

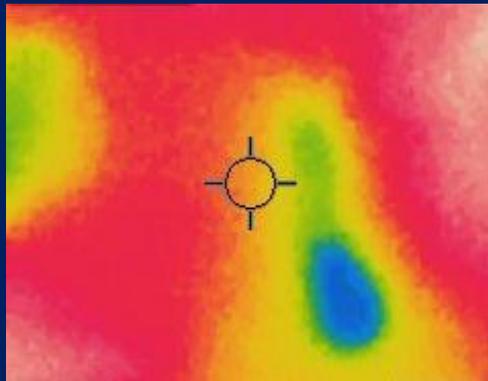


UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA

Facultad de Medicina
Departamento de Especialidades Médico-Quirúrgicas

TESIS DOCTORAL

Implicación de los alcaloides de las solanáceas comestibles en la etiopatogenia del prurito cicatricial



Pedro Enrique Alonso García

TITULO: *Implicación de los alcaloides de las solanáceas comestibles en la etiopatogenia del prurito cicatricial*

AUTOR: *Pedro Enrique Alonso García*

© Edita: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Córdoba. 2016
Campus de Rabanales
Ctra. Nacional IV, Km. 396 A
14071 Córdoba

www.uco.es/publicaciones
publicaciones@uco.es



**IMPLICACION DE LOS ALCALOIDES DE LAS
SOLANACEAS COMESTIBLES EN LA
ETIOPATOGENIA DEL PRURITO CICATRICIAL**

TESIS DOCTORAL

Pedro Enrique Alonso García

Córdoba, 2015

Director:

Dr. D. Mariano Rodríguez Portillo

Portada: imagen termográfica fría en la zona de la cicatriz donde la aplicación tópica del alcaloide ha generado la aparición de prurito.



TÍTULO DE LA TESIS: *IMPLICACION DE LOS ALCALOIDES DE LAS SOLANACEAS COMESTIBLES EN LA ETIOPATOGENIA DEL PRURITO CICATRICIAL*

DOCTORANDO: *PEDRO ENRIQUE ALONSO GARCIA*

INFORME RAZONADO DEL DIRECTOR DE LA TESIS

El proyecto de Tesis Doctoral de Pedro Alonso aborda el problema del prurito cicatricial desde su vertiente etiopatogénica. A raíz de una observación puntual, desarrolló una original hipótesis sobre el origen del mismo que se basaba en que el potencial agente pruritígeno era, frente a lo publicado, de carácter exógeno, vehiculizado a través de la dieta y relacionado con el consumo de solanáceas comestibles. Mediante un trabajo bien organizado no sólo ha conseguido demostrar que la supresión de estos alimentos resulta claramente beneficiosa en un alto porcentaje de pacientes con prurito cicatricial resistente a tratamiento convencional antihistamínico, sino que la aplicación tópica de sus alcaloides consigue reproducir dicho síntoma, con lo cual ha sido capaz de apuntar con su dedo al misterioso agente pruritígeno involucrado en tal proceso. Es más, mediante análisis termográfico ha obtenido imágenes del prurito sin precedentes en la literatura mundial.

Los resultados obtenidos han merecido la aceptación entusiasta del Editor de la más prestigiosa revista internacional de quemados, siendo inminente ya la publicación del artículo a que ha dado lugar. De hecho, a su significativa contribución al conocimiento de la etiopatogenia del prurito cicatricial, ha conseguido añadir al mismo tiempo las correspondientes al diagnóstico y tratamiento de dicho problema.

Por todo lo dicho, es una satisfacción el haber dirigido el actual trabajo de investigación que representa su Tesis Doctoral.

Por todo ello, se autoriza la presentación de la Tesis Doctoral.

Córdoba, 3 de Noviembre de 2015

Firma del director

Fdo.: Mariano Rodríguez Portillo

*En el campo de la observación la fortuna
favorece a las mentes preparadas*

Louis Pasteur

A mi madre

Agradecimientos

Mi agradecimiento en primer lugar al Dr. Mariano Rodríguez Portillo, por el esfuerzo que ha realizado en la dirección de esta Tesis. Gracias por su asesoramiento y consejos, tanto técnicos como personales, que me ha dado a lo largo de todos estos años, y por la confianza que depositó en mi persona desde un principio.

En segundo lugar, gracias al Dr. Carlos Pera Madrazo. Su apoyo desde que era residente y sus sabios consejos me han sido de gran ayuda en mi carrera profesional y en mi actividad investigadora. Soy un privilegiado por haber tenido la oportunidad de conocerle y es para mí un orgullo poder contar con su amistad.

Deseo dar las gracias también al personal del Servicio de Cirugía Plástica del Hospital Reina Sofía de Córdoba y en particular a su Jefe el Dr. Luis Rioja Torrejón, sin cuyo apoyo este trabajo nunca hubiera visto la luz.

Asimismo quiero agradecer a todos los pacientes que colaboraron en el estudio por su fe en mi trabajo y por su abnegada y desinteresada colaboración. Sin ellos esta Tesis hubiera sido imposible.

No quiero olvidarme de todos aquellos amigos y compañeros que siempre me alentaron y ayudaron a proseguir con mi trabajo a pesar de las innumerables dificultades que fueron surgiendo. Gracias por vuestro apoyo.

Finalmente, mi más cariñoso agradecimiento a mis padres y hermanos. Siempre creyeron en mí y estoy seguro de que mi difunto padre se sentiría muy orgulloso de ver este trabajo concluido. Sin lugar a dudas, llegar hasta aquí no hubiera sido posible sin vuestra ayuda, comprensión, afecto y ánimo constante. Vosotros sois los máximos sufridores de esta Tesis. Gracias por estar ahí de forma incondicional.

INTRODUCCION	1
1. Aspectos generales del prurito	1
1.1. Definición	1
1.2. Notas históricas	1
1.3. Epidemiología	2
1.3.1. Incidencia	3
1.3.2. Prevalencia por edad	3
1.3.3. Prevalencia por patologías	4
1.4. Neurofisiología	6
1.4.1. Agentes pruritógenos	6
1.4.2. Receptores del prurito	6
1.4.3. Vía nerviosa periférica	8
1.4.4. Vía nerviosa central	11
1.5. Clasificación	14
1.6. Cuantificación	15
1.7. Repercusión económica	15
1.8. Interpretación	16
2. Prurito cicatricial	18
2.1. Introducción	18
2.2. Notas históricas	18
2.3. Epidemiología	19
2.4. Fisiopatología	20
2.5. Repercusión clínica	21
2.6. Tratamientos	22
2.6.1. De acción local	22
2.6.2. De acción central	25
3. Razonamiento y bases que generan la hipótesis	27
4. Las solanáceas	30
4.1. Aspectos generales	30
4.2. Alcaloides	31
4.2.1. Bioquímica	31
4.2.2. Mecanismo de acción y toxicidad	33
4.2.3. Metabolismo	34
5. Caso índice	37
OBJETIVOS	39
1. Validación de la dieta sin solanáceas (DSS)	40
2. Identificación del alimento responsable (test de provocación sistémico)	40
3. Identificación del agente pruritógeno (test de provocación local)	41
4. Objetivación del prurito generado mediante el test de provocación local	41

PACIENTES Y METODOLOGIA	43
1. Pacientes	43
2. Validación de la DSS	43
3. Test de provocación sistémico	45
4. Test de provocación tópico	45
4.1. Planteamiento del ensayo a ciego simple	46
4.2. Elaboración de las cremas con agliconas	47
4.3. Aplicación de las cremas con agliconas	48
5. Examen térmico	49
6. Valoración de la intensidad del prurito	49
7. Análisis estadístico	49
RESULTADOS	51
1. Validación de la DSS	51
2. Tests de provocación (sistémico y tópico)	53
3. Efectos secundarios	57
4. Foto térmica	57
DISCUSION	61
CONCLUSIONES	73
BIBLIOGRAFIA	75
APENDICE I	95
APENDICE II	101
APENDICE III	109

1. ASPECTOS GENERALES DEL PRURITO

1.1. Definición

El prurito o picor constituye uno de los síntomas más frecuentes de la piel. No en vano se alude al mismo desde los textos médicos más antiguos, como el papiro Ebers (1.500 AC) o el *Corpus Hippocraticum* (500–1.000 AD). Sin embargo la primera definición médica del mismo no aparece hasta el siglo XVII (Hafenreffer, 1660): una sensación desagradable que provoca el deseo de rascarse. Aunque sorprenda por su sencillez, esta definición sigue vigente en nuestros días, no existiendo otra más aceptada por certera. Su etimología deriva del latín *pruritus* (picor), si bien, al igual que en nuestros días, el término era aplicable en ámbitos extramédicos (deseo vehemente por hacer algo, ardor sexual, ...).

1.2. Notas históricas

Ya desde la antigüedad los médicos comprendieron la relevancia de este síntoma, y así dentro de la medicina griega Hipócrates afirmaba, por ejemplo, que el picor era más evidente en la infancia y en la vejez, o que el prurito de los más ancianos no tenía tratamiento (Terranova *et al.*, 2005); otros le atribuyeron un valor pronóstico para algunos procesos (Weisshaar *et al.*, 2009). Así mismo, en el ámbito de la literatura clásica, la posible desesperación a que puede llevar el prurito indujo probablemente a Dante a imaginarlo como castigo de los falsarios, como expresa en su canto XXIX del Infierno perteneciente a La Divina Comedia: “... como todas aquellas sombras lo eran en rascarse su picazón, no hallando alivio alguno.” Por

último reseñar cómo algunos personajes históricos han sufrido este síntoma de manera inclemente, como Platón, a quien produjo devastadores efectos en su vejez, Carlos V o Jean-Paul Marat, asesinado en su bañera, donde pasaba muchas horas intentando aliviar el severo prurito que le atormentaba (Weisshaar *et al.*, 2009).

1.3. Epidemiología

Ante todo es necesario dejar claro que no existe prácticamente información fiable en la literatura sobre la frecuencia de este síntoma. Esto es debido a varias razones (Weisshaar *et Matteredne*, 2014):

- Muchos de los pacientes que sufren prurito agudo e incluso crónico (>6 semanas) no acuden al médico.
- A menudo el prurito recibe poca atención fuera de las enfermedades dermatológicas por parte de los especialistas y con frecuencia se considera poco relevante.
- Los datos suministrados por los estudios existentes son difíciles de comparar o interpretar debido a que los parámetros valorados no son manejados del mismo modo por los distintos autores, y de hecho no existe tan siquiera una clasificación unánimemente aceptada para el prurito. Por otro lado en los estudios clínicos dichos parámetros no están claramente definidos: situación actual, últimos doce meses o el tipo de prevalencia estudiados.
- Por último, el propio síntoma, tanto agudo como crónico puede fluctuar, no teniendo por qué aparecer a diario, lo cual dificulta

su análisis. Esto se une al hecho de que su cuantificación depende de la subjetividad del paciente y no existe un consenso profesional para su sistematización.

Independientemente de estas restricciones y a modo orientativo referiremos algunos de los datos disponibles al respecto.

1.3.1. Incidencia:

Según un reciente estudio, la incidencia acumulada en 12 meses para el prurito crónico en la población general podría alcanzar el 7% (Matterne *et al.*, 2013), lo que prueba su relevancia sanitaria. Así mismo se destaca una mayor incidencia en personas de edad avanzada, jubilados y mujeres. Sin embargo estos datos deberían ser corregidos con los correspondientes a enfermedades intercurrentes, estilo de vida y factores psicosociales, lo que demuestra la complejidad del asunto y la necesidad de realizar estudios más exhaustivos al respecto (Weisshaar *et Matterne*, 2014).

1.3.2. Prevalencia por edad:

Aunque no existe ningún estudio sobre la frecuencia del prurito en la población infantil en general, dado que la dermatitis atópica es la enfermedad dermatológica más frecuente en esta edad, con una prevalencia estimada entre el 6'1 y el 22'3% (Shaw *et al.*, 2003) esta patología puede servirnos de punto de referencia. De hecho el prurito constituye un hecho definitorio de la misma y se da a diario en un 87–91% de dichos pacientes (Dawn *et al.*, 2009).

En la adolescencia, un estudio realizado en Noruega arrojó una cifra del 8'8% de prevalencia del prurito, asociado generalmente a dermatitis atópica y stress (Halvorsen *et al.*, 2009).

Se calcula que el prurito afecta a un 18% de las embarazadas (Weisshaar *et Dalgard*, 2009). Sin embargo, otros estudios habían calculado una prevalencia en torno al 1'6% (Roger *et al.*, 1994).

Es una creencia generalizada que el prurito crónico afecta con mayor frecuencia a los ancianos, con cifras que van del 11'5 al 41% (Weisshaar *et Dalgard*, 2009). Sin embargo, algún estudio ha demostrado que no existe una mayor probabilidad de prurito crónico entre los pacientes mayores de 65 años (Matterne *et al.*, 2011). Esto viene a demostrar en definitiva, al igual que en los grupos de edad anteriores, la ausencia de datos clínicos y epidemiológicos consistentes, y por tanto la necesidad de estudios más rigurosos al respecto.

1.3.3. Prevalencia por patologías:

Aunque se suele asociar la aparición de prurito a una causa sistémica, no existen estudios globales que cuantifiquen la prevalencia del prurito según la patología pero sí para algunas en concreto. Así, en la insuficiencia renal crónica se ha estimado un rango entre el 10 y el 70% (Pisoni *et al.*, 2006). Entre las enfermedades hepáticas el prurito aparece en la colestasis entre el 80 y el 100%, en la cirrosis biliar primaria entre el 25 y el 70% y en la hepatitis C en el 15% de los pacientes (Weisshaar *et Dalgard*, 2009). No nos resistimos a mencionar en este punto que el prurito intratable que aparece en algunas enfermedades hepáticas puede llegar a constituir una indicación de transplante hepático (Neuberger *et Jones*,

2001). Entre las enfermedades hematológicas aparece en el 30% de pacientes con linfoma de Hodgkin, en el 10% para el no-Hodgkin, en el 40% de los pacientes con policitemia vera y en el 5% de pacientes con leucemia. En otras enfermedades malignas el prurito paraneoplásico aparece entre el 2 y el 26%, aunque aquí nos encontramos de nuevo con la dificultad de que no existe una definición clara de este concepto (Weisshaar *et Dalgard*, 2009).

Siendo la diabetes la enfermedad endocrinológica más frecuente, no existen estudios que definan claramente la prevalencia del prurito en la misma. Así, frente a estudios que dan como frecuente el prurito en la enfermedad o la creencia de que el prurito generalizado es un síntoma frecuente, en otros se apunta que la corrección de los datos por grupos de edad y sexo desmiente este extremo (Neilly *et al.*, 1986).

Otro hecho relativamente frecuente es el prurito inducido por fármacos (deShazo *et Kemp*, 1997). Entre éstos el inducido por opioides es frecuente, en un rango entre el 2 y el 10%, que puede aumentar notablemente si su administración se hace de modo epidural o intratecal (Sweogle *et Logemann*, 2006). Por lo demás se han descrito numerosos fármacos que pueden inducir prurito tras su administración, en particular antihipertensivos y antiepilépticos; sin embargo, no existen estudios que documenten estadísticamente este extremo.

Por último, mencionar que es frecuente la creencia de asociar la enfermedad psiquiátrica al prurito. Sin embargo, tan sólo algunos estudios han abordado este tema, con el problema de que presentan limitaciones metodológicas importantes. En cualquier caso las estimaciones del prurito realizadas en pacientes psiquiátricos internos oscilan entre el 17 y el 32% (Mazeh *et al.*, 2008; Pacan *et al.*, 2009).

1.4. Neurofisiología

En síntesis el prurito es una sensación que se genera en nuestro cerebro a partir de la activación de los terminales nerviosos localizados en la capa superficial de la piel, especialmente en la epidermis y la dermis superficial en torno a la membrana basal (Ikoma *et al.*, 2011), donde se encuentran los receptores correspondientes. Así, tras la activación de estos últimos, se generan potenciales de acción transmitidos por fibras nerviosas de tipo C (amielínicas) que ascienden centrípetamente a través de la médula espinal hasta las áreas encefálicas que lo procesan, desencadenando el deseo de rascarse.

1.4.1. Agentes pruritógenos

Además de la clásica histamina, el prurito puede ser inducido en la piel por una asombrosa cantidad de estímulos, bien aplicados o generados en la misma. Entre ellos cabe destacar, por insospechados, proteasas, citokinas o leucotrienos, y otros más conocidos como opioides, acetilcolina, neurotrofinas o cambios en el pH (Akiyama *et Cartens*, 2013).

1.4.2. Receptores del prurito

La histamina es el inductor del prurito o agente pruritógeno mejor conocido, ejerciendo su acción a través de los receptores histaminérgicos, los cuales pueden ser bloqueados casi por completo por fármacos antagonistas de los receptores H₁ (Ikoma *et al.*, 2006). Sin embargo, estos fármacos no resultan efectivos en numerosas condiciones pruriginosas, lo cual sugiere poderosamente la existencia de mecanismos bioquímicos

histamino–independientes (Johanek *et al.*, 2007). Estos mecanismos han sido poco estudiados, sin embargo recientemente se ha demostrado que las espículas de *Mucuna pruriens* (usada como componente de los populares polvos pica–pica) contienen una proteasa (mucunaína) que ejerce su acción pruritígena a través de los receptores activados por proteasa (PAR) 2 y 4 (Reddy *et al.*, 2008); así mismo se ha demostrado que la cloroquina, fármaco antipalúdico que provoca un intolerable prurito en el 30% de los pacientes negros africanos tratados con la misma por malaria, desencadena su acción pruritígena a través del receptor neuronal MrgprX1 (Liu *et al.*, 2009). En definitiva, empieza a acumularse evidencia sólida de mecanismos bioquímicos desencadenantes del prurito independientes de la clásica vía histaminérgica, entre los cuales quizá pudiera incluirse el que determina el prurito cicatricial, refractario en gran medida al tratamiento antihistamínico y cuyos receptores son hasta la fecha desconocidos.

A nivel molecular el agente pruritígeno activa a un receptor ligado a una proteína G (GPCR), lo cual libera mensajeros secundarios que a su vez interactúan con otras cadenas bioquímicas asociadas al prurito (Jeffrey *et al.*, 2011). Como ejemplos de lo expresado sabemos que en el ratón la respuesta aguda al prurito histamínico está ligada a tres GPCR (HR1, HR3 and HR4). Estos receptores activan la fosfolipasa C, la fosfolipasa A2 y el receptor de potencial transitorio vaniloide 1 (TPRV1), lo que incrementa los niveles de calcio intracelular en las neuronas sensitivas de la raíz dorsal ganglionar tributarias de la piel (Rossbach *et al.*, 2011). Por su parte la mucunaína (**Fig. 1**) produce una escisión del dominio extracelular del receptor PAR₂, lo cual activa a su vez a la fosfolipasa C, lo que provoca un incremento del calcio intracelular, desencadenando la despolarización de la membrana (Davidson *et Giesler*, 2010).

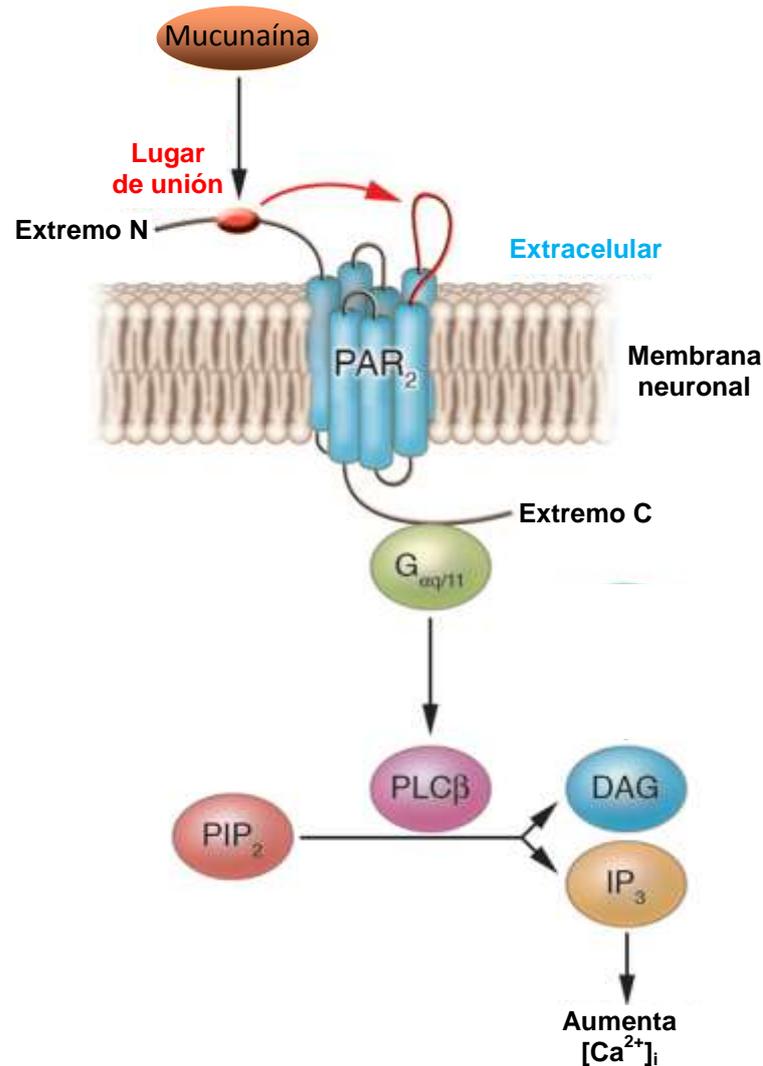


Figura 1. Activación del receptor PAR₂ y reacciones subsiguientes. Al escindir la proteasa mucunaína un fragmento del dominio extracelular del PAR₂, éste se activa, lo cual provoca la unión al mismo de proteínas G (G_{αq/11}) en su dominio intracelular. Esto a su vez induce la activación de la fosfolipasa C_β (PLC_β), que hidroliza el 4,5-bifosfato de fosfatidilinositol (PIP₂) en diacilglicerol (DAG) y en trifosfato de inositol (IP₃), que provoca la movilización del calcio (Ca²⁺) intracelular. (Adaptado de Paus *et al.*, 2006).

