



4.1. Fisiología de la piel

Dermatología clínica aplicada

Patricia Serrano

Contenido

4. 1. Fisiología cutánea	¡Error! Marcador no definido.
--------------------------------	--------------------------------------

ANATOMÍA

La piel es el órgano más externo del cuerpo humano y también el de mayor tamaño.

Es una estructura compleja que nos protege y aísla del medio ambiente a la vez que nos comunica y nos permite relacionarnos con él.

Está formada por 3 capas, que desde el exterior al interior del cuerpo son: 1) Epidermis; 2) Dermis; 3) Tejido celular subcutáneo (también denominado hipodermis o subcutis)

EPIDERMIS

Es un epitelio plano poliestratificado queratinizante que contiene células de diversas estirpes. Tiene un grosor de 0.3 a 1.5 mm. Su actividad principal es la maduración de queratinocitos (queratinización) desde la capa basal proliferativa, la cual muestra una escasa síntesis de queratina, hasta la capa córnea arregenerativa, donde las células se observan completamente queratinizadas.

Componentes celulares:

1. Queratinocitos (90-95%): intervienen en la síntesis de queratina (queratinización) y tienen también funciones inmunes, pudiendo sintetizar citocinas (IL-1, IL-6, IL-8, etc.) en respuesta a diferentes estímulos y presentar antígenos.
2. Melanocitos (1%): son las encargadas de sintetizar melanina (melanogénesis); se sitúan en la capa basal. La melanina nos protege de la radiación ultravioleta. Su número varía según la región anatómica, pero es constante entre las personas de las diferentes razas; contrariamente a la creencia popular, las diferencias en la pigmentación racial no son debidas al número de melanocitos sino al número y tamaño de los melanosomas que producen.
3. Células de Langerhans (4-5%): derivadas de células madres de la médula ósea (sistema monocito-macrofágico), son procesadoras y presentadoras de antígenos.

Forman la primera línea de defensa inmunológica frente a los antígenos ambientales. Son células capitales en la inmunovigilancia frente a infecciones y carcinomas cutáneos.

4. Células de Merkel: forman parte del sistema neuroendocrino; se sitúan en la capa basal, actúan como mecanorreceptores (agudeza táctil) y están asociadas a terminaciones nerviosas intraepidérmicas.

Estructura:

1. Estrato basal: es donde se generan nuevos queratinocitos por proliferación celular, aunque también están presentes otros tipos de células propias de la epidermis, formando todas ellas una capa única. El producto de la última división de las células amplificadoras es la célula comisionada hacia la diferenciación terminal; una célula que ya no prolifera, se diferencia (muestran ya una queratinización incipiente), se desprende de la membrana basal y migra hacia las capas superiores. Finalmente, siendo ya una célula muerta, y pasados unos 60 días desde la mitosis de una célula madre, se eliminará hacia el entorno con la descamación de la capa córnea.

2. Estrato espinoso: situado por encima de la capa basal y formado por 4-10 filas de queratinocitos. En esta capa, los queratinocitos se diferencian; conforme van ascendiendo hasta el estrato granuloso, las células se van aplanando. Contienen unas vacuolas rodeadas de membrana (queratinosomas o cuerpos de Odland) en cuyo interior se depositan precursores de los lípidos epidérmicos.

3. Estrato granuloso: situado por encima del estrato espinoso. Está formado por 1-2 filas de células aplanadas. En esta capa ocurren la diferenciación final y la muerte celular, con un rápido tránsito a células cornificadas que pierden un 50-85% de su peso, las organelas y el núcleo. Simultáneamente, los cuerpos de Odland liberan polisacáridos, glicoproteínas, hidrolasas ácidas y lípidos al espacio extracelular, elementos que forman, junto a las células muertas, una barrera impermeable a los líquidos.

4. Estrato córneo: es la capa superior (más externa) de la epidermis, formada por 15-20 capas (más de 100 en palmas y plantas) de células grandes, aplanadas, apiladas como tejas. Son queratinocitos muertos y completamente queratinizados.

Constituyen el producto final de la diferenciación epidérmica, cimentados y estabilizados por los lípidos provenientes de los cuerpos de Odland (ceramidas, 40%, ácidos grasos libres, 25%; colesterol, 25%). Entre las células cornificadas se encuentran los lípidos epidérmicos.

La queratina es una proteína específica de piel, uñas y pelo. El estrato córneo, especialmente el tercio superior, forma una barrera impermeable que es la verdadera “barrera” cutánea contra los factores exógenos (tóxicos y microorganismos) y la pérdida de agua y electrolitos.

DERMIS

Tiene un grosor de 1-4 mm, es resistente y elástica, por lo que protege de las tensiones mecánicas, y proporciona elementos nutritivos a la epidermis y los anejos. Su superficie superior es irregular, con invaginaciones que se acoplan como los dedos a un guante a la superficie inferior de la epidermis. Contiene células, fibras, sustancia fundamental, vasos sanguíneos, nervios y anejos.

Estructura

1. **Dermis papilar:** banda estrecha inmediatamente debajo de la membrana basal. Contiene pequeños haces de colágeno III (de pequeño diámetro) y una mayor concentración de fibroblastos, con mayor capacidad proliferativa y de colagenasa.
2. **Dermis reticular:** ocupa la mayor parte de la dermis. Contiene grandes haces de colágeno tipo I y fibras elásticas maduras; presenta una menor celularidad que la zona papilar (fibroblastos, mastocitos y macrófagos). Aloja los apéndices cutáneos. Los vasos la atraviesan verticalmente, conectando el plexo horizontal subcutáneo con el plexo subpapilar, y de ellos parten redes de microcirculación hacia los folículos pilosebáceos y las glándulas sudoríparas.

Componentes

1. **Fibroblastos:** su función principal es la formación, destrucción y remodelación de las fibras dérmicas y la sustancia fundamental, para lo cual

sintetizan, almacenan y liberan al espacio extracelular enzimas responsables de la degradación y remodelación de la matriz extracelular.

2. Macrófagos: forman parte del sistema inmunológico por su función de fagocitosis, de presentación de antígenos, de formación de células gigantes y por la síntesis de citosinas.

