

1

ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DE LA PIEL

Agustín Buendía Eisman¹, José Mazuecos Blanca² y Francisco M. Camacho Martínez³

¹ Profesor Titular de Dermatología. Facultad de Medicina. Universidad de Granada.

² Catedrático de Escuela Universitaria. Área de Dermatología. Facultad de Medicina. Universidad de Sevilla.

³ Presidente de Honor de la Academia Española de Dermatología. Catedrático de Dermatología. Universidad de Sevilla.

Manual de Dermatología, 2.ª edición. Editores: J. Conejo-Mir, J. C. Moreno, F. M. Camacho, pp. 2-27. ISBN Volumen I: 978-84-7885-628-2. ISBN Obra completa: 978-84-7885-627-5. ISBN Volumen II: 978-84-7885-629-9.

Contenido

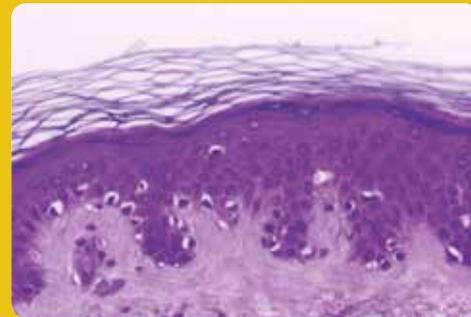
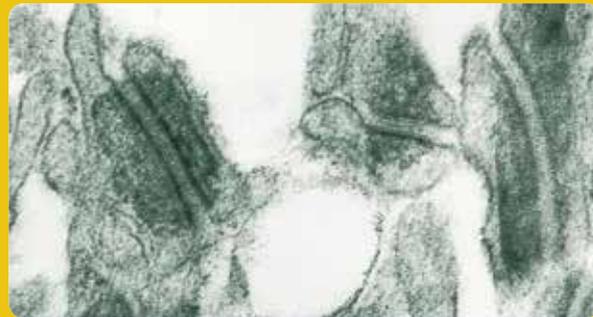
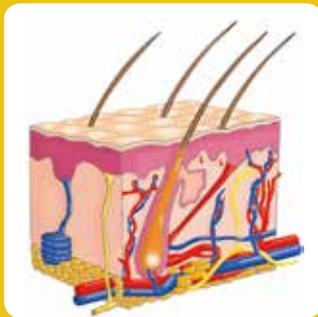
- Estructura general de la piel
- Funciones de la piel
- Embriología de la piel
- Estructura de la epidermis
- Sustancia fundamental
- Anejos cutáneos
- Manto cutáneo ácido lipídico
- Hipodermis
- Vasos y nervios cutáneos
- Tendencias en la investigación del desarrollo y estructura de la piel
- Bibliografía

Características generales

- ▶ La piel consta de tres capas bien diferenciadas: epidermis, dermis e hipodermis.
- ▶ La epidermis está constituida por queratinocitos, melanocitos, células de Langerhans y células de Merkel.
- ▶ La capa más externa de la epidermis o capa córnea se forma por la apoptosis de los queratinocitos.
- ▶ Las uniones entre queratinocitos son mediante desmosomas; y entre la capa basal y la dermis, mediante hemidesmosomas.
- ▶ La dermis es una capa conjuntiva que alberga los plexos vasculonerviosos y sirve de sostén a la epidermis y a sus anejos.

Está formada por fibras, como las de colágeno y las elásticas, y por células, como los fibrocitos, mastocitos e histiocitos. Tiene dos áreas bien distinguibles: superior, o dermis papilar, e inferior o dermis reticular.

- ▶ La hipodermis es la tercera capa, encargada de almacenar lípidos para aportar energía al organismo y aislante térmico.
- ▶ Las funciones de la piel son: protección, termorregulación, sensorial, secretora y excretora, inmunológica y producción de vitamina D.



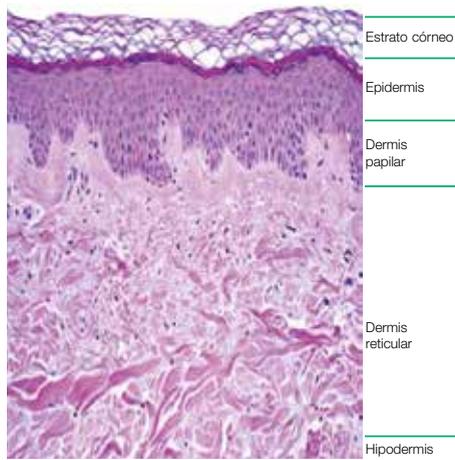


Figura 2. Foto histológica de piel y su división en capas.

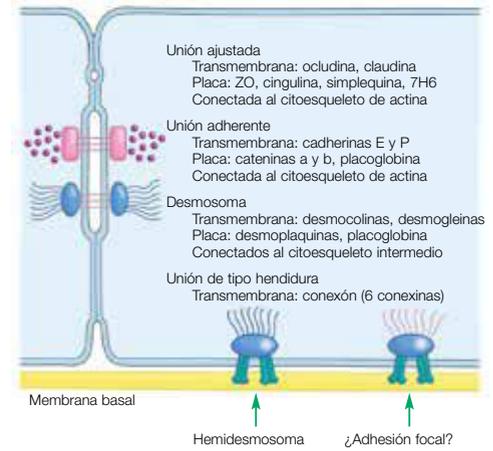


Figura 11. Diferentes proteínas que constituyen las uniones celulares en la epidermis.

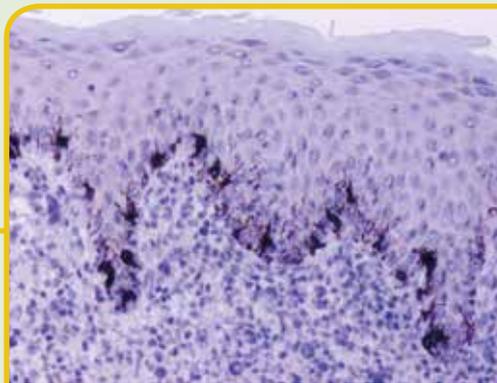


Figura 15. Inmunohistoquímica de los melanocitos en la capa basal con tinciones de plata.

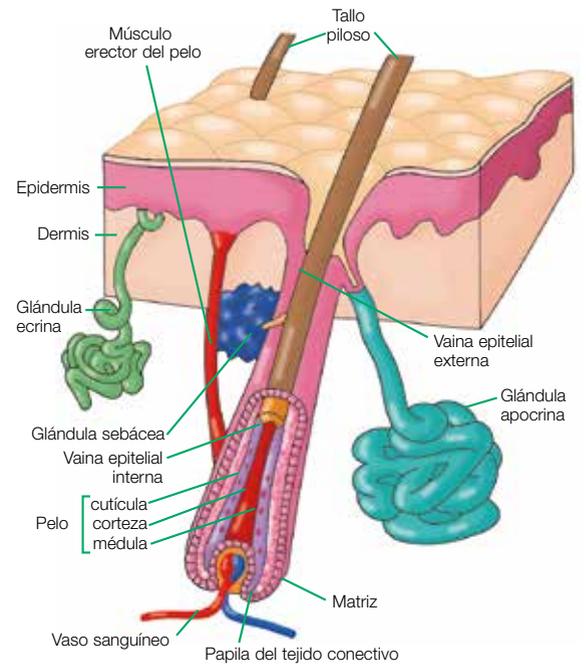


Figura 24. Esquema de los anejos epidérmicos.

ESTRUCTURA GENERAL DE LA PIEL

La piel es un órgano indispensable para la vida animal. Consta de tres capas bien diferenciadas: epidermis, dermis e hipodermis, cada una de las cuales desempeñan una serie de funciones, interrelacionándose entre sí (**Figs. 1 a 3**).

No es uniforme en toda su superficie, existiendo variaciones topográficas debidas a sus diferentes funciones. Así, en palmas y plantas tiene una importante misión de protección y, en consecuencia, muestra una epidermis muy gruesa, con una gran capa córnea y una hipodermis también voluminosa, mientras que en los labios menores de genitales femeninos la piel es muy fina, exquisitamente sensible por la gran cantidad de terminaciones nerviosas libres que posee, y prácticamente carece de hipodermis.

La capa más superficial y en contacto con el exterior es la epidermis, epitelio poliestratificado, compuesta por queratinocitos que se forman por división celular en una capa basal germinativa. Desde ahí van ascendiendo formando varias capas bien definidas. Su diferenciación es progresiva mediante queratinización, hasta constituir una capa externa totalmente queratinizada llamada capa córnea (Fig. 4).

En la epidermis existen otras poblaciones celulares, como son los melanocitos, que inyectan el pigmento formado por ellos a los queratinocitos; las células de Langerhans, que tienen funciones inmunológicas, y las células de Merkel, de función sensorial poco conocida (**Fig. 5**). Este epitelio carece de vasos y nervios, y se ve perforado por los anejos, unos glandulares (glándulas sebáceas y sudoríparas ecrinas y apocrinas) y otros queratinizados (pelos y uñas).

Inmediatamente por debajo, y separada por la unión dermo-epidérmica, se encuentra la dermis, estrato conjuntivo 20 a 30 veces mayor que la capa anterior, que alberga en su interior los plexos vasculo-nerviosos y sirve de sostén a la epidermis y a sus anejos. Está formada por un componente fibroso, que incluye fibras de colágeno (principal estructura de la dermis) y fibras elásticas. Sus células constitutivas

son los fibroblastos, como las células más importantes, los mastocitos y los histiocitos. Estos dos componentes se encuentran dentro de una sustancia fundamental, en la que predominan los mucopolisacáridos hidratados, con gran capacidad para retener agua.

Por debajo de la dermis se encuentra la hipodermis, panículo adiposo o tejido celular subcutáneo, que, aparte de contener algunos elementos vasculonerviosos, es un perfecto aislante térmico y sirve de protección frente a los traumatismos a los órganos internos. Ya debajo, existe una fascia fibrosa profunda, que se considera el límite cutáneo.

FUNCIONES DE LA PIEL

La piel es un órgano que presenta una amplia variedad de funciones (**Tabla I**), incluyendo la protectora, la termorreguladora, la sensitiva, la secretora, la inmunológica, la producción de vitamina D y la excretora.

- **Protección.** Mediante su especial textura y composición protege a los órganos internos de traumatismos mecánicos, físicos y químicos, a la vez que evita la pérdida de agua y electrolitos desde el interior. De traumas mecánicos protege mediante los estratos dérmico e hipodérmico, que actúan a modo de cojinetes, y además con el crecimiento-engrosamiento epitelial, protege de los físicos, como radiaciones ultravioleta, mediante la pigmentación epidérmica y absorción de estas radiaciones a distintos niveles, y de los químicos impidiendo su paso a través de un epitelio celular compacto. Este mismo estrato, y por la misma razón, evita las pérdidas internas.
- **Termorregulación.** Mediante los fenómenos de vasodilatación y vasoconstricción en los plexos vasculares cutáneos se aumenta o reduce la temperatura de la piel y, en situaciones de calor exterior extremo, la secreción sudoral ecrina refresca la superficie cutánea.
- **Sensación.** Tacto, presión, vibración, temperatura, dolor y prurito son captados por receptores sensoriales libres y/o corpúsculos sensoriales que los transmiten al cerebro por los cordones medulares dorsales.
- **Secreción.** Las glándulas de secreción pueden ser ecrinas (ec = fuera; crinia = secreción), como sucede con las sudoríparas ecrinas, y en este mismo orden podríamos considerar la citocrinia melánica desde el melanocito; apocrina (apo = fuera; secreción de la parte superior de la célula), propia de las sudoríparas apocrinas y glándula mamaria;

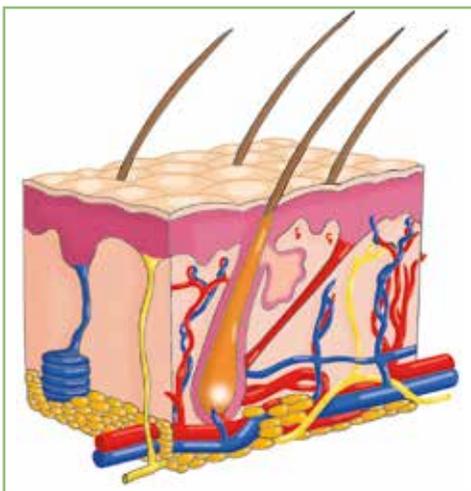


Figura 1. Dibujo esquemático de la piel.

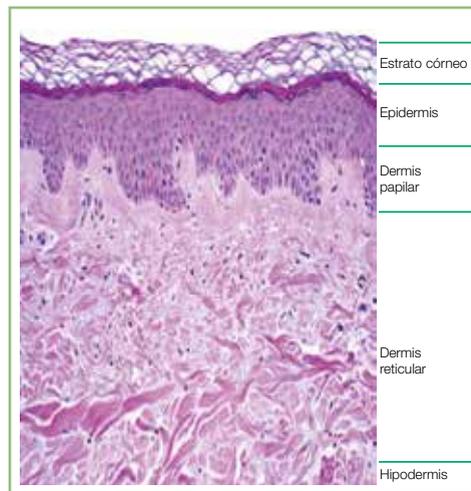


Figura 2. Foto histológica de piel y su división en capas.

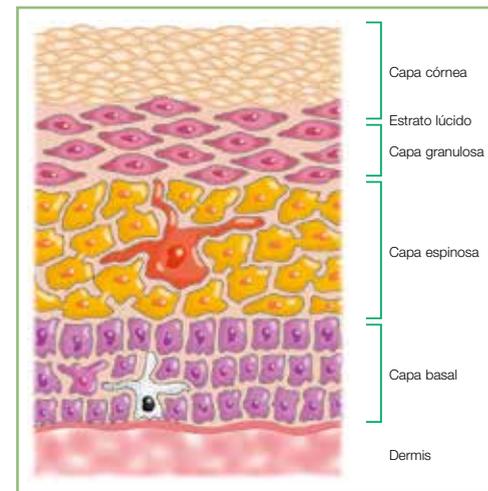


Figura 3. Esquema de las capas de la epidermis.