1.4.3. Vía nerviosa periférica

En condiciones normales los pruritógenos estimulan los receptores cutáneos, activando la vía periférica del picor. Esto provoca una cascada de señales y potenciales de acción en, al menos, dos tipos de fibras C, que conducen los mismos hasta el asta dorsal de la médula espinal (**Fig. 2**).

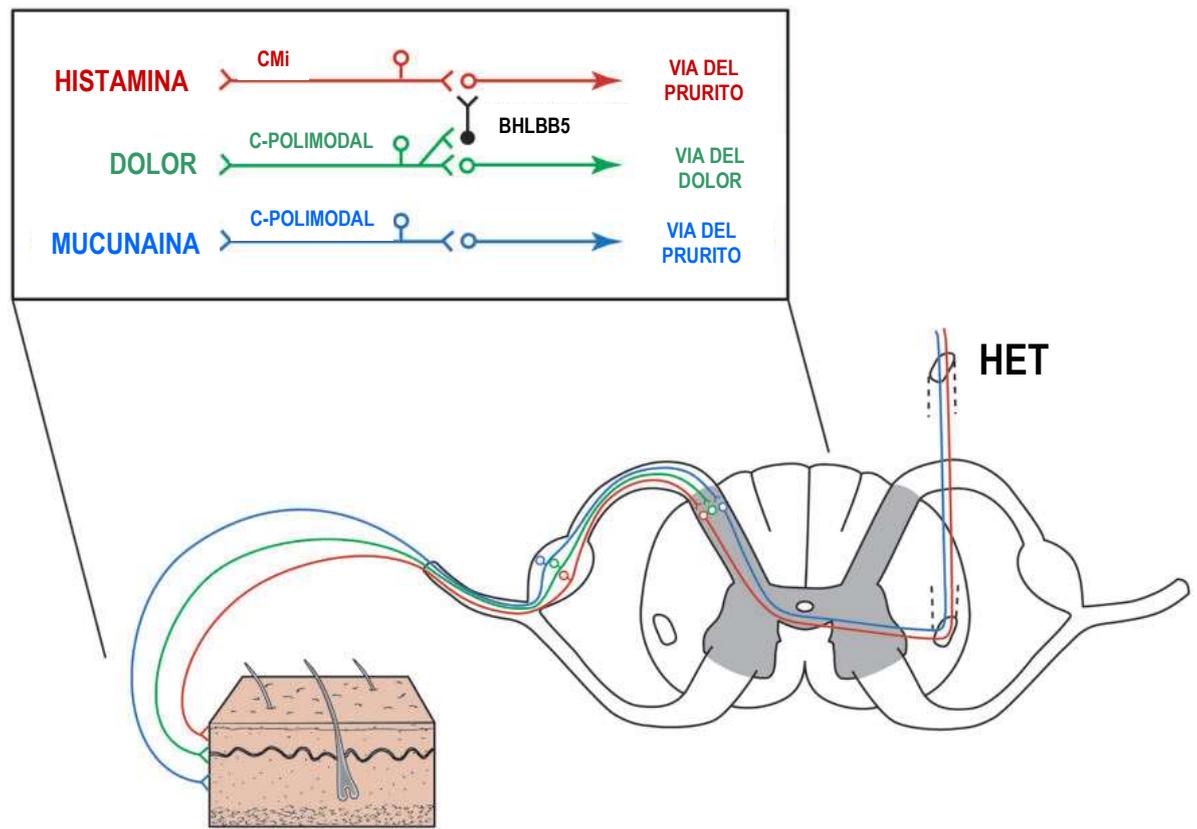


Figura 2. Anatomía periférica del prurito. Se representan dos vías para el prurito (histamina en rojo y mucunaina en azul) y una vía para el dolor periférico (verde). Las vías del prurito se activan por la estimulación de los receptores dérmicos y epidérmicos por la mucunaina y la histamina respectivamente. Los potenciales de acción generados son transmitidos por fibras C polimodales y fibras C mecano-insensibles, respectivamente, hasta la neurona secundaria situada en el asta dorsal medular. La interneurona inhibitoria Bhlbb5 puede modular este circuito a través de la vía del dolor. HET: haz espinotalámico; CMi: fibras C mecano-insensibles; C-polimodales: fibras C polimodales. (Adaptado de Dhand *et al.*, 2013).

Durante los años '70 y '80 del siglo pasado pudo demostrarse de una forma fehaciente, tanto en modelos animales como en humanos, que las fibras nerviosas que conducían los estímulos dolorosos mecánicos y térmicos eran del tipo C (LaMotte *et al.*, 1978; Hallin *et al.*, 1982). Sin embargo, estas unidades, denominadas nociceptores polimodales, no parecían transmitir los estímulos pruriginosos. Fue en los '90 cuando pudo

demostrarse que en el ser humano los estímulos desencadenados por la histamina (agente pruritígeno por excelencia) eran vehiculizados por un subgrupo de fibras C caracterizadas por una velocidad de conducción excepcionalmente baja (0'5m/seg) y una insensibilidad a los estímulos mecánicos (Schmelz *et al.*, 1997). Estas fibras además se caracterizaban por sus finos axones, lo que contrastaba con los extensos territorios a los que inervaban debido a su enorme arborización, llegando a los 85 mm de diámetro en la pierna (Schmelz *et al.*, 1997).

Por otro lado este mismo grupo de investigación, aplicando similares técnicas de micrografía neuronal, descubrió que la mucunaína estimulaba fibras C polimodales mecano-sensibles y no las mecano-insensibles relacionadas con el prurito inducido por histamina (Namer *et al.*, 2008). Estos hallazgos concordaban con el hecho de que mucunaína e histamina activan diferentes neuronas espinotalámicas en la médula espinal de los primates (Davidson *et al.*, 2007). Hay que añadir que poco después se descubrió que la mucunaína también activaba una subpoblación de fibras A-delta (finamente mielinizadas) además de las ya referidas (Ringkamp *et al.*, 2011).

Históricamente el prurito había sido valorado como una especie de dolor de baja intensidad, es decir, una sensación que se produce cuando las neuronas transmisoras del dolor, conducen estímulos débiles. Los hallazgos reseñados en los párrafos anteriores cuestionaron esta “hipótesis de la intensidad” (von Frey, 1922) y los investigadores se centraron en una “hipótesis específica”, que proponía que dolor y picor son vehiculizados por grupos de neuronas distintos (Ikoma *et al.*, 2006). Es más, hallazgos como que la modificación disfuncional de las neuronas portadoras del receptor del péptido liberador de gastrina (GRPR) en el ratón determinaba

una pérdida de la sensación del picor pero no del dolor (Sun *et* Chen, 2007), o la implicación de distintos subgrupos de neuronas portadoras de receptores de potencial transitorio A1 (TRPA1) en el prurito inducido por cloroquina (Wilson *et al.*, 2011), contribuyeron a dar soporte a la misma. Sin embargo, hechos como que las neuronas histamino-sensibles también responden al alógeno capsaicina (McMahon *et* Koltzenburg, 1992) o que las neuronas sensibles al pruritógeno mucunaína (no histaminérgicas) se solapan en alguna medida con las neuronas transmisoras del dolor (Namer *et al.*, 2008), demuestran que el debate sigue abierto. En definitiva, si bien sigue siendo controvertido si picor y dolor se transmiten por rutas neuronales distintas, lo que sí puede afirmarse es que existen diversas rutas neuronales para la transmisión del picor (Ikoma, 2013).

1.4.4. Vía nerviosa central

La vía nerviosa central que transmite el prurito se inicia en la sinapsis entre la primera neurona (periférica) y la segunda, localizada en el asta dorsal de la médula espinal. El axón de esta última atraviesa la médula, ascendiendo por el haz espinotalámico contralateral hasta la región del tálamo, donde se localiza su sinapsis con una tercera neurona, cuyos axones se proyectan difusamente en las regiones cortical y subcortical del cerebro (**Fig. 3**).

En la sinapsis del asta dorsal medular se ha descrito la implicación de distintos neurotransmisores, como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina, la sustancia P, el péptido liberador de gastrina y el glutamato (Davidson *et* Giesler, 2010). Éstos se unirían al receptor del péptido liberador de gastrina, mediando la sensación del picor a nivel espinal (Sun *et* Chen, 2007). Las aferentes primarias correspondientes a histamina y

mucunaína no activan la misma neurona secundaria, lo cual sugiere la existencia de proyecciones exclusivas a nivel del haz espinotalámico del prurito para cada tipo de estímulo (Davidson *et al.*, 2007); un ejemplo más de la enorme sofisticación y exquisitez que caracteriza a nuestro sistema nervioso.

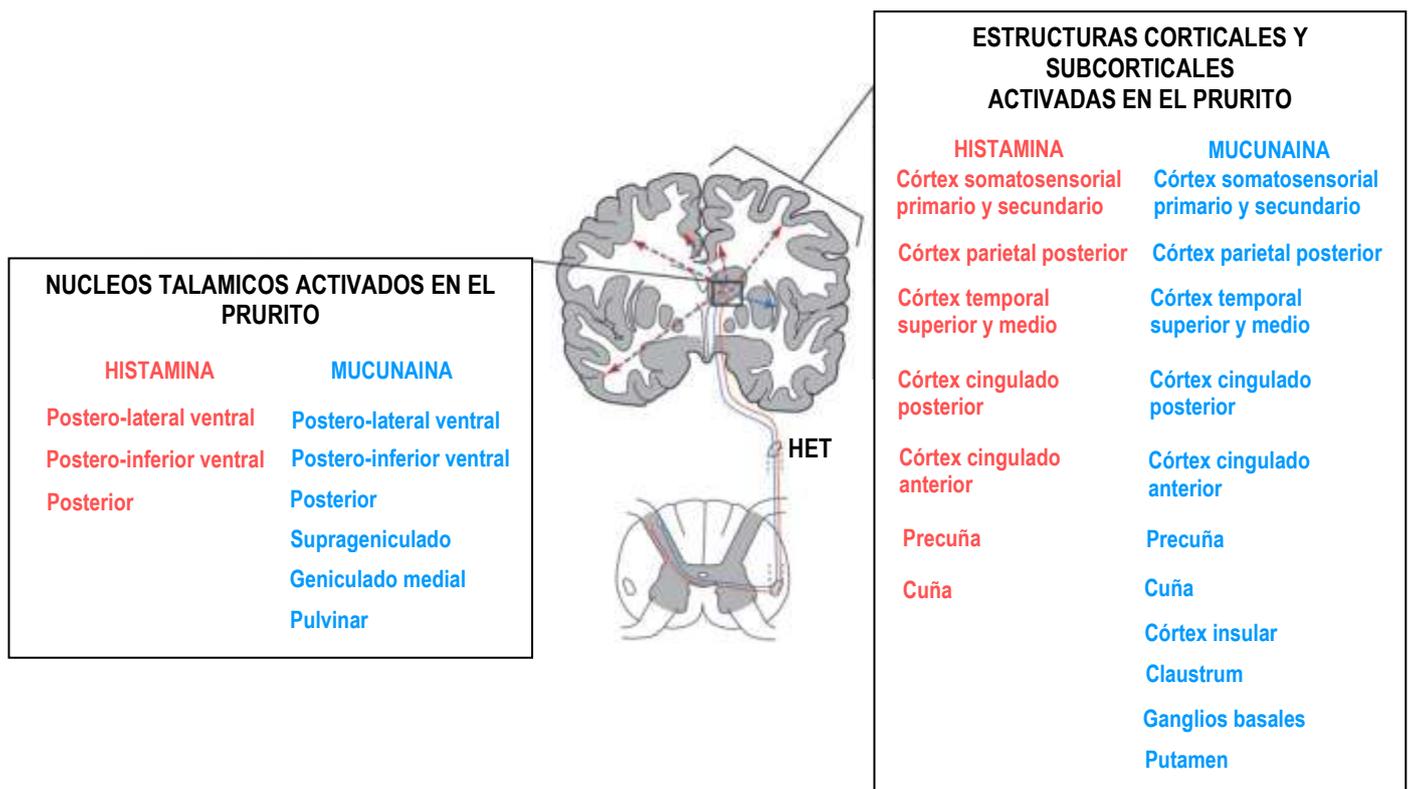


Figura 3. Anatomía central del prurito. Los axones que vehiculizan los estímulos generados por histamina (rojo) y mucunaína (azul) recorren el haz espinotalámico hasta los núcleos del tálamo (listado a la izquierda), por lo general de manera contralateral al estímulo. Las neuronas de mucunaína se proyectan en un grupo más amplio de núcleos que las de la histamina. Las neuronas talámicas se conectan con múltiples estructuras corticales y subcorticales (listado a la derecha) con un patrón más difuso para las neuronas que transmiten el picor generado por mucunaína. Estas estructuras son activadas por lo general de modo bilateral y simétrico, excepto el córtex insular, el claustrum, los ganglios basales y el putamen, que se activan de modo menos contralateral al estímulo. HET: haz espinotalámico. (Adaptado de Dhand *et al.*, 2013).

Es a nivel del asta medular donde también parece producirse la modulación del prurito a través de dolor. Así, se ha comprobado en el ratón la existencia en dicho asta (**Fig. 2**) de un grupo de interneuronas inhibitorias (neuronas *Bhlhb5*) que, no sólo inhiben el prurito, sino cuya ausencia determina un prurito persistente (Ross *et al.*, 2010). Estas interneuronas podrían corresponderse con los mediadores entre las vías del prurito y las del dolor, ofreciendo un soporte celular al hecho de que el rascado inhibe el prurito (Ross, 2011). Por otro lado este concepto se apoya en el hecho de que el rascado inhibe a las neuronas espinotalámicas estimuladas con histamina pero no aquéllas con actividad espontánea (Davidson *et al.*, 2009). Así mismo, existe evidencia bioquímica de que el rascado excita interneuronas inhibitorias, las cuales liberan glicina y ácido gamma-aminobutírico, inhibiendo a las neuronas transmisoras del prurito (Akiyama *et al.*, 2011).

A nivel talámico existen distintos núcleos relacionados con la vía del prurito. Las neuronas relacionadas con la mucunaína tienen una representación talámica más extensa que las relacionadas con la histamina. Ambos tipos de neuronas presentan axones que terminan en los núcleos postero-lateral ventral contralateral, postero-inferior ventral y posterior, sin embargo, las de mucunaína presentan proyecciones adicionales a los núcleos suprageniculado contralateral y geniculado (Davidson *et al.*, 2012) (**Fig. 3**).

Para estudiar las áreas cerebrales implicadas en el prurito en humanos se han utilizados técnicas funcionales de neuroimagen (tomografía por emisión de positrones y resonancia magnética funcional), comprobando la participación de regiones relacionadas con la percepción, los procesos evaluativos, la motivación, la atención, la emoción y la función motora.

Esto sugiere cierto paralelismo con las regiones involucradas en el dolor pero con ciertas diferencias. En concreto numerosos estudios demuestran una activación del tálamo, del córtex somatosensorial, del córtex parietal, de áreas motoras (córtex motor primario, área motora suplementaria, córtex premotor), del córtex prefrontal, del giro cingulado anterior, de la ínsula y del mesencéfalo (Mochizuki *et al.*, 2003; Leknes *et al.*, 2007; Papoiu *et al.*, 2012). Sin embargo, a diferencia del dolor, para el prurito la mayoría de publicaciones refiere una ausencia de activación del córtex somatosensorial secundario.

1.5. Clasificación

Dada la inmensa variedad de enfermedades y condiciones cutáneas asociadas al prurito, y a la propia complejidad del síntoma, resulta muy complicado establecer una clasificación del mismo. No obstante, desde el punto de vista neuropatogénico, se ha propuesto una distinción en función del origen del mismo (Twycross *et al.*, 2003):

- **Pruritoceptivo o pruritogénico:** originado en la piel.
- **Neuropático:** originado por neuronas enfermas o lesionadas.
- **Neurogénico:** agentes actúan en sistema nervioso central sano.
- **Psicogénico.**

Así mismo, y debido a las limitaciones de la anterior, como su carácter retrospectivo o que algunas enfermedades participan de más de una categoría, se ha propuesto otra basada en criterios clínicos, aunque sin duda requerirá de revisiones futuras (Ständer *et al.*, 2007):

- **Grupo I:** prurito con piel enferma.
- **Grupo II:** prurito con piel no enferma.
- **Grupo III:** prurito con lesiones cutáneas severas por rascado.

1.6. Cuantificación

Un punto clave para evaluar la severidad y el resultado terapéutico en los pacientes que sufren de prurito estriba en determinar la intensidad del mismo. Para ello se han utilizado y validado distintas escalas, como la escala analógica visual (EAV), la numérica, la verbal o la de conducta. La EAV es de las que tiene un mayor predicamento, por ofrecer una estimación rápida y sencilla del síntoma (Reich *et al.*, 2012) y consiste en una línea de 10 cm de longitud orientada en sentido vertical u horizontal en la que los pacientes indican la intensidad de su prurito, correspondiendo el 0 a la ausencia de prurito y el 10 al máximo prurito imaginable (**Fig. 4**).

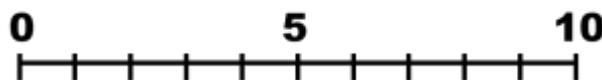


Figura 4. Ejemplo de escala analógica visual para la estimación del prurito.

1.7. Repercusión económica

Aunque el coste económico del dolor crónico ha sido cifrado en Estados Unidos entre unos 560.000 y 635.000 millones de dólares al año, el

correspondiente al prurito crónico no ha sido estimado. Sin embargo, teniendo en cuenta su alta incidencia en multitud de condiciones distintas, se asume que el coste económico del prurito crónico probablemente sea mucho mayor (Akiyama *et Carstens*, 2013).

1.8. Interpretación

Desde un punto teleológico el prurito puede ser interpretado como un mecanismo de defensa corporal que alerta de la presencia en la piel de potenciales organismos o estímulos peligrosos, desencadenando el reflejo del rascado, en un supuesto afán de contenerlos o eliminarlos (Steinhoff *et al.*, 2006; Akiyama *et Carstens*, 2013). Sin embargo esta sencilla interpretación dista mucho de explicar la asociación del prurito a tantas y tantas condiciones y procesos patológicos. De hecho, hace ya más de dos décadas se dijo sobre el prurito que “sigue siendo un síntoma huérfano, frustrante para médicos y pacientes, y tristemente ignorado por neurofisiólogos y farmacólogos” (Greaves, 1992). Es probable que la mencionada teoría de la intensidad (von Frey, 1922), que asimilaba el prurito a una forma menor de dolor, determinase el que los investigadores se centrasen en este último, asumiendo que la aparición de tratamientos para el mismo subsanaría el problema del prurito (Greaves, 1992). Sin embargo, aunque existen numerosos y eficaces tratamientos para el dolor, no existe un tratamiento universalmente aceptado para el prurito (Patel *et Yosipovitch*, 2010).

Por fortuna la aparición de modelos experimentales reconocidos, así como el serio cuestionamiento de la hipótesis de la intensidad, ha cambiado este panorama y en consecuencia, la producción científica sobre los

mecanismos periféricos y neuronales del prurito aumenta cada año (Kuraishi, 2015). Sin embargo, a día de hoy resulta difícil comprender qué tipo de información obtiene el organismo al generar la sensación del prurito en el cerebro ni cuál puede ser la finalidad del mismo en la mayoría de procesos a la hora de desencadenar el rascado como respuesta, con la excepción del alivio temporal que esto implica. De hecho, al hablar de las heridas y su cicatrización, el saber popular lo ha resuelto con la conocida afirmación “pica luego está sanando”, que probablemente consuele a los pacientes aunque no exista a nuestro saber estudio alguno que la avale y mucho menos que la desmienta.

2. PRURITO CICATRICIAL

2.1. Introducción

Con relativa frecuencia los pacientes que han sufrido una herida cutánea quirúrgica, patológica o accidental suelen quejarse de prurito en la cicatriz resultante. Sin embargo, y a pesar de la escasa eficacia de los tratamientos empleados, en la mayoría de los casos este extremo es considerado como algo banal, probablemente por su escasa repercusión general y por tratarse de un fenómeno transitorio. Quizá por ello la producción científica al respecto es prácticamente nula. No obstante, en el ámbito de las quemaduras, las cicatrices pueden ser de gran extensión, cobrando el problema una importancia notable. Es por ello que nos centraremos en el prurito cicatricial del paciente quemado en este apartado.