3. Mastocitos: tienen efectos vasoactivos (histamina, serotonina), pro inflamatorios (heparina, histamina, leucotrienos), quimiotácticos (histamina, factor quimiotáctico de neutrófilos), enzimáticos (proteasas, fosfatasas), estructurales (proteoglicanos, proteínas, fosfolípidos) e inmunomoduladores (citocinas).

4. Miofibroblastos: tienen propiedades de fibroblasto y de célula muscular lisa. Tienen funciones contráctil, secretora y fagocitaria.

5. Matriz extracelular: está formada por:

a. Proteínas fibrosas

i. Fibras colágenas: suponen un 70% del peso de la dermis. Se dispone en forma de fibras entrecruzadas formando una red tridimensional. Es sintetizada por los fibroblastos. Sufren una degradación fisiológica mediada por enzimas específicos, sobre todo por colagenasas. Existe un equilibrio entre síntesis y degradación para mantener los niveles óptimos de colágeno tisular. Con la edad, esta proteína pierde enlaces reducibles y son más abundantes los estables, con lo cual pierde solubilidad, susceptibilidad enzimática, resistencia mecánica y capacidad de retener agua (dando lugar a la presencia de arrugas profundas).

ii. Fibras elásticas: representan un 2-4% del peso de la dermis. Proporcionan elasticidad a la piel. Las fibras de elastina se desintegran por la acción de elastasas, producidas por células inflamatorias, fibroblastos y células musculares lisas. Los daños provocados por las elastasas y otros agentes como la radiación UV pueden ser reparados parcialmente, aunque no se conoce bien cómo.

iii. Fibras de reticulina: constituidas por colágeno más delgado. Se localizan principalmente en la dermis papilar y rodeando a vasos sanguíneos y glándulas sebáceas.

b. Sustancia fundamental:

Es sintetizada principalmente por los fibroblastos. Está integrada por mucopolisacáridos o glicosaminoglicanos (cadenas de disacáridos repetidos) y proteoglicanos (proteína + glicosaminoglicano). Son macromoléculas que almacenan agua y rellenan espacios entre las fibras y las células. Tiene propiedades osmóticas, permite la migración celular y sirven de medio para los demás elementos estructurales.

HIPODERMIS

También designada como subcutis, panículo adiposo o tejido celular subcutáneo, se sitúa entre el límite inferior de la dermis y las fascias musculares. Tiene funciones de aislamiento térmico, de absorción mecánica y de reserva energética. El contenido graso del subcutis no es idéntico entre las diversas áreas de la superficie corporal, y también difiere su distribución entre hombres y mujeres.

ANEJOS CUTÁNEOS

1. Folículo piloso

Existe una gran variedad respecto a densidad, color y velocidad de crecimiento del pelo, según la edad, sexo, raza y regiones corporales. Su fisiología está sometida a control genético y en algunas zonas a control hormonal; sobre todo androgénico, y existen diferencias regionales en cuanto al tipo y densidad de receptores. Son áreas andrógeno-dependientes el cuero cabelludo, barba, torso, axilas, pubis y región genital.

Tipos de pelo:

- Terminales: densos, largos, con médula y pigmentados, en zonas pilosas (cuero cabelludo, barba, cejas, axila y pubis). Su folículo finaliza en la hipodermis.

- Vello: blando y fino, más corto, sin médula y no pigmentado, en zonas no pilosas (piel lampiña). Algunos responden a estímulos hormonales y se transforman en pelo terminal (pe., el vello prepuberal de la barba). El folículo finaliza en la dermis.

- Lanugo: pelo intraútero sin médula, que posteriormente se pierde.

La formación del pelo se realiza en el bulbo piloso, con una media de crecimiento de unos 0.3 mm/día. Se realiza en 3 fases que se reproducen de forma cíclica:

- Fase de crecimiento o anágeno: 3-5 años de duración, varía según la región corporal.

- Fase de reposo o catágeno: 3 semanas.

- Fase de caída o telógeno: muy variable, en general unos 100 días de duración.

En el cuero cabelludo la proporción de pelo en anágeno-catágeno-telógeno es 90%-1%-9%.

2. Glándula sebácea

Son glándulas grandes, multilobuladas, que drenan su secreción al interior del folículo piloso (formando la unidad pilosebácea). En la zona de conexión entre ambas estructuras, en un grupo de células que se conoce como promontorio, se ha identificado un importante reservorio de células madre queratinocitarias que tienen un papel fundamental en los procesos de reparación de heridas cutáneas y en la regeneración pilar.

Están constituidas por múltiples acinos separados por tejido conectivo. Son altamente sensibles a las hormonas. Permanecen inactivas durante la vida prepuberal, se desarrollan y activan por estímulos hormonales durante y después de la pubertad. Confieren a la piel una función endocrina independiente y juegan un rol importante en el proceso de envejecimiento de la piel inducido hormonalmente.

Se encuentran en la piel de todo el cuerpo, con excepción de las palmas y las plantas. Son más abundantes en las zonas seboreicas (cara, espalda y tórax).

La actividad principal de las glándulas sebáceas maduras es producir y secretar sebo. Aumentan de tamaño en la pubertad e incrementan la producción de sebo en ambos sexos, aunque dicha producción generalmente es menor en las mujeres que en los hombres.

El sebo está compuesto por triglicéridos, ésteres de cera, escualeno, colesterol y ácidos grasos. Entre las funciones atribuidas al sebo están: fotoprotección, actividad antimicrobiana, anti-inflamatoria y transporte de antioxidantes liposolubles hacia la superficie de la piel.

Generalmente la actividad de las glándulas sebáceas disminuye gradualmente en las mujeres después de la menopáusea, mientras que se mantiene inalterada en los hombres hasta los 70-80 años. Los cambios en las mujeres postmenopáusicas son debidos a la disminución de los niveles plasmáticos de estrógenos más que a cambios en la actividad metabólica de la glándula sebácea.