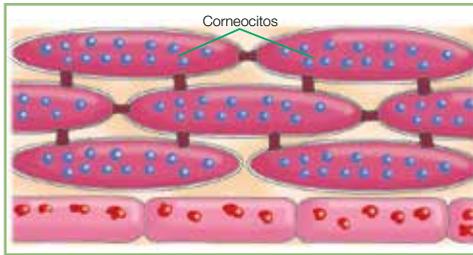


Figura 4. Esquema de la capa córnea.

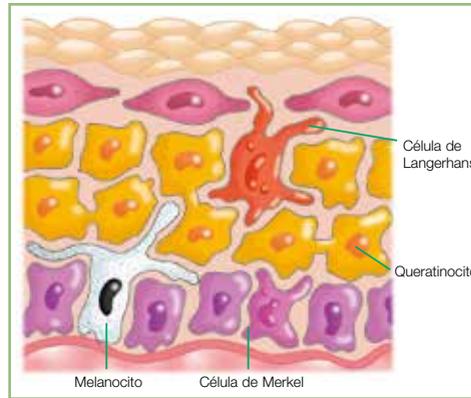


Figura 5. Esquema de la celularidad de la epidermis.

Tabla I. Funciones de la piel

| |
|--------------------------|
| Protección |
| Termorregulación |
| Sensación |
| Secreción |
| Función inmunológica |
| Producción de vitamina D |
| Excreción |

y holocrinas (secreción de la totalidad celular), representadas por las glándulas sebáceas y el propio epitelio epidérmico.

- **Función inmunológica.** Se ha demostrado que los queratinocitos intervienen de forma activa en el sistema inmune cutáneo o SALT (tejido linfoide asociado a la piel), tanto en las interacciones celulares con las células de Langerhans y los linfocitos T epidermotrópicos, como en la producción de citocinas. Los histiocitos dérmicos también intervienen en la función defensiva cutánea.

Los péptidos antimicrobianos son un grupo de péptidos presentes en la superficie epidérmica que actúan como antibióticos naturales y participan en los procesos celulares de la defensa inmune y la reparación tisular. Hay dos grupos principales, las catelicidinas y las defensinas a y b. Normalmente se producen pequeñas cantidades de estos péptidos antimicrobianos en la epidermis, acumulándose alrededor de los folículos pilosos y las glándulas sudoríparas ecrinas, donde la función barrera está ausente o disminuida; cuando existe una infección o una herida, los queratinocitos incrementan rápidamente su producción, reclutando a los neutrófilos como parte de la respuesta inflamatoria aguda.

- **Producción de vitamina D.** La piel es el único órgano donde, en condiciones fisiológicas e inducida por la radiación UVB, se realiza la transformación completa del 7-dehidrocolesterol en calcitriol (1,25-dihidroxitamina D₃). El calcitriol regula también el crecimiento y la diferenciación de los queratinocitos, por lo que se han introducido los análogos de la vitamina D en la terapéutica de las dermatosis hiperproliferativas.
- **Excreción.** Hay que comentar que a través de la piel se eliminan muy pocas sustancias aunque, en determinadas situaciones patológicas, al producirse grandes cantidades de capa córnea, se pueden perder elementos constitutivos del epitelio, especialmente azufre y proteínas. En la excreción cutánea también debemos considerar la *perspiratio insensibilis*, que es la pérdida de agua diaria a través de la superficie cutánea, sin relación con la secreción ecrina, y que para un varón de 70 kg, que se correspondería con una superficie de 1,80 m², es de unos 350 ml.

aparece un estrato intermedio como consecuencia de multiplicación del estrato germinativo. Entre el tercer y cuarto mes se diferencian desde el estrato germinativo las células basales que, al dividirse a lo largo del cuarto y quinto mes, originan las capas espinosa, granulosa, lúcida y córnea, que acabarán sustituyendo al peridermo. La lámina densa de la unión dermo-epidérmica se observa en el segundo mes y los hemidesmosomas en el tercero.

Al mismo tiempo que del estrato germinativo surgen las células basales, se pueden observar los dos gérmenes epiteliales.

El germen epitelial primario surge como pregermen o germen piloso primitivo en el tercer mes, constituido únicamente por una concentración nuclear en la capa basal. Rápidamente las células basales se alargan y penetran en la dermis, formando el germen piloso, bajo el cual se acumulan numerosos núcleos mesodérmicos que formarán la futura papila. Las células basales se van multiplicando y penetrando de forma oblicua en la dermis, empujando al conjunto de núcleos mesodérmicos a los que va englobando poco a poco en su parte distal: es la etapa de clava pilosa. Al final de este proceso se observan dos protuberancias en la pared folicular: la superior, que es el esbozo de la glándula sebácea, y la inferior, llamado «bulge» o «protuberancia», zona donde se insertará el músculo erector. Se ha demostrado que en la protuberancia se encuentran células matriciales capaces de iniciar el anagen folicular estimulando las células de la papila dérmica.

Dos meses después, por encima de la glándula sebácea, brota un nuevo engrosamiento, en el que se forma la glándula sudorípara apocrina. Posteriormente, en la etapa de diferenciación, parten desde la epidermis células para formar el canal del pelo y otras exteriores que dan lugar a la vaina epitelial externa y en la porción distal o bulbo piloso, que ya engloba las células de la papila, se forma la matriz, cuyas células se multiplican, dando lugar al pelo y vaina epitelial interna.

Desde aproximadamente el tercer mes de vida intrauterino, las células matriciales que se encuentran en el abultamiento superior del folículo dan lugar a la glándula sebácea. Entre el quinto y sexto mes prolifera el abultamiento superior, o de la glándula sudorípara apocrina, en forma

EMBRIOLOGÍA DE LA PIEL

La epidermis, mucosas y anejos epidérmicos proceden del ectodermo, mientras que dermis e hipodermis del mesodermo. Aproximadamente en la tercera semana, el embrión está cubierto de una fina membrana unicelular que, a partir de la quinta o sexta, se divide en dos: una superficial, o peridermo, y otra profunda, o estrato germinativo. Ya en el tercer mes

de cordón sólido, que avanza hasta un nivel bastante profundo, donde las células se separan y determinan la luz glandular.

El otro germen epitelial es el de las glándulas sudoríparas ecrinas, que profundiza en la dermis desde el tercer o cuarto mes, diferenciándose paulatinamente glomérulo secretor y conducto excretor, que se canaliza hacia el octavo mes, adoptando en ese momento el aspecto que poseen en el adulto.

La formación de la uña comienza a las siete semanas con un cúmulo de células muy activas, con abundantes mitosis y daño celular seguido de necrosis en el dorso del tercio distal de los dedos. La apoptosis de esas células epidérmicas permite una invaginación epidérmica cuyo resultado final es la formación de un surco transversal, que se convertirá en el pliegue proximal de la uña. A las 12 semanas, están formados los pliegues ungueales proximales y laterales. El pliegue transversal distal, correspondiente al hiponiquio, se encuentra completamente queratinizado a los tres meses y medio. La producción de la lámina ungueal empieza a partir de las células de la matriz, siendo su presencia visible desde el quinto mes de vida intrauterina.

Los melanocitos, que se encuentran entre las células de la capa basal epidérmica y en los gérmenes epiteliales primarios, proceden de la cresta neural y, vía mesenquima y estructuras nerviosas, se trasladan a su situación cutánea (además del tracto uveal, leptomeninges y oído interno), donde ya se observan en el tercer mes.

Las células de Langerhans se comprueban en la capa espinosa desde la decimocuarta semana, mientras que las células de Merkel aparecen en piel y mucosas sobre la semana 16.

La dermis deriva del mesodermo, donde en el segundo mes, se observan muchas células mesenquimatosas primitivas, y en el tercero, fibroblastos y fibras colágenas. Las fibras elásticas surgen en el quinto mes.

Los adipocitos, células específicas de la hipodermis, también proceden de las células mesenquimales primitivas y pueden observarse a partir del cuarto mes.

La red vascular comienza a formarse a partir del tercer mes y la nerviosa desde la quinta semana. Las estructuras vasculares cutáneas procedentes de la mesenquima comienzan a diferenciarse en cúmulos de angioblastos que se canalizan y constituyen los capilares sanguíneos. Desde ellos, proceden las porciones arterial y venosa.

ESTRUCTURA DE LA EPIDERMIS (TABLA II)

La epidermis es un estrato celular compacto que mide 120-200 micras, con diferencias regionales según función a desarrollar.

Sus células principales, representando más del 95% del total, son los queratinocitos, los cuales por sucesiva multiplicación y diferenciación, van ascendiendo desde la capa basal o germinativa hasta la superficie cutánea constituyéndose, durante este tránsito, las otras cuatro capas: espinosa, granulosa, lúcida y córnea (Figs. 2, 3 y 6).

Es costumbre referirse al cuerpo mucoso de Malpighio como el estrato que comprende la capa basal y la capa espinosa, y el estrato precórneo al constituido por las capas granulosa y lúcida. Pero en esta definición general de la epidermis no podemos olvidar que, en realidad, se trata de un sistema celular binario compuesto por queratinocitos y melanocitos, aunque también se encuentran los otros dos tipos celulares, las células de

Tabla II. Estructura de la epidermis

| Estructura de la epidermis | | |
|----------------------------|----------------------------|----------------------------------|
| Capa córnea | Estrato córneo | Epidermis metabólicamente muerta |
| Estrato lúcido | Estrato precórneo | |
| Capa granulosa | | |
| Capa espinosa | Cuerpo mucoso de Malpighio | Epidermis metabólicamente viva |
| Capa basal | | |

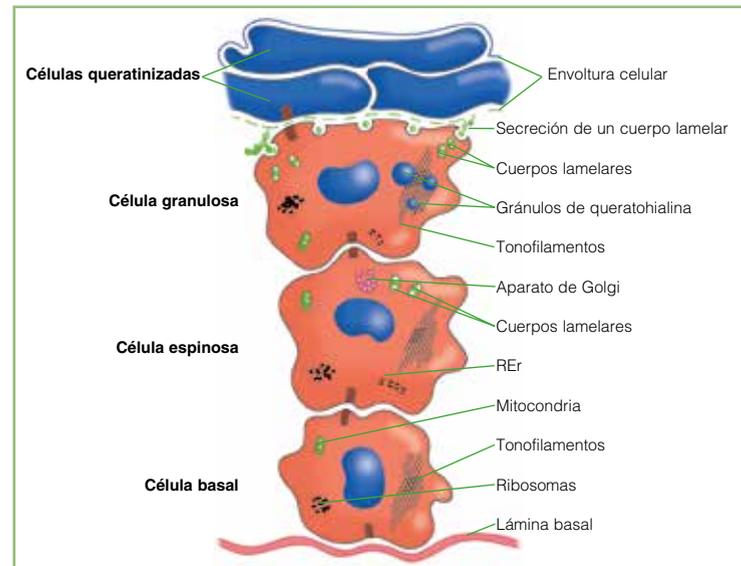


Figura 6. Esquema de la diferenciación de los queratinocitos.

Langerhans, que son células dendríticas inmunocompetentes, y las células de Merkel, que son células neurosecretoras.

En la superficie inferior de la epidermis se encuentran unas prolongaciones digitiformes denominadas «crestas interpapilares» que se introducen entre las «papilas dérmicas» que son proyecciones verticales cónicas de la dermis. La unión de ambas estructuras permite un incremento de la superficie de contacto entre la epidermis y la dermis proporcionando una mayor adhesión entre estas dos capas de la piel.

Queratinocitos

Los *queratinocitos* que se encuentran en la *capa basal* forman una sola hilera celular y son de forma cuboidea, poseyendo un gran núcleo oval, donde destaca una gran cantidad de cromatina y uno o dos nucleolos esféricos, lejanos de la membrana celular, y un gran citoplasma con mitocondrias, complejos de Golgi, ribosomas, tonofibrillas y abundante retículo endoplásmico liso y rugoso. Rodeando toda la célula, una membrana lipoprotéica. Están unidos por desmosomas, que también se observan en las células de las capas superiores, donde se insertan los tonofilamentos de queratina, mientras que en su base, que reposa sobre la membrana basal, solo se observan hemidesmosomas, que sirven de elementos de unión epidérmico dérmicos (**Figs. 7 y 8**).

Se multiplican por mitosis siguiendo un «ritmo circadiano», aumentando por la noche. Conforme ascienden, las células cambian de morfo-



Figura 7. Desmosomas. Imagen con microscopía electrónica de transmisión.

logía. En la capa basal son elongadas o columnares, con diámetro mayor perpendicular a la superficie cutánea, mientras que al ascender, se van haciendo poligonales y paulatinamente se aplanan hasta constituir un mosaico. Debido al aspecto que toma, en mosaico, con las uniones con desmosomas en forma de espículas o «espinas», recibe desde antiguo el nombre de capa espinosa, que tiene de 3 a 10 hileras de células.

El proceso de queratinización progresiva que van a sufrir los queratinocitos hace que en su citoplasma vayan apareciendo diversas estructuras que corresponderán a los precursores de la queratina. Así, los queratinocitos muestran abundantes «tonofibrillas» perinucleares, que se van haciendo más evidentes en las capas más altas, pues son los elementos iniciales de la queratina. Las células más altas de esta capa espinosa contienen, además, unas estructuras ovas laminadas, conocidas como queratinosomas, gránulos lamelares o cuerpos de Selby-Odland, recubiertos de una membrana bicapa y que contienen láminas paralelas orientadas según el eje menor del gránulo.

Estos corpúsculos de estructura laminar contienen grandes cantidades de lípidos (fosfolípidos, glucolípidos y esteroides libres) y enzimas hidrolíticas, que van a intervenir en la función barrera de la capa córnea y van a destruir los desmosomas, para que las células cornificadas puedan descamarse con facilidad.

Al seguir ascendiendo, las células se hacen cada vez más aplanadas, pierden su núcleo y muestran numerosos *gránulos de queratohialina*, partículas amorfas no recubiertas de membrana, que constituyen la matriz que engloba las tonofibrillas en el proceso de queratinización.