2.2. Notas históricas

Hemos de reseñar que en el proceso de documentación histórica realizado en referencia al prurito no encontramos alusión alguna al relativo a las cicatrices, centrándose los textos clásicos en afecciones hepáticas o dermatológicas, en particular la escabiosis. De hecho los primeros trabajos encontrados al respecto corresponden ya al siglo XX, abordando el tema en referencia a las quemaduras (Heald, 1935). Es más, en el primer tratado publicado sobre quemaduras (Hildanus, 1607) ni tan siquiera se menciona, a pesar de abordar el blanqueamiento de las cicatrices, tema comparativamente menor en comparación con el del prurito (Alonso *et al.*, 2013).

2.3. Epidemiología

Al igual que en el prurito en general, los problemas metodológicos se repiten en los referente al prurito en quemados. No sólo existen pocos estudios al respecto, sino que suelen utilizarse criterios de selección y diseños distintos, y sólo hace relativamente poco se ha validado una escala para su medición (Haest *et al.* 2011). Esto explica que el rango de los pacientes quemados que presentan picor oscile entre el 16 y el 87% según los estudios (Van Loey *et al.*, 2008). A estos problemas hay que añadir el hecho de que las áreas donantes de piel para la práctica de injertos, también pueden presentar prurito, o que las zonas injertadas presentan más síntomas parestésicos, incluyendo el prurito entre ellos (Goutos *et al.*, 2009).

Recientemente se ha publicado un trabajo en el que se incluyó un gran número de adultos (cerca al millar), documentando una alta prevalencia general inicial del prurito en pacientes quemados (>90%). Aunque esta prevalencia disminuía con el tiempo, a los 2 años todavía arrojaba cifras mayores al 73%, con una intensidad media de 3 en una escala del 0 al 10. A largo plazo (7 años) todavía persistía en más del 40%, tanto en las zonas quemadas, las injertadas o las zonas donantes de piel (Carrougher *et al.*, 2013).

En cuanto a la población infantil este mismo grupo de trabajo ha publicado un estudio que arroja una prevalencia del 93% en el momento del alta hospitalaria con una intensidad media moderada (5,7 en una escala del 0 al 10). Al igual que en los adultos, esta prevalencia decrecía con el paso del tiempo pero a los 2 años todavía persistía en un 63% de los mismos (Schneider *et al.*, 2015).

Los estudios mencionados hacían referencia a pacientes quemados con gran superficie corporal afectada (en torno al 40%). En un trabajo que

valoraba quemaduras de pequeña cuantía (media del 2%), se comprobó que un 35% de los pacientes presentaba prurito moderado y un 14% severo (Casaer *et al.*, 2008).

Por último añadir que, en lo referente a las zonas anatómicas afectas, un estudio realizado en 35 pacientes demostró que los miembros inferiores presentaban la mayor tendencia al prurito, seguido de los superiores y éstos a su vez de la cara; y que los factores de riesgo o indicadores predictivos para el mismo eran una superficie corporal quemada mayor del 40% y un tiempo de curación de la herida superior a 3 semanas (Vitale *et al.*, 1991).

2.4. Fisiopatología

La información referente a las vías neuronales del prurito asociado a cicatrices o quemaduras es prácticamente nula. Sin embargo, sería razonable asumir que este tipo de prurito es procesado por el organismo del mismo modo que hace con el prurito crónico en otras circunstancias, aunque no podemos excluir que existan mecanismos específicos para el prurito cicatricial (Brooks *et al.*, 2008). Por ello nos remitimos en términos generales a lo expuesto en lo concerniente a la neurofisiología del prurito en el apartado 1.4.

No obstante, algún autor ha propuesto una explicación histaminérgica para ello. De hecho la histamina es liberada durante el proceso inflamatorio, es un subproducto de la producción de colágeno y aparece incrementada en el tejido de granulación. A esto se añadiría el intenso metabolismo del colágeno en quemaduras profundas, lo cual determinaría una liberación más prolongada de histamina, en particular si a esto se añade la infección de la herida o el desarrollo de cicatrización

hipertrófica, factores que incrementan los niveles tisulares de dicha molécula (Matheson *et al.*, 2001). Sin embargo sabemos que el tratamiento antihistamínico resulta ineficaz en numerosos casos (Vitale *et al.*, 1991) y que esta medicación también produce un efecto sedativo central que podría justificar su parcial eficacia (Brooks *et al.*, 2008).

Por último añadir que aunque se ha dado por sentado que el mecanismo de acción del prurito cicatricial sería de carácter pruritogénico, es decir, que surge en la piel a consecuencia de inflamación sequedad o daño en la misma (Goutos *et al.*, 2009), existe una tendencia creciente a atribuirle un carácter neuropático, es decir, como consecuencia de un daño neuronal (Tey *et al.*, 2012).

2.5. Repercusión clínica

El prurito cicatricial es un síntoma muy frecuente y angustioso que puede afectar notablemente la calidad de vida del paciente quemado. De hecho, además de la molestia en sí misma, puede determinar otros trastornos, como disminución de la capacidad de concentración, alteraciones psíquicas y del sueño y lesiones por rascado, que pueden entorpecer la cicatrización o dañar la nueva y fina epidermis generada o los injertos recientemente aplicados. Sin olvidar el coste hospitalario y farmacéutico que conlleva su tratamiento, del que no existen cifras concretas al respecto, todo esto puede comportar un grave efecto adverso en la rehabilitación de estos pacientes (Bell *et al.*, 1988). Quizá por ello para algunos autores el prurito constituye una de las tres prioridades en investigación sobre quemados (Hettrick *et al.*, 2004).

Como prueba de lo anterior, en un reciente estudio prospectivo practicado sobre una población de 153 pacientes quemados se comprobó que, de entre 15 factores, el prurito era uno de los 5 que determinaba una menor recuperación multidimensional a los 2 años del suceso (Ryan *et al.*, 2013). Así mismo, en otro estudio realizado sobre una población de 271 quemados se comprobó que el prurito era el tercer factor (sobre siete) que más afectaba la calidad de vida de estos pacientes, sólo por detrás de la cantidad total de superficie corporal quemada y de la de los miembros inferiores (Zhang *et al.*, 2014).

2.6. Tratamientos

Existe toda una plétora de tratamientos para el prurito cicatricial. Sin poner en duda la relativa utilidad de todos ellos, lo cierto es que ninguno ha demostrado nivel I de eficacia clínica (Bell *et Gabriel*, 2009). Con el objeto de abordar los más relevantes distinguiremos dos categorías en función del lugar de acción dentro de la vía del prurito:

2.6.1. De acción local:

- **Antihistamínicos**

Durante décadas han constituido el pilar fundamental del tratamiento y su acción consiste en bloquear el receptor histaminérgico en su forma inactiva, impidiendo la transmisión de señales. Los antihistamínicos de primera generación (clorfeniramina, dexclorfeniramina, difenhidramina, hidroxicina, y ciproheptadina) no eran selectivos. Sin

embargo los de segunda (cetiricina, loratidina) ejercen una actividad mínima sobre receptores no histaminérgicos, lo cual ha disminuido notablemente sus efectos secundarios (en particular sobre el sistema nervioso central) y su tiempo de acción es más largo (Goutos *et al.*, 2009). Sin embargo sabemos que las cualidades sedativas de los de primera generación constituyen parte de su acción terapéutica, disminuyendo la percepción del prurito en el paciente. Así y todo, según un estudio, tan sólo el 20% de los pacientes tratados con los mismos experimenta un alivio total, un 60% parcial y un 20% ninguno (Vitale *et al.*, 1991). Curiosamente en un estudio a doble ciego la toma conjunta de cetiricina y cimetidina (antagonistas H1 y H2) produjo una dramática mejoría comparada con la de difenhidramina (Baker *et al.*, 2001). Por último, loratidina ha demostrado cierta utilidad en pacientes quemados pediátricos (Tager *et al.*, 1998).

- **Enfriamiento**

La aplicación de emolientes tópicos o agentes fríos está muy extendida entre las unidades de quemados. Una posible explicación de este fenómeno es que, al parecer, las fibras C que conducen estímulos pruriginosos también conducen los estímulos generados por incrementos de la temperatura cutánea en un rango entre 41°C y 46°C (Schmelz *et al.*, 1997); por otro lado, es sabido que el calentamiento de la piel aumenta el picor (Fruhstorfer *et al.*, 1986).

- **Doxepina tópica**

La doxepina es un potente bloqueador de los receptores de histamina, siendo 50 veces más potente que la hidroxicina (Richelson, 1979) y 800 veces más potente que la difenhidramina (Bernstein *et al.*,

1981). Un estudio ha demostrado en este sentido su eficacia clínica en el prurito cicatricial (Demling *et DeSanti*, 2001).

- **Anestésicos locales**

Un estudio clínico ha demostrado eficacia utilizando en niños una popular crema anestésica local (Kopecky *et al.*, 2001).

- **Harina de avena coloidal**

El uso de la misma en ducha o baño ha demostrado eficacia clínica en quemados, probablemente debido a su capacidad antiinflamatoria y de mantenimiento de niveles de pH e hidratación en la piel (Matheson *et al.*, 2001).

- **Láser**

Al parecer el efecto del láser sobre la microcirculación y los posibles agentes químicos pruritogénicos del tejido cicatricial podrían justificar los buenos resultados obtenidos en algún estudio (Gaida *et al.*, 2004).

- **Aloe vera**

Aunque su uso está muy extendido entre los especialistas en quemaduras, no existen estudios clínicos que avalen su eficacia. Al parecer su efecto beneficioso se basa en el control de la liberación de histamina y su efecto inhibitorio sobre las prostaglandinas inflamatorias (Baker *et al.*, 2001).

- **Presoterapia**

El uso de prendas de presoterapia (tratamiento clásico de las cicatrices hipertróficas) ha demostrado su eficacia en el tratamiento del prurito que acompaña a dichas cicatrices (Leung *et* Ng, 1980). Como posible mecanismo de acción se ha propuesto que la hipoxia relativa generada por la presión controlaría la síntesis de colágeno y evitaría la transformación de fibroblastos en miofibroblastos (Macintyre *et* Baird, 2006).

- **Ondasentron**

Se ha implicado a la serotonina en la fisiopatología del prurito a nivel central y periférico. En un estudio a doble ciego se comparó la eficacia del ondasentron (antagonista del receptor de la serotonina) con difenhidramina, demostrando el primero superioridad en el control del prurito en el quemado (Gross *et al.*, 2006) y confirmando por tanto el potencial papel apuntado para la serotonina.

2.6.2. De acción central:

- **Gabapentina**

Aunque no se conoce con precisión el mecanismo de acción de la gabapentina, su uso como tratamiento del dolor neuropático se ha extendido mucho, y su reciente incorporación al arsenal del tratamiento del prurito en el quemado parece muy prometedora. De hecho, en un estudio realizado comparando gabapentina con cetiricina, la primera demostró una clara superioridad sobre la segunda, sin que la toma

simultánea de ambos productos mejorase los resultados y consiguiendo la gabapentina una desaparición completa del síntoma al mes de tratamiento en todos los pacientes (Ahuja *et al.*, 2011) .

- **Estimulación nerviosa eléctrica transcutánea**

Esta técnica consiste en la aplicación de impulsos eléctricos de bajo voltaje aplicados en la piel mediante electrodos. Su mecanismo de acción se basaría en la estimulación de fibras A de alta velocidad de conducción, lo que bloquearía las fibras C. Un estudio piloto ha demostrado su posible eficacia clínica (Hettrick *et al.*, 2004).

- **Masoterapia**

Basado quizá en el mismo principio que el anterior, un estudio ha demostrado la mejoría de los pacientes quemados de su prurito mediante el masaje (Field *et al.*, 2000).

3. RAZONAMIENTO Y BASES QUE GENERAN LA HIPOTESIS

A pesar de que la causa del prurito es en gran medida desconocida, se han sugerido numerosos agentes pruritógenos con sus correspondientes (teóricos) mecanismos de acción (Goutos *et al.*, 2009). Sin embargo, en el ámbito de las heridas y cicatrices, existe entre la población e incluso entre el estamento médico, el concepto vago de que se trata de algo casi inevitable o incluso normal, no siendo infrecuente oír la acuñada frase “pica, luego está sanando”, como si de algo inherente a los mecanismos de reparación tisular se tratase. El hecho intelectualmente repugnante de otorgar a la naturaleza esa torpeza en su comportamiento, asociado al caso de un paciente que nos refirió que el prurito refractario que sufría en una cicatriz había desaparecido al suprimir de su dieta la patata durante unos días, por razones que no vienen al caso, nos hizo especular sobre la posibilidad, no apuntada hasta la fecha a nuestro saber, de que el potencial agente pruritógeno pudiese llegar al organismo vehiculizado a través de la dieta. De este modo, nuestro punto de partida fue que, frente a lo publicado en la literatura mundial, el origen de dicho agente no sería endógeno sino exógeno.

Arrancando de esta premisa procedimos a realizar un estudio preliminar de la dieta de los pacientes con prurito cicatricial refractario a tratamiento convencional (antihistamínicos) para comprobar, tanto si todos incluían en ella la célebre solanácea, como la cadencia del síntoma. Para ello debían recoger en un pequeño diario durante una semana los alimentos que ingerían y la aparición e intensidad de su prurito cicatricial. Habida cuenta de lo arduo del trabajo, no conseguimos en la mayoría de los casos, como hubiera sido nuestro deseo, una recogida exhaustiva de datos, por lo que nos centramos en el día de la semana en que el prurito fue mayor, que

coincidió con un mayor detalle en el registro por parte de los pacientes (**Tabla 1**). Como puede comprobarse, la ingesta de patata no era una constante en la dieta de estos pacientes. Sin embargo, ampliando el criterio a todas las solanáceas comestibles (patata, tomate, pimiento y berenjena), prácticamente todos los pacientes habían consumido alguna de ellas, si no varias.

Tabla 1. Relación de los alimentos ingeridos por los pacientes con prurito cicatricial refractario a antihistamínicos correspondiente al día de mayor prurito a lo largo de una semana. Se resaltan en negrita las solanáceas. El síntoma fue cuantificado mediante una escala analógica visual (0-10).

Paciente	Desayuno	Almuerzo	Cena	Prurito (0-10)
1	Leche, café, pan, aceite de oliva, tomate	garbanzos, ternera	patatas , huevo, sandía	7
2	Café, bollería	arroz, tomate , huevo	lechuga, atún, cebolla, manzana	5
3	Leche, chocolate, cereales	fideos, pollo, arroz	patatas , ternera, manzana	4
4	Té verde	zanahoria, lenguado, habichuelas	plátano, lechuga, tomate , cebolla	6
5	Chocolate, churros	alcachofas, jamón, ternera, patatas	pepino, pimientos , pollo, manzana, pera	6
6	Café	aceitunas, arroz, cerdo, pimientos , gaspacho , calamares, plátano	ternera, queso, ketchup , cebolla, helado de fresa	9
7	Leche, cereales		boquerones, manzana	3
8	Leche, café, pan, aceite de oliva, jamón	lentejas, patatas , huevo	lechuga, merluza, kiwi	8
9	Yogur	espinacas, garbanzos, boquerones, huevo	Pizza (?) , helado de fresa	7
10	Café	coliflor, ajo, calamares, patatas	sopa de espárragos, salchichón, manzana	6
11	Leche, café, mantequilla, mermelada de fresa	lechuga, tomate , cebolla, maíz, dorada, habichuelas	salmorejo , riñones, ajo, chocolate	7
12	Chocolate, churros	pan, ternera, guisantes, zanahorias	tomate , atún, manzana	4
13	Té	anchoas, picos con sésamo, venado, patatas	fideos, merluza, uvas	5
14	Leche, cereales	habichuelas, pollo, arroz, naranja	lechuga, tomate , queso, naranja	9
15	Café	judías, cerdo, pimientos, manzana	tortilla española , gambas, naranja	4

En este punto cabría preguntarse si es que las solanáceas son pruritógenas *per se*. Dado el amplísimo consumo que existe de las mismas y que hay pacientes que nunca han referido prurito cicatricial, esta hipótesis resulta por tanto poco plausible. Por otro lado, dado que en nuestro estudio dietético indiciario algunos pacientes con prurito cicatricial no referían consumo de patata, frente al caso referido, de ser cierta nuestra hipótesis y en concordancia con el razonamiento previo, la sensibilidad a estos alimentos dependería de algún tipo de susceptibilidad individual de carácter genético que determinaría tanto la sensibilidad a dicho grupo como a la solanácea responsable en cada caso.

4. LAS SOLANACEAS

4.1. Aspectos generales

Las solanáceas constituyen una familia de plantas con un amplio número de especies distribuidas por todo el planeta. Algunas de éstas son mundialmente conocidas por sus usos medicinales, sus efectos psicotrópicos o por ser ponzoñosas como la mandrágora (*Mandragora autumnalis*), el estramonio (*Datura stramonium*) o la belladona (*Atropa belladonna*); otras, por sus cualidades alimenticias, como la patata (*Solanum tuberosum*), el tomate (*Solanum lycopersicum*), la berenjena (*Solanum melongena*) o el pimiento (*Capsicum annuum*). La repercusión económica mundial de estas últimas es enorme, produciéndose al año centenares de millones de toneladas¹, lo cual pone de manifiesto lo extendido de su consumo. De hecho, no podemos olvidar que entre los años 1845 y 1852 una plaga de tizón tardío, también llamada ranchar, roya o mildiú de la papa, provocada por el hongo *Phytophthora infestans* arruinó en Irlanda la cosecha de patata, lo cual originó una hambruna sin precedentes que determinó la muerte de un millón de personas y la emigración de otro tanto de sus habitantes, preferentemente a Estados Unidos (Yoshida *et al.*, 2013).

No obstante, estas solanáceas comestibles, al igual que las psicotrópicas, contienen alcaloides tóxicos potencialmente venenosos, si bien el proceso de domesticación parece haberlos reducido a niveles tolerables para su consumo (Friedman *et al.*, 1996). De hecho en la literatura médica se han recogido casos de intoxicaciones, a veces mortales, relacionadas con el consumo por parte, tanto del ganado, como de la

¹ Datos procedentes de faostat.fao.org

población humana (McMillan *et* Thompson, 1979). Quizá sea por eso que algunas de ellas arrastraron durante mucho tiempo una mala reputación como venenosas, siendo relegadas en un principio a plantas ornamentales, como la berenjena, de la que Avicena decía que podía producir úlceras, impétigo, elefantiasis o epilepsia (Daunay *et* Janick, 2007), o el tomate, cuyo nombre es suficientemente expresivo (*lycopersicum*: melocotón del lobo) (Font Quer, 2005).

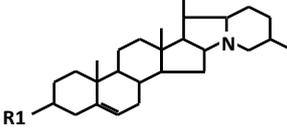
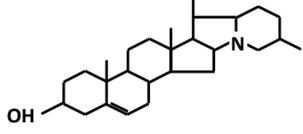
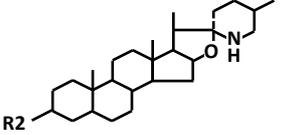
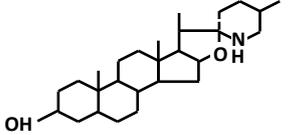
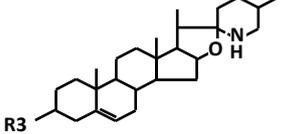
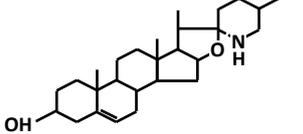
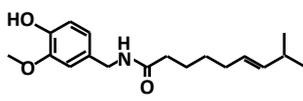
Por otro lado es relevante precisar que con la excepción de la berenjena, que ya se cultivaba en Asia desde la prehistoria (Daunay *et* Janick, 2007), tanto la patata como el tomate y el pimiento llegaron a Europa con el descubrimiento del Nuevo Mundo, de donde eran originarias. Sin embargo, y debido a lo expuesto en el párrafo anterior, su introducción en la cocina fue paulatina, no siendo hasta los siglos XVIII y XIX cuando su consumo estuvo ampliamente difundido por toda Europa.

4.2. Alcaloides

4.2.1. Bioquímica:

Los alcaloides de las solanáceas comestibles constan de un núcleo estructural (el alcaloide esteroideo o aglicona) y un residuo de carbohidratos, por lo que su denominación completa es la de glicocalcoides. En la **Tabla 2** pueden observarse las sutiles diferencias bioquímicas que existen entre las distintas agliconas, conformadas alrededor de un núcleo bioquímico común de colestano. A su vez los residuos carbohidratados también varían, de modo que solanina lleva adosado un residuo compuesto por ramnosa, glucosa y galactosa, solamargina uno de glucosa y ramnosa (2) y tomatina otro compuesto por xilosa, glucosa (2) y galactosa (Schreiber, 1968).

Tabla 2: Relación de las solanáceas comestibles con algunos de sus correspondientes glicoalcaloides y alcaloides. En el pimiento no se han identificado glicoalcaloides ni alcaloides, con la excepción de la capsaicina (Schreiber, 1968), responsable de la característica sensación urente provocada por los pimientos picantes, pero cuya estructura bioquímica difiere notablemente de las otras.

SOLANACEA	GLICOALCALOIDE	ALCALOIDE
Patata	solanina	solanidina
<i>Solanum tuberosum</i>		
Tomate	tomatina	tomatidina
<i>Solanum lycopersicum</i>		
Berenjena	solamargina	solasodina
<i>Solanum melongena</i>		
Pimiento	no identificado	capsaicina
<i>Capsicum annuum</i>		

R1: galactosa + glucosa + ramnosa.

R2: galactosa + glucosa (2) + xylosa.

R3: ramnosa (2) + glucosa.

