden of prurigo nodularis: impairment of quality of life, sleep and mental health. *Br J Dermatol*. 2022;186(4):676-685.
8. Elmariah SB, Smith ME, Mermelstein AL. Psychosocial Assessment and Quality of Life in Chronic Itch. *JAMA Dermatol*. 2021;157(2):145-146.
9. Deng Z, Wang X, Chen Z, et al. Microbial dysbiosis and neuro-immune interactions in the follicular unit of chronic nodular prurigo. *Exp Dermatol*. 2023;32(4):450-459.
10. Legat FJ. The Prurigo Nodularis paradox: High disease burden but low recognition. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2024;38(1):10-12.
11. Pinter A, Kokolakis G, Luger TA, et al. Long-term efficacy and safety of targeted therapies in prurigo nodularis: a real-world multi-center analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2024;90(2):299-307.
12. Silverberg JI, Gelfand JM, Margolis DJ, et al. Severe sleep impairment in prurigo nodularis and clinical response to neuromodulation. *J Invest Dermatol*. 2023;143(6):1001-1008.

13. Wong LS, Yen YT, Lee CH. Transcriptomic analysis of skin biopsies in prurigo nodularis reveals upregulation of Th22 and fibrogenic pathways. *Br J Dermatol*. 2021;185(3):584-596.
14. Kang S, Amagai M, Bruckner AL, et al. *Fitzpatrick's Dermatology*. 10th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2023. [Sección de enfermedades neurocutáneas y prurito].
15. Griffiths CEM, Barker J, Bleiker T, Chalmers R, Creamer D. *Rook's Textbook of Dermatology*. 10th ed. Wiley-Blackwell; 2024. [Capítulo de Prurigo y Dermatitis Recreativas].
16. Whang KA, Huang J, Le TK, et al. Use of the WI-NRS for evaluating therapeutic response in clinical trials for chronic pruritus: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2025;92(1):115-122.
17. Fölster-Holst R. The role of the pilosebaceous unit in inflammatory skin diseases and pruritus perception. *Exp Dermatol*. 2022;31(11):1640-1648.
18. Yosipovitch G, Misery L, Cohen AD. The neuro-immuno-cutaneous systemic syndrome of chronic prurigo. *Nat Rev Immunol*. 2024;24(5):342-355.

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD Y LIMITACIÓN DE USO

La información contenida en esta obra tiene un propósito exclusivamente académico y de divulgación científica. No debe, en ningún caso, considerarse un sustituto de la asesoría profesional calificada en contextos de urgencia o emergencia clínica. Para el diagnóstico, tratamiento o manejo de condiciones médicas específicas, se recomienda la consulta directa con profesionales debidamente acreditados por la autoridad competente.

La responsabilidad del contenido de cada artículo recae exclusivamente en sus respectivos autores.

ISBN: **978-9907-801-60-6**

Velseris Manta, Ecuador

Agosto: 2026

Editado en Ecuador

Toda forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra queda sujeta a autorización previa y expresa de los titulares de los derechos, conforme a lo dispuesto en la normativa vigente.