Estos gránulos son los que justifican el nombre de *capa granulosa*, que está compuesta por entre una y cuatro hileras celulares. Los cuerpos de Selby-Odland van migrando a la periferia de las células hasta descargar su contenido al espacio intercelular; los lípidos polares son remodelados a lípidos neutros en el espacio extracelular, por medio de las enzimas hidrolíticas vertidas, formando una importante barrera a la permeabilidad cutánea.

Solo en palmas y plantas puede observarse con nitidez la *capa lúcida*, cuyas células, aplanadas y desprovistas de núcleo, forman, junto a la granulosa, el *estrato precórneo* o *de transición*.

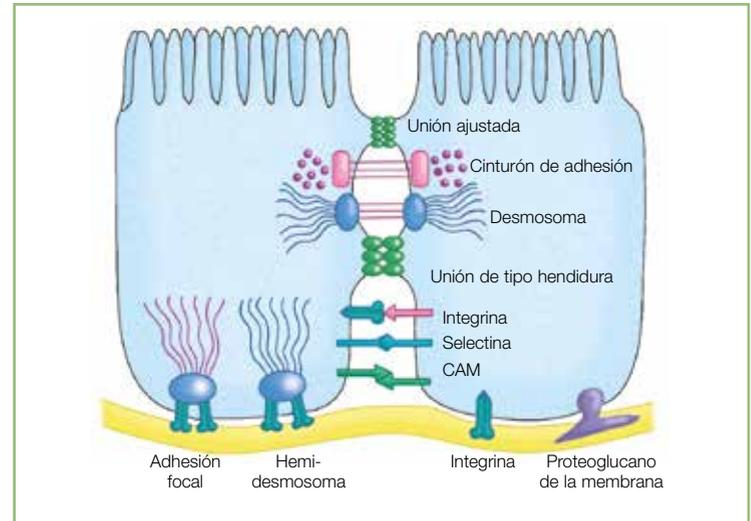


Figura 8. Esquema de las uniones de los desmosomas.

Por último, la *capa córnea* está constituida por 15 a 25 hileras de células queratinizadas (en las palmas y plantas puede llegar a más de cien), carentes de núcleo y con escasos desmosomas, que llegan a desaparecer en las últimas capas permitiendo su descamación espontánea. Esta capa córnea presenta una acentuada hidrofilia, especialmente por su envoltura lipídica externa compuesta de ceramidas, esteroides libres y ácidos grasos libres.

El tiempo total desde que una célula germinativa de la capa basal comienza a multiplicarse y ascender hasta eliminarse en la capa córnea es de 52 a 75 días, pudiendo esta tasa de epidermopoyesis variar según las regiones corporales.

Queratinización

La *queratina* (del griego *keras* = cuerno) está compuesta por una fibroproteína formada por cadenas de aminoácidos en secuencia constante y dispuestos helicoidalmente, y otra proteína globulosa que envuelve a la primera. Hay dos tipos: una *blanda*, procedente de la epidermis, y otra *dura*, que se observa en pelos y uñas.

La familia de las queratinas humanas comprende 54 miembros, 28 del tipo I (ácidas) y 26 del tipo II (básicas). Las ácidas son de bajo peso molecular (40-56 kDa) y las básicas de alto peso molecular (52-67 kDa). De los 28 miembros del tipo I, 17 son queratinas epiteliales y 11 son queratinas del pelo y, de las 26 queratinas del tipo II, hay 20 epiteliales y 6 pilosas. Conforme se produce la migración de los queratinocitos en la epidermis, se sintetizan queratinas de peso molecular creciente, que se agrupan formando pares constituidos por una *queratina ácida* y otra *queratina básica*. Los genes que codifican las queratinas de los tipos I (ácidas) y tipo II (básicas) se localizan, respectivamente, en los cromosomas 17 y 12.

En cuanto a su *bioquímica*, podemos señalar que es una escleroproteína integrada por cadenas paralelas de polipéptidos con numerosos enlaces perpendiculares, entre los que destacan los disulfuro (–S–S–), que proceden de la conversión de dos moléculas de cisteína (–SH–SH–) en una de cistina. Estos puentes impiden el deslizamiento de unas cadenas de polipéptidos sobre las otras, limitando la extensibilidad. Normalmente las cadenas de polipéptidos están plegadas, formando lo que conocemos como α -queratina, y que, cuando se distienden y llegan a una posición casi recta, se denomina β -queratina. Los puentes estarán a tensión en la β -que-

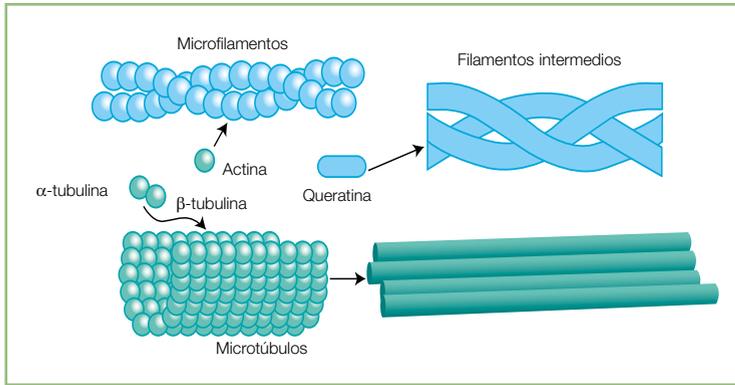


Figura 9. Esquema de la estructura proteica de la queratina.

ratina por lo que, pasado el efecto de la distensión, volverán la queratina a su posición primitiva. A una situación de β -queratina se llega cuando la epidermis o capa córnea es calentada con agua a 85 °C.

Respecto a su morfología, los gránulos de *queratohialina* intracitoplasmáticos, que son electrón-densos y tienen una morfología irregular, son muy evidentes en el estrato granuloso. Hay dos tipos de gránulos, los PF y los L. Los gránulos PF, que son los más importantes, contienen la *profilagrina* que posteriormente se desfosforiliza para formar *filagrina*, que es una proteína rica en histidina y responsable de la agregación de los filamentos intermedios de queratina. Los gránulos L contienen un segundo polipéptido denominado *loricrina* que contribuye a la formación de la barrera intracitoplasmática estable e insoluble conocida como «envoltura cornificada».

Los queratinocitos de la capa córnea o *corneocitos* son anucleados, están totalmente queratinizados, con pérdida de las organelas citoplasmáticas, ribosomas y otros componentes por hidrólisis enzimática fundamentalmente de origen lisosómico, y se disponen agrupados en forma compacta, «en cesta de mimbre» o laminados. Los corneocitos son aplanados y están totalmente repletos de queratina, unidos entre ellos por desmosomas. Esta queratina parece disponerse en bandas, más que al azar, siendo la filagrina la responsable de esta agregación de los filamentos de queratina (**Figs. 9 y 10**).

Además, los corneocitos están protegidos por una envoltura proteica interna insoluble o *envoltura cornificada*, que está situada en la superficie interna de la membrana plasmática, que se engruesa por el depósito de un material denso.

Está compuesta por distintas proteínas, como involucrina, loricrina, elafina, cornifina, queratolinina, envoplaquina y periplaquina, unidas por puentes disulfuro y del isodipéptido glutamil-lisil y catalizadas por transglutaminasas, que son enzimas calcio-dependientes.

Su fijación a los filamentos intermedios de queratina le proporciona gran estabilidad. La loricrina parece ser el principal componente de esta envoltura celular cornificada, que interviene en las funciones barrera y de permeabilidad de la capa córnea. Y como antes señalamos, hay otra *envoltura externa lipídica*, compuesta por hidroxí-ceramidas y ácidos grasos libres, colesterol y ésteres de colesterol, que se liga a la involucrina en la parte proteica de la envoltura, que interviene en la cohesión entre los corneocitos.

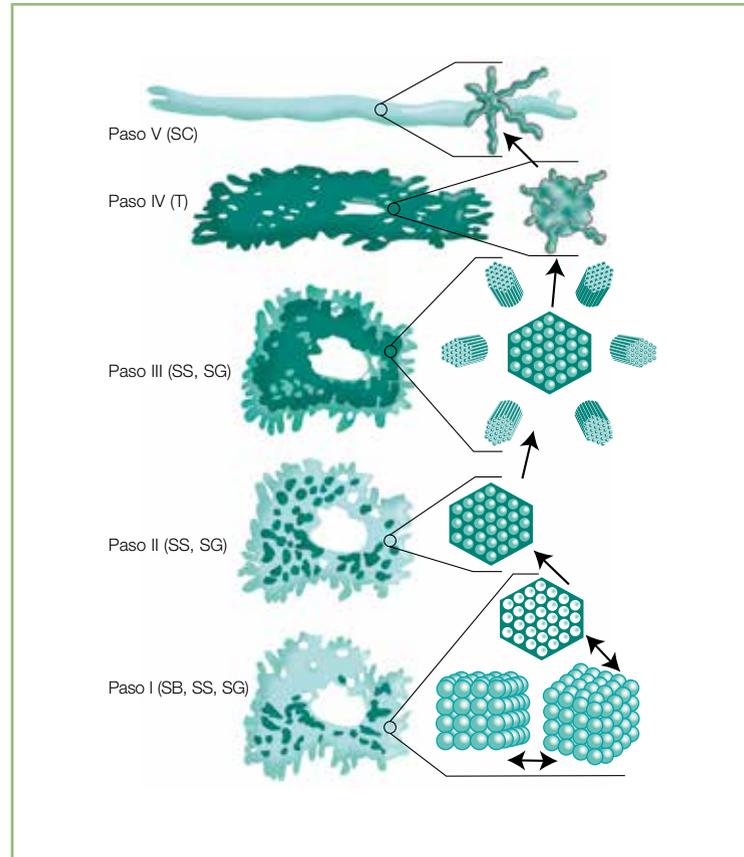


Figura 10. Estructura de la queratina en las diferentes capas de la epidermis.

Los corneocitos que se rompen liberan grasas, hidratos de carbono, aminoácidos, ácido úrico, urea y minerales y, por tanto, presentan una secreción holocrina. Hay que destacar de modo especial las primeras, ya que la piel es un tejido sintetizador de lípidos. Esta «excreción lipídica epitelial» forma parte del *manto cutáneo ácido lipídico* y está constituida por ácidos grasos libres, que derivan de fosfolípidos y ceramidas, que provienen de glucoesfingolípidos y esfingomiélinas. También hay ácidos grasos libres de cadena larga, colesterol y colesterol-sulfato, que son muy hidrofílicos y, por tanto, son responsables de la hidratación de la capa córnea, además de la cohesión celular. Los triglicéridos y ácidos grasos insaturados, tipo oleico y linoleico, detectados en la capa córnea parecen provenir de la grasa sebácea y de la contaminación ambiental.

Uniones intercelulares

Existen varios tipos de uniones celulares entre los queratinocitos adyacentes, que son las responsables de las interacciones mecánicas y bioquímicas existentes entre ellos. Podemos referirnos a los desmosomas, las uniones adherentes, las uniones tipo hendidura (*gap*) y las uniones ajustadas.

Los *desmosomas* son los principales complejos de adhesión en la epidermis, anclando los filamentos intermedios de queratina a la membrana celular y permitiendo a las células resistir a los traumatismos. Al microscopio óptico se observan como puentes o espinas, lo que da nombre a la capa y a los tumores derivados, carcinomas espinocelulares.

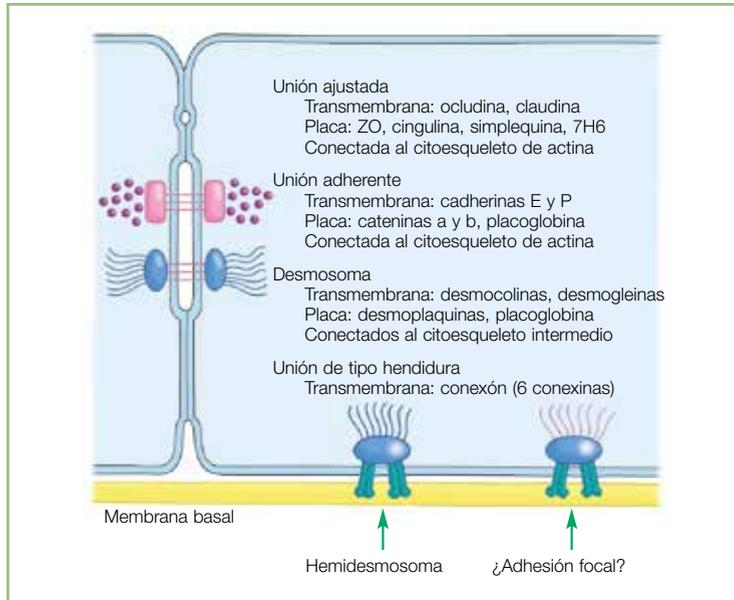


Figura 11. Diferentes proteínas que constituyen las uniones celulares en la epidermis.

Los desmosomas forman una unión simétrica, tienen un diámetro de 0,1-0,5 nm y están formados por unos componentes transmembrana y otros de la propia placa electrón-densa, con un espacio intercelular central (Figs. 7, 8 y 11). Los componentes transmembrana son unas glucoproteínas, familias de las cadherinas, formando asociaciones heterófilas de desmogleínas y de desmocollinas; hay tres desmogleínas (desmogleínas 1-3) y otras tres desmocollinas (desmocollinas 1-3), y los de la placa son otras tres proteínas (desmoplaquina, placoglobina y placofilina), que son las que fijan las cadherinas a los tonofilamentos de queratina, que se disponen perpendicularmente a ella (Fig. 12).

Las uniones adherentes son estructuras transmembrana electrón-densas compuestas por *cadherina E*, la cual forma interacciones calcio-dependientes con la *cadherina E* de la célula adyacente. Estas interacciones se conectan con la membrana plasmática por medio de una red de proteínas adhesivas que incluyen α -catenina, β -catenina y *p120ctn*.

Las uniones tipo hendidura (*gap*) son un grupo de canales intercelulares conocidos como conexones, que forman conexiones entre los citoplasmas de los queratinocitos adyacentes. Los *conexones* se originan en el aparato de Golgi mediante el ensamblaje de seis subunidades de *conexinas*, sintetizadas en el retículo endoplásmico, siendo después transportados a la membrana plasmática, donde se agregan con otros conexones y, en combinación con los agregados del queratinocito adyacente, forman la unión *gap*. La función de estas uniones tipo hendidura es la transferencia de moléculas de bajo peso molecular (< 1000 Da) y de intercambio de iones entre células vecinas.