El contenido en glicoalcaloides varía entre los diferentes cultivos, dependiendo de la variedad y las condiciones post-recolección (luz, traumatismos, almacenamiento) y su procesamiento alimentario (cocción, hervido, fritura) altera poco su concentración, siendo necesarias

temperaturas superiores a 170°C para producir una degradación significativa de los mismos (Barceloux, 2008).

4.2.2. Mecanismo de acción y toxicidad:

La síntesis de estos compuestos por parte de las plantas representa un mecanismo defensivo frente a insectos, bacterias, hongos y virus. De hecho su mayor concentración se da en hojas, brotes y yemas, siendo mínima en el fruto maduro o tubérculo. Sin embargo, la exposición a la luz en el caso de la patata o el daño físico al fruto hacen que estos niveles aumenten considerablemente pudiendo ser tóxico su consumo (Schreiber, 1968).

La clínica por toxicidad puede ser muy variada, incluyendo náuseas, vómitos, diarrea, cefalea, fiebre, shock e incluso la muerte, sin que se disponga de un antídoto específico, limitándose el tratamiento a implementar medidas de soporte vital (McMillan *et* Thompson, 1979). Al parecer su acción adversa se ejercería a través de un efecto anticolinesterásico a nivel central (Roddick, 1989), inducción de la ornitindecarboxilasa hepática (Caldwell *et al.*, 1991) y/o disrupción de las membranas celulares en la mucosa del tubo digestivo (Blankemeyer *et al.*, 1992), si bien hay que aclarar que estos estudios se han realizado en animales de experimentación, careciendo de información al respecto en humanos. Así mismo es necesario puntualizar que la toxicidad mencionada hace referencia a los glicoalcaloides, que son los realmente tóxicos; no obstante se ha detectado cierta interacción con otros sistemas por parte de las agliconas. De hecho se ha comprobado que, al igual que la ciclopamina, otro alcaloide natural de estructura parecida, solanidina, tomatidina y solasodina son capaces de inhibir de modo significativo, aunque con menor

potencia que la primera, la vía *hedgehog*, pudiendo funcionar incluso de manera aditiva (Lipinski *et al.*, 2009).

Como datos de interés podemos añadir por último que la concentración máxima de alcaloides totales tolerable para el consumo en el ser humano es de 1 mg/Kg de peso, aunque con esta ingesta ya pueden producirse síntomas de irritación intestinal. A su vez, una ingesta de 3–6 mg/Kg de peso puede resultar letal (Friedman *et al.*, 1996). En sangre, niveles entre 7'7 y 14'4 ng/ml de glicoalcaloides de patata pueden considerarse dentro de la normalidad, así como entre 1 y 4'8 ng/ml para solanidina (Hellenäs *et al.*, 1992).

4.2.3. Metabolismo:

Debido a su interés nutricional, se han realizado múltiples estudios en animales de experimentación sobre el metabolismo de los alcaloides de las solanáceas comestibles, en particular de la patata (Zeiger *et Tice*, 1998). Sin embargo, en este apartado nos centraremos en los estudios realizados en seres humanos sobre el particular, que, si bien son escasos, resultan de mayor interés.

Al parecer el primer paso metabólico de los glicoalcaloides en el ser humano tras su ingesta consistiría en la hidrólisis del residuo azucarado, obteniendo la aglicona resultante. Así lo sugiere un estudio en voluntarios, proponiendo que esto podría ocurrir en el medio ácido gástrico, en el lugar de absorción o en el hígado; las agliconas son más fácilmente absorbibles debido a su mayor lipofilia. También es posible que los glicoalcaloides sean absorbidos intactos y metabolizados una vez en el interior del organismo (Harvey *et al.*, 1985a).

Según otro estudio sobre alcaloides de la patata, tras su absorción los niveles en sangre alcanzan su máximo en 5–6 horas para el glicoalcaloide y en 8–24 horas para la aglicona. De este modo en la sangre pueden encontrarse glicoalcaloides y alcaloides, aunque la proporción de estos últimos es mayor, debido a la degradación de los primeros, probablemente hepática. La vida media de los glicoalcaloides oscila entre 10–19 horas, sin embargo los niveles de aglicona parecen estabilizarse tras alcanzar su máximo, si bien el estudio se limita a un seguimiento de 25 horas (Hellenäs *et al.*, 1992).

La administración de una comida con dosis de glicoalcaloides en el límite de la toxicidad (200mg/kg de patata) a individuos sanos desencadenó síntomas (náusea, diarrea, sabor amargo y ardor de garganta) en los voluntarios a los 30' de su ingesta, durando los mismos unas 3–4 horas. Dada la rapidez de su instauración los autores lo atribuyen a una posible toxicidad local en el intestino y no tanto a su repercusión sistémica (Hellenäs *et al.*, 1992).

En otro estudio realizado en voluntarios para investigar la cinética de la solanidina, se demostró que ésta tiene al inicio, debido a su lipofilia, una afinidad clara por los eritrocitos, desde donde es liberada a otros compartimentos. Sin embargo a las 24h más del 90% de la misma es almacenada en algún lugar del organismo (probablemente el hígado), desde donde es eliminada lentamente a un ritmo del 1–2% al día por heces, orina y saliva, con lo que su vida media puede estimarse en 34–68 días, siendo improbable su degradación a otros productos. Por ello, los autores apuntan que es posible que en situaciones de stress (embarazo, inanición o enfermedad debilitante) la solanidina almacenada podría ser liberada, con potenciales efectos deletéreos (Claringbold *et al.*, 1982).

Por último hay que añadir que las determinaciones de los niveles de solanidina en suero confirman una larga vida media de la misma, necesitando unas 3 semanas para bajar a niveles mínimos, siempre y cuando se haya evitado en ese tiempo el consumo de patatas (Harvey *et al.*, 1985b).

5. CASO INDICE

Con el objeto de poner a prueba con carácter indiciario nuestra hipótesis de partida seleccionamos un caso en el que pudiéramos aplicar una dieta exenta de solanáceas y comprobar su posible efectividad.

Se trataba de una paciente de 67 años, sin antecedentes de interés, que sufrió quemaduras por llama en el 20% de su superficie corporal, interesando tronco, miembros superiores y cara, y que hubo de ser intervenida en varias ocasiones. A los 6 meses del alta hospitalaria la principal queja de la paciente era un prurito insoportable que no le dejaba conciliar el sueño y que no había cedido en absoluto con la medicación habitual (antihistamínicos), tanto en las zonas que habían epitelizado espontáneamente como en las injertadas y en las zonas donantes de injertos. Habiendo constatado la inclusión de solanáceas en su dieta habitual, se le propuso como tratamiento prescindir de las mismas durante una semana. El resultado fue fulminante: al final de dicho periodo el prurito había desaparecido por completo. Es más, unas semanas más tarde la paciente hubo de ser ingresada de nuevo con el objeto de subsanar quirúrgicamente una cicatriz retráctil interdigital. Convencida de la eficacia de la medida la paciente no la había interrumpido desde su aplicación, siguiendo libre de prurito. Sin embargo al ingresar de nuevo se sometió a la dieta hospitalaria convencional, que sí las incluye. La consecuencia fue que al tomar una sopa de tomate en la cena volvió a experimentar a los 30' un prurito intenso en todas las zonas cicatriciales y sólo en ellas, sin que éste desapareciese hasta transcurridas 24 horas. Al proseguir con la dieta prescrita en su domicilio no ha vuelto a referir prurito y tan sólo con la supresión del tomate ha podido eliminar el síntoma, puesto que la reintroducción del resto de solanáceas no provocó prurito alguno, quedando

identificado el primero como el agente causante del mismo. Tras el transcurso de un año y el enfriamiento subsiguiente de las cicatrices la paciente ha podido reincorporar el tomate a su dieta sin que el prurito haya reaparecido.

El éxito obtenido con esta paciente nos animó definitivamente a emprender un estudio sistemático sobre la efectividad de la dieta exenta de solanáceas en el tratamiento del prurito cicatricial refractario a tratamiento convencional (antihistamínicos) y a investigar los potenciales agentes pruritógenos responsables últimos del mismo, motivo de esta Tesis.

En el momento de inicio de este trabajo nos propusimos comprobar si el “caso índice” era un hecho fortuito o por el contrario podría ser extrapolado a una población más amplia y por tanto demostrar así nuestra hipótesis, que se basaría en los siguientes puntos:

- Algunos de los agentes pruritógenos responsables del prurito cicatricial serían de origen exógeno.
- Estos agentes llegarían al organismo a través de la dieta.
- El grupo más plausible de alimentos portadores de los mismos se correspondería con el de las solanáceas comestibles (patata, tomate, pimiento y berenjena).
- La supresión de estos alimentos durante algún tiempo debería producir una clara mejoría del síntoma.
- La reintroducción del alimento o alimentos responsables debería reproducir el síntoma de nuevo.
- Los alcaloides de las solanáceas podrían constituir los agentes pruritógenos potencialmente, y en particular sus agliconas, de gran similitud estructural.
- La aplicación tópica de la aglicona correspondiente al alimento responsable podría reproducir el síntoma localmente.
- El prurito así generado podría producir cambios locales susceptibles de ser objetivados.

En cuanto al penúltimo punto, debemos aclarar que descartamos *a priori* la participación directa del glicoalcaloide, en cuanto que no existen referencias de que la aplicación tópica del alimento sobre la cicatriz produzca prurito; más bien al contrario, pues se ha utilizado popularmente como emoliente, *vg*, aplicando rodajas de patata fresca sobre una quemadura o vendándola con cáscara de la misma (Font Quer, 2005), e incluso se ha llegado a comercializar la tomatina para tratamiento de algunas enfermedades dermatológicas (Schreiber, 1968). Resulta por tanto más probable que el potencial agente pruritígeno sea el metabolito secundario o aglicona.

En referencia al último punto, y dado el carácter subjetivo del prurito, nos planteamos si la aparición del mismo podría objetivarse de alguna manera, en un afán de otorgar un mayor soporte científico a nuestros datos. En este sentido quisimos averiguar si se producía algún cambio térmico en la zona en que el prurito hubiese sido inducido mediante la aplicación tópica de alcaloides.

De este modo se planteó el trabajo con los siguientes objetivos específicos:

1. Validación de la dieta sin solanáceas (DSS):

Aplicación de la dieta exenta de solanáceas como tratamiento de pacientes con prurito cicatricial refractario a tratamiento convencional (antihistamínicos).

2. Identificación del alimento responsable (test de provocación sistémico):

Reintroducción progresiva y secuencial de las solanáceas en la dieta del paciente en que haya funcionado la DSS hasta determinar el alimento responsable.

3. Identificación del agente pruritígeno (test de provocación local):

Aplicación tópica de la alérgica principal del alimento responsable para determinar si se reproduce el síntoma en la cicatriz.

4. Objetivación del prurito generado mediante el test de provocación local:

Examen térmico de la zona tratada.

1. PACIENTES

Todos los pacientes fueron seleccionados desde la consulta de Cirugía Plástica del Hospital Reina Sofía de Córdoba. Para su inclusión en el estudio debían presentar cicatrices pruriginosas en las que el tratamiento convencional (antihistamínicos) no hubiera resultado efectivo (prurito refractario); se excluyó a los pacientes menores de edad. Esta inclusión fue voluntaria y con consentimiento informado ([Apéndice 1](#)), cuyo protocolo fue aprobado por la Comisión de Ética e Investigación del citado hospital, y en armonía con los principios que emanan de la Declaración de Helsinki ([Apéndice 2](#)).

En la **Fig. 5** se representa un diagrama de flujo, que refleja el protocolo clínico completo utilizado en este ensayo; en los siguientes epígrafes se describen los detalles específicos para cada uno de los pasos apuntados en dicho diagrama.

2. VALIDACION DE LA DSS

Como primer paso a los pacientes se les entregó un listado con los alimentos que, en cualquiera de sus presentaciones, deberían excluir radicalmente de su dieta durante una semana: patata, tomate, pimiento y berenjena (solanáceas comestibles). Igualmente, se incluyeron en el mismo otros productos alimentarios que pudieran contener extractos de los mismos, en particular fécula de patata o pimentón ([Apéndice 3](#)). La dieta se consideraría efectiva si el prurito cicatricial desapareciese o al menos disminuyese significativamente (>50%).

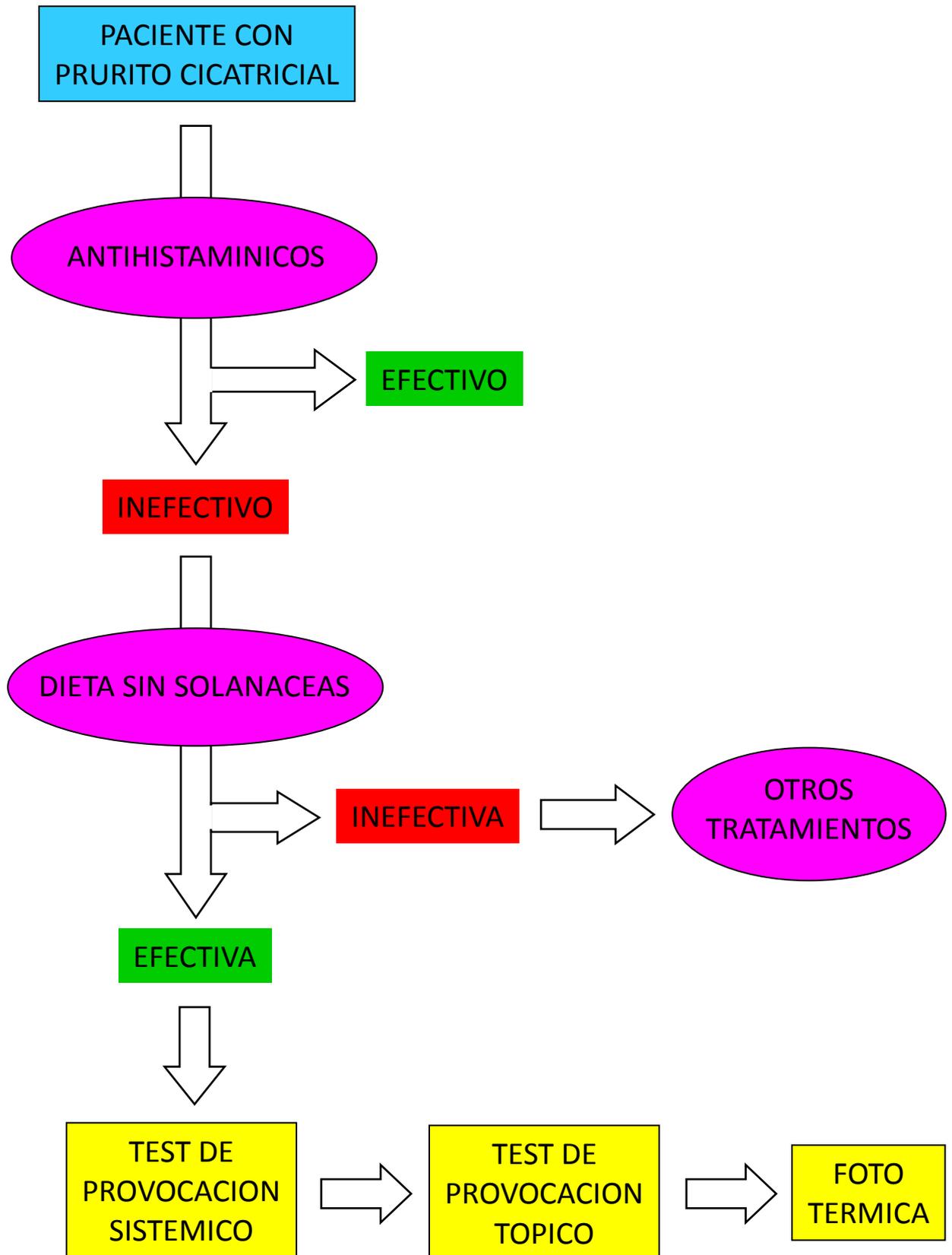


Figura 5. Diagrama de flujo indicativo del protocolo clínico usado en este ensayo.

De todos los pacientes en los que se instauró la dieta se seleccionó a un grupo de ellos, por su rigor y comprensión del procedimiento, que pasaron a las siguientes fases, que a continuación se desarrollan en su planteamiento teórico.

3. TEST DE PROVOCACION SISTEMICO

En el caso de que la dieta resultara efectiva procedimos a identificar el alimento responsable mediante un test de provocación sistémico, es decir, reintroduciendo progresiva y secuencialmente cada uno de los alimentos en días distintos y en una sola ingesta hasta encontrar cuál de ellos desencadenaba el prurito. Se controló la latencia de aparición del síntoma, su intensidad y su duración hasta la completa desaparición del mismo.

4. TEST DE PROVOCACION TOPICO

Los alimentos naturales contienen por lo general una enorme cantidad de sustancias en su composición, por lo que intentar averiguar el agente específico responsable del prurito se plantea *a priori* como una labor titánica. A pesar de ello, dada la particularidad de que las solanáceas contienen unas sustancias muy características, sus alcaloides, pensamos que constituían unos candidatos muy plausibles en este sentido. Es más, como adelantamos en el apartado “Objetivos”, puesto que la aplicación tópica del alimento no parece generar prurito, sería muy probable que los auténticos candidatos fueran sus agliconas, especialmente por su gran

similitud estructural (**Tabla 2**). En esta situación se nos planteaban así varias estrategias de cara a un test de provocación con la sustancia seleccionada:

- Administrar por vía oral el glicoalcaloide al paciente para comprobar si se reproducía el prurito: esta estrategia tenía el inconveniente de que estos alcaloides están considerados como sustancias venenosas (Korpan *et al.*, 2004), y, por otro lado, tampoco podríamos saber, en caso de resultar positivo el test, si el responsable era éste o su metabolito secundario, la aglicona correspondiente.
- Administrar por vía oral la aglicona para comprobar si se reproducía el prurito: esta estrategia tenía el inconveniente, al igual que la anterior, de que podría no resultar fácil convencer a algunos pacientes de ingerir un producto químico, cuyos efectos por vía oral desconocemos, por mero afán científico, cuando su problema clínico estaría resuelto.
- Administrar por vía tópica (sobre la cicatriz) la aglicona para comprobar si se reproducía el prurito: esta estrategia nos pareció la más prudente y asumible por los pacientes, por lo que fue la que adoptamos finalmente. Es conocido que las sustancias oleosas penetran mejor el estrato córneo que las hidrosolubles; dadas las características lipofílicas de las agliconas (Claringbold *et al.*, 1982), su absorción tópica no constituiría así un problema.

4.1. Planteamiento del ensayo a ciego simple

Dado que el prurito es un síntoma y su existencia depende exclusivamente del testimonio del paciente, en aras de la mayor objetividad

posible decidimos plantear un ensayo clínico a ciego simple. De este modo se planteó aplicar el alcaloide sobre la cicatriz previamente pruriginosa sin que el paciente conociera la naturaleza del mismo, aunque sí el médico a cargo del ensayo, para comprobar si reproducía el prurito y coincidía con el alimento responsable con independencia del paciente.

4.2. Elaboración de las cremas con agliconas

Para la aplicación tópica de las agliconas sobre las cicatrices se elaboraron cremas con las mismas. Las agliconas fueron adquiridas al laboratorio industrial Sigma-Aldrich (Solanidine: Ref 13264-5mg; Tomatidine hydrochloride: Ref T2909-25mg). Aunque hubiera sido deseable contar con todos los alcaloides (la solasodina de la berenejena no está comercializada y la capsaicina del pimiento es estructuralmente distinta de las otras), esto no supuso un probable a priori, dado que en nuestra experiencia la mayoría de pacientes fueron sensibles a la patata (solanidina) o el tomate (tomatidina).

Para la elaboración de las cremas (emulsión O/W) se contó con el apoyo de un farmacéutico. Extrapolando los datos existentes referentes a la concentración en sangre de solanidina tras una ingesta de patatas (Harvey *et al.*, 1985b; Hellenäs *et al.*, 1992) se asumió que una concentración del 0'1% para los agliconas en dichas cremas sería probablemente segura a nivel sistémico y efectiva a nivel tópico. A este respecto, aunque desconociéramos los potenciales efectos locales adversos que podría desencadenar su aplicación cutánea, éstos serían altamente improbables, dada su habitual presencia en sangre y por tanto su potencial distribución tisular prácticamente universal.

4.3. Aplicación de las cremas con agliconas

A los pacientes seleccionados (respuesta favorable a la DSS confirmada con test de provocación sistémico) se les aplicó en la consulta sobre la cicatriz una dosis de la crema (0'5cc aproximadamente) de solanidina y otra de tomatidina sin que contactasen, cubriendo la zona con un apósito oclusivo convencional, siempre y cuando el paciente no refiriese prurito en la misma en ese momento. Tras ello permanecieron un tiempo aproximado de una hora en la sala de espera de la consulta, tras el cual fueron reevaluados, controlando aparición del síntoma y latencia e intensidad del mismo, verificando a su vez si el alcaloide responsable se correspondía con el alimento previamente identificado. Tras la reevaluación se limpió la zona, anotando así mismo los efectos secundarios si en su caso hubieran aparecido. La duración del síntoma fue evaluada en una visita posterior.

El hecho de utilizar las dos cremas en cada paciente, habiendo identificado a un único alimento como responsable del prurito, está justificado con el objeto de reforzar el planteamiento a ciego simple del ensayo y porque al mismo tiempo cada crema serviría de control negativo de la otra, descartando el posible aunque muy improbable carácter pruritígeno del excipiente, de amplio uso.