3. Glándulas sudoríparas

a. Ecrinas

Situadas en la dermis inferior y la grasa subcutánea. Se localizan en todo el tegumento (más abundantes en palmas, plantas y frente). Desembocan en la superficie cutánea. Tienen una inervación colinérgica e intervienen en la termoregulación.

b. Apocrinas

Existen en menor número, son de mayor tamaño y asientan más profundamente, en el subcutis. Se localizan en axilas, región anogenital, cara y cuero cabelludo. Producen una secreción responsable del olor corporal y están controladas por fibras nerviosas adrenérgicas. Desembocan en el folículo piloso. Se desarrollan en el curso de la adolescencia, por el estímulo de los andrógenos circulantes.

4. Uñas

Es una lámina queratinizada que protege la parte distal de dedos y mejora la destreza y la resistencia del pulpejo de los dedos. Es el producto final de las células matriciales diferenciadas y muertas. Se pueden distinguir diversas zonas en el aparato ungueal:

- a) Pliegue proximal de la uña o eponiquio, que se prolonga formando la cutícula.
- b) Cutícula.
- c) Lúnula, que es el margen distal de la matriz.
- d) Matriz de la uña, formada por queratinocitos indiferenciados que se cornifican para dar lugar a la lámina o tabla ungueal.
- e) Lámina ungueal.
- f) Lecho ungueal.
- g) Hiponiquio, pliegue cutáneo por debajo del borde libre de la lámina.
- h) Pliegue lateral

5. Vascularización cutánea

La piel recibe un abundante aporte sanguíneo a partir de vasos de la hipodermis, de donde surgen dos plexos aproximadamente paralelos a la superficie cutánea y comunicados entre sí por vasos perpendiculares a aquella:

- a) Plexo profundo, en la interfase dermis-hipodermis.
- b) Plexo superficial, en la parte alta de la dermis reticular, de donde parten asas vasculares (ascendente, arterial; descendente, venoso).

El circuito vascular parte de las arterias músculo-cutáneas, de las que nacen eferentes que forman el plexo profundo (en el límite dermis-subcutis), de éste surgen comunicantes que ascienden perpendicularmente a la superficie cutánea y que al llegar a la interfase entre dermis reticular y dermis papilar se ramifican en el plexo superficial del que ascienden asas capilares cuyas vénulas postcapilares son el inicio de la circulación de retorno.

Los vasos de la dermis son vasos distribuidores y colectores que unen los plexos superficial y profundo, y de ellos parten ramas horizontales que irrigan a los anejos

cutáneos (folículos pilosebáceos y glándulas). Tienen una pared gruesa, con músculo liso.

En las palmas, plantas y pabellones auriculares existen comunicaciones directas entre circulación arterial y venosa (“glomus”), que intervienen en la termoregulación (cierre en ambiente frío y apertura si es cálido).

Las células endoteliales expresan en su superficie de forma natural o estimuladas por citocinas diversas moléculas de adhesión que son fundamentales en la migración de células sanguíneas hacia el espacio extravascular.

6. Inervación cutánea

La piel dispone de inervación eferente (controla la red vascular y los anejos, mediante el sistema nervioso autónomo) y aferente, responsable de la sensibilidad cutánea.

Los receptores aferentes son de tres tipos:

- a) terminación nerviosa libre
- b) relacionada con el pelo
- c) receptores encapsulados (corpúsculos de Meissner, de Pacini y de Rufini, y discos de Merkel).

Se considera que existen receptores mecánicos, térmicos y de dolor (que responden a elevados estímulos mecánicos, térmicos o a agresiones químicas).

FUNCIONES PIEL

FUNCIÓN BARRERA

La principal función de la piel es actuar como barrera que nos protege del exterior.

- **Frente a la fuga de líquidos y electrolitos**

La capa córnea, de queratina compacta, producida por los queratinocitos, nos separa del medio ambiente, más seco que nuestro organismo, y evita la deshidratación y la pérdida de electrolitos.

- **Frente a microorganismos**

La secreción de las glándulas sebáceas produce un medio ácido, de pH entre 5 y 6,5, que es bacteriostático para microorganismos patógenos.

Por otra parte la descamación continua del estrato córneo origina una eliminación mecánica de los microorganismos que allí residen, mientras que un estrato córneo seco e intacto evita la penetración de microorganismos.

- **Sistema inmune cutáneo**

La piel posee además un potente y complejo sistema inmune que tiene como funciones el diferenciar lo propio de lo extraño, la defensa del organismo frente a patógenos externos, y la vigilancia de la aparición de neoplasias. Está formado por células propias de la epidermis como los queratinocitos y otras residentes o en tránsito por la piel como los linfocitos T y B, células pertenecientes al sistema mononuclear fagocítico (dendrocitos dérmicos, macrófagos y células de Langerhans) y las propias células endoteliales. Todas ellas se comunican gracias a citocinas y se unen para recibir las señales con más facilidad gracias a las moléculas de adhesión.

Otro de los mecanismos de defensa es la transferencia de anticuerpos antibacterianos (sobretudo IgA) hacia la superficie de la piel, y los Péptidos antimicrobianos, un grupo diverso de péptidos presentes en la superficie de la epidermis, que actúan como una primera línea de defensa, destruyendo directamente un amplio espectro de bacterias gram positivas y gram negativas, hongos y algunos virus.

- **Frente a traumatismos, otras fuerzas mecánicas y electricidad**

La epidermis posee mecanismos de protección contra pequeños traumatismos mecánicos repetitivos. La capa basal de la epidermis sigue un programa de proliferación y diferenciación que responde al roce continuo con hiperplasia epidérmica y aumento del grosor de la capa córnea, como sucede en palmas y plantas, o produciendo zonas de hiperqueratosis circunscritas (callos). La capa córnea es la que posee mayor resistencia a dichos microtraumatismos, físicos y

químicos, debido a la cubierta cornificada de los corneocitos, los desmosomas y a su interdigitación con las células vecinas, que les proporciona una cierta elasticidad.

La dermis y el tejido adiposo subcutáneo sirven para amortiguar el impacto de traumatismos no punzantes. Las propiedades mecánicas de la piel frente a golpes o estiramientos residen en la dermis. La piel puede estirarse según las áreas entre un 10 y un 50% y volver a su estado inicial en pocos segundos. Este mecanismo de extensión y contracción depende de las fibras de colágeno.

Las terminaciones nerviosas de la piel también advierten del golpe o de la posibilidad del traumatismo lo que permite que mecanismos conscientes conducen al rápido alejamiento del objeto agresor.