Las uniones ajustadas están compuestas de moléculas transmembrana e intracelulares, como la *occludina* y las *claudinas*. Tienen como función la de controlar la permeabilidad epidérmica y la de mantener la polaridad celular.

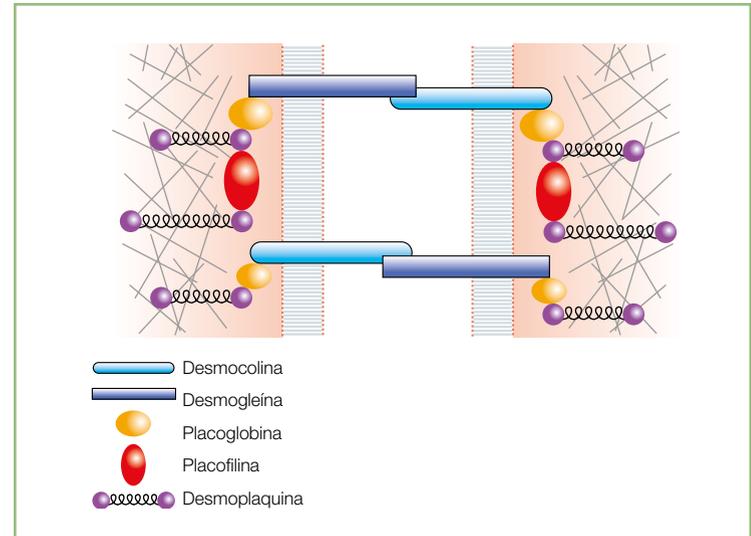


Figura 12. Componentes de los desmosomas.

Epidermopoyesis

En la cinética celular de la epidermis, el concepto más importante es el tiempo de regeneración celular (*turnover time*), que define el tiempo medio de una población celular para reproducirse a sí misma; es decir, el intervalo entre dos mitosis sucesivas de las células germinativas epidérmicas.

Aunque *turnover time* también se emplea para definir el paso de una célula desde el estrato germinativo a la capa córnea epitelial, nos parece más lógico emplear el término *tiempo de tránsito* para denominar este periodo. Ya hemos indicado que es de 52 a 75 días; sin embargo, un epitelio psoriásico solo necesita de 8 a 10 días. El hecho de que el tamaño de la epidermis permanezca constante, hace pensar que la tasa de producción celular en el estrato germinativo está equilibrada con la pérdida celular en el estrato córneo.

La capa basal tiene una serie de controles estimuladores y/o inhibidores que permiten, en determinadas circunstancias, producir más o menos células.

Factores estimuladores

- Familia del **factor de crecimiento epidérmico** (EGF, por las siglas en inglés de *epidermal growth factor*). El EGF humano es un polipéptido que estimula la proliferación y diferenciación celular en un amplio rango de tejidos. Se encuentra en las glándulas salivales, plaquetas y algunas glándulas del duodeno. El EGF incrementa la epidermopoyesis uniéndose a unos receptores específicos de la superficie celular (EGFr) que se detectan en la capa basal de la epidermis humana. Los queratinocitos humanos sintetizan cuatro factores de crecimiento de la familia EGF, que son TGF- α (*transforming growth factor- α*), anfirregulina, HB-EGF (*heparin-binding EGF*) y epirregulina, los cuales estimulan su crecimiento y diferenciación por vía autocrina, uniéndose al EGFr. Aunque la gran mayoría del crecimiento autocrino de los queratinocitos está mediado por el EGFr, hay otras citocinas sintetizadas por estas células que también estimulan su crecimiento, como las interleucinas 1 y 6 (IL-1, IL-6) y el factor estimulador de colonias granulocito-macrófago (GM-CSF).
- **Factor de crecimiento de queratinocitos** (KGF, *keratinocyte growth factor*). Está producido por los fibroblastos dérmicos y también estimula el crecimiento queratinocítico de una forma paracrina, uniéndose al receptor KGFr.

- **Prostaglandinas.** Algunos metabolitos del ácido araquidónico, como las prostaglandinas, especialmente PGE₂, elevarían el AMPc celular, lo que parece reafirmarse por el hecho de que PGF₂ y PGE₂ estén aumentadas en la epidermis psoriásica. También se ha demostrado que HPETE y leucotrienos, productos lipooxigenasa del ácido araquidónico, están aumentados en la psoriasis e inducen proliferación celular epidérmica *in vitro*.
- **Poliaminas.** Tanto *putrescina* como *espermina* y *espermidina*, contribuyen a la hiperepidermopoyesis, además de incrementar la neovascularización y la síntesis de proteínas de matriz extracelular en los mecanismos de cicatrización de heridas. Por supuesto, se encuentran elevadas en la epidermis psoriásica.

Factores inhibidores

- Familia del **factor transformador de crecimiento beta** (TGF- β , *transforming growth factor*- β): comprende dos polipéptidos, β -1 (TGF- β 1) y β -2 (TGF- β 2), sintetizados por los queratinocitos, y que son los factores más importantes que inhiben su crecimiento, aunque estimulan los fibroblastos.
- **Interferón alfa (IFN- α)** e **interferón gamma (IFN- γ)**: tienen efectos citostáticos sobre los queratinocitos.
- **Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)**: producido por los queratinocitos, tiene un efecto citostático reversible sobre ellos mientras que estimula la proliferación de fibroblastos y la síntesis de citocinas.
- Las **hormonas esteroideas**, que pueden ser propias del individuo o venir del exterior, también controlarían parcialmente la epidermopoyesis. Los andrógenos estimulan las mitosis epidérmicas y los glucocorticoides las inhiben.

Unión o juntura dermoepidérmica

La unión dermoepidérmica comprende un complejo multiproteínico continuo, que forma un entramado que sustenta y fija los queratinocitos epidérmicos a la dermis subyacente y que regula el intercambio metabólico entre las dos capas.

Supone la zona de anclaje entre epidermis y dermis y está constituida por cuatro elementos fundamentalmente: a) tonofilamentos de queratina de las células basales, b) hemidesmosomas, c) membrana basal, y d) lámina fibroreticular.

Los *hemidesmosomas* se encuentran en la membrana celular y no están influenciados por la edad, sexo o región corporal. También se denominan *máculas adherentes* y se observan al microscopio óptico como un engrosamiento («nódulo de Bizzozero»). Desde la porción intracitoplásmica de los hemidesmosomas, o *placa interna*, parten hacia el citoplasma abundantes *filamentos intermedios de queratina* de los pares de queratinas K5 y K14, dispuestos perpendicularmente. La placa interna contiene el antígeno mayor del penfigoide ampolloso de 230 Kd (BP230 o BPAg1) y la plectina. Exteriormente hay una *placa externa* o *placa densa sub-basal*, que es electrón-densa y que está separada de la membrana celular por una pequeña porción electrón-lúcida. La integrina α 6 β 4 y el antígeno menor del penfigoide ampolloso de 180 Kd (BP180, BPAg2 o colágeno tipo XVII) son los componentes transmembrana de los hemidesmosomas. La integrina α 6 β 4 es el receptor de las lamininas.

La *membrana basal*, auténtico límite entre epidermis y dermis, cuyo principal constituyente es el colágeno tipo IV. Consta de tres porciones: lámina

lúcida, lámina densa y lámina fibroreticular. La primera, conocida como *espacio intermembranoso* o *lámina lúcida*, por ser electrón-lúcida, es paralela a la membrana citoplasmática de las células basales, mide 30 nm (10-50 nm) y en ella se encuentran lamininas, fibronectina y colágeno tipo V, que facilitan su unión a la membrana plasmática. Esta lámina lúcida está atravesada por unos delgados *filamentos de anclaje*, orientados perpendicularmente, que unen la membrana plasmática a la lámina densa, y que constan de laminina 5 (predominantemente), laminina 6 y LAD1 (antígeno IgA lineal). La *lámina densa* es una capa electrón-densa que mide unos 35 nm (30-60 nm) y está compuesta por colágeno tipo IV, nidógeno, heparán-sulfato, condroitín-sulfato y perlecan. El perlecan es el principal proteoglucano de la membrana basal y en ella también se han detectado otras lamininas como la 1, 2 y 10.

La *lámina fibroreticular*, zona de debajo de la lámina densa, se conoce también como «sublámina densa» o «región de las fibras de anclaje» y consta de fibrillas de anclaje, microfibrillas elásticas y placas de anclaje. Sus principales componentes son las *fibrillas de anclaje*, compuestas de colágeno tipo VII, que son estructuras curvadas que se insertan en la lámina densa y se extienden hasta la porción más superior de la dermis insertándose en unos cuerpos amorfos dérmicos denominados *placas de anclaje*, de colágeno tipo IV. Estas fibrillas de anclaje también pueden curvarse teniendo una segunda inserción en la lámina densa. Además, existen muchas *microfibrillas elásticas* (fibras oxitalánicas) que se extienden dentro de la dermis y pueden entremezclarse con el sistema microfibrilar dérmico. La principal microfibrilla elástica es la fibrilina.

Melanocitos

Los *melanocitos* son células dendríticas que proceden de los melanoblastos, precursores derivados de la cresta neural, encargadas de sintetizar las melaninas que dan color a la piel, pelos y ojos. Se encuentran entre los queratinocitos de la capa basal, de los que se distinguen por carecer de desmosomas y tonofilamentos, y con los que interactúan vía cadherinas. Tienen prolongaciones citoplasmáticas dendríticas y un amplio citoplasma claro (por condensación perinuclear), por lo que también se las conoce como «células claras de Masson» (Figs. 13 y 14).

La migración de los melanoblastos y su diferenciación está influenciada por una serie de moléculas de señal producidas por las células vecinas. Entre ellas podemos referirnos a wnt, endotelina-3 (ET-3), las proteínas morfogénicas óseas (BMPs), el factor de crecimiento de los hepatocitos (HGF) y el

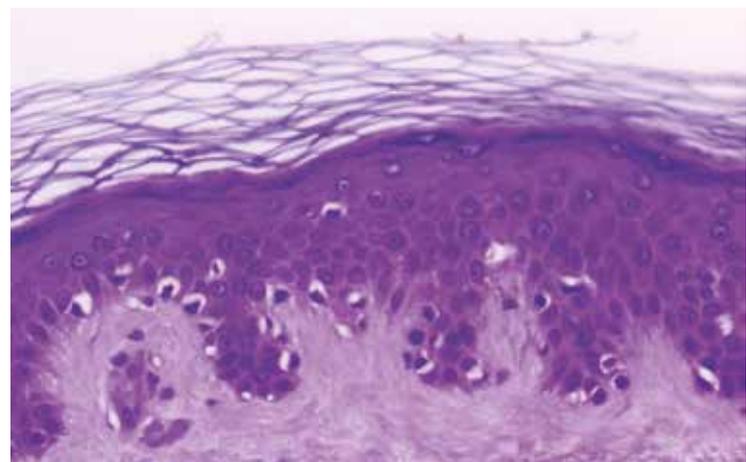


Figura 13. Imagen histológica de los melanocitos en la capa basal de la epidermis.

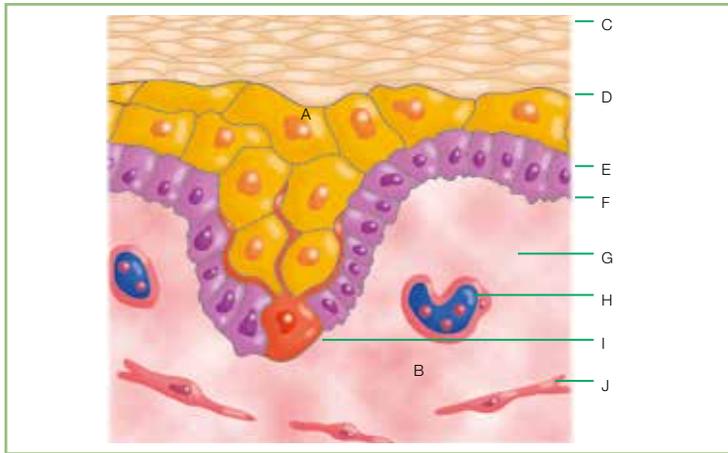


Figura 14. Esquema de la localización de los melanocitos en la capa basal de la epidermis. **A.** Epidermis. **B.** Dermis. **C.** Capa córnea. **D.** Capa espinosa. **E.** Capa basal. **F.** Membrana basal. **G.** Dermis papilar. **H.** Vaso sanguíneo arterial. **I.** Melanocito. **J.** Fibrocito.

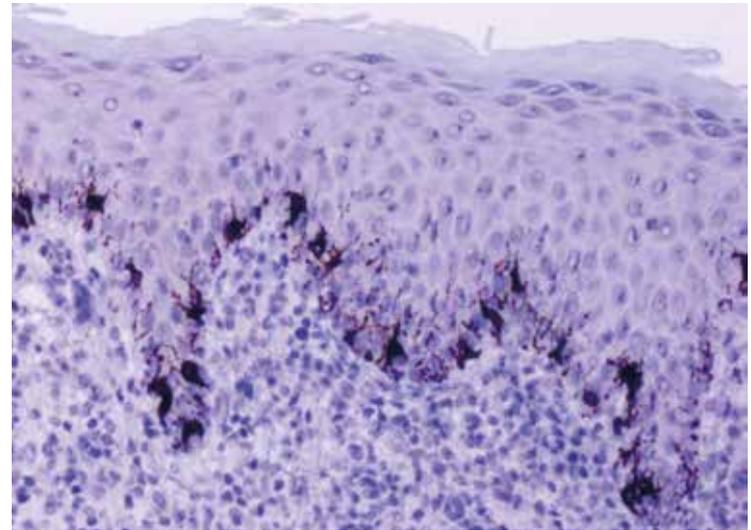


Figura 15. Inmunohistoquímica de los melanocitos en la capa basal con tinciones de plata.

factor crecimiento de las células madre (SF, SCF o ligando c-Kit), que sería el principal factor que interviene en la migración de los melanoblastos a su destino final, uniéndose a su receptor transmembrana c-Kit.