Por otro lado, con el propósito de descartar que las agliconas fueran pruritógenas *per se* en su aplicación cutánea, se seleccionó a un grupo de voluntarios sanos sin historia de procesos alérgicos o dermatológicos y con una exploración cutánea normal. A estos se les aplicaron en la piel las cremas con el mismo protocolo que a los pacientes del grupo de estudio.

5. EXAMEN TERMICO

Asumiendo como hipótesis la posibilidad de que se produjeran cambios térmicos en la zona tras la aplicación de la crema y la subsiguiente aparición del prurito, practicamos una foto térmica secuencial en dicha zona. Para ellos utilizamos una cámara térmica portátil FLIR E8 (FLIR® Systems, Wilsonville, Oregon, EEUU).

6. VALORACION DE LA INTENSIDAD DEL PRURITO

Para valorar la intensidad del prurito se les pidió a los pacientes que hicieran una estimación entre 0 (inexistente) y 10 (insuportable) en una escala analógica visual (Reich *et al.*, 2012).

7. ANALISIS ESTADISTICO

El análisis estadístico de los datos se abordó mediante el programa SPSS (Statistical Package for Social Sciences). El test de Kolmogorov-Smirnov se utilizó para distinguir las variables paramétricas de las no paramétricas. La comparación de las variables con distribución normal fue practicada mediante el test t-Student mientras que la de las no paramétricas se realizó con el test de Wilcoxon. Para el análisis de la correlación bivariable se usó el coeficiente lineal de Pearson. Las variables fueron expresadas como media \pm desviación estándar (DE). Un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

1. VALIDACION DE LA DSS

Un total de 64 pacientes con cicatrices pruriginosas refractarias a tratamiento convencional (antihistamínicos) fueron reclutados para el estudio inicial (validación de la dieta). En la **Tabla 3** se exponen sus datos demográficos, así como la efectividad cualitativa de la DSS en los mismos. Como puede comprobarse, la dieta resultó efectiva en la mayoría de los pacientes (más de dos tercios), si bien es cierto que en muchos de ellos probablemente resultó inefectiva por no haberla comprendido bien o no seguirla de un modo estricto, puesto que para algunos suprimir las cuatro solanáceas de su alimentación suponía un ingente esfuerzo.

Tabla 3. Datos demográficos de todos los pacientes estudiados de cara a la validación de la dieta, así como de la efectividad de la misma (cualitativamente) y del alimento responsable del prurito en los casos en que se identificó.

Paciente	Sexo	Edad (años)	Dieta efectiva	Alimento responsable
1	F	38	SI	?
2	F	64	SI	?
3	F	20	SI	TOMATE
4	F	33	SI	PATATA
5	M	58	SI	PATATA
6	F	19	SI	?
7	F	54	NO	-
8	M	66	NO	-
9	M	44	SI	TOMATE
10	F	34	SI	TOMATE
11	M	36	SI	PATATA
12	F	61	NO	-
13	F	18	SI	?
14	M	24	SI	?
15	F	66	SI	TOMATE
16	F	23	NO	-
17	M	33	SI	?
18	F	61	SI	PATATA
19	F	21	SI	PATATA
20	M	39	SI	TOMATE
21	F	45	SI	TOMATE

RESULTADOS

22	F	19	NO	-
23	M	23	SI	TOMATE
24	F	27	NO	-
25	F	48	NO	-
26	F	63	SI	?
27	M	47	NO	-
28	M	18	SI	?
29	F	20	SI	?
30	F	20	SI	?
31	M	65	SI	PATATA
32	F	67	SI	TOMATE
33	F	58	NO	-
34	M	84	NO	-
35	F	33	NO	-
36	M	84	NO	-
37	F	18	NO	-
38	M	52	SI	?
39	F	24	NO	-
40	M	35	SI	PATATA
41	M	18	SI	?
42	F	56	SI	PIMIENTO
43	F	39	SI	?
44	F	74	NO	-
45	F	66	NO	-
46	F	47	SI	PIMIENTO
47	F	58	SI	TOMATE
48	M	60	SI	?
49	F	71	SI	TOMATE
50	M	36	SI	TOMATE
51	F	21	SI	PATATA
52	M	24	SI	PATATA
53	M	58	NO	-
54	F	28	SI	?
55	M	49	SI	PATATA
56	F	34	SI	PATATA
57	F	76	SI	PATATA
58	M	35	SI	PATATA
59	F	30	SI	TOMATE
60	F	35	SI	TOMATE
61	M	33	SI	TOMATE
62	M	24	SI	TOMATE
63	F	67	SI	TOMATE
64	M	27	NO	-
Media		42'62		
SD		19'03		
%	M: 39'06% F: 60'93%		71,87%	TOMATE 51'61% PATATA 41'93% PIMIENTO 6'45% BERENJENA 0%

M: masculino, F: femenino.

Aunque la identificación del alimento responsable correspondería al apartado siguiente, lo hemos incluido aquí, dado que prácticamente la mitad de ellos lo consiguió, resultando ilustrativo comprobar la distribución de estos alimentos con respecto de la sensibilidad de la población. Así, el predominante fue el tomate (la mitad de los casos), seguido de cerca por la patata; en lo referente al pimiento tan sólo encontramos 2 casos y ninguno para la berenjena.

Por otro lado resulta interesante comprobar que la prevalencia del prurito cicatricial es más acusada en mujeres que en varones, lo cual coincide con estudios previos publicados al respecto sobre quemados, que demuestran que el sexo femenino constituye un factor de riesgo en este sentido (Van Loey *et al.*, 2008).

2. TESTS DE PROVOCACION (SISTEMICO Y TOPICO)

Del total de 64 pacientes con que iniciamos el estudio, 20 fueron seleccionados por haber conseguido completar las fases expuestas en el diagrama de flujo (**Fig. 5**). Así mismo, y como grupo de control para el test tópico se incluyó un total de 10 pacientes, cuyos datos en cuanto a edad y sexo se correspondían con los del grupo de estudio (4 varones y 6 mujeres con una edad media de 42.6 ± 11.09 años).

Como quiera que fue en estos 20 pacientes donde se consiguió recabar una mayor cantidad de datos, sin ánimo de parecer repetitivos, hemos querido reflejarlos de un modo más exhaustivo que en el estudio general con el propósito de documentarlos ampliamente por su mayor interés. En la **Tabla 4** se reflejan los datos clínicos de estos pacientes y de sus cicatrices. La muestra puede considerarse así representativa, pues los datos de edad y

sexo guardan una gran similitud con el grupo matriz, no existiendo diferencias estadísticamente significativas ambos grupos.

Tabla 4. Datos clínicos de los pacientes del grupo de estudio y sus cicatrices.

Paciente	Sexo	Edad (años)	Causa de la herida	Tipo de cicatriz	Ubicación de cicatriz
1	M	36	Úlcera presión	Hipertrófica	Sacro
2	F	21	Cirugía	Queloides	Cuello
3	M	24	Accidente	Ensanchada	Muñeca
4	F	33	Cirugía	Hipertrófica	Esternón
5	M	49	Quemadura	Hipertrófica	Manos
6	F	34	Cirugía	Hipertrófica	Esternón
7	F	76	Quemadura	Hipertrófica	Piernas
8	M	65	Vacunación	Queloides	Tórax
9	M	35	Cirugía	Ensanchada	Tórax
10	F	58	Cirugía	Lineal	Cara
11	F	30	Vacunación	Queloides	Hombro
12	M	44	Inexistente	Queloides	Esternón
13	F	66	Cirugía	Hipertrófica	Esternón
14	F	35	Quemadura	Hipertrófica	Mama
15	F	71	Cirugía	Hipertrófica	Pierna
16	M	33	Quemadura	Hipertrófica	Piernas
17	M	24	Cirugía	Queloides	Orejas
18	F	67	Cirugía	Ensanchada	Cara
19	M	36	Accidente	Ensanchada	Cuello
20	F	34	Accidente	Queloides	Tobillo
Media		43'55			
DE		17'29			
%	M: 45% F: 55%				

M: masculino, F: femenino.

Estos pacientes seleccionados habían hecho, como es obvio, la DSS previamente a los tests. En la **Figura 6** puede apreciarse la repercusión, cuantitativa en este caso, de la aplicación de la DSS durante una semana sobre el prurito cicatricial en el grupo de estudio: la intensidad media del prurito tras ese periodo de dieta fue significativamente menor ($p < 0'0001$).

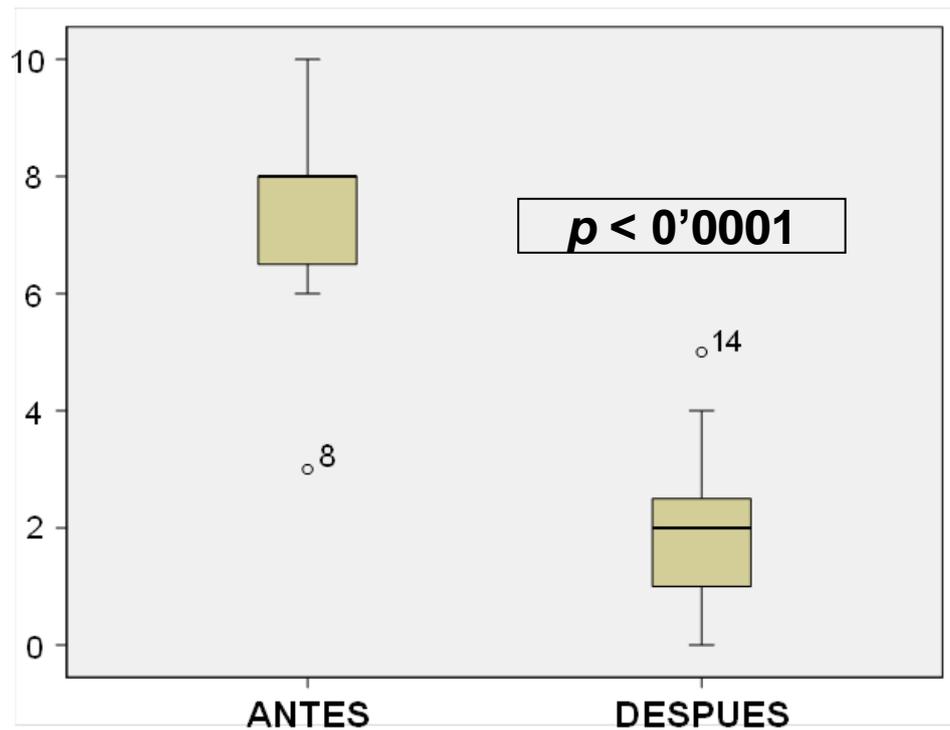


Figura 6. Diagrama en el que se refleja la intensidad del prurito en el grupo de estudio antes y después de la aplicación al mismo de la dieta durante una semana.

En la **Tabla 5** se exponen los resultados del test de provocación sistémico (ingesta del alimento sospechoso) y del test de provocación tópico (aplicación directa de las cremas con agliconas sobre las cicatrices) en este grupo de 20 pacientes. Resultó muy llamativo comprobar que prácticamente todos los pacientes respondieron al alcaloide presente en el alimento responsable previamente identificado. De hecho, tan sólo dos de los veinte pacientes (números 4 y 16) fueron doblemente positivos; sin embargo, lo fueron de modo mucho más marcado para el alcaloide correspondiente al alimento responsable. Así mismo, tan sólo dos pacientes (10% de la muestra) no refirieron prurito con la aplicación de ninguna de las cremas, sino sensaciones parestésicas: el 8 refirió sensaciones de hormigueo y pinchacitos y el 10 escozor en la cicatriz; a pesar de ello resulta interesante mencionar cómo en cualquier caso tales sensaciones se correspondieron con la aplicación del alcaloide correspondiente al alimento identificado previamente como sospechoso.

Tabla 5. Resultados del test de provocación sistémico (ingesta del alimento sospechoso) y del test de provocación tópico (aplicación directa de las cremas con agliconas sobre las cicatrices). Con el objeto de facilitar la interpretación de los datos los pacientes están agrupados en función del tipo de solanácea a la que resultaron ser sensibles. La intensidad del prurito (en negrita) fue estimada por los pacientes mediante una escala analógica visual de 0 a 10. Tanto la latencia como la duración del prurito están expresados en minutos. La media y la DE fueron calculadas incluyendo exclusivamente los casos positivos.

Paciente	Test de provocación sistémico				Test de provocación tópico			
	Prurito		Tiempo		Prurito		Tiempo	
	Patata	Tomate	Latencia	Duración	S	T	Latencia	Duración
1	8	0	120	240	3	0	30	120
2	8	0	15	30	10	0	5	20
3	5	0	30	10	7,5	0	20	10
4	8	0	45	360	5	(1)	40	180
5	7	0	240	360	3	0	5	45
6	10	0	30	240	2	0	45	60
7	5	0	45	120	5	0	15	30
8	3	0	90	180	0 ^a	0	40	15
9	7	0	15	5	5	0	20	10
10	0	6	60	180	0	0 ^b	60	120
11	0	6	30	120	0	5	30	30
12	0	8	120	240	0	6	45	60
13	0	9	20	120	0	10	30	120
14	0	9	30	180	0	9	20	60
15	0	8	45	90	0	1	30	15
16	0	8	60	180	(1)	7,5	15	180
17	0	7	30	5	0	1	60	60
18	0	7	30	120	0	7	30	60
19	0	7	60	30	0	7	30	40
20	0	8	30	180	0	3	30	5
Media	6'77	7'54	57'25	149'5	4'5	5'13	30	62
DE	2'1	1'47	52'8	106'28	2'97	3'42	15'3	54'1
		7'2				4'85		
		1'6				3'16		

S: solanidina; T: tomatidina.

^a El paciente nº 8 no refirió prurito, tan sólo parestesias (pinchazos, hormigueo).

^b El paciente nº 10 no refirió prurito sino escozor cicatricial.

Por otro lado, la media de la intensidad del prurito resultó ser significativamente mayor en el test de provocación sistémico que el test de provocación tópico ($p < 0'006$), siendo las diferencias entre los alimentos ($p = 0'301$) o alcaloides ($p = 0'667$) inapreciables. Del mismo modo, tanto

la latencia ($p < 0'02$) como la duración del síntoma ($p < 0'001$) fueron significativamente mayores en el test de provocación sistémico, añadiendo el hecho notable de que cuanto menor fue la latencia, mayor fue el prurito provocado, demostrando una correlación significativa ($r = -0'649$; $p = 0'003$).

Los pacientes pertenecientes al grupo de control no refirieron síntoma alguno tras la aplicación del test de provocación tópico, lo cual sugiere poderosamente que los alcaloides no son pruritogénicos por sí mismos.

3. EFECTOS SECUNDARIOS

Con la excepción del prurito y las parestesias referidas no se observó efecto secundario alguno, tanto a nivel local como sistémico; en particular tampoco apareció prurito en otras cicatrices a las que no se hubiera aplicado el alcaloide en ese momento. En ningún caso se evidenciaron signos de irritación cutánea.

4. FOTO TERMICA

La paciente núm. 2 de esta serie presentaba una cicatriz de traqueotomía de carácter queloideo intensamente pruriginosa (9/10). Tras la aplicación de la DSS durante una semana el prurito desapareció por completo (0/10), pudiendo identificar a la patata como alimento responsable. La cicatriz fue tratada mediante infiltración con esteroides, resultando la técnica claramente efectiva en el extremo superior de la misma, donde aparecieron signos de atrofia, pero no en su extremo inferior.

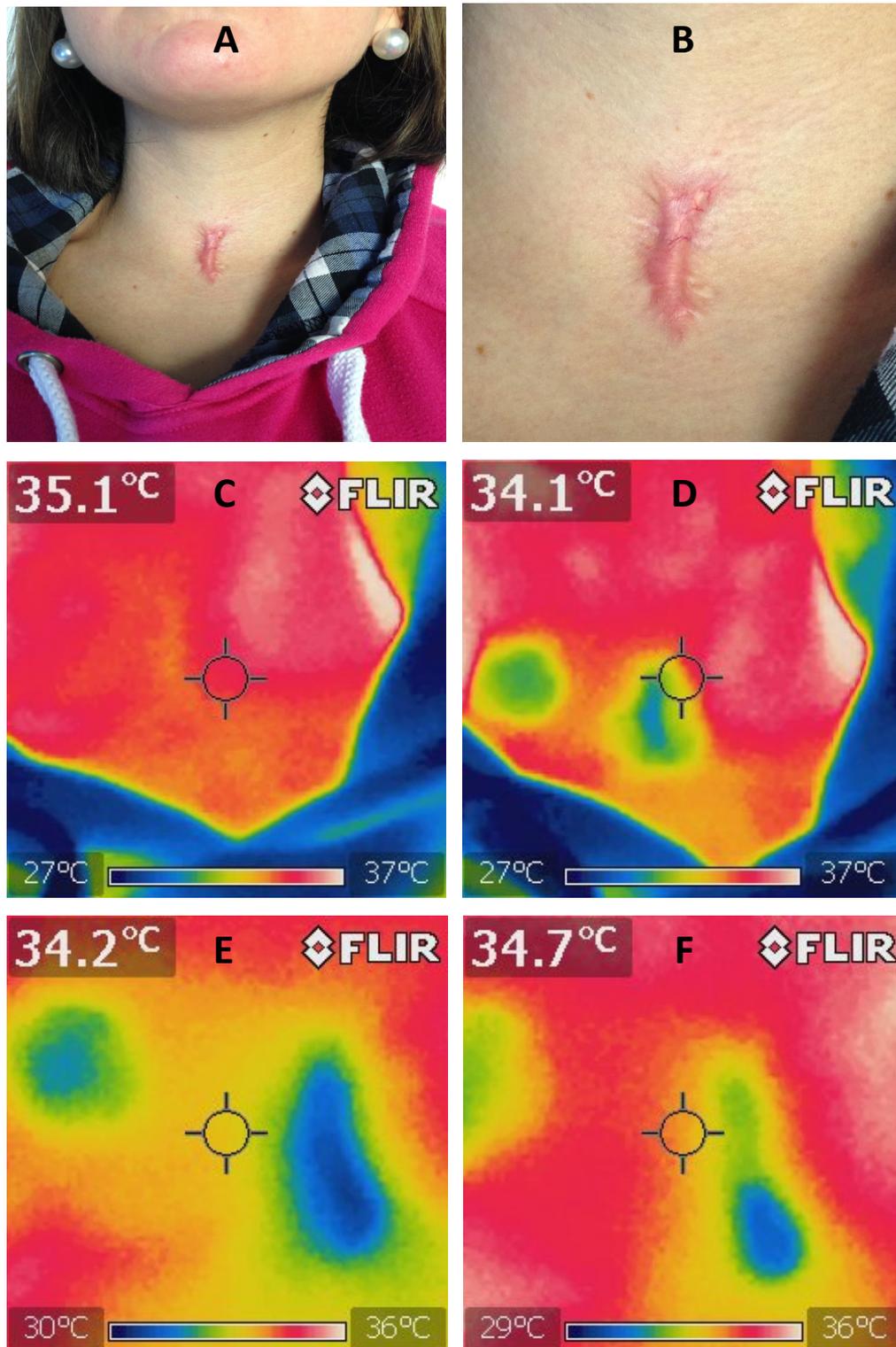


Figura 7. A) La paciente con su cicatriz de traqueotomía. B) Ampliación de la foto A en la que puede observarse la atrofia cicatricial inducida por la infiltración esteroidea en el extremo superior. C) Termografía antes de la aplicación de la crema. D) Termografía tras la aplicación de la crema: sobre toda la cicatriz (en el centro) y sobre piel normal como control (izquierda de la imagen). E) Termografía a los 4' de la aplicación. F) Termografía a los 12' de la aplicación: obsérvese cómo persiste la imagen fría en el extremo inferior de la cicatriz, exactamente donde la paciente está ya refiriendo intenso prurito.

Como puede observarse en la **Figura 7** la aplicación de la crema de solanidina sobre toda la cicatriz dio lugar a una imagen térmica fría, que fue clareando conforme dicha crema iba siendo calentada por el organismo. Sin embargo, pasados varios minutos y habiendo reaparecido ya el prurito, esta imagen fría persistía tan sólo en el extremo inferior de la cicatriz, coincidiendo con el área pruriginosa, arrojando una diferencia de al menos 1° C con el entorno.

El prurito cicatricial, particularmente en los pacientes quemados, sigue constituyendo un notable problema clínico, tanto por su frecuencia e intensidad como por la ausencia de tratamientos eficaces. Esto se explica fácilmente contemplando el problema del prurito desde una perspectiva general en el ámbito de la Medicina; así, expertos en el tema han manifestado que la identificación de las diferencias moleculares, estructurales y neurofisiológicas entre los distintos tipos de prurito ha resultado ser extremadamente difícil (Paus *et al.*, 2006). En este sentido nuestro trabajo plantea una novedosa visión del problema, aportando datos que demuestran la participación de un agente exógeno en la patogénesis del prurito cicatricial, vehiculizado a través de la dieta, y asociado en particular al consumo de solanáceas comestibles.

Como hemos demostrado, la dieta exenta de solanáceas resulta beneficiosa en un alto porcentaje de pacientes (70%) con prurito cicatricial refractario al tratamiento convencional (antihistamínicos), siendo probable que la cifra sea aún mayor, dada la dificultad que supuso para algunos pacientes la instauración de dicha dieta debido al extendido consumo de estos alimentos.