La piel proporciona igualmente protección frente a lesiones provocadas por corrientes eléctricas de bajo voltaje. El estrato córneo es un mal conductor por su bajo contenido de agua mientras que las capas inferiores de la piel tienen un bajo grado de conectividad.

- **Frente a sustancias tóxicas y radicales libres**

En general la piel actúa como barrera muy efectiva frente a sustancias polares, los solventes orgánicos, las soluciones ácidas y básicas y las enzimas proteolíticas, pero tiene una efectividad más baja ante sustancias no-polares, algunas de las cuales pueden ser dañinas para el organismo, como los insecticidas.

En la piel se producen constantemente bajas cantidades de radicales libres, aunque las cantidades aumentan en caso de daño celular como por la irradiación de la piel con UVA o UVB. Los radicales libres pueden inducir lesión celular. La epidermis posee un sistema de defensa antioxidante enzimático compuesto por la superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa y otro de antioxidantes no enzimáticos en el que participan la vitamina E y la vitamina C.

- **Frente radiación ultravioleta**

Finalmente, al ser la piel el órgano sometido a la agresión de la radiación ultravioleta, posee mecanismos de defensa en frente a ésta.

La radiación ultravioleta B es la responsable de la quemadura solar y, a largo plazo del fotoenvejecimiento y del cáncer cutáneo. Para protegernos la piel tiene 2 barreras: la queratina que se concentra en el estrato córneo y la melanina sintetizada en los melanocitos de la capa basal epidérmica. Ambas absorben la

radiación minimizando el daño de la misma sobre el ADN. Bajo el estímulo de la radiación UV, se produce la activación de los melanocitos que sintetizan melanina y la transfieren a los queratinocitos vecinos por medio de los melanosomas. Una vez transferida, la melanina se coloca como un “gorro” sobre el núcleo de los queratinocitos y, al absorber la radiación UV, forma una barrera que evita o reduce la capacidad oncogénica de la misma.

FUNCIÓN SENSORIAL

Una de las funciones ubicadas en la piel es la detección de cambios en el medio ambiente para su transmisión al sistema nervioso central y su corrección posterior. Ello se consigue por medio de la inervación cutánea que está formada por una densa red tridimensional de fibras aferentes sensitivas, que detectan la sensación del tacto, el dolor, el prurito y los cambios de temperatura, y por fibras eferentes autonómicas motoras que actúan sobre los vasos sanguíneos cutáneos, los folículos pilosos y los músculos erectores del pelo y sobre glándulas sudoríparas.

FUNCIÓN TERMORREGULADORA

En los animales de sangre caliente como el hombre, es muy importante el mantenimiento de una temperatura constante a 37°C, en un medio ambiente de temperatura variable, con el fin de preservar procesos metabólicos delicados. La piel posee un tejido adiposo aislante, que conduce mal el calor y, en los animales, un músculo erector del pelo, que al tensarse hace que el pelo se erice en condiciones de frío con lo que se produce una capa aislante (en el hombre produce "carne de gallina"). La piel contiene asimismo órganos sensitivos que detectan e informan de la temperatura y, a la vez, órganos efectores de la termorregulación, mediante los cuales se activa o se impide la pérdida de calor. La información se recibe en el centro de control hipotalámico, desde donde se envían las órdenes que regulan el flujo sanguíneo cutáneo, que puede variar enormemente por medio de la apertura o el cierre de las anastomosis arteriovenosas.

En caso de medio ambiente frío se activa el sistema nervioso simpático, que produce adrenalina y noradrenalina, y aumenta el metabolismo celular y con ello, la producción de calor. Simultáneamente se reduce la pérdida del mismo mediante la contracción de los vasos sanguíneos cutáneos y por tanto del flujo sanguíneo externo, para mantener el calor corporal central. Si, por el contrario, en el centro de control se detecta un aumento de la temperatura, disminuye la estimulación simpática con lo que perderemos calor gracias a la evaporación de agua desde la

superficie cutánea (sudor ecrino y apocrino) y los pulmones y la vasodilatación periférica.

FUNCIÓN ENDOCRINA

La piel no sólo es un órgano diana donde actúan varias hormonas sino que también puede sintetizar hormonas y sustancias con actividad similar a las hormonas.

Las hormonas producidas en la piel, aparte de actuar localmente, pueden entrar en los plexos vasculares superficiales y profundos de la dermis y actuar en otros tejidos.

La piel humana expresa receptores para hormonas peptídicas y neurotransmisores, los cuales se localizan principalmente en la superficie celular, y para esteroides y hormonas tiroideas en el citoplasma o el núcleo.

La piel también es capaz de metabolizar hormonas para activarlas e inactivarlas.

- **Hormonas sexuales**

Varias funciones de la piel dependen de hormonas sexuales biológicamente activas (andrógenos, estrógenos y progestinas).

- **Andrógenos**

El receptor de andrógenos está presente en queratinocitos epidérmicos y foliculares, glándulas sudoríparas, fibroblastos, células endoteliales y melanocitos.

Los andrógenos afectan varias funciones de la piel, incluyendo el crecimiento y diferenciación de las glándulas sebáceas, el crecimiento del pelo, la homeostasis de la barrera epidérmica y la cicatrización de heridas.

La piel del adulto masculino es más gruesa y seca que la femenina, esto se debe en parte, a que los andrógenos estimulan la hiperplasia de la epidermis y suprimen la función barrera de la piel.

Los andrógenos influyen en la función inmune y los procesos inflamatorios de la piel, juegan un rol en la patogenia del acné a través del incremento de la producción de sebo y pueden impactar la cicatrización de las heridas cutáneas.

- **Estrógenos**

La síntesis de estrógenos es vital para el mantenimiento de una piel sana. De todas las hormonas que disminuyen con la edad, los estrógenos tienen el efecto más dramático sobre la piel. Los estrógenos modulan significativamente la fisiología de la piel y actúan principalmente sobre queratinocitos, fibroblastos, melanocitos, folículos pilosos y glándulas sebáceas. Aunque la piel puede sintetizar estrógenos, la principal fuente de estradiol en la mujer en edad reproductiva es el ovario, mientras en la mujer postmenopáusica, la corteza adrenal secreta grandes cantidades de dihidroepiandrosterona (DHEA) cuya conversión en esteroides activos en tejidos periféricos, incluyendo la piel, constituye la principal fuente de estrógenos activos.