Existe una relación o proporcionalidad entre queratinocitos y melanocitos, que se llama «unidad melano-epidérmica», que se cifra en 1/36; sería el conjunto de queratinocitos que están en conexión con cada melanocito mediante sus dendritas. En piel normal se observa una proporción de un melanocito por cada cinco queratinocitos basales. También se encuentran entre los queratinocitos de la capa basal de la matriz pilosa.

Los melanocitos pueden identificarse mediante técnicas de tinción argéntica, como la de Fontana-Masson, o mediante la reacción de la DOPA (Fig. 15). Son auténticas glándulas unicelulares, pues en su interior presentan, además de grandes complejos de Golgi, mitocondrias y RER, unas formaciones esféricas u ovals llamadas melanosomas donde se elabora la melanina, sustancia que protege a la piel de la acción lesiva de la radiación ultravioleta solar.

Los *melanosomas* son unas organelas específicas de los melanocitos, relacionadas con los lisosomas, ricas en tirosinasa y con una estructura interna laminada en las primeras fases de su formación, que deja de observarse con la acumulación del pigmento melánico en los maduros. Contienen proteínas matriciales, que forman un armazón donde se deposita la melanina, y otras proteínas enzimáticas que regulan la síntesis de la melanina. La tirosinasa es la enzima que inicia la melanogénesis a partir de la tirosina.

Hay dos tipos de melanosomas, unos producen la eumelanina (pigmento marrón-negro) y otros la feomelanina (pigmento rojo-amarillento) (Fig. 16). Los eumelanosomas son grandes y ovalados, y contienen una matriz glucoproteica fibrilar muy bien estructurada mientras que los feomelanosomas son pequeños y redondeados y su matriz glucoproteica se encuentra desorganizada.

La formación de los melanosomas se puede dividir en cuatro estadios. En el estadio I, o premelanosoma, que deriva del retículo endoplásmico rugoso, el melanosoma contiene una matriz amorfa y con unas vesículas internas que provienen de las invaginaciones de la membrana, sin depósito de melanina; en el estadio II se observa bien la matriz fibrilar en forma de filamentos paralelos longitudinales, existiendo depósito mínimo de melanina y una gran actividad de la tirosinasa. En el estadio III, los melanosomas tienen ya un moderado depósito de melanina sobre la matriz fibrilar y una alta actividad de la tirosinasa. Por último, en el estadio IV, el melanosoma está completamente melanizado, con un gran depósito de melanina sobre su matriz interna, existiendo una mínima actividad tirosinasa.

Conforme se va depositando la melanina dentro de los melanosomas, estos van migrando por las dendritas para transferirse a los queratinocitos vecinos, vía microtúbulos. En este movimiento, también intervienen otras proteínas como la quinesina y la dineína, que actúan como motores moleculares para el transporte anterógrado y retrógrado, respectivamente, de los melanosomas por medio de los microtúbulos. La radiación ultravioleta estimula el transporte anterógrado al aumentar la actividad de la cinesina y disminuir la de la dineína. En las dendritas, la miosina Va interviene en el proceso de transferencia captando los melanosomas maduros y formando un puente con el citoesqueleto de actina que se encuentra debajo de la membrana plasmática. Esta unión con la miosina Va está mediada mediante dos proteínas, la melanofilina y la Rab27a.

Los melanosomas son transferidos posteriormente desde las dendritas de los melanocitos hasta dentro de los queratinocitos vecinos de la epidermis. Existen diversas posibilidades para esta transferencia melanosómica como son la exocitosis, la citofagocitosis, la fusión de membranas plasmáticas y la liberación, y posterior captación, de vesículas cargadas de melanosomas.

Los melanosomas se irán degradando por las enzimas lisosomales conforme el queratinocito vaya ascendiendo en la epidermis. Los melanosomas pequeños de las pieles claras se agrupan en número de 2 a 10 dentro de los lisosomas de los queratinocitos y son degradados en las porciones medias y superiores de la capa espinosa, mientras que en las pieles oscuras, los melanosomas son mas grandes y mas oscuros y se encuentran de forma individual y dispersos dentro de los lisosomas queratinocitarios, además de que son degradados más lentamente, pudiéndose observar en la capa córnea.

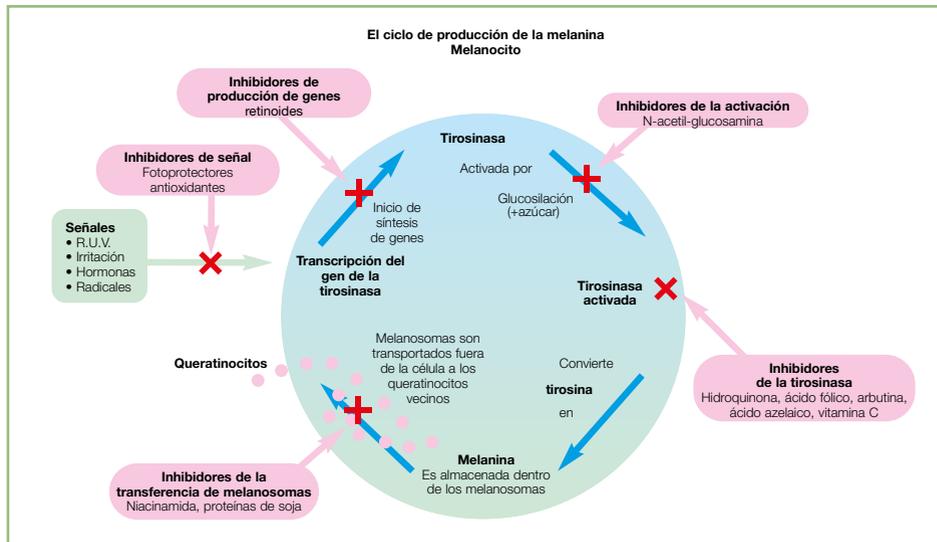


Figura 16. Melanogénesis.

El número de los melanocitos es prácticamente constante en cada región anatómica, con independencia de raza y sexo, pero varía según zonas corporales; así, son más abundantes en cara, especialmente en mejillas, y en genitales, y más escasos en tronco y extremidades. Las diferencias de pigmentación no dependen del número de melanocitos, sino que se deben a la actividad melanogénica del melanocito, la proporción de melanosomas maduros y su transferencia y distribución dentro de los queratinocitos.

Los melanocitos están influidos por factores endocrinos, paracrinos, autocrinos y por la radiación ultravioleta. Existen diversas citocinas y factores de crecimiento producidos por otras células cutáneas que intervienen en la proliferación y diferenciación de los melanocitos epidérmicos. Unas están producidas por los queratinocitos, como endotelina-1, factor estimulador de colonias granulocito-macrófago (GM-CSF), factor estimulador de células madre (SCF), el factor de crecimiento de los fibroblastos básico (bFGF), el factor de crecimiento de los queratinocitos (KGF) o la hormona melanocito-estimulante alfa (α -MSH), y otras por los fibroblastos, como el factor de crecimiento de los hepatocitos (HGF).

El receptor más importante en la regulación de la melanogénesis es el MC1R (receptor de melanocortina-1), cuya actividad se estimula por la luz ultravioleta. A este receptor se unen una serie de péptidos biológicamente activos, derivados del precursor proteico proopiomelanocortina (POMC), como las hormonas melanocito-estimulantes (MSHs) y la corticotropina (ACTH). También se ha demostrado que las α -MSH y β -MSH pueden estimular la actividad de la tirosinasa directamente en el melanosoma, mediante su unión a las tetrahidrobiopterinas, que son inhibidores alostéricos de dicha enzima.

Células de Langerhans

Son células dendríticas y sin desmosomas ni tonofilamentos, como los melanocitos, aunque a diferencia de estos no producen tirosinasa y se ti-

ñen con cloruro de oro. Se localizan en las capas suprabasales epidérmicas (**Fig. 17**), pero también pueden encontrarse en la dermis y pueden identificarse con técnicas inmunohistoquímicas que detectan la proteína S-100, al igual que los melanocitos, HLA-DR y CD1a. Gracias a su reactividad con los anticuerpos monoclonales OKT6, se ha podido demostrar que su número varía dependiendo de la zona observada y del individuo biopsiado, siendo, en general, menos frecuentes en el tronco que en las extremidades.

Al microscopio electrónico muestran un núcleo lobulado y un citoplasma claro donde se observan los característicos gránulos en forma de «raqueta de tenis», llamados de *gránulos de Langerhans-Birbeck*, que se originan desde la membrana celular e intervienen en el proceso de endocitosis (**Fig. 18**). Estos gránulos son subestructuras del compartimento reciclante endosómico donde se acumula la *langerina*, que es una lectina de superficie celular que tiene una especificidad de unión con la manosa. También pueden observarse gránulos de melanina que les han sido inyectados, como a los queratinocitos, desde los melanocitos.

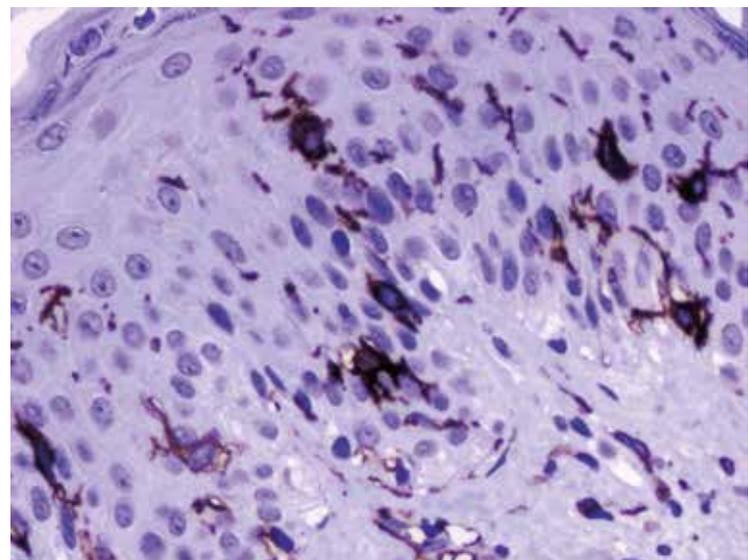


Figura 17. Inmunohistoquímica de las células de Langerhans.

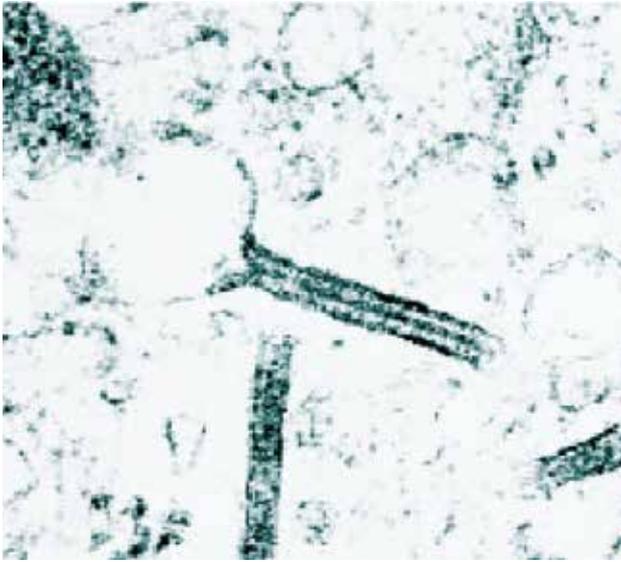


Figura 18. Corpúsculos de Birbek.

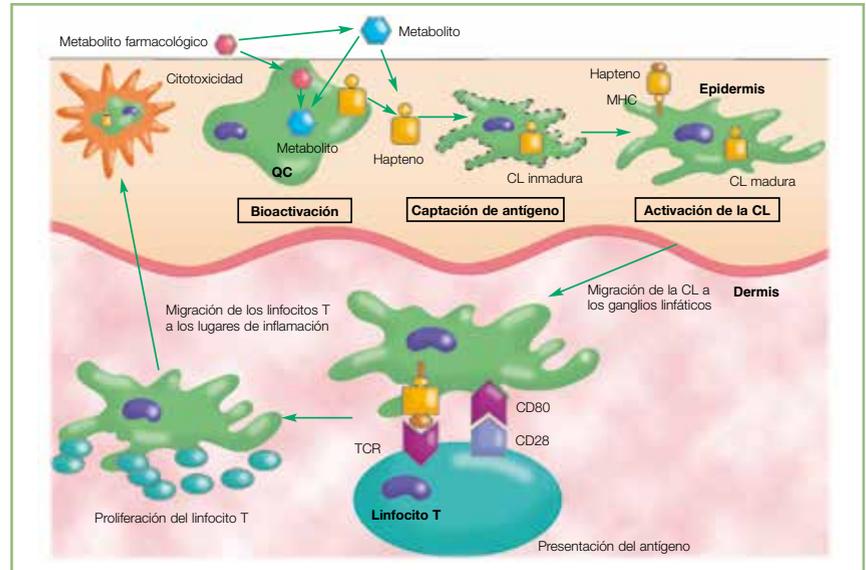


Figura 19. Mecanismo de actuación de las células de Langerhans.

Hoy se consideran elementos mesenquimales que derivan de la médula ósea con funciones similares a los macrófagos (sistema mononuclear-fagocítico), teniendo a los monocitos sanguíneos como paso intermedio, y que actuarían como presentadores de antígenos y activadoras de células T en las reacciones de hipersensibilidad demorada, migrando desde la epidermis a los ganglios linfáticos regionales (Fig. 19).

Los antígenos capturados son reconocidos por las células de Langerhans al interiorizarlos y procesarlos. Entonces, la langerina rápidamente se interioriza desde la superficie celular hasta los gránulos de Birbeck.

Presentan múltiples receptores antigénicos que son capaces de responder a una gran variedad de antígenos, como alérgenos de contacto, microorganismos y antígenos tumorales. Los queratinocitos producen una serie de citocinas, como GM-CSF y TNF- α , que influyen en la diferenciación de las células de Langerhans.