En todos los casos del grupo de estudio se identificó al alimento responsable; entre ellos, el tomate y la patata fueron los predominantes, no encontrando ningún caso asociado a berenjena, aunque es probable que esto no sea más que una cuestión estadística o de consumo, dado lo limitado de la población estudiada. Es más, conseguimos demostrar que los metabolitos secundarios de los alcaloides que incluyen la patata y el tomate, sus agliconas solanidina y tomatidina respectivamente, aplicados sobre la cicatriz reproducen el prurito en mayor o menor medida pero de un modo selectivo; es decir, si el alimento implicado resultó ser la patata, la aglicona pruritógena fue la solanidina y tratándose del tomate, resultó ser la tomatidina. La consistencia de los resultados del ensayo a ciego simple aporta una gran solidez a esta conclusión.

Por otro lado resulta llamativo el caso de los 2 pacientes que respondieron favorablemente a la supresión del pimiento, puesto que, como ya comentamos, no existen alcaloides conocidos en el mismo con la excepción de la capsaicina de los pimientos picantes. El potencial agente pruritígeno podría ser así un alcaloide no identificado o alguna otra sustancia incluida en el mismo.

El hecho de que algún paciente respondiese a los dos alcaloides podría explicarse por un efecto *nocebo* (Bartels *et al.*, 2015) o por una cierta inespecificidad del receptor neuronal implicado, que podría reaccionar frente a ambos; de cualquier manera, la baja intensidad del prurito generado por el segundo alcaloide en estos casos lo relega a algo puramente anecdótico. Por otro lado los tiempos de latencia y duración del síntoma, significativamente inferiores en la aplicación tópica frente a la sistémica, resultan consistentes con una llegada más rápida del agente pruritígeno a los receptores neuronales y una eliminación también más rápida del mismo. De igual modo las medias estimadas de alrededor de una hora para la provocación del síntoma y de dos horas y media como duración hasta la completa desaparición del mismo en el test sistémico concuerdan bastante con los datos disponibles de la cinética de los alcaloides en el organismo (Hellenäs *et al.*, 1992), lo que refuerza su implicación en la patogenia del prurito cicatricial.

La instauración de la dieta, con la consiguiente disminución del prurito en nuestra serie, ha determinado beneficios adicionales en la evolución de los pacientes, en particular la eliminación de los trastornos del sueño asociados al incremento de la intensidad del síntoma tras acostarse; así mismo algunos pacientes manifestaron que no sólo había disminuido o desaparecido el prurito cicatricial, sino que otros síntomas de tipo parestésico (dolor, pinchazos, hormigueo) asociados a sus cicatrices también lo habían hecho.

Podría objetarse no obstante que la reducción de la intensidad del prurito tras una semana de tratamiento no fue total en muchos casos. A este respecto hemos de añadir que si bien el beneficio resulta evidente en la primera semana, el mantenimiento de la dieta durante más tiempo mejora aún más estos resultados, lo que se corresponde con la lenta eliminación de las agliconas por parte del organismo (Claringbold *et al.*, 1982). En estos casos también podría argumentarse que podría persistir un prurito marginal que sí respondiera al tratamiento antihistamínico, lo que justificaría la leve pero insuficiente mejoría que los pacientes habían referido al aplicarlo al inicio. De cualquier manera un prurito residual de 1 ó 2/10 no representó para ningún paciente problema alguno, no demandando tratamiento adicional para el mismo.

De este modo los datos nos permiten afirmar que las agliconas de las solanáceas están involucradas directamente en la fisiopatología del prurito cicatricial, si bien no podemos establecer que sean las únicas sustancias de estos alimentos que están implicadas en el mismo. De hecho podría especularse incluso con la posibilidad de que no fueran estas moléculas las responsables últimas del prurito generado, dependiendo éste de un metabolito terciario producto de la degradación de las mismas; sin embargo su rapidez de actuación en la aplicación tópica (inferior a una hora por lo general y en algunos casos tan sólo 5 minutos) y el hecho conocido de que son excretadas por el organismo directamente sin ser biotransformadas, siendo improbable su degradación (Claringbold *et al.*, 1982), nos inclinan a rechazar esta especulación por poco plausible.

Aunque la propuesta inicial de aplicar la dieta a los pacientes durante un periodo de al menos una semana se basaba exclusivamente en los escasos datos existentes sobre el metabolismo de los alcaloides de las solanáceas en humanos (Claringbold *et al.*, 1982; Harvey *et al.*, 1985b) y el caso del paciente referido en el Apartado 3 de la Introducción, ésta resultó ser venturosamente acertada. De

hecho viene a ser una confirmación indirecta de la participación de los alcaloides en el proceso patogénico y demuestra la existencia de un umbral de estimulación del receptor neuronal que requiere unos niveles mínimos de los mismos en sangre para su activación, probablemente modulado a su vez por los niveles locales o sistémicos de una presunta molécula inflamatoria asociada, como luego comentaremos. Es más, resulta muy revelador que la aparición del síntoma en el test de provocación sistémico (ingesta del alimento responsable) coincida en numerosos pacientes de un modo ajustadísimo (30'), como en el caso índice, con el tiempo necesario para la aparición de síntomas generales (náuseas, diarrea, sabor amargo y ardor de garganta) referido en un ensayo con voluntarios a los que se administró una comida con cantidades de alcaloides que rondaban el rango tóxico (Hellenäs *et al.*, 1992), a pesar de que los autores lo atribuyesen a una posible toxicidad local en el tracto digestivo y no tanto a su repercusión sistémica. Del mismo modo, la desaparición de los síntomas en dicho ensayo requirió de horas, al igual que en la mayoría de nuestros pacientes la desaparición del prurito en el test de provocación sistémico. La consistencia de estos hechos refuerza aún más la implicación de los alcaloides de las solanáceas en la fisiopatología del prurito cicatricial.

Dada la naturaleza subjetiva del prurito, su valoración y cuantificación dependen exclusivamente del testimonio del paciente. El hecho de haber podido objetivar mediante imagen termográfica cambios locales en la cicatriz con la aparición de prurito provocada por la aplicación tópica del alcaloide podría cuestionar por primera vez este dogma. Pudimos comprobar así en el caso documentado que, en contra de lo que esperábamos, el prurito provocó una disminución local de la temperatura de al menos un grado centígrado, generando no una imagen caliente sino fría. Esto podría explicarse por algún tipo de respuesta vasoconstrictora local refleja de carácter simpático, lo cual ya ha sido documentado tanto para el prurito histaminérgico como no histaminérgico

(Kosteletzky *et al.*, 2009). La lógica subyacente a esta respuesta se basaría en un intento por parte del organismo en confinar localmente al agente pruritígeno.

Es conocido que la maduración de las cicatrices tras meses o años aboca a la práctica desaparición de los síntomas asociados a las mismas, y en particular el prurito. Por nuestra parte hemos podido comprobar que la desaparición de la inflamación, inherente al proceso de remodelación cicatricial, permite que pacientes que respondieron favorablemente a la dieta puedan reintroducir de nuevo el alimento responsable sin que el prurito vuelva a reproducirse. Esto nos conduce a considerar la posibilidad de que en el mecanismo desencadenante del prurito cicatricial asociado a ingesta de solanáceas no sólo intervengan el agente pruritígeno (aglicona) y el receptor neuronal correspondiente, sino que debe existir una tercera molécula, probablemente de carácter inflamatorio, que permita el ensamblaje de ambas y la activación subsiguiente del receptor.

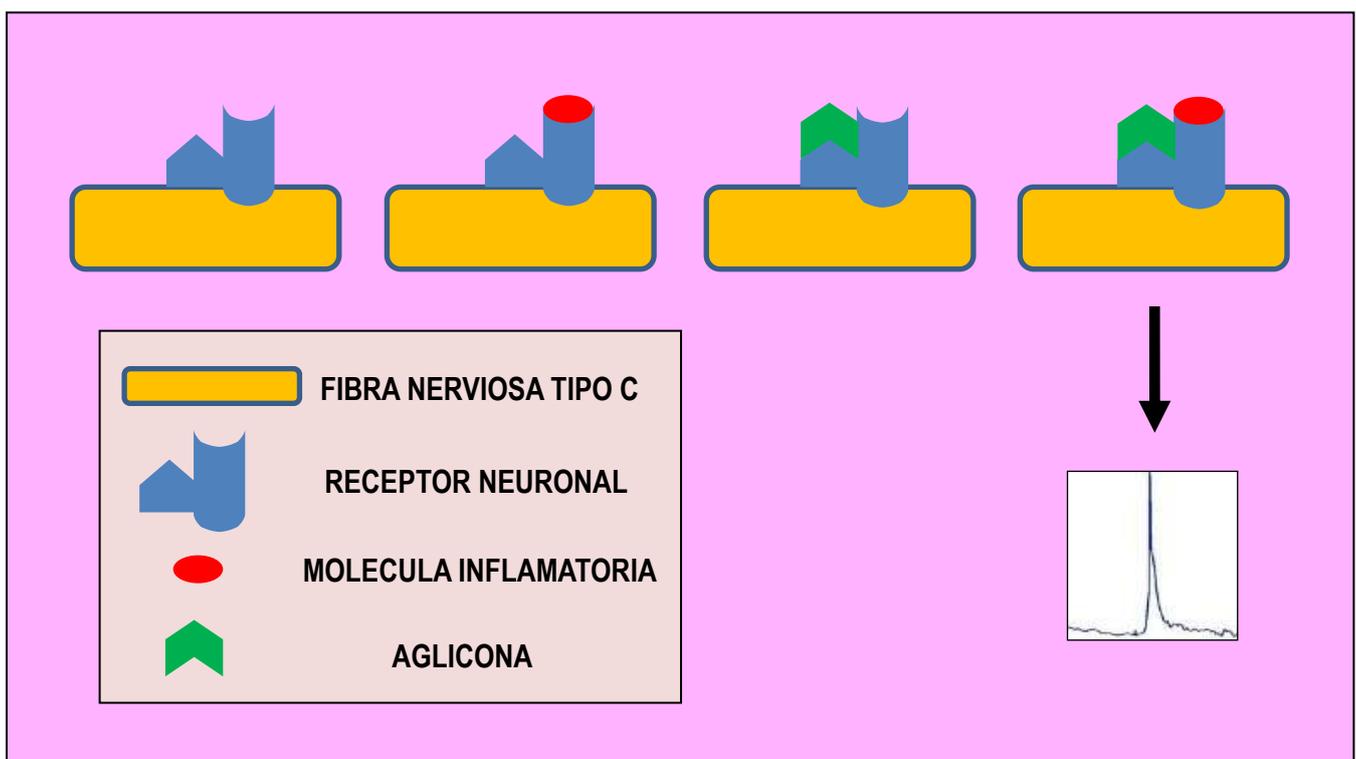


Figura 8. Modelo fisiopatológico propuesto para el prurito cicatricial asociado a solanáceas. Sólo la unión de los tres componentes generaría potenciales de acción y por tanto prurito.

En base a estos argumentos proponemos un modelo fisiopatológico que se ilustra en la **Fig. 8**. De acuerdo a este modelo sólo la combinación de los tres componentes, quizá por un mecanismo alostérico (Ferreon *et al.*, 2013), provocaría la activación del receptor neuronal (desconocido hasta la fecha) y por tanto la generación de potenciales de acción que ascenderían centripetamente hasta los centros nerviosos superiores. Por otro lado el polimorfismo genético de este presunto receptor determinaría para cada individuo, tanto la susceptibilidad a las solanáceas, como el tipo concreto de la misma a la que es sensible. En un futuro la identificación y clonación del mismo podría informarnos por adelantado de dicha susceptibilidad, estableciendo una correspondencia entre patrón genético y solanácea pruritígena.

Así mismo, partiendo de este modelo podría especularse con diferentes alternativas terapéuticas cuya estrategia común se basaría en el bloqueo de alguno de los componentes, una vez hubieran sido descubiertos, tanto el receptor como la molécula inflamatoria. En este sentido hay que añadir que no existe antídoto conocido frente a los alcaloides de las solanáceas y de hecho en las intoxicaciones graves tan sólo se actúa con medidas de soporte vital (McMillan *et Thompson*, 1979), por lo que ninguna de estas alternativas es a día de hoy viable. Sin embargo, dada la eficacia contrastada en nuestra serie de la dieta exenta de solanáceas en numerosos pacientes afectados de prurito cicatricial, esta especulación resultaría del todo fútil desde el punto de vista clínico y no tendría más que un interés científico o académico, con el afán de confirmar las afirmaciones apuntadas en este trabajo, puesto que ningún tratamiento podría competir con uno, como la dieta, que resulta ser: causal, efectivo, inocuo, gratuito y temporal. Así, de corroborarse nuestros datos con los de potenciales estudios futuros en otros centros y países, podría consensuarse la conveniencia de promover a nivel hospitalario la introducción de dicha dieta como otra más dentro de las ya existentes, con el objeto de tratar el prurito en aquellos

pacientes, fundamentalmente quemados, cuya estancia puede ser a veces prolongada. El ahorro que esto supondría en sufrimiento para los pacientes y en recursos económicos para la administración sanitaria sería incuestionable.

Tampoco podemos descartar la posibilidad de que en un futuro nuestras cremas con alcaloides pudieran constituir una herramienta diagnóstica de cara a la determinación del alimento responsable, en lugar de someter a los pacientes a la dieta durante una semana y posteriormente a un test de provocación sistémico. En su lugar, un test de provocación tópico, barato, fácil de aplicar (no requiere de personal especializado), que no resulta agresivo ni tiene efectos secundarios en principio, y cuya duración es inferior a una hora, podría determinar dicho alimento responsable de modo directo, no necesitando privar al paciente de los demás.

A la vista de nuestros resultados nos preguntamos cómo debería interpretarse entonces el problema del prurito cicatricial. Parece claro que este síntoma, frente a la creencia popular, no forma parte natural del proceso de cicatrización y de hecho sabemos de pacientes a los que nunca les han picado sus cicatrices sin que refieran patología alguna al respecto. ¿Deberíamos considerarlo pues como algo patológico? No existen datos ni presunción clínica siquiera que apoyen la tesis de que las cicatrices pruriginosas evolucionan de modo distinto, por desfavorable, a las no pruriginosas, ni que el tratamiento efectivo del prurito mejore la evolución de las mismas, por lo que esta posibilidad resulta harto improbable. En base a lo expuesto, la alternativa más plausible consistiría en que se trata de algo accidental, puramente fortuito, y que se basaría en el azar bioquímico de que en ciertos individuos genéticamente susceptibles los compuestos alcaloideos de las solanáceas encajan a la perfección con unos receptores neuronales que vehiculizan sensaciones pruriginosas en presencia de cierta molécula inflamatoria y por tanto actúan como agentes pruritógenos.

El hecho desvelado en nuestro trabajo de que los alcaloides de las solanáceas están directamente implicados en la patogenia del prurito cicatricial no descarta la posibilidad de que también puedan participar en la del prurito asociado a otras patologías. Tomemos por ejemplo el prurito asociado a enfermedad colestásica. Si bien se asume que en su patogenia el actor fundamental son las sales biliares y la mayoría de tratamientos van encaminados a ello, el análisis exhaustivo de los datos existentes ha cuestionado seriamente este dogma por su débil nivel de evidencia. Así, se ha propuesto que el potencial agente pruritígeno debería de cumplir al menos 4 criterios: (1) que deberían ser biotransformados en el hígado, (2) secretados por la vía biliar, (3) participar de la circulación enterohepática y (4) que involucren al sistema serotoninérgico y de opioides endógenos (Kremer *et al.*, 2008). En este sentido las agliconas de las solanáceas podrían cumplir estos criterios, puesto que (1) se asume que la degradación de los alcaloides a agliconas se produce en el hígado, (2) están presentes en las heces, (3) su larga vida media sugiere un reciclaje enterohepático y (4) la relativa eficacia del ondasetron (antagonista de la serotonina) en el prurito en quemados y el potencial papel de los opioides en su tratamiento apoyan la participación de estos sistemas en la fisiopatología del mismo (Claringbold *et al.*, 1982; Gross *et al.*, 2007; Chen *et al.*, 2011). Esto resulta particularmente aplicable en el ámbito del prurito del embarazo, que aún a un componente colestásico con una situación de stress metabólico, en la que las agliconas almacenadas podrían ser liberadas (Claringbold *et al.*, 1982), superando así con estos elevados niveles plasmáticos el umbral de estimulación del receptor y generando síntomas. En definitiva, la posibilidad de aplicar la dieta a otras patologías plantea unas inmensas expectativas que sólo el tiempo demostrará si están justificadas.

Como anticipo a esto, y a título anecdótico, queremos comentar que se ensayó la dieta en una paciente que sufría, por enfermedad genética, un prurito

de origen biliar intrahepático (síndrome de Alagille), de tal magnitud que iba a ser incluida en lista de espera para trasplante hepático (indicación establecida que ya mencionamos en la Introducción); pues bien, tras dos meses de dieta el prurito pasó de una intensidad de 10/10 a 5/10, habiendo identificado a la patata como alimento responsable y descartado por el momento la necesidad de trasplante con la restricción dietética de la misma. Así mismo, otra paciente que sufría cirrosis biliar primaria con prurito refractario a tratamiento experimentó un alivio del mismo del 50% tras seis semanas de dieta.

Por otro lado, la identificación de la potencial molécula inflamatoria podría ser de un gran interés, habida cuenta de que hay enfermedades que pueden debutar con crisis de prurito, como algunas hematológicas, y en particular la policitemia vera (Diehn *et* Tefferi, 2001). La posible explicación para este prurito, que en la actualidad es de causa desconocida y sin tratamiento eficaz en muchos casos, podría ser, desde nuestra perspectiva, la liberación por parte de la enfermedad en un momento dado de dicha molécula inflamatoria en cantidades masivas al torrente sanguíneo, lo cual completaría el modelo fisiopatológico de tres componentes que hemos propuesto (asumiendo que su dieta incluyera el consumo de solanáceas, como suele darse), desencadenando la crisis pruriginosa. La cuantificación de dicha molécula podría constituir así un indicador del nivel de actividad de la enfermedad y la dieta el tratamiento del prurito, de comprobarse su implicación en la misma.

Desde un punto de vista más general, y dado que el prurito es un síntoma exclusivo de la piel y las fibras C, conductoras del mismo, están ampliamente distribuidas por todo el organismo, nos planteamos si existían equivalentes a este síntoma en otros tejidos u órganos corporales. De hecho, algún autor ya había apuntado que la tos podría ser el picor de la vía aérea (Gibson, 2004). Aclarando que en sentido estricto la tos equivaldría al rascado, no al prurito, se han establecido paralelismos notables entre la fisiopatología de la tos crónica y

el prurito, basados en hechos compartidos, como son: las fibras sensitivas primarias mielinizadas (A δ) y no mielinizadas (C), receptores ionotrópicos (TRPV1 y TRPA1), mediadores inflamatorios (sustancia P y bradiquinina) y mediadores de mastocitos (histamina, serotonina, proteasas y GRPR) (Lavinka *et* Dong, 2013). Es más, es posible que dadas las analogías que comparten, síntomas aparentemente no relacionados podrían tener una base patogénica común, como, además de los ya mencionados tos y prurito, el dolor crónico (jaquecas), el estornudo o la diarrea motora (Misery, 2008), e incluso la glosodinia o el hipo crónico, que siguen siendo algo enigmático en la mayoría de casos y de difícil tratamiento. Estas hipótesis abren unas perspectivas muy novedosas e interesantes que, al igual que comentamos para la dieta y el prurito, el tiempo sancionará en su justa medida. A este respecto, y como adelanto también, queremos comentar que una paciente que sufría de tos crónica desde hacía un año sin causa demostrable decidió probar la dieta, desapareciendo la misma en una semana e identificando al pimiento como responsable. Así mismo, un paciente que sufría hipo crónico desde hacía dos años experimentó una mejoría en el mismo del 30-40% tras dos meses de dieta. Aunque anecdóticos, estos casos resultan sumamente reveladores y refuerzan el potencial patogénico que las solanáceas, y probablemente sus alcaloides, podrían ejercer en esferas muy distintas de nuestra salud.

Sin ser el propósito inicial de este trabajo pero asumiendo las conclusiones planteadas anteriormente, podrían derivarse otras relacionadas con el metabolismo de los alcaloides de las solanáceas en el ser humano, extremo poco investigado, como hemos visto por la escasa bibliografía disponible. En este sentido el hecho pertinaz de que la aparición del prurito tras los tests de provocación sistémica (ingesta del alimento responsable) suceda en un lapso temporal que ronda los 60' sugiere poderosamente que el metabolismo y distribución de los alcaloides en el organismo es sumamente rápido. De hecho

esto implica que en este corto periodo de tiempo no sólo se absorben dichos alcaloides y son desdoblados en sus metabolitos secundarios, sino que éstos últimos se incorporan a la circulación sistémica pudiendo alcanzar cualquier tejido y en particular las cicatrices inflamadas, generando un prurito en ellas que demuestra su presencia local. Del mismo modo, es muy probable que a partir de ese momento ya empiecen a estar presentes en orina, heces y saliva, demostrando un esfuerzo por parte del organismo en eliminar sustancias tóxicas no aprovechables; de hecho el sabor amargo en la boca de los participantes en el ensayo clínico comentado (Hellenäs *et al.*, 1992), indica muy plausiblemente su eliminación por la saliva, pues conocido es lo acerbo de estas sustancias alcaloideas.