En la piel los estrógenos incrementan el contenido y la calidad de colágeno I y III, disminuyen la producción de sebo, mantienen la humedad de la piel a través del incremento de mucopolisacáridos, glucosaminoglicanos y ácido hialurónico y mantiene la función barrera del estrato córneo. También prolongan la fase anágena del folículo piloso (una acción que se manifiesta en el embarazo, con un aumento del número de pelos anágenos; en el postparto, los folículos en fase anágena adicionales entran en telógeno, lo cual causa incremento en la pérdida del pelo y adelgazamiento temporal del pelo). También incrementan la vascularización y el grosor de la piel y pueden retardar o prevenir manifestaciones del envejecimiento de la piel a través de la reducción del adelgazamiento y el mantenimiento del grosor y la hidratación de la piel. Los estrógenos son los mayores reguladores de la reparación de las heridas y también actúan disminuyendo la inflamación a través de la supresión de citosinas proinflamatorias.

Los fitoestrógenos como el resveratrol, tiene un efecto positivo sobre la piel. Pueden activar los receptores de estrógenos para llevar a cabo efectos anti-oxidantes y antiinflamatorios. Pueden reducir la muerte celular inducida por los rayos UV, mejorar la elasticidad, reducir las arrugas e incrementar la producción de colágeno.

La piel posee capacidad estereoidogénica para asegurar el control homeostático local de hormonas esteroides.

La DHEA y androstendiona son convertidas a andrógenos más potentes como la testosterona y la dihidrotestosterona (DHT) en las glándulas sebáceas y sudoríparas. La DHT es sintetizada principalmente en órganos periféricos incluyendo la piel en ambos sexos. En la piel la testosterona es convertida a DHT a través de la enzima 5 α reductasa. Hay 2 isoformas de esta enzima, la tipo I está presente en las glándulas sudoríparas y la tipo II en los folículos pilosos. Por otra

parte la piel tiene rutas metabólicas como la glucoronidación y la sulfatación que inactivan la DHT. En consecuencia los mecanismos localizados en la piel mantienen una concentración local de DHT que no depende de los niveles circulantes de la hormona.

En el hombre el estradiol puede ser producido en tejidos periféricos, incluyendo la piel, por acción de la enzima aromatasa, que cataliza la conversión de androstendiona en estrona y testosterona en estradiol. La estrona, a su vez, puede ser convertida en estradiol por la enzima 17beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa. La expresión de aromatasa en la piel ocurre principalmente en folículos pilosos y glándulas sebáceas.

- **Vitamina D**

La vitamina D es liposoluble y existe en 2 formas principales: ergocalciferol (vit D2) producido por las plantas y colecalciferol (vit D3) derivada de los alimentos de origen animal. Sin embargo, la mayor fuente de vit D en humanos es la síntesis cutánea en presencia de luz solar.

En la membrana plasmática de queratinocitos y fibroblastos, la exposición de 7-dehidrocolesterol a la radiación ultravioleta B resulta en la formación de previtamina D3, la cual es convertida en vitamina D3 por un proceso termal no enzimático en la membrana plasmática. La conversión de previtD3 en los productos inactivos lumisterol y taquisterol favorece el balance de la biosíntesis cutánea de Vit D3. Este mecanismo asegura que no se produzca una sobredosis de vit D3 por la fotoexposición.

La vit D3 es transportada a la circulación sanguínea. Tanto la vit D sintetizada en la piel como la obtenida a partir de la dieta, experimentan reacciones de hidroxilación: la primera ocurre en el hígado por la enzima 25-hidroxilasa para formar calcidiol, la mayor forma circulante de vit D; y la segunda ocurre en el riñón por la 1alfa-hidroxilasa para formar el metabolito hormonalmente activo (calcitriol).

Los queratinocitos tienen una ruta de vit D autónoma. Esta ruta no sólo sintetiza vit D inducida por los rayos UVB sino que también tiene un metabolismo regulado enzimáticamente de la vit D, el cual resulta en la generación de calcitriol. Sin embargo la conversión cutánea de calcidiol circulante a calcitriol no tiene un rol muy significativo in vivo porque la cantidad de calcidiol libre que penetra la membrana celular de los queratinocitos es muy pequeña para inducir cantidades suficientes de calcitriol. Los queratinocitos también expresan el receptor de la vit

D, de esta manera, son al mismo tiempo sitio de síntesis de calcitriol y blanco de esta hormona. Los fibroblastos de la dermis expresan 25-hidroxilasa pero no la 1alfa hidroxilasa. Por lo tanto los fibroblastos pueden jugar un importante rol como suplidores de precursores de calcitriol a los queratinocitos y también a la circulación sanguínea.

Hay células y órganos extrarrenales que poseen 1alfa-hidroxilasa, incluyendo pulmón, mama, colon, próstata y monocitos.

El calcitriol actúa como una hormona esteroide.

La vitamina D regula muchos procesos fisiológicos de la piel, desde la proliferación, diferenciación y apoptosis de los queratinocitos hasta el mantenimiento de la barrera y la función inmune.

En bajas concentraciones, la vit D aumenta la proliferación de queratinocitos, pero en altas concentraciones inhibe la proliferación y promueve la diferenciación.

En concentraciones fisiológicas, la vit D previene la apoptosis de queratinocitos, pero en altas concentraciones induce su apoptosis.

La vit D también tiene efectos sobre el sistema inmune cutáneo, incluyendo el aumento de la respuesta antimicrobiana, la inducción de autofagia y la supresión de mediadores proinflamatorios. Concentraciones bajas de vitamina D están asociadas con un incremento del riesgo de infecciones.

- **Vitamina A (retinol)**

La vitamina A es un micronutriente lipofílico necesario para el desarrollo del embrión y el niño. En adultos, la vit A y sus metabolitos tienen roles clave en la visión, la función inmune, la remodelación tisular, las funciones cerebrales y el metabolismo.