Células de Merkel

Son células que se encuentran en la capa basal de la epidermis, especialmente de los pulpejos de los dedos, en las mucosas oral y labial y en la vaina epitelial externa de los folículos pilosos (Fig. 20). Presentan características neuroendocrinas y epiteliales. Lo más probable es que tengan un origen neural, derivando de la cresta neural.

Muestran un núcleo multilobulado y un gran citoplasma claro, con numerosos gránulos esféricos electrón-densos que contienen diferentes neuropéptidos, como el péptido intestinal vasoactivo (VIP) o la sinaptofisina. En su membrana plasmática pueden observarse algunos desmosomas, por donde se unen a los queratinocitos adyacentes. También presentan filamentos intermedios de queratina, siendo muy específica de ellas la citoqueratina 20, por lo que algunos autores piensan que se originarían en

la epidermis. No obstante, esta citoqueratina es característica de epitelios simples no estratificados.

Están en relación con nervios mielínicos que, al llegar cerca de la epidermis, pierden su vaina mielínica, continuando como axones amielínicos que terminan realizando una típica sinapsis química (Figs. 21 y 22).

Todavía existen muchas dudas sobre sus funciones; no obstante, parece claro que actuarían como mecanorreceptores de adaptación lenta, estando en íntimo contacto con las fibras nerviosas amielínicas formando los «discos táctiles de la epidermis». Sin embargo, los numerosos péptidos que sintetizan y liberan hacen pensar que se comunican con otras células diferentes a las neuronas y que pueden intervenir en la fisiología cutánea.

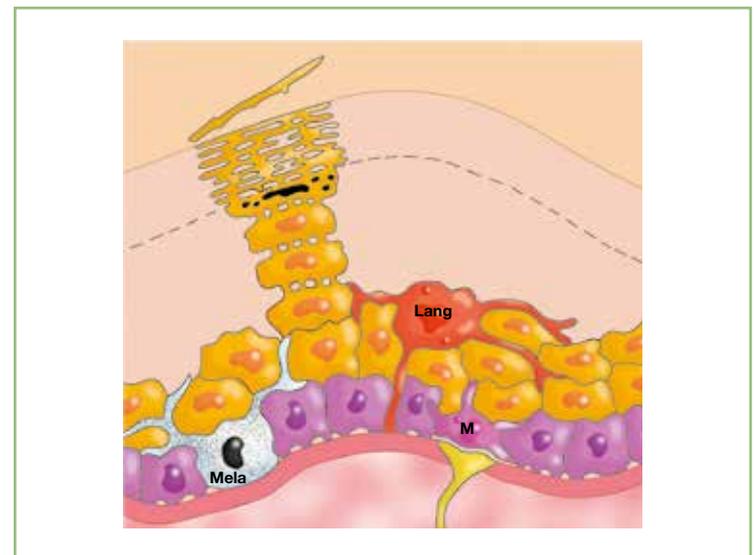


Figura 20. Célula de Merkel (M). Su relación con los melanocitos (Mela) y la de Langerhans (Lang).

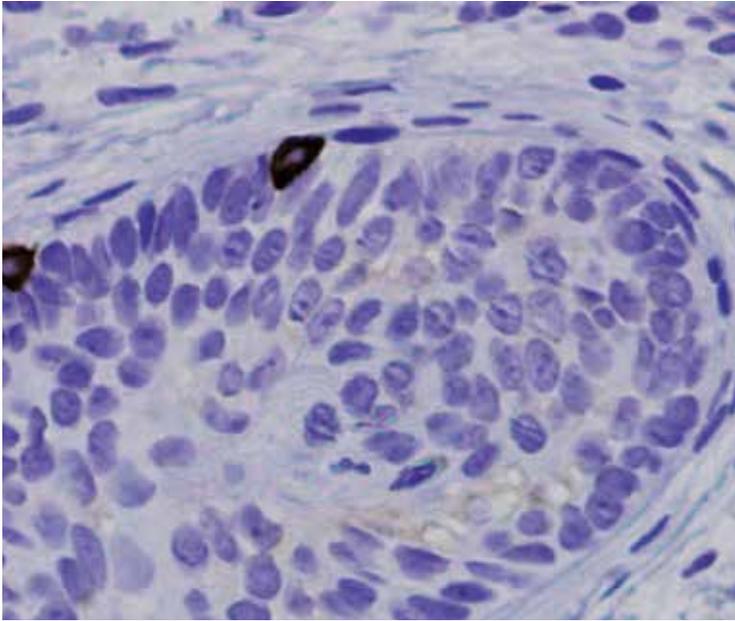


Figura 21. Inmunohistoquímica de células de Merkel en la epidermis.

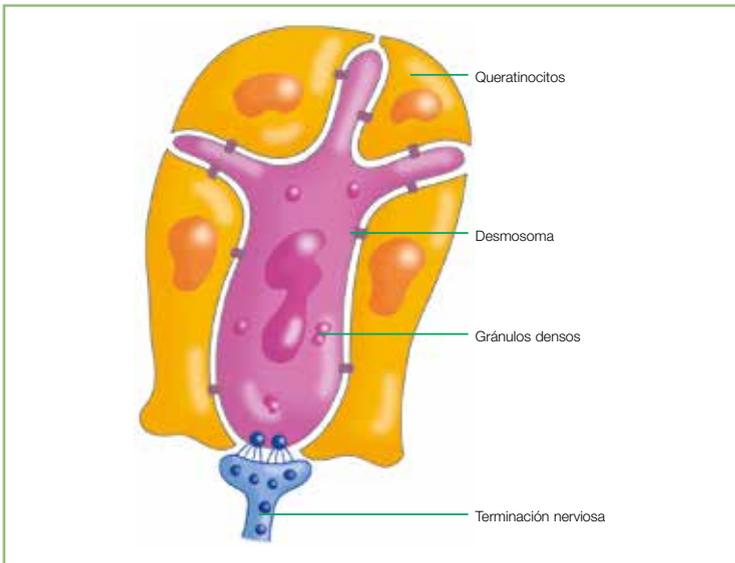


Figura 22. Gráfico que representa la célula de Merkel.

Dermis

Es la capa que sirve de sostén a la epidermis, a la que aporta sus nutrientes, y que contiene los anejos y las estructuras vasculonerviosas. Es una fascia superficial de tejido conjuntivo compuesta por células, fibras y sustancia fundamental (**Tabla III**), que tiene diferente textura según zonas del cuerpo y edad de la persona, variando su grosor desde 1 mm en los párpados hasta los 5 mm en la espalda. Es de 15 a 40 veces más gruesa que la epidermis. Al microscopio óptico muestra claramente dos partes: una superior, o dermis papilar, y otra inferior, o dermis reticular.

a) Dermis papilar. Se llama así porque está compuesta casi exclusivamente por la zona de las papilas dérmicas ya que llega hasta donde las crestas interpapilares epidérmicas penetran en la dermis.

Tabla III. Componentes de la dermis

| Componentes de la dermis | | |
|---|--|---|
| Células | Fibras | Sustancia fundamental |
| <ul style="list-style-type: none"> • Fibrocitos • Histiocitos • Mastocitos | <ul style="list-style-type: none"> • Fibras de colágeno • Fibras elásticas | <ul style="list-style-type: none"> • Agua • Electrolitos • Proteínas plasmáticas • Proteoglicanos |

Tiene haces de colágeno y fibras elásticas, más delgadas que en la dermis reticular y orientados verticalmente al epitelio, y, sobre todo, abundante sustancia fundamental, donde las finas fibras de colágeno forman una red. El diámetro de las fibras de colágeno es de unos 50 nm y forman haces de unas 0,3-3 micras. En su interior está el plexo vascular superficial.

b) Dermis reticular. Es mucho más gruesa que la papilar, ocho o nueve veces más. Las bandas colágenas son más abundantes y más gruesas, de unos 63 nm de diámetro, se disponen en gruesos haces horizontales al epitelio, de unas 10-40 micras, y hay mayor número de fibras elásticas, también más gruesas y paralelas a la superficie cutánea. Proporcionalmente hay menos sustancia fundamental y fibrocitos que en la dermis papilar.

A pesar de dividir la dermis en estas dos porciones, también se acepta dividirla en «superficial, media y profunda», que permite localizar mejor ciertas entidades, ya que la dermis reticular es muy grande en proporción a la papilar.

Funciones

Las funciones de la dermis son deducibles de lo anteriormente expuesto:

- 1) Protectora,** ya que el tejido conjuntivo supondrá una segunda línea de defensa frente a traumatismos. No es casualidad que la pongamos en primer lugar ya que se trata de la función más importante. Cuando se aplica una fuerza sobre la epidermis, esta la transmite a la dermis superficial y el gel fluido que la compone la disipa haciendo que no sea fácil de romper la cohesión epidérmica. Además, la estructura de la dermis reticular la hace muy resistente a los traumas.
- 2) De soporte,** al mantener el sistema vasculonervioso y anexial.
- 3) De almacenamiento,** tanto en el sistema vascular como, a veces, en la sustancia fundamental.

Celularidad

- **Fibrocitos.** Proceden de unas células pluripotentes o primitivas del mesenquima, de las que también derivan los adipocitos hipodérmicos. Los fibrocitos son las células específicas de la dermis, puesto que se encargan de producir los elementos del tejido conectivo dérmico, fibras y sustancia fundamental, o sus precursores, ya que son el origen del tropocolágeno y de la tropoelastina. Además, son las células más numerosas del tejido conectivo laxo. Su aspecto es fusiforme o estrellado, con núcleo grande y citoplasma amplio donde se observan un retículo endoplásmico y un aparato de Golgi bien definidos junto con prominentes ribosomas. Estas son características de células con una activa síntesis y secreción (**Fig. 23**).

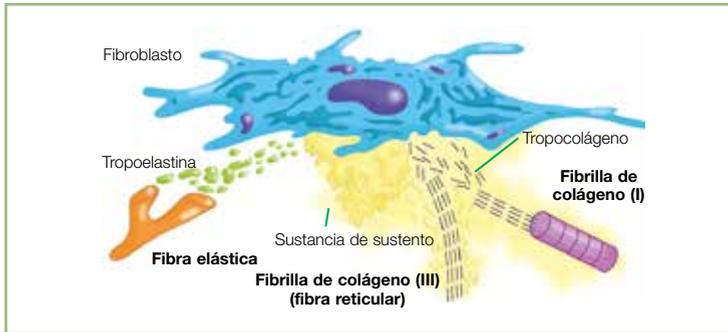


Figura 23. El fibroblasto. Sustancia que produce.

- **Histiocitos.** Son células del sistema mononuclear fagocítico que se parecen mucho a los fibrocitos (núcleo grande basófilo y citoplasma claro con abundantes lisosomas).

Dependiendo de la misión fagocitaria que efectúen, reciben diferente denominación. Así, cuando estos macrófagos captan lípidos, se denominan «lipófagos», si es melanina, «melanófagos», y si las partículas a fagocitar son muy grandes, se multiplican rápidamente sus núcleos o bien se unen varios macrófagos, formando las «células gigantes de cuerpos extraños», con múltiples núcleos de disposición anárquica. Y también, en ciertas infecciones (tuberculosis, lepra, leishmaniasis), los histiocitos adoptan un aspecto semejante a las células del cuerpo mucoso de Malpighi (núcleo voluminoso oval y citoplasma eosinófilo mal definido), por lo que se denominan «células epitelioides», que a su vez pueden unirse formando las «células gigantes tipo Langhans», con núcleos dispuestos en herradura en la periferia del citoplasma; así constituyen los folículos, como el de Köster en la tuberculosis.

- **Mastocitos.** Son células mononucleadas, voluminosas, de forma variada (ovoideas, poliédricas, fusiformes, estrelladas), que tienen un origen en una célula madre hematopoyética de la médula ósea. Son más numerosos en la dermis subpapilar, en la región del plexo vascular superficial. La activación de estas células induce la liberación de mediadores inflamatorios preformados, localizados en unos gránulos especializados, y la síntesis *de novo* y secreción de citocinas, quimocinas y eicosanoides, que intervienen en los procesos de inflamación tanto aguda como crónica. Su característica principal es la presencia de abundantes granulaciones redondeadas citoplásmicas metacromáticas, fácilmente revelables por los colorantes básicos. Estos gránulos de 0,6 micras de diámetro contienen heparina, ácido hialurónico, histamina, serotonina, bradiquinina, cisteinil-leucotrienos (anteriormente denominados como SRS-A) y otros derivados del ácido araquidónico. Además, estos gránulos de los mastocitos de la dermis contienen triptasa y quimotriptasa (mastocitos-TQ) y se diferencian por su aspecto de las granulaciones de los mastocitos de mucosa intestinal y pulmón, que solo contienen triptasa (mastocitos-T). Los mastocitos juegan un papel principal en las reacciones de fase inmediata, agudas, produciéndose la liberación de mediadores, como la histamina y la serotonina, que aumentan la permeabilidad capilar y determinan la pápula dérmica típica de la urticaria. Los eicosanoides, las

prostaglandinas y los leucotrienos son sintetizados después de la activación de los mastocitos, contribuyendo a las reacciones de fase intermedia y, posteriormente, las citocinas proinflamatorias, que contribuyen a las reacciones de fase tardía.