Por último, queremos expresar que resulta chocante comprobar cómo el prurito cicatricial, tan frecuente en nuestros días, es sistemáticamente omitido en los textos clásicos consultados, como los papiros egipcios Smith (1.700 AC) y Ebers (1.500 AC), el “Corpus Hippocraticum” (500-1.000 AD), el “Canon de Medicina” de Avicena (1.025 AD), la “Chirurgia Magna” de Guy de Chauliac (1.363 AD) o, y esto es especialmente llamativo, “De Combustionibus” de Fabricius Hildanus (primer tratado de quemados, 1.607 AD). Es más, resulta llamativo que la primera definición del prurito fuera posterior a estos textos clásicos (Haffenreffer, 1660), lo cual denota probablemente una mayor incidencia del síntoma a partir de entonces, quizá asociado, según nuestra hipótesis, al hecho del incremento progresivo del consumo de solanáceas por la población. Esto unido a que las solanáceas comestibles, con la excepción de la berenjena, son de origen americano y por tanto su consumo en el Viejo Mundo no pudo darse antes de los viajes de Colón, constituyó uno de los indicios a favor de las mismas en cuanto a su implicación en la patogénesis del prurito cicatricial a la hora de elaborar nuestra hipótesis. De este modo podríamos concluir que el prurito cicatricial constituiría en numerosos casos un síntoma

relativamente nuevo relacionado con la incorporación de nuevos alimentos a la dieta occidental (Alonso *et al.*, 2013).

1. Las agliconas de las solanáceas comestibles (patata y tomate) resultaron ser agentes pruritógenos involucrados directamente en la génesis del prurito cicatricial refractario a tratamiento antihistamínico, al reproducir mediante su aplicación sobre la cicatriz el síntoma, sin que se desencadenasen otros efectos colaterales.
2. La instauración de una dieta exenta de solanáceas durante una semana en pacientes con prurito cicatricial refractario a tratamiento convencional resultó altamente eficaz como tratamiento del mismo.
3. En la mayoría de pacientes en que resultó efectiva la dieta pudo identificarse la solanácea responsable, correspondiendo en casi todos los casos con la patata o el tomate. No se detectó ningún caso por berenjena.
4. La aplicación tópica de las agliconas con la subsiguiente aparición de prurito en la cicatriz confirmó de modo diagnóstico al alimento responsable, previamente identificado a través de la dieta.
5. La termografía podría ayudar a objetivar el prurito cicatricial, porque se generan imágenes frías.
6. Este trabajo ha contribuído significativamente al conocimiento de la fisiopatología, diagnóstico y tratamiento del prurito cicatricial refractario a tratamiento convencional.

Ahuja RB, Gupta R, Gupta G, Shrivastava P. A comparative analysis of cetirizine, gabapentin and their combination in the relief of post-burn pruritus. *Burns* 2011;37: 203–7.

Akiyama T, Iodi Carstens M, Carstens E. Transmitters and pathways mediating inhibition of spinal itch-signaling neurons by scratching and other counterstimuli. *PLoS One* 2011; 6: e22665.

Akiyama T, Carstens E. Neural processing of itch. *Neuroscience* 2013; 250: 697–714.

Alonso PE, Leal A, Rioja LF. Solanaceae-free diet for scar pruritus. *Burns* 2013; 39: 534–5.

Baker RA, Zeller RA, Klein RL et al. Burn wound itch control using H1 and H2 antagonists. *J Burn Care Rehabil* 2001; 22: 263–8.

Barceloux DG. Potatoes, Tomatoes, and Solanine Toxicity (*Solanum tuberosum* L., *Solanum lycopersicum* L.). En: *Medical Toxicology of Natural Substances: Foods, Fungi, Medicinal Herbs, Toxic Plants, and Venomous Animals*. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, 2008. pp. 77–83.

Bartels DJ, van Laarhoven AI, van de Kerkhof PC, Evers AW. Placebo and nocebo effects on itch: effects, mechanisms, and predictors. *Eur J Pain*. 2015 Sep 28. doi: 10.1002/ejp.750. [Epub ahead of print]

Bell L, McAdams T, Morgan R et al. Pruritus in burns: a descriptive study. *J Burn Care Rehabil* 1988; 9: 305–8.

Bell PL, Gabriel V. Evidence based review for the treatment of post-burn pruritus. *J Burn Care Res* 2009; 30: 55–61.

Bernstein JE, Whitney DH, Soltani K. Inhibition of histamine–induced pruritus by topical tricyclic antidepressants. *J Am Acad Dermatol* 1981; 5: 582–5.

Blankemeyer JT, Stringer BK, Rayburn IR, Bande JA, Friedman M. Effects of potato alkaloids α -chaconine and α -solanine on membrane potential of frog embryos. *J Agric Food Chem* 1992; 40: 2022–5.

Brooks JP, Malic CC, Judkins KC. Scratching the surface: Managing the itch associated with burns: a review of current knowledge. *Burns* 2008; 34: 751–60.

Caldwell KA, Grosjean OK, Henika PR, Friedman M. Hepatic ornithine decarboxylase induction by potato glycoalkaloids in rats. *Food Chem Toxicol* 1991; 29: 531–5.

Carrougher GJ, Martinez EM, McMullen KS et al. Pruritus in adult burn survivors: postburn prevalence and risk factors associated with increased intensity. *J Burn Care Res* 2013; 34: 94–101.

Casaer M, Kums V, Wouters PJ, Van den kerckhove E, Van den Berghe G. Pruritus in patients with small burn injuries. *Burns* 2008; 34: 185–91.

Cheng B, Liu HW, Fu XB. Update on pruritic mechanisms of hypertrophic scars in postburn patients: the potential role of opioids and their receptors. *J Burn Care Res* 2011;32: e118-25.

Claringbold WD, Few JD, Renwick JH. Kinetics and retention of solanidine in man. *Xenobiotica* 1982; 12: 293–302.

Davidson S, Zhang X, Yoon CH et al. The itch-producing agents histamine and cowhage activate separate populations of primate spinothalamic tract neurons. *J Neurosci* 2007; 27: 10007–14.

Davidson S, Zhang X, Khasabov SG et al. Relief of itch by scratching: state-dependent inhibition of primate spinothalamic tract neurons. *Nat Neurosci* 2009; 12: 544–6.

Davidson S, Giesler GJ. The multiple pathways for itch and their interactions with pain. *Trends Neurosci* 2010; 33: 550–8.

Davidson S, Zhang X, Khasabov SG et al. Pruriceptive spinothalamic tract neurons: physiological properties and projection targets in the primate. *J Neurophysiol* 2012; 108: 1711–23.

Daunay MC, Janick J. History and iconography of eggplant. *Chron Horticult* 2007; 47: 16–22.

Dawn A, Papoiu AD, Chan YH et al. Itch characteristics in atopic dermatitis: results of a web-based questionnaire. *Br J Dermatol* 2009; 160: 642–4.

Demling R, DeSanti L. Topical doxepin significantly decreases itching and erythema in the healed burn wound. *Wounds* 2001; 13: 210–5.

deShazo RD, Kemp SF. Allergic reactions to drugs and biologic agents. *JAMA* 1997; 278: 1895–906.

Dhand A, Aminoff MJ. The neurology of itch. *Brain* 2014; 137: 313–22.

Diehn F, Tefferi A. Pruritus in polycythaemia vera: prevalence, laboratory correlates and management. *Br J Haematol* 2001; 115: 619–21.

Ferreon AC, Ferreon JC, Wright PE, Deniz AA. Modulation of allostery by protein intrinsic disorder. *Nature* 2013; 498: 390–4.

Field T, Peck M, Hernandez-Reif M et al. Postburn itching, pain, and psychological symptoms are reduced with massage therapy. *J Burn Care Rehabil* 2000; 21: 189–93.

Font Quer, P. Solanáceas. En: *Plantas medicinales, el Dioscórides renovado*. 7ª Ed. Ediciones Península, Barcelona, 2005, pp. 562–605.

Friedman M, Henika PR, Mackey BE. Feeding of potato, tomato and eggplant alkaloids affects food consumption and body and liver weights in mice. *J Nutr* 1996; 126: 989–99.

Fruhstorfer H, Hermanns M, Latzke L. Effects of thermal stimulation on clinical and experimental itch. *Pain* 1986; 24: 259–69.

Gaida K, Koller R, Isler C, et al. Low level laser therapy—a conservative approach to the burn scar? *Burns* 2004; 30: 362–7.

Gibson PG. Editorial: Cough is an airway itch? *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 1–2.

Goutos I, Dziewulski P, Richardson PM. Pruritus in burns: review article. *J Burn Care Res* 2009; 30: 221–8.

Greaves MW. Itching—research has barely scratched the surface. *N Engl J Med* 1992; 326: 1016–7.

Gross S, Overbaugh R, Jansen R. Ondansetron for treating itch in healing burns. *Internet J Pain, Symptom Control and Palliat Care* 2006; 5: 1.

Haest C, Casaer MP, Daems A et al. Measurement of itching: validation of the Leuven Itch Scale. *Burns* 2011;37: 939–50.

Hafenreffer S. De pruritus. En: *Nosodochium, in quo cutis, eique adaerentium partium, affectus omnes, singulari methodo, et cognoscendi e curandi fidelissime traduntur*. Ulm: Balthasar Kuhnen; 1660: 98–102.

Hallin RG, Torebjörk HE, Wiesenfeld Z. Nociceptors and warm receptors innervated by C fibres in human skin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982; 45: 313–9.

Halvorsen JA, Dalgard F, Thoresen M et al. Itch and mental distress: a cross-sectional study among late adolescents. *Acta Derm Venereol* 2009; 89: 39–44.

Harvey MH, McMillan M, Morgan MR, Chan HW. Solanidine is present in sera of healthy individuals and in amounts dependent on their dietary potato consumption. *Hum Toxicol* 1985a; 4: 187–94.

Harvey MH, Morris BA, McMillan M, Marks V. Measurement of potato steroidal alkaloids in human serum and saliva by radioimmunoassay. *Hum Toxicol* 1985b; 4: 503–12.

Heald CB. Electro-therapy 1910-1935, including Experiments in the Induction of Artificial Fever: (Section of Physical Medicine). *Proc R Soc Med* 1935; 29: 171–86.

Hellenäs K-E, Nyman A, Slanina P, Lööf L, Gabrielsson J. Determination of potato glycoalkaloids and their aglycone in blood serum by high-performance liquid chromatography: Application to pharmacokinetic studies in humans. *J Chromatogr* 1992; 573: 69–78.

Hettrick HH, O'Brien K, Laznick H et al. Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation for the management of burn pruritus: a pilot study. *J Burn Care Rehabil* 2004; 25: 236–40.

Hildanus G. *De combustionibus*. Carolus Uttenhove, Basilea; 1607.

Kopecky EA, Jacobson S, Hubley P, et al. Safety and pharmacokinetics of EMLA in the treatment of postburn pruritus in pediatric patients: a pilot study. *J Burn Care Rehabil* 2001; 22: 235–42.

Kosteletzky F, Namer B, Forster C, Handwerker HO. Impact of scratching on itch and sympathetic reflexes induced by cowhage (*Mucuna pruriens*) and histamine. *Acta Derm Venereol*. 2009; 89: 271–7.

Kremer AE, Beuers U, Oude-Elferink RP, Pusch T. Pathogenesis and treatment of pruritus in cholestasis. *Drugs* 2008; 68: 2163–82.

Kuraishi Y. Methods for preclinical assessment of antipruritic agents and itch mechanisms independent of mast-cell histamine. *Biol Pharm Bull* 2015; 38: 635–44.

Ikoma A, Steinhoff M, Ständer S et al. The neurobiology of itch. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7: 535–47.

Ikoma A, Cevikbas F, Kempkes C, Steinhoff M. Anatomy and neurophysiology of pruritus. *Semin Cutan Med Surg* 2011; 30: 64–70.

Ikoma A. Updated neurophysiology of itch. *Biol Pharm Bull* 2013; 36: 1235–40.

Jeffrey J, Kim S, Chen ZF. Itch signaling in the nervous system. *Physiology (Bethesda)* 2011; 26: 286–92.

Korpan YI, Nazarenko EA, Skryshevskaya IV et al. Potato glycoalkaloids: true safety or false sense of security? *Trends Biotechnol* 2004; 22: 147–51.

Johanek LM, Meyer RA, Hartke T, et al. Psychophysical and physiological evidence for parallel afferent pathways mediating the sensation of itch. *J Neurosci* 2007; 27: 7490–7.

LaMotte RH, Campbell JN. Comparison of responses of warm and nociceptive C-fiber afferents in monkey with human judgments of thermal pain. *J Neurophysiol* 1978; 41: 509–28.

Lavinka PC, Dong X. Molecular signaling and targets from itch: lessons for cough. *Cough* 2013; 9: 8.

Leknes SG, Bantick S, Willis CM et al. Itch and motivation to scratch: an investigation of the central and peripheral correlates of allergen- and histamine-induced itch in humans. *J Neurophysiol* 2007; 97: 415–22.

Leung PC, Ng M. Pressure treatment for hypertrophic scars resulting from burns. *Burns* 1980; 6: 244–50.

Lipinski RJ, Dengler E, Kiehn M, Peterson RE, Bushman W. Identification and characterization of several dietary alkaloids as weak inhibitors of hedgehog signaling. *Toxicol Sci* 2007; 100: 456–63.

Liu Q, Tang Z, Surdenikova L et al. Sensory neuron-specific GPCR Mrgprs are itch receptors mediating chloroquine-induced pruritus. *Cell* 2009; 139: 1353–65.

Macintyre L, Baird M. Pressure garments for use in the treatment of hypertrophic scars—a review of the problems associated with their use. *Burns* 2006; 32: 10–5.

Matheson JD, Clayton J, Muller MJ. The reduction of itch during burn wound healing. *J Burn Care Rehabil* 2001; 22: 76–81.

Matterne U, Apfelbacher CJ, Loerbroks A, et al. Prevalence, correlates and characteristics of chronic pruritus: a population-based cross-sectional study. *Acta Derm Venereol* 2011; 91 :674–9.

Matterne U, Apfelbacher CJ, Vogelgsang L, et al. Incidence and determinants of chronic pruritus: a population-based cohort study. *Acta Derm Venereol* 2013; 93: 532–7.

Mazeh D, Melamed Y, Cholostoy A, et al. Itching in the psychiatric ward. *Acta Derm Venereol* 2008; 88: 128–31.

McMahon SB, Koltzenburg M. Itching for an explanation. *Trends Neurosci* 1992; 15: 497–501.

McMillan M, Thompson JC. An outbreak of suspected solanine poisoning in schoolboys: Examinations of criteria of solanine poisoning. *Q J Med* 1979; 48: 227–43.

Misery L. Are pruritus and scratching the cough of the skin? *Dermatology* 2008 ;216 :3–5.

Mochizuki H, Tashiro M, Kano M et al. Imaging of central itch modulation in the human brain using positron emission tomography. *Pain* 2003; 105: 339–46.

Namer B, Carr R, Johanek LM et al. Separate peripheral pathways for pruritus in man. *J Neurophysiol* 2008; 100: 2062–9.

Neilly JB, Martin A, Simpson N, MacCuish AC. Pruritus in diabetes mellitus: investigation of prevalence and correlation with diabetes control. *Diabetes Care* 1986; 9: 273–5.

Neuberger J, Jones EA. Liver transplantation for intractable pruritus is contraindicated before an adequate trial of opiate antagonist therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 1393–4.

Pacan P, Grzesiak M, Reich A, Szepietowski JC. Is pruritus in depression a rare phenomenon? *Acta Derm Venereol* 2009; 89: 109–10.

Papoiu AD, Coghill RC, Kraft RA, et al. A tale of two itches. Common features and notable differences in brain activation evoked by cowhage and histamine induced itch. *Neuroimage* 2012; 59: 3611–23.

Patel T, Yosipovitch G. Therapy of pruritus. *Expert opinion pharmacother* 2010; 11: 1673–82.

Paus R, Schmelz M, Bíró T, Steinhoff M. Frontiers in pruritus research: scratching the brain for more effective itch therapy. *J Clin Invest* 2006; 116: 1174–86.

Pisoni RL, Wikström B, Elder SJ et al. Pruritus in haemodialysis patients: International results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 3495–505.

Reddy VB, Iuga AO, Shimada SG, LaMotte RH, Lerner EA. Cowhage-evoked itch is mediated by a novel cysteine protease: a ligand of protease-activated receptors. *J Neurosci* 2008; 28:4331–5.

Reich A, Heisig M, Phan NQ, Taneda K, Takamori K, Takeuchi S, et al. Visual analogue scale: evaluation of the instrument for the assessment of pruritus. *Acta DermVenereol* 2012; 92: 497–501.

Richelson E. Tricyclic antidepressants and neurotransmitter receptors. *Psychiatr Ann* 1979; 19:21–5.

Ringkamp M, Schepers RJ, Shimada SG *et al.* A role for nociceptive, myelinated nerve fibers in itch sensation. *J Neurosci* 2011; 31: 14841–9.

Roddick JG. The acetylcholinesterase-inhibitory activity of steroidal glycoalkaloids and their aglycones. *Phytochemistry* 1989; 28: 2631–4.

Roger D, Vaillant L, Fignon A *et al.* Specific pruritic diseases of pregnancy. A prospective study of 3192 pregnant women. *Arch Dermatol* 1994; 130: 734–9.

Ross SE. Pain and itch: insights into the neural circuits of aversive somatosensation in health and disease. *Curr Opin Neurobiol* 2011; 21: 880–7.

Ross SE, Mardinly AR, McCord AE et al. Loss of inhibitory interneurons in the dorsal spinal cord and elevated itch in *Bhlhb5* mutant mice. *Neuron* 2010; 65: 886–98.

Rossbach K, Nassenstein C, Gschwandtner M et al. Histamine H1, H3 and H4 receptors are involved in pruritus. *Neuroscience* 2011; 190: 89–102.

Ryan CM, Schneider JC, Kazis LE et al. Benchmarks for multidimensional recovery after burn injury in young adults: the development, validation, and testing of the American Burn Association/Shriners Hospitals for Children young adult burn outcome questionnaire. *J Burn Care Res* 2013; 34: e121–42.

Schmelz M, Schmidt R, Bickel A, et al: Specific C-receptors for itch in human skin. *J Neurosci* 1997; 17: 8003–8.

Schneider JC, Nadler DL, Herndon DN et al. Pruritus in pediatric burn survivors: defining the clinical course. *J Burn Care Res* 2015; 36: 151–8.

Schreiber K. Steroids alkaloids: the solanum group. In: Manske RMF, editor. *The alkaloids – chemistry and physiology*. New York and London: Academic Press Inc.; 1968. p. 1–178.

Shaw TE, Currie GP, Koudelka CW, Simpson EL. Eczema prevalence in the United States: data from the 2003 National Survey of Children's Health. *J Invest Dermatol* 2011; 131: 67–73.

Ständer S, Weisshaar E, Mettang T et al. Clinical classification of itch: a position paper of the International Forum for the Study of Itch. *Acta Derm Venereol* 2007; 87: 291–4.

Sun YG, Chen ZF. A gastrin-releasing peptide receptor mediates the itch sensation in the spinal cord. *Nature* 2007; 448: 700–3.

Swegle JM, Logemann C. Management of common opioid-induced adverse effects. *Am Fam Physician* 2006; 74: 1347–54.

Tager K, Jenkins M, Savlors R, et al. The use of Claritin to control itching in thermally injured patients. *J Burn Care Rehabil* 1998; 19(1 Pt 2): S261.

Terranova M, Guarneri C, Guarneri F, Terranova G, Lotti T. Some historical and epistemological remarks on itch and pruritus. *Dermatol Ther* 2005; 18: 283–7.

Tey HL, Maddison B, Wang H et al. Cutaneous innervation and itch in keloids. *Acta Derm Venereol* 2012; 92: 529–31.

Twycross R, Greaves MW, Handwerker H et al. Itch: scratching more than the surface. *QJM* 2003; 96: 7–26.

Van Loey NEE, Bremer M, Faber AW, Middelkoop E, Nieuwenhuis MK. Itching following burns: epidemiology and predictors. *Br J Dermatol* 2008; 158: 95–100.

Vitale M, Fields-Blache C, Luterman A. Severe itching in the patient with burns. *J Burn Care Rehabil* 1991; 12: 330–3.

von Frey M. Zur Physiologie der Juckempfindung. *Arch Neerland Physiol* 1922; 7: 142–5.

Weisshaar E, Kucenic MJ, Fleischer AB Jr. Pruritus: a review. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 2003; (213): 5–32.

Weisshaar E, Dalgard F. Epidemiology of itch: adding to the burden of skin morbidity. *Acta Derm Venereol* 2009; 89: 339–50.

Weisshaar E, Grüll V, König A, Schweinfurth D, Diepgen TL, Eckart WU. The symptom of itch in medical history: highlights through the centuries. *Int J Dermatol* 2009; 48: 1385–94.

Weisshaar E, Mattered U. Epidemiology of itch. En: *Itch: Mechanisms and Treatment*. Carstens E, Akiyama T, editores. Boca Raton (FL): CRC Press; 2014. Capítulo 2.

Wilson SR, Gerhold KA, Bifulck-Fisher A et al. TRPA1 is required for histamine-independent, Mas-related G protein-coupled receptor-mediated itch. *Nat Neurosci* 2011; 14: 595–602.

Yoshida K, Schuenemann VJ, Cano LM et al. The rise and fall of the *Phytophthora infestans* lineage that triggered the Irish potato famine. *Elife* 2013; 2: e00731.