La vit A está presente en alimentos de origen animal como hígado y huevos. Una fuente alternativa de vit A es la absorción de provitamina A (carotenoides) de las plantas. Sin embargo, aunque los carotenoides son abundantes, su absorción es menos eficiente en comparación con el retinol.

Los retinoides también son hormonas.

El metabolismo de los retinoides en la piel humana es célula-específico, los sebocitos tienen un patrón metabólico distinto al de los queratinocitos.

Los retinoides promueven la proliferación celular en la epidermis normal a través del acortamiento de la fase mitótica del ciclo celular, pero disminuyen la proliferación celular en el epitelio hiperproliferativo (por ejemplo, la rápida proliferación de los queratinocitos en la psoriasis es regulada a la baja por retinoides). También reducen el tamaño de las glándulas sebáceas a través de la disminución de la proliferación de los sebocitos basales y la supresión de la producción de sebo. Tiene múltiples efectos sobre la inmunidad celular y humoral a través de la activación de la fosfolipasa C y la fosfoquinasa C. Adicionalmente, los retinoides estimulan la capacidad de presentar antígenos de las células de Langerhans e inducen la expresión de ICAM-1 en los queratinocitos provocando un efecto inmunomodulador. También tienen actividades antiinflamatorias (inhiben la migración de neutrófilos). Contrarrestan los cambios atróficos en la dermis inducidos por la síntesis de procolágeno tipo I y III y suprimen la actividad de enzimas que degradan el colágeno en la piel.

- **Glucocorticoides (GC)**

Los GC son hormonas esteroides.

La piel sintetiza y secreta GC. Los queratinocitos pueden sintetizar cortisol a partir de colesterol y expresan enzimas que catalizan la interconversión de cortisol activo y cortisona inactiva y, por lo tanto, influyen en la disponibilidad biológica de la hormona activa. Una consecuencia de estos hallazgos es que la acción de los GC puede ser modificada localmente. La producción de cortisol puede ser disparada por otras señales como la IL1beta, una citosina clave en el daño epidérmico. Por el contrario, la inhibición de la síntesis de cortisol durante la cicatrización de las heridas, incrementa la producción de IL1beta, lo cual representa un mecanismo de retroalimentación que modula la señal mediada por los GC.

En la piel, los GC inducen expresión de genes antiapoptosis y reprimen genes proapoptosis.

- **Hormonas tiroideas**

La piel es un reconocido blanco de hormonas tiroideas. La hormona tiroidea circulante predominante es la tetrayodotironina (T4), la cual es convertida en triyodotironina (T3), la forma activa de la hormona, por enzimas desyodasas (D1, D2 y D3) intracelulares. D1 y D2 convierten T4 en T3. D3 convierte T4 en la forma inactiva T3reversa (rT3). Estas 3 enzimas son activas en la epidermis, pero ni D1 ni D3 son activas en la dermis. La T3 está involucrada en el proceso de

diferenciación de la epidermis, e incrementa la respuesta a factores de crecimiento. La T3 estimula la proliferación de queratinocitos en la epidermis y fibroblastos en la dermis, acelera la formación de la barrera epidérmica y participa en la función de glándulas sebáceas y sudoríparas. La T3 prolonga la fase anágeno del ciclo de crecimiento del pelo.

- **Melatonina (MT)**

La piel contiene la maquinaria molecular y bioquímica necesaria para transformar L-triptófano en melatonina. La piel expresa los receptores MT1 y MT2. La expresión de estos receptores es modificada por factores ambientales (RUV) y patologías subyacentes (cáncer de piel). Por ejemplo, la exposición a rayos UV induce la regulación hacia arriba de la expresión de receptores MT1 en los melanocitos de la epidermis. La melatonina participa en la actividad cíclica del crecimiento del pelo, estimula la proliferación de queratinocitos epidérmicos y ayuda a mantener la función de barrera de la epidermis. La melatonina también lleva a cabo actividades metabólicas y citoprotectoras independientes de receptor, la más importante de estas actividades en la piel está relacionada con el daño oxidativo inducido por la RUV. La melatonina actuando como un agente anti-apoptosis incrementando la viabilidad de células irradiadas con RUV.

Sistema neuroendocrino

La piel es un órgano altamente inervado. Las terminaciones nerviosas libres (TNL) corresponden a las extremidades de dendritas no mielinizadas de neuronas sensoriales cuyos cuerpos celulares se encuentran en el ganglio de la raíz dorsal en la médula espinal y en el ganglio del trigémino y conducen información sobre el dolor, la temperatura y el prurito. La piel también produce neurotransmisores como acetilcolina, catecolaminas, serotonina, glutamato y aspartato. La actividad sintética de la acetilcolina y catecolaminas reside principalmente en los queratinocitos y en menor extensión en los melanocitos. Glutamato y aspartato han sido detectados en los

queratinocitos. Por otra parte, la piel expresa una variedad de neuropéptidos sintetizados por células nerviosas y liberados principalmente por las TNL y, en menor extensión, por fibras del sistema nervioso autónomo (SNA). Los neuropéptidos más abundantes de la piel humana son: sustancia P, péptido relacionado con el gen de la calcitonina, péptido intestinal vasoactivo, y el neuropéptido Y, los cuales inducen proliferación y diferenciación de los queratinocitos.

La piel humana expresa todos los elementos involucrados en la actividad del principal regulador de la respuesta neuroendocrina al estrés (eje hipotálamo hipófisis adrenal (HHA)), incluyendo la hormona liberadora de corticotropina (CRH), urocortina y proopiomelanocortina (POMC). A nivel funcional la CRH y la urocortina afectan la proliferación de queratinocitos y melanocitos en la epidermis y, en la dermis, pueden modificar la respuesta inmune local y actuar como vasodilatadores. En la piel humana la expresión del gen POMC y los péptidos derivados de POMC (ACTH: hormona adrenocorticotropa, alfa y beta MSH: hormona estimulante de melanocitos, y beta-ED: endorfina), ha sido detectada en queratinocitos, melanocitos, fibroblastos, células de Langerhans, células endoteliales, monocitos y linfocitos).