Fibras de la dermis

- **Fibras colágenas.** Son el componente estructural más importante de la dermis y las que le dan la fuerza de tensión. Están producidas por los fibrocitos y se agrupan en gruesas bandas onduladas que, como ya indicamos, en dermis media y profunda se disponen paralelas a la superficie cutánea, mientras que en dermis papilar son verticales. El diámetro de estas fibras de colágeno se va incrementando de forma progresiva desde la dermis superficial hasta la dermis media y la profunda. Cada fibra de colágeno está compuesta por microfibrillas o fibrillas elementales formadas de tropocolágeno, el cual consta de tres cadenas de polipéptidos enrolladas unas a las otras formando una estructura de triple hélice. Cada cadena polipeptídica contiene grandes cantidades de hidroxiprolina, hidroxilisina y glicina. La alineación de las moléculas a lo largo de las microfibrillas se estabiliza por medio de uniones inter- e intramoleculares. Morfométricamente se comprueba que las bandas de colágeno representan el 24% del tejido de la dermis fetal. Aumentan hasta el 60% al nacer y alcanzan su máxima densidad, casi el 70%, durante la segunda década de la vida, para a partir de los 60 años disminuir hasta valores del 40%. El número de bandas de colágeno por unidad de área disminuye inmediatamente después de nacer y esta disminución sigue durante el resto de la vida aunque es menos evidente. Por el contrario, el tamaño de las bandas de colágeno aumenta al nacer y tiende a seguir aumentando durante el resto de la vida. El *colágeno* se fabrica en el retículo endoplásmico rugoso de los fibroblastos, donde sus ribosomas, al polimerizar aminoácidos, sintetizan las cadenas del *procolágeno*. Tres de esas cadenas polipeptídicas se enrollan en forma de una triple hélice, convirtiéndose en *tropocolágeno*, el cual se almacena en el aparato de Golgi y después se libera al espacio extracelular, donde se ensambla en *fibrillas elementales* que, por último, constituyen, al agruparse también ellas, las *fibras y bandas de colágeno*. La hidroxilisina es crucial para las uniones inter- e intramoleculares de la fase extracelular.

Estas bandas de colágeno mantienen la epidermis adherida a planos más profundos y, por tanto, son las responsables de la presencia de los «surcos cutáneos» visibles en la superficie externa del epitelio. Aunque los surcos se observan en forma de figuras geométricas cuadrangulares en todo el cuerpo, tienen especial configuración en las palmas de las manos (lineales) y, sobre todo, en la yema de los dedos, donde, al adoptar una forma de líneas concéntricas, proporcionan carácter individual a las personas; son los denominados dermatoglifos, que van a formar la «huella dactilar».

En la dermis hay fundamentalmente colágeno tipo I (75-85%), tipo III (15%) y tipo V (2-4%), aunque también existen los tipos IV, VI y VII. El colágeno tipo I es el más abundante y se encuentra organizado en una densa red ortogonal en la dermis reticular. La fuerza tensora de la dermis se debe principalmente a este colágeno tipo I y, proporcionalmente en menor medida, al colágeno tipo III. Las fibras de colágeno tipo III, anteriormente denominadas reticulina, se encuentran principalmente situadas en la dermis papilar y perianexial (Fig. 23).

Son más numerosas en la zona inmediatamente debajo de la unión dermoepidérmica, aunque también están presentes en toda la dermis, en íntima relación con las fibras de colágeno tipo I. El colágeno tipo V se encuentra localizado entre las células dérmicas y el resto de fibras de colágeno intersticiales y también alrededor de los vasos sanguíneos.

Actualmente se han descrito 27 tipos de colágeno que se dividen en diversos subgrupos. Hay cinco miembros, los colágenos tipos I, II, III, V y XI, denominados *colágenos fibrilares*, que forman triples cadenas helicoidales perfectas. Por otro lado, estaría el grupo de los colágenos atípicos, o no fibrilares, que son más numerosos y más diversos. En estos se encuadrarían los denominados *colágenos relacionados con la membrana basal*, como el tipo IV y el tipo VII, que difieren del resto por su gran tamaño y que tienen triples hélices extendidas, y el colágeno tipo XVII o antígeno 2 del penfigoide ampolloso (BPAg2), los *colágenos FACIT* (colágenos tipos XII, XIV y XVI) y los *colágenos de cadena corta*, como los colágenos tipos VI, VIII y X.

El colágeno es relativamente inerte y persiste durante largos periodos de tiempo, pero está sometido también a una remodelación. Los mecanismos de reabsorción son diferentes según los tipos de colágeno y dependen de la regulación tisular específica. Los colágenos fibrosos son específicamente degradados por las colagenasas. Las *colagenasas* 1, 2 y 3 forman parte de las denominadas *metaloproteinasas de matriz*, familia de más de 20 miembros que, además de los colágenos, degradan proteoglicanos y otros componentes de la matriz extracelular. También existen, al menos, tres inhibidores titulares de las metaloproteinasas, que las bloquean reversiblemente.

- **Fibras elásticas.** Aunque son escasas, tienen una importancia extrema, pues determinan la extensibilidad y elasticidad cutáneas. Están constituidas por un material amorfo central consistente en *elastina*, que es una proteína fibrosa insoluble derivada de la *tropoelastina*, y unas *microfibrillas periféricas*, más heterogéneas, formadas por varias glucoproteínas insolubles, como las *fibrilinas 1 y 2* o las *fibulinas 1 y 2*. Las propiedades de extensibilidad y elasticidad de las fibras elásticas se deben al contenido en elastina, mientras que las microfibrillas dan la estabilidad al conjunto de cada fibra. Se disponen orientadas perpendicularmente en el cuerpo papilar, donde son más delgadas, y paralelas a la superficie cutánea en la dermis profunda, siendo más gruesas. La síntesis de las fibras elásticas por los fibrocitos consta de dos etapas. En la primera, se secretan al espacio extracelular las microfibrillas agrupadas de forma lineal produciéndose una polimerización posteriormente. En la segunda, se produce la secreción de la tropoelastina dentro de los cilindros preformados de microfibrillas; la elastina se une a ellas por medio de uniones covalentes conocidas como desmosinas e isodesmosinas. Estas fibras son muy numerosas al nacer, observándose como bandas de material amorfo rodeadas de un gran número de microfibrillas de elastina. Pocos meses después del nacimiento, aumenta la cantidad de elastina amorfa y ya se comprueba la organización típica de las fibras elásticas maduras. Durante la vida adulta, las fibras elásticas muestran pocas variaciones, a excepción de una discreta reducción de las microfibrillas y la presencia de algunas inclusiones electrón-densas y de márgenes irregulares, lo que se hace más evidente sobre los cincuenta años.

Morfométricamente, las fibras elásticas representan el 3-4% del total de la dermis en el recién nacido, no cambiando significativamente hasta la quinta década de la vida, a partir de la cual aumentan al 5% y en los ancianos llegan al 7-8%. Este aumento se debe al mayor diámetro de las fibras y al mayor número por unidad de área. Las mujeres ancianas muestran más fibras elásticas que los varones.

La degradación de la elastina por medio de las *elastasas* da lugar a la formación de unos fragmentos peptídicos denominados *elastocinas*, para remarcar sus propiedades de citocinas, ya que se ha visto que representan una importante señal de reparación tisular.

SUSTANCIA FUNDAMENTAL

Es un material extracelular amorfo que se encuentra entre las fibras propias de la dermis, siendo también producida por los fibrocitos. Está constituida por agua, electrolitos, proteínas plasmáticas y proteoglicanos. Los proteoglicanos se tratan de cadenas de polisacáridos aminados (glucosaminoglicanos) unidas a proteínas centrales.

En la piel, los glucosaminoglicanos más abundantes son dermatán-sulfato y ácido hialurónico junto con pequeñas cantidades de condroitín-6-sulfato, heparán-sulfato y heparina. Los glucosaminoglicanos son muy higroscópicos reteniendo gran cantidad de agua.

En la matriz extracelular también se encuentran diversas glucoproteínas de adhesión como fibronectina, vitronectina, trombospondinas y tenascinas. Estas glucoproteínas se unen a las superficies celulares, a los glucosaminoglicanos y a las fibras de colágeno provocando unas interacciones estables.

Las fibronectinas que se unen a las fibras de colágeno tipo III, anteriormente denominadas «fibras reticulares», son las responsables de las reacciones argirófilas de esas fibras.

ANEJOS CUTÁNEOS

Como señalamos antes, los hay queratinizados y glandulares; unos claramente separados y otros en íntima relación, conformando el denominado folículo pilosebáceo.

Anejos queratinizados

Son dos: el pelo, que forma parte del folículo piloso, y la uña.

Folículo piloso

El folículo piloso tiene una porción distal conocida como «bulbo», compuesto por la matriz pilosa y la papila y un cuerpo cilíndrico en el que, de abajo arriba, se observa la inserción del músculo erector del pelo por medio del tendón elástico de Nagel, constituido por fibras elásticas elauónicas y oxitalánicas, la glándula sebácea y la glándula sudorípara apocrina (**Figs. 24, 25 y 26**).

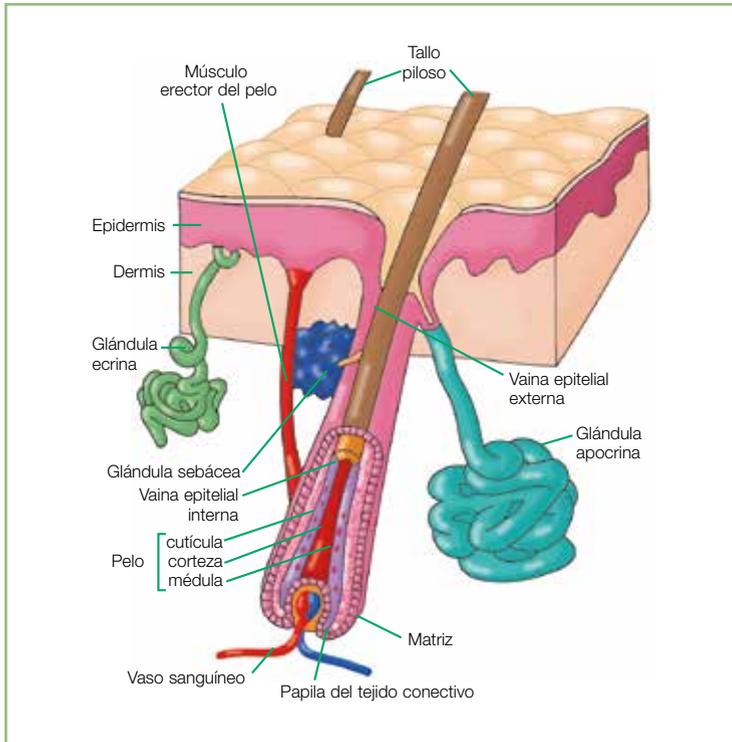


Figura 24. Esquema de los anejos epidérmicos.

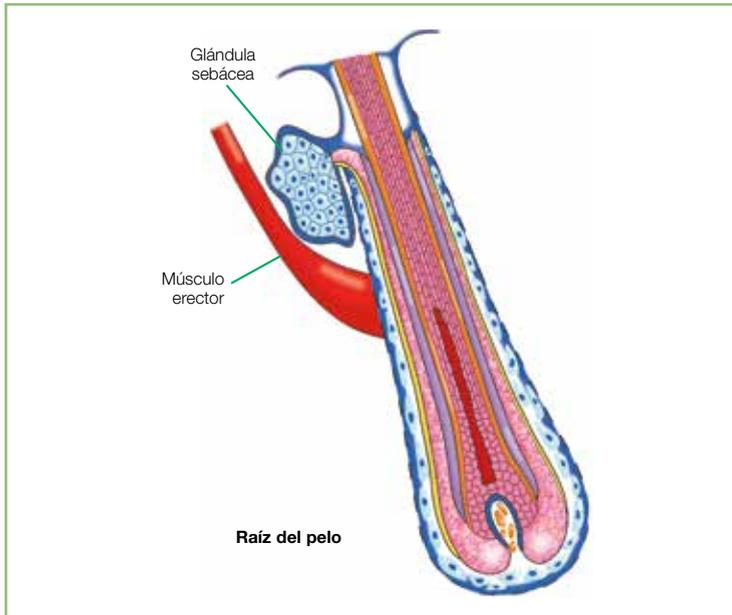


Figura 25. Esquema del pelo y sus capas.

Las células matriciales, al multiplicarse y diferenciarse, forman el pelo y la vaina epitelial interna. Entre las matriciales indiferenciadas y las ya diferenciadas, queda un límite que se conoce como «nivel crítico de Auber». Desde el epitelio prolifera en profundidad la vaina epitelial externa o triquilema que llega hasta el bulbo y rodea las dos estructuras derivadas de las células matriciales. Y a su vez, rodeando al triquilema, hay una membrana vítrea y un saco conjuntivo.

El pelo tiene una porción intrafolicular conocida como «raíz» y otra exterior, el «tallo». Los queratinoblastos de la matriz, entre los que se

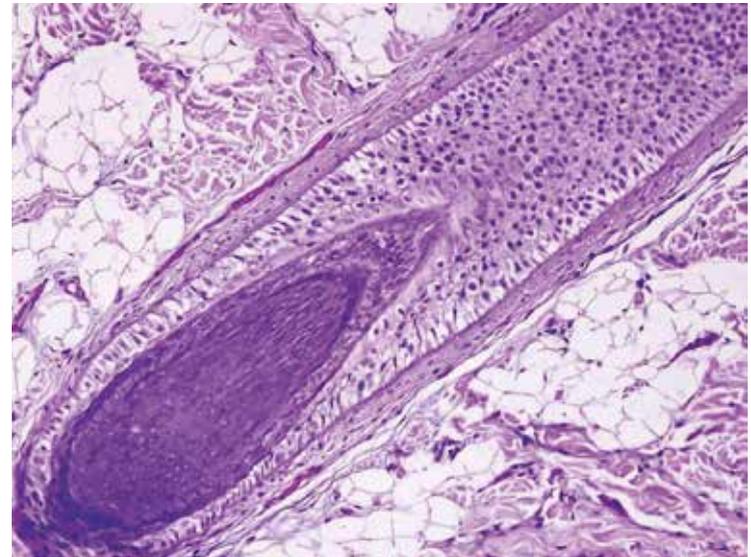


Figura 26. Corte histológico de un folículo piloso.

encuentran los melanocitos que dan color al pelo, se multiplican rápidamente y se queratinizan, pero, a diferencia de lo que sucede en epidermis de superficie, no hay estrato granuloso, por lo que esta queratinización abrupta se completa a 1 mm por encima del vértice de la papila. De dentro a fuera, el pelo consta de médula, corteza y cutícula del pelo o epidermicula, estando melanizadas únicamente las dos primeras (Figs. 26, 27 y 28).