Yosipovitch G, Hodak E, Vardi P et al. The prevalence of cutaneous manifestations in IDDM patients and their association with diabetes risk factors and microvascular complications. *Diabetes Care* 1998; 21: 506–9.

Zeiger E, Tice R. α -Chaconine and α -solanine. Review of toxicological literature. 1998. <https://web.archive.org/web/20130118233329> (Consultado en Enero-2015).

Zhang LJ, Cao J, Feng P et al. Influencing factors of the quality of life in Chinese burn patients: Investigation with adapted Chinese version of the BSHS-B. *Burns* 2014; 40: 731–6.

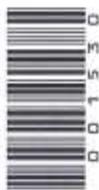
JUNTA DE ANDALUCIA

CONSEJERÍA DE SALUD

FORMULARIO DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO ESCRITO

Orden de 8 de julio de 2009 (BOJA nº 152 de fecha 6 de agosto) por la que se dictan instrucciones a los Centros del Sistema Sanitario Público de Andalucía, en relación al procedimiento de Consentimiento Informado.

CENTRO SANITARIO HOSPITAL REINA SOFIA	SERVICIO DE CIRUGIA PLASTICA
1 DOCUMENTO DE INFORMACIÓN PARA (*) VALORACION DE LA REPERCUSION DE LA APLICACIÓN TOPICA DE LOS ALCALOIDES DE SOLANACEAS EN EL PRURITO (PICOR) CICATRICIAL	
<p>Este documento sirve para que usted, o quien lo represente, dé su consentimiento para esta intervención. Eso significa que nos autoriza a realizarla.</p> <p>Puede usted retirar este consentimiento cuando lo desee. Firmarlo no le obliga a usted a hacerse la intervención. De su rechazo no se derivará ninguna consecuencia adversa respecto a la calidad del resto de la atención recibida. Antes de firmar, es importante que lea despacio la información siguiente.</p> <p>Diganos si tiene alguna duda o necesita más información. Le atenderemos con mucho gusto.</p> <p>(*) Indicar el nombre del procedimiento/intervención a realizar; si es posible, además del nombre técnico que siempre debe figurar, puede tratar de expresarlo con un nombre más sencillo.</p>	
1.1 LO QUE USTED DEBE SABER:	
EN QUÉ CONSISTE. PARA QUÉ SIRVE:	
<p>Consiste aplicar en sus cicatrices una pomada que contiene alcaloides de solanáceas para determinar si se reproduce el picor que usted previamente sentía en las mismas y que desapareció al realizar una dieta libre de estos alimentos.</p>	
CÓMO SE REALIZA:	
<p>Aplicando una pequeña cantidad (0'5cc) sobre la cicatriz de la mencionada pomada y esperando hasta un máximo de una hora para determinar si aparece o no picor en las mismas.</p>	
QUÉ EFECTOS LE PRODUCIRÁ:	
<p>En los casos positivos podría aparecer picor cicatricial.</p>	
EN QUÉ LE BENEFICIARÁ:	
<p>Si nuestra hipótesis es correcta demostraría que estas moléculas son responsables del prurito que usted sentía en las cicatrices, corroborando cuál es el alimento que debe evitar para que no reaparezca el picor en las mismas.</p>	



JUNTA DE ANDALUCIA

CONSEJERÍA DE SALUD

OTRAS ALTERNATIVAS DISPONIBLES EN SU CASO:

001530

CENTRO SANITARIO HOSPITAL REINA SOFIA	SERVICIO DE CIRUGIA PLASTICA
QUÉ RIESGOS TIENE: Cualquier actuación médica tiene riesgos. La mayor parte de las veces los riesgos no se materializan, y la intervención no produce daños o efectos secundarios indeseables. Pero a veces no es así. Por eso es importante que usted conozca los riesgos que pueden aparecer en este proceso o intervención.	
<ul style="list-style-type: none"> • LOS MÁS FRECUENTES: • LOS MÁS GRAVES: • LOS DERIVADOS DE SUS PROBLEMAS DE SALUD: 	
SITUACIONES ESPECIALES QUE DEBEN SER TENIDAS EN CUENTA:	
OTRAS INFORMACIONES DE INTERÉS (a considerar por el/la profesional):	
OTRAS CUESTIONES PARA LAS QUE LE PEDIMOS SU CONSENTIMIENTO:	
<p>- A veces, durante la intervención, se producen hallazgos imprevistos. Pueden obligar a tener que modificar la forma de hacer la intervención y utilizar variantes de la misma no contempladas inicialmente.</p> <p>- A veces es necesario tomar muestras biológicas para estudiar mejor su caso. Pueden ser conservadas y utilizadas posteriormente para realizar investigaciones relacionadas con la enfermedad que usted padece. No se usaran directamente para fines comerciales. Si fueran a ser utilizadas para otros fines distintos se le pediría posteriormente el consentimiento expreso para ello. Si no da su consentimiento para ser utilizadas en investigación, las muestras se destruirán una vez dejen de ser útiles para documentar su caso, según las normas del centro. En cualquier caso, se protegerá adecuadamente la confidencialidad en todo momento.</p> <p>- También puede hacer falta tomar imágenes, como fotos o videos. Sirven para documentar mejor el caso. También pueden usarse para fines docentes de difusión del conocimiento científico. En cualquier caso serán usadas si usted da su autorización. Su identidad siempre será preservada de forma confidencial.</p>	

001530

JUNTA DE ANDALUCIA

CONSEJERÍA DE SALUD

CENTRO SANITARIO HOSPITAL REINA SOFIA	SERVICIO DE CIRUGIA PLASTICA
1.2 IMÁGENES EXPLICATIVAS	
<p>En este espacio podrán insertarse con carácter opcional imágenes explicativas, esquemas anatómicos, pictogramas etc. que faciliten y permitan explicar de manera más sencilla la información al paciente.</p>	

001530

JUNTA DE ANDALUCIA

CONSEJERÍA DE SALUD

CENTRO SANITARIO HOSPITAL REINA SOFIA		SERVICIO DE CIRUGIA PLASTICA
2	CONSENTIMIENTO INFORMADO	
2.1	DATOS DEL/DE LA PACIENTE Y DE SU REPRESENTANTE (sólo en caso de incapacidad del/de la paciente)	
APELLIDOS Y NOMBRE, DEL PACIENTE		DNI / NIE
APELLIDOS Y NOMBRE, DEL/DE LA REPRESENTANTE LEGAL		DNI / NIE

2.2	PROFESIONALES QUE INTERVIENEN EN EL PROCESO DE INFORMACIÓN Y/O CONSENTIMIENTO	
APELLIDOS Y NOMBRE	FECHA	FIRMA
APELLIDOS Y NOMBRE	FECHA	FIRMA
APELLIDOS Y NOMBRE	FECHA	FIRMA
APELLIDOS Y NOMBRE	FECHA	FIRMA
APELLIDOS Y NOMBRE	FECHA	FIRMA

2.3	CONSENTIMIENTO
Yo, D/Dña _____, manifiesto que estoy conforme con la intervención que se me ha propuesto. He leído y comprendido la información anterior. He podido preguntar y aclarar todas mis dudas. Por eso he tomado consciente y libremente la decisión de autorizarla. También sé que puedo retirar mi consentimiento cuando lo estime oportuno.	
<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO Autorizo a que se realicen las actuaciones oportunas, incluyendo modificaciones en la forma de realizar la intervención, para evitar los peligros o daños potenciales para la vida o la salud, que pudieran surgir en el curso de la intervención.	
<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO Autorizo la conservación y utilización posterior de mis muestras biológicas para investigación relacionada directamente con la enfermedad que padezco.	
<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO Autorizo que, en caso de que mis muestras biológicas vayan a ser utilizadas en otras investigaciones diferentes, los investigadores se pongan en contacto conmigo para solicitarme consentimiento.	
<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO Autorizo la utilización de imágenes con fines docentes o de difusión del conocimiento científico.	
NOTA: Márquese con una cruz.	
En _____	a _____ de _____ de _____
EL/LA PACIENTE	EL/LA REPRESENTANTE LEGAL (sólo en caso de incapacidad del paciente)
Fdo.:	Fdo.:

001530

JUNTA DE ANDALUCÍA

CONSEJERÍA DE SALUD

CENTRO SANITARIO	SERVICIO DE
-------------------------	--------------------

2.4 RECHAZO DE LA INTERVENCIÓN	
Yo, D/Dña. _____, no autorizo a la realización de esta intervención. Asumo las consecuencias que de ello puedan derivarse para la salud o la vida.	
En _____	a _____ de _____ de _____
EL/LA PACIENTE	EL/LA REPRESENTANTE LEGAL (sólo en caso de incapacidad del paciente)
Fdo.:	Fdo.:

2.5 REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO	
Yo, D/Dña _____, de forma libre y consciente he decidido retirar el consentimiento para esta intervención. Asumo las consecuencias que de ello puedan derivarse para la salud o la vida.	
En _____	a _____ de _____ de _____
EL/LA PACIENTE	EL/LA REPRESENTANTE LEGAL (sólo en caso de incapacidad del paciente)
Fdo.:	Fdo.:

001530

DECLARACION DE HELSINKI

*Adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964 y
enmendada por la*

29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre 1975

35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983

41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre 1989

48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996

52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000

*Nota de Clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la AMM,
Washington 2002*

*Nota de Clarificación del Párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio
2004*

59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008

A. INTRODUCCION

1. La Asociación Médica Mundial (AMM) ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos para investigación médica en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificables.

La Declaración debe ser considerada como un todo y un párrafo no debe ser aplicado sin considerar todos los otros párrafos pertinentes.

2. Aunque la Declaración está destinada principalmente a los médicos, la AMM insta a otros participantes en la investigación médica en seres humanos a adoptar estos principios.

3. El deber del médico es promover y velar por la salud de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.

4. La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula "velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente", y el Código Internacional de Etica Médica afirma que: "El médico debe considerar lo mejor para el paciente cuando preste atención médica".

5. El progreso de la medicina se basa en la investigación que, en último término, debe incluir estudios en seres humanos. Las poblaciones que están subrepresentadas en la investigación médica deben tener un acceso apropiado a la participación en la investigación.
6. En investigación médica en seres humanos, el bienestar de la persona que participa en la investigación debe tener siempre primacía sobre todos los otros intereses.
7. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos). Incluso, las mejores intervenciones actuales deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad.
8. En la práctica de la medicina y de la investigación médica, la mayoría de las intervenciones implican algunos riesgos y costos.
9. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales. Algunas poblaciones sometidas a la investigación son particularmente vulnerables y necesitan protección especial. Estas incluyen a los que no pueden otorgar o rechazar el consentimiento por sí mismos y a los que pueden ser vulnerables a coerción o influencia indebida.
10. Los médicos deben considerar las normas y estándares éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que las normas y estándares internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico nacional o internacional disminuya o elimine cualquiera medida de protección para las personas que participan en la investigación establecida en esta Declaración.

B. PRINCIPIOS PARA TODA INVESTIGACION MÉDICA

11. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación.
12. La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.

13. Al realizar una investigación médica, hay que prestar atención adecuada a los factores que puedan dañar el medio ambiente.

14. El proyecto y el método de todo estudio en seres humanos debe describirse claramente en un protocolo de investigación. Este debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso y debe indicar cómo se han considerado los principios enunciados en esta Declaración. El protocolo debe incluir información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, otros posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio y estipulaciones para tratar o compensar a las personas que han sufrido daños como consecuencia de su participación en la investigación. El protocolo debe describir los arreglos para el acceso después del ensayo a intervenciones identificadas como beneficiosas en el estudio o el acceso a otra atención o beneficios apropiados.

15. El protocolo de la investigación debe enviarse, para consideración, comentario, consejo y aprobación, a un comité de ética de investigación antes de comenzar el estudio. Este comité debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida. El comité debe considerar las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación, como también las normas internacionales vigentes, pero no se debe permitir que éstas disminuyan o eliminen ninguna de las protecciones para las personas que participan en la investigación establecidas en esta Declaración. El comité tiene el derecho de controlar los ensayos en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar información del control al comité, en especial sobre todo incidente adverso grave. No se debe hacer ningún cambio en el protocolo sin la consideración y aprobación del comité.

16. La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas con la formación y calificaciones científicas apropiadas. La investigación en pacientes o voluntarios sanos necesita la supervisión de un médico u otro profesional de la salud competente y calificado apropiadamente. La responsabilidad de la protección de las personas que toman parte en la investigación debe recaer siempre en un médico u otro profesional de la salud y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.

17. La investigación médica en una población o comunidad con desventajas o vulnerable sólo se justifica si la investigación responde a las necesidades y prioridades de salud de esta población o comunidad y si existen posibilidades razonables de que la población o comunidad, sobre la que la investigación se realiza, podrá beneficiarse de sus resultados.

18. Todo proyecto de investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos y los costos para las personas y las comunidades que participan en la investigación, en comparación con los beneficios previsibles para ellos y para otras personas o comunidades afectadas por la enfermedad que se investiga.

19. Todo ensayo clínico debe ser inscrito en una base de datos disponible al público antes de aceptar a la primera persona.

20. Los médicos no deben participar en estudios de investigación en seres humanos a menos de que estén seguros de que los riesgos inherentes han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria. Deben suspender inmediatamente el experimento en marcha si observan que los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados positivos o beneficiosos.

21. La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo inherente y los costos para la persona que participa en la investigación.

22. La participación de personas competentes en la investigación médica debe ser voluntaria. Aunque puede ser apropiado consultar a familiares o líderes de la comunidad, ninguna persona competente debe ser incluida en un estudio, a menos que ella acepte libremente.

23. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física, mental y social.

24. En la investigación médica en seres humanos competentes, cada individuo potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento y todo otro aspecto pertinente de la investigación. La persona potencial debe ser informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Se debe prestar especial atención a las necesidades específicas de información de cada individuo potencial, como también a los métodos utilizados para entregar la información. Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico u otra persona calificada apropiadamente debe pedir entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se

puede otorgar por escrito, el proceso para lograrlo debe ser documentado y atestiguado formalmente.

25. Para la investigación médica en que se utilice material o datos humanos identificables, el médico debe pedir normalmente el consentimiento para la recolección, análisis, almacenamiento y reutilización. Podrá haber situaciones en las que será imposible o impracticable obtener el consentimiento para dicha investigación o podría ser una amenaza para su validez. En esta situación, la investigación sólo puede ser realizada después de ser considerada y aprobada por un comité de ética de investigación.

26. Al pedir el consentimiento informado para la participación en la investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el individuo potencial está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En una situación así, el consentimiento informado debe ser pedido por una persona calificada adecuadamente y que nada tenga que ver con aquella relación.

27. Cuando el individuo potencial sea incapaz, el médico debe pedir el consentimiento informado del representante legal. Estas personas no deben ser incluidas en la investigación que no tenga posibilidades de beneficio para ellas, a menos que ésta tenga como objetivo promover la salud de la población representada por el individuo potencial y esta investigación no puede realizarse en personas competentes y la investigación implica sólo un riesgo y costo mínimos.

28. Si un individuo potencial que participa en la investigación considerado incompetente es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el médico debe pedirlo, además del consentimiento del representante legal. El desacuerdo del individuo potencial debe ser respetado.

29. La investigación en individuos que no son capaces física o mentalmente de otorgar consentimiento, por ejemplo los pacientes inconscientes, se puede realizar sólo si la condición física/mental que impide otorgar el consentimiento informado es una característica necesaria de la población investigada. En estas circunstancias, el médico debe pedir el consentimiento informado al representante legal. Si dicho representante no está disponible y si no se puede retrasar la investigación, el estudio puede llevarse a cabo sin consentimiento informado, siempre que las razones específicas para incluir a individuos con una enfermedad que no les permite otorgar consentimiento informado hayan sido estipuladas en el protocolo de la investigación y el estudio haya sido aprobado por un comité de ética de investigación. El

consentimiento para mantenerse en la investigación debe obtenerse a la brevedad posible del individuo o de un representante legal.

30. Los autores, directores y editores todos tienen obligaciones éticas con respecto a la publicación de los resultados de su investigación. Los autores tienen el deber de tener a la disposición del público los resultados de su investigación en seres humanos y son responsables de la integridad y exactitud de sus informes. Deben aceptar las normas éticas de entrega de información. Se deben publicar tanto los resultados negativos e inconclusos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y conflictos de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

C. PRINCIPIOS APLICABLES CUANDO LA INVESTIGACION MEDICA SE COMBINA CON LA ATENCION MEDICA

31. El médico puede combinar la investigación médica con la atención médica, sólo en la medida en que tal investigación acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico y si el médico tiene buenas razones para creer que la participación en el estudio no afectará de manera adversa la salud de los pacientes que toman parte en la investigación.

32. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de toda intervención nueva deben ser evaluados mediante su comparación con la mejor intervención probada existente, excepto en las siguientes circunstancias:

- El uso de un placebo, o ningún tratamiento, es aceptable en estudios para los que no hay una intervención probada existente.
- Cuando por razones metodológicas, científicas y apremiantes, el uso de un placebo es necesario para determinar la eficacia y la seguridad de una intervención que no implique un riesgo, efectos adversos graves o daño irreversible para los pacientes que reciben el placebo o ningún tratamiento. Se debe tener muchísimo cuidado para evitar abusar de esta opción.

33. Al final de la investigación, todos los pacientes que participan en el estudio tienen derecho a ser informados sobre sus resultados y compartir cualquier beneficio, por ejemplo, acceso a intervenciones identificadas como beneficiosas en el estudio o a otra atención apropiada o beneficios.

34. El médico debe informar cabalmente al paciente los aspectos de la atención que tienen relación con la investigación. La negativa del paciente a participar en una investigación o su decisión de retirarse nunca debe perturbar la relación médico-paciente.

35. Cuando en la atención de un enfermo las intervenciones probadas han resultado ineficaces o no existen, el médico, después de pedir consejo de experto, con el consentimiento informado del paciente, puede permitirse usar intervenciones no comprobadas, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Siempre que sea posible, tales intervenciones deben ser investigadas a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, puesta a disposición del público.

LISTADO DE ALIMENTOS QUE DEBEN ELIMINARSE EN LA DIETA LIBRE DE SOLANACEAS

PATATA: incluye productos elaborados con fécula de patata:

- Carnes elaboradas (jamón de york, chopped, salchichas frankfurt, etc.)
- Sopas de sobre y fideos.
- Caldos y salsas elaboradas industrialmente.
- Dulces elaborados con crema pastelera.
- Queso rallado envasado.
- Medicamentos en los que el excipiente lleve fécula.

TOMATE (incluye kétchup)

BERENJENA

PIMIENTO: incluye alimentos aderezados con pimentón:

- Embutidos: chorizo, sobrasada, chistorra, lomo embuchado, morcón.
 - Salsas: escabeche, paprika, mojo picón.
 - Conservas en escabeche: sardinas, pulpo, caballa, calamares, pollo.
 - Otros: algunas aceitunas, pinchos morunos, migas, sopa de ajo, pulpo gallega.
-



El prurito (picor) cicatricial constituye un problema frecuente en la práctica clínica y, en particular, en el ámbito de los pacientes quemados. Esta situación se explica por el hecho de que desconocemos en gran medida la etiopatogenia de este fenómeno y porque los tratamientos existentes para el mismo distan de ser claramente satisfactorios. A raíz de una observación clínica nos planteamos la posibilidad de que el prurito cicatricial fuera generado por un agente exógeno vehiculizado a través de la dieta y asociado en particular al consumo de solanáceas. Al instaurar una dieta exenta de estos alimentos (patata, tomate, pimiento y berenjena) en 64 pacientes con prurito cicatricial resistente a tratamiento convencional (antihistamínicos) durante una semana, comprobamos que resultaba efectiva (disminución del 50% al menos) en un 70% de los sujetos estudiados. Así mismo, muchos de los pacientes consiguieron identificar al alimento responsable, al volver a desarrollar prurito cicatricial tras la ingesta del mismo (test de provocación sistémico), evitando la necesidad de prescindir del resto, siendo el tomate y la patata los predominantes (90%). A raíz de esto nos planteamos la posibilidad de que los alcaloides que contienen las mencionadas solanáceas fueran los agentes pruritógenos responsables, y en particular sus metabolitos secundarios o agliconas (generados mediante deglicosilación gástrica o hepática), de gran similitud estructural. Con el objeto de poner a prueba dicha hipótesis planteamos un ensayo clínico prospectivo a ciego simple aplicado a pacientes con prurito cicatricial refractario a tratamiento convencional en los que la dieta hubiera resultado efectiva y que hubieran identificado al alimento responsable del mismo. De este modo intentamos comprobar si la aplicación de la aglicona correspondiente al alimento responsable sobre la cicatriz sería capaz de reproducir el prurito en la misma (test de provocación tópico). En los 20 pacientes estudiados no sólo la aglicona consiguió reproducir el prurito en la cicatriz en el 90% de los casos sino que coincidió con la del alimento que había demostrado ser responsable del mismo. Concluimos así que las agliconas de las solanáceas comestibles están directamente involucradas en la etiopatogenia del prurito cicatricial. Es más, comprobamos que este prurito cicatricial inducido por la aplicación tópica del alcaloide puede ser objetivado, pues genera imágenes termográficas frías.

TESIS DOCTORAL

Autor: Pedro Enrique Alonso García
Director: Mariano Rodríguez Portillo