Dependiendo del tipo de estresor y su intensidad la piel puede activar el eje HHA sistémico a través de fibras nerviosas que se proyectan al SNC o por factores cutáneos que pueden activar la hipófisis o la corteza adrenal

En la piel humana la expresión del gen POMC y los péptidos derivados de la POMC (ACTH, MSH, y B-endorfina) ha sido detectada en queratinocitos, melanocitos, fibroblastos, células endoteliales, células de Langerhans, monocitos y linfocitos.

El sistema neuroendocrino de la piel continuamente se expone a la acción de componentes ambientales y cuando la activación alcanza niveles umbrales se dispara una reacción con producción de factores biológicos específicos. Algunos de estos factores pueden ser liberados al componente extracelular y activar terminaciones nerviosas sensoriales o pasar directamente a la circulación donde activan células inmunes circulantes.

En la piel humana la actividad del sistema neuroendocrino está regulada por numerosos factores ambientales e intrínsecos. El más factor ambiental más importante es la radiación solar, particularmente los rayos ultravioleta A y B (UVA y UVB). Otros factores ambientales son la temperatura, la humedad y la concentración de agentes químicos y biológicos.

Los rayos UV estimulan la producción y secreción de péptidos derivados de la POMC, los cuales interactúan con receptores de melanocortina en los melanocitos, queratinocitos y células de Langerhans para modificar su actividad funcional, incrementar la pigmentación cutánea por melanina y generar efectos antiinflamatorios e inmunosupresores (modulación de la producción local de citosinas e inhibición de la expresión de moléculas de adhesión necesarias para la migración de células inflamatorias a través de la red capilar).

La exposición crónica a la RUV puede producir dependencia a opioides endógenos lo que explica las propiedades adictivas de la luz (tanorexia). La RUV incrementa la actividad de la proteína p de los queratinocitos, lo cual incrementa la síntesis de POMC que es procesada para formar beta-ED y otros péptidos biológicamente activos que pueden pasar a la circulación. El incremento sostenido de niveles circulantes de beta-ED activa receptores de opioides de neuronas del SNC. La señal neuroquímica en los receptores opioides puede aumentar la actividad de neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral, las cuales se proyectan a regiones cerebrales relacionadas con el sistema de recompensa y producir un estado dependiente de opioides endógenos. Este estado dependiente de opioides endógenos subyace a las propiedades adictivas de la luz UV.

La evidencia clínica también sugiere que los factores o mediadores relacionados con el estrés podrían estar involucrados en la patogenia del acné. Por ejemplo, la alfa-MSH y la ACTH incrementan la secreción de sebo.

MICROBIOMA

La microbiota cutánea se define como el conjunto de microorganismos que residen de forma habitual en la piel.

La microbiota forma un complejo ecosistema en permanente interacción con el huésped. Participa en la doble función protectora de la piel como barrera física e inmunológica.

Estos microorganismos se extienden por toda la superficie cutánea y los anejos (folículo piloso y glándulas).

La piel es un ambiente inhóspito que se caracteriza por extensas regiones desecadas, pH ácido (5,6), recambio continuo de células superficiales y producción de proteasas, lisozimas y péptidos antimicrobianos. A pesar de estos mecanismos protectores los microorganismos que forman parte del microbioma cutáneo han evolucionado para adaptarse y sobrevivir en estas condiciones protegiéndonos contra la infección de otros organismos patógenos e interactuando con nuestro sistema inmune cutáneo.

Cuando se altera este equilibrio (disbiosis) se predispone y causa enfermedades. Al ocurrir un cambio en cualquiera de las partes, un microorganismo normalmente residente puede convertirse en patógeno.

La microbiota cutánea está compuesta por una gran variedad de microorganismos que incluyen bacterias, arqueas, hongos, artrópodos y virus (bacteriófagos) y otros microorganismos que todavía no se han podido cultivar.

La microbiota cutánea nos proporciona diversos efectos beneficiosos entre los que destacan:

- Mantener la homeostasis cutánea evitando la colonización y posterior infección por otros microorganismos patógenos y protegiéndonos contra varios factores ambientales.
- Estrecha relación con el sistema inmune: el microbioma es uno de los factores más importantes en la regulación del sistema inmune
 - modula la respuesta inmunitaria
 - induce activación de receptores de queratinocitos
 - produce tolerancia inmunológica
 - producen péptidos antimicrobianos
- Reparación de las heridas
- Protección contra el efecto inmunosupresor causado por la RUV

El microbioma cutáneo juega un papel importante en la homeostasis; protege al huésped de organismos patógenos invasores, permite la maduración del sistema inmunológico a través del acondicionamiento de millones de linfocitos T de la piel, para que respondan a organismos patógenos similares y fortalecen la respuesta inmunitaria, induciendo en los queratinocitos la expresión de péptidos antimicrobianos y la formación de biofilms.

El desequilibrio en la composición y función del microbioma se denomina “disbiosis” y se le ha implicado en múltiples enfermedades cutáneas, autoinmunes, autoinflamatorias, cáncer, obesidad, síndrome metabólico y riesgo cardiovascular.

El microbioma residente de la piel utiliza el sudor, sebo y el estrato córneo como fuente de recursos para poder sobrevivir, es así que la abundancia o deficiencia de uno de estos puede ocasionar una disbiosis.

La composición de la microbiota cutánea depende de varios factores:

- Intrínsecos:

1. Localización anatómica (zonas sebáceas, secas, húmedas, presencia de glándulas y folículos pilosos, grosor de la piel)

2. Genética, Etnia, Género, Edad

3. Estrés, falta de sueño, actividad física

4. Metabolismo, sistema inmune, hormonas

- Extrínsecos:

1. Parto (vaginal vs cesárea),

2. Estilo de vida (higiene, cosméticos, dieta)

3. Antibióticos, productos químicos

4. Localización geográfica, clima (condiciones atmosféricas, polución, RUV)

La colonización inicial de la piel depende de la técnica de parto: si es vaginal la microbiota del lactante será parecida a la de la vagina de la madre, en cambio, si es por cesárea se parecerá a la microbiota de la superficie cutánea. La diversidad en la microbiota cutánea va incrementándose durante la infancia, posteriormente se estabiliza pero se van produciendo cambios en relación con cambios fisiológicos propios de la edad, sobre todo en la adolescencia con el inicio de la actividad de las glándulas sebáceas y en la vejez asociado a los cambios hormonales.