La vaina epitelial interna tiene también tres estratos: cutícula de la vaina, que se adhiere como una cremallera a la cutícula del pelo, capa de Huxley y capa de Henle; estas dos últimas, bicelulares, muestran abundantes gránulos de trichialina, semejantes a la queratohialina de la epidermis, pero no melanina. Acompaña al pelo hasta la zona del folículo entre la inserción del músculo erector y la glándula sebácea, conocida como «zona de Straiile», y allí se desintegra. Desde esta zona solo queda ya por fuera la vaina epitelial externa, la membrana vítrea y el saco conjuntivo.

El ciclo de crecimiento del pelo se divide en tres fases: anagen, donde se produce el crecimiento activo del pelo, catagen, que es una fase regresiva, y telogen o fase de reposo. Después, el folículo entra en una nueva fase de anagen y el pelo antiguo es reemplazado por uno nuevo. El anagen tiene seis estadios; el estadio V, que es en el que el pelo nuevo elimina al que está en el interior, se denomina fase de «exogen» o teloptosis (Fig. 29).

Hay dos familias de queratinas del pelo, tipos I y II, existiendo cuatro proteínas principales en cada familia (Ha 1-4 y Hb 1-4) y otras menos importantes hasta completar las 18 existentes. Además, 9 de las 37 queratinas epiteliales se expresan específicamente en el folículo piloso, por lo que el número total de queratinas del folículo piloso es de 26.

La vascularización del folículo se hace a expensas de una red anastomótica de dos plexos distintos; la zona superior se nutre del subpapilar y la inferior del hipodérmico. En los folículos en anagen, los vasos sanguíneos se extienden paralelos al folículo, es decir, orientados longitudinalmente desde la base del bulbo al canal del pelo, y entre ellos se produce una red por

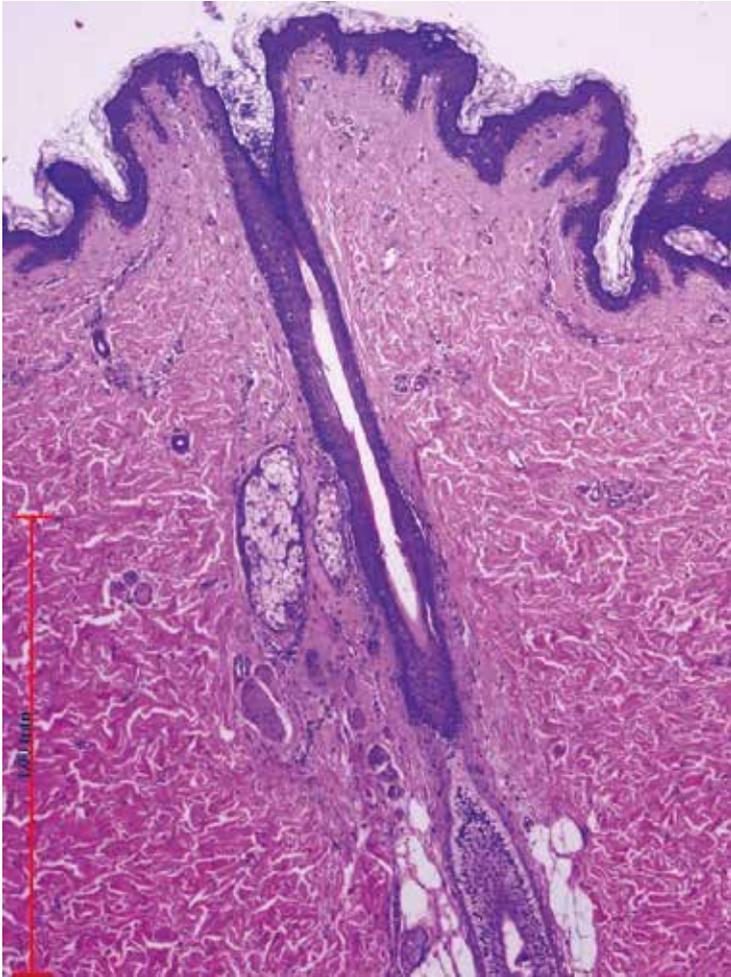


Figura 27. Detalle histológico de la zona matricial del pelo.

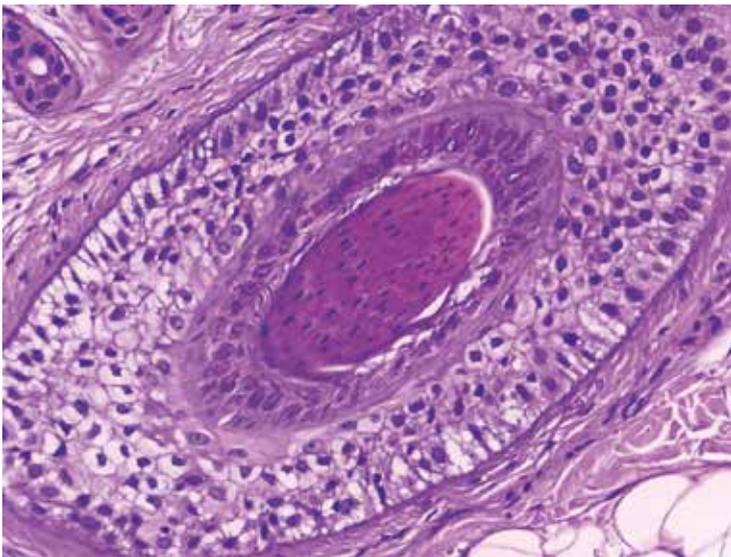


Figura 28. Detalle histológico de una sección transversal del folículo piloso.

entrecruzamiento que vasculariza la parte inferior del folículo incluyendo el bulbo. En la parte media del folículo hay pocas interconexiones vasculares mientras que sí las hay abundantes alrededor de la glándula sebácea.

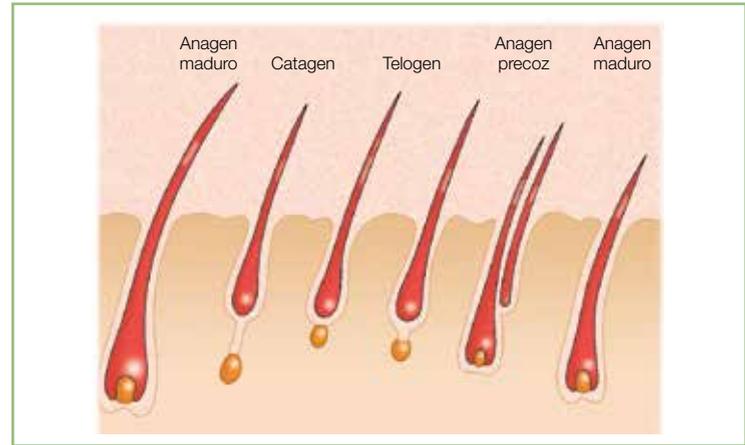


Figura 29. Fases de crecimiento del pelo.

Por encima de la desembocadura del conducto sebáceo hay unos vasos paralelos que ascienden hacia el canal piloso y se continúan con las ramas capilares situadas por debajo de la epidermis. En la base de los folículos en anagen se sitúan las arteriolas perpendiculares formando la empalizada que acompaña el folículo en toda su longitud. Algunas de estas arteriolas penetran en la papila dérmica por una zona donde se encuentra el «cuerpo de Arao-Perkins» que es un órgano de soporte para la papila dérmica y para los vasos sanguíneos que la penetran, constituido por el cuerpo laminado de la placa basal y los filamentos que se proyectan en la papila. En el interior de la papila, los vasos sanguíneos forman ovillos o lazos.

La inervación del folículo piloso se hace por fibras mielínicas (una fibra mielínica cutánea inerva entre 40-120 folículos), que llegan a la altura de la glándula sebácea, perdiendo allí la vaina mielínica y constituyendo alrededor del folículo un doble collar amielínico (interno longitudinal y paralelo al pelo, y externo circular), del que salen fibras para la unión dermoepidérmica, músculo erector y glándulas sebáceas y ecquinas. Independientemente del tamaño, cada folículo está rodeado por numerosas fibras nerviosas desde la base del bulbo a su unión con la epidermis. Algunos nervios mielinizados discurren paralelos a la región permanente del folículo, otros nervios más finos forman una red a modo de calcetín o bolsa que rodea el resto del folículo. En la cercanía del canal piloso se puede observar un cúmulo de fibras nerviosas mielinizadas constituyendo una «cesta», «collar» o «empalizada». La disposición de estos nervios, mejor organizados alrededor de los folículos de vellos que en los grandes folículos productores de pelos terminales, permite considerarlos como un «órgano táctil folicular».

Uñas

En la estructura de la uña, actualmente se prefiere hablar del concepto de unidad ungueal, refiriéndonos a toda la porción dorsodistal de los dedos, donde se encuentran la lámina ungueal, matriz, lecho y pliegues proximal, laterales y distal (**Fig. 30**). En dirección proximal a distal del dedo observamos el pliegue ungueal proximal, cuya porción distal se continúa por una banda de células queratinizadas que constituyen el eponiquio, a partir del cual se forma la cutícula, que protege la salida de la lámina ungueal. El pliegue ungueal proximal tiene forma de cuña y consta de dos porciones, la porción ventral, que recubre la lámina recién formada, y la porción dorsal que forma la epidermis del dorso del dedo.

En el fondo del pliegue está la matriz, que suele dividirse en dos partes, la proximal y la distal. La lúnula es la zona blanca en forma de semiluna convexa en la zona inmediatamente distal a la matriz proximal, cuyo color

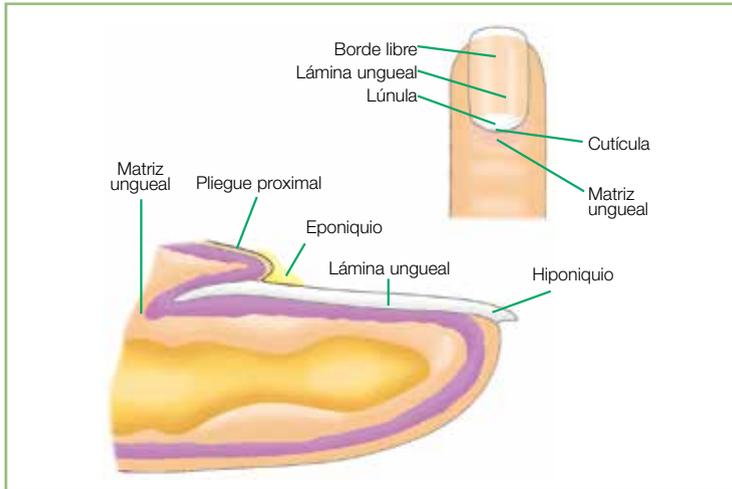


Figura 30. Unidad ungueal.

es debido a la queratinización incompleta de las células y a que la matriz no deja transparentar los vasos.

La matriz produce la lámina ungueal, que es convexa y translúcida pero que presenta un color rosado debido a la riqueza vascular subyacente, que se desliza y adhiere firmemente al lecho ungueal, soporte de la lámina, con su epidermis y dermis, debajo del cual está la falange distal a la que se fija. Distal al lecho queda un grupo de células queratinizadas que constituyen el hiponiquio, que protege al lecho de los agentes externos y al que sigue el pliegue distal, que se continúa hasta el pulpejo del dedo. Por encima es posible observar en la región distal de la lámina una fina banda amarillenta, convexa, la banda onicodérmica o porción dermoungueal de Terry, que parece tener una irrigación sanguínea diferente al resto del lecho ungueal. Marginando la uña se encuentran los pliegues ungueales laterales, que están separados de ella por los surcos ungueales laterales.

La lámina ungueal esta formada por tres capas: una fina capa dorsal, una capa gruesa intermedia y la capa ventral procedente del lecho. El 20% de su superficie total se localiza bajo la porción ventral del pliegue ungueal proximal. Al igual que en el pelo, la queratinización de la matriz y del lecho se produce en ausencia de capa granulosa.

El aporte sanguíneo ungueal se efectúa por los plexos arteriales proximal y distal, formados por anastomosis entre las dos arterias digitales laterales; el proximal es paralelo a la lúnula y el distal a la punta de la falange distal subyacente.

La dermis subungueal presenta terminaciones nerviosas de Vater-Pacini y corpúsculos de Meissner. El hiponiquio y los pliegues laterales son las áreas que poseen mayor número de terminaciones nerviosas y corpúsculos de Meissner.

El crecimiento normal ungueal es de aproximadamente 0,1 mm al día, siendo más rápido en las manos que en los pies. El recambio completo de las uñas de las manos es de unos 6 meses mientras que en los pies, como la velocidad es la mitad o la tercera parte, será de 12-18 meses.

Anejos glandulares

Glándulas sebáceas

Están situadas inmediatamente por encima del músculo erector, en la porción superior del folículo, donde desembocan por su conducto excretor, de epitelio poliestratificado. Están formadas por amplios lóbulos en cuya periferia se encuentran la membrana basal y las células matriciales

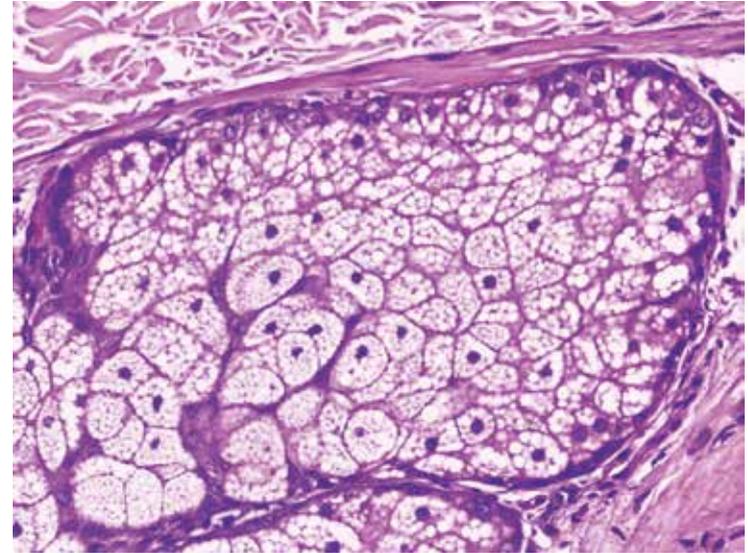


Figura 31. Detalle histológico de la glándula sebácea.