La microbiota cutánea de las mujeres tiene mayor diversidad de especies que la de los hombres. Probablemente debido a que las mujeres tienen una piel menos gruesa, un pH más bajo, menor producción de sudor, menos folículos pilosos y a las diferencias hormonales.

La humedad y temperaturas bajas favorecen el crecimiento de la microbiota bacteriana normal. Pero las situaciones que aceleran la pérdida transcutánea de agua favorecen la entrada de antígenos y microorganismos patógenos.

El estrés psicológico produce un incremento de los glucocorticoides endógenos lo que a su vez altera la permeabilidad cutánea, la homeostasis de la barrera, la integridad del estrato córneo y la defensa antimicrobiana.

El uso de maquillaje se ha asociado con una disminución de la microbiota normal y una mayor colonización por microorganismos patógenos.

El uso de jabones y antisépticos también modifica la microbiota normal, dependiendo de la frecuencia del lavado. Aunque el lavado de las manos altera la composición no afecta las concentraciones globales de diversidad bacteriana ni elimina la mayoría de bacterias que se encuentran en la superficie cutánea. Un uso demasiado frecuente de jabones o antisépticos en la higiene de manos daña la superficie cutánea y reduce la diversidad del microbioma alterando la función barrera de la piel.

La eliminación de *S. epidermidis* debido al uso irracional de antibióticos puede resultar perjudicial para el huésped porque se suprime gran cantidad de péptidos antimicrobianos bacterianos, lo que permite que agentes patógenos potenciales colonicen la piel con mayor eficacia; además sin bacterias cebadoras para el sistema inmunitario, el huésped puede ser menos eficiente en su papel de vigilancia frente a la infección.

Los antibióticos tópicos pueden erradicar la microbiota residente e inducir resistencia bacteriana (p.ej., la aplicación de neomicina en las axilas inicialmente produce disminución de la colonización bacteriana, especialmente corineiformes, pero posteriormente incrementa las bacterias gram negativas).

Los retinoides modifican la microbiota cutánea al disminuir la producción de sebo, reducir el recuento de *Propionibacterium spp* e incrementar el de *S. aureus*.

Los corticoides, dependiendo de la dosis, la potencia y el tiempo de uso también pueden incrementar la colonización por microbiota patógena al suprimir la actividad del sistema inmunitario.

EJE INTESTINO PIEL

La piel y el sistema digestivo están conectados a través de la circulación sanguínea y linfática.

La principal función del microbioma es mantener la homeostasis a través de la comunicación bidireccional con los tejidos y los órganos.

Varios estudios proporcionan evidencia científica de la existencia de una relación bidireccional entre la salud gastrointestinal y la homeostasis cutánea a través de modificaciones en el sistema inmune.

El intestino y la piel se relacionan de forma directa e indirecta a través de la dieta, de los metabolitos que produce la microbiota (ácidos grasos de cadena corta, serotonina, ácido gaba-aminobutírico (GABA),...) y vías neuroendocrinas.

La disbiosis del microbioma cutáneo e intestinal produce alteraciones en el sistema inmune y en la permeabilidad de la barrera cutánea e intestinal y se han asociado con distintas enfermedades como la dermatitis atópica, la psoriasis y el acné, entre otras.

La exposición a la RUV también influye en el microbioma intestinal. La exposición cutánea a la RUV incrementa los niveles séricos de vitamina D y esto induce un incremento en la diversidad del micorbioma intestinal

Conocer mejor la función del microbioma cutáneo y su interacción con el huésped es esencial para poder desarrollar nuevas dianas terapéuticas

Mejorar el conocimiento del microbioma cutáneo puede abrir nuevas perspectivas en el manejo preventivo y terapéutico de diversas enfermedades cutáneas, permitiendo modular selectivamente el crecimiento de determinadas especies bacterianas que disminuyan el estado inflamatorio local, acortando significativamente los tiempos de recuperación y mejorando la calidad de vida de los pacientes.

En este sentido existe un gran interés de la industria farmacéutica y cosmética sobre las posibles actuaciones sobre el microbioma a nivel terapéutico, incluyendo el uso de prebióticos, probióticos, simbióticos, cosmeceúticos y más recientemente también se está investigando sobre métodos de trasplante de microbiota cutánea.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez C, Domínguez J. Endocrinología de la piel. *Rev Venez Endocrinol Metab.* 2018; 16(3): 149-166.
2. Thornton MJ. Estrogens and aging skin. *Dermatoendocrinol.* 2013; 5: 264-270.
3. Castrillon LE, Palma A, Padilla C. La función inmunológica de la piel. *Dermatología Rev Mex.* 2008; 52 (5): 211-224.
4. Boxberger M, Cenizo V, Cassir N, La Scola B. Challenges in exploring and manipulating the human skin microbiome. *Microbiome.* 2021; 9(1):125. Published 2021 May 30. doi:10.1186/s40168-021-01062-5
5. Patiño LA, Morales CA, Microbiota de la piel: ecosistema cutáneo. *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2013; 21 (2): 147-158
6. Boxberger M, Cenizo V, Cassir N, La Scola B. Challenges in exploring and manipulating the human skin microbiome. *Microbiome.* 2021; 9(1):125.
7. Grice EA, Kong HH, Conlan S, Deming CB, Davis J, Young AC, et al. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science.* 2009; 324(5931):1190-2.
8. Skowron K, Bauza-Kaszewska J, Kraszewska Z, Wiktorczyk-Kapischke N, Grudlewska-Buda K, Kwiecińska-Piróg J, et al. Human Skin Microbiome: Impact of Intrinsic and Extrinsic Factors on Skin Microbiota. *Microorganisms.* 2021 Mar 5; 9(3):543.
9. De Pessemier B, Grine L, Debaere M, Maes A, Paetzold B, Callewaert C. Gut-Skin Axis: Current Knowledge of the Interrelationship between Microbial Dysbiosis and Skin Conditions. *Microorganisms.* 2021; 9(2):353.
10. Park DH, Kim JW, Park HJ, Hahm DH. Comparative Analysis of the Microbiome across the Gut-Skin Axis in Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(8):4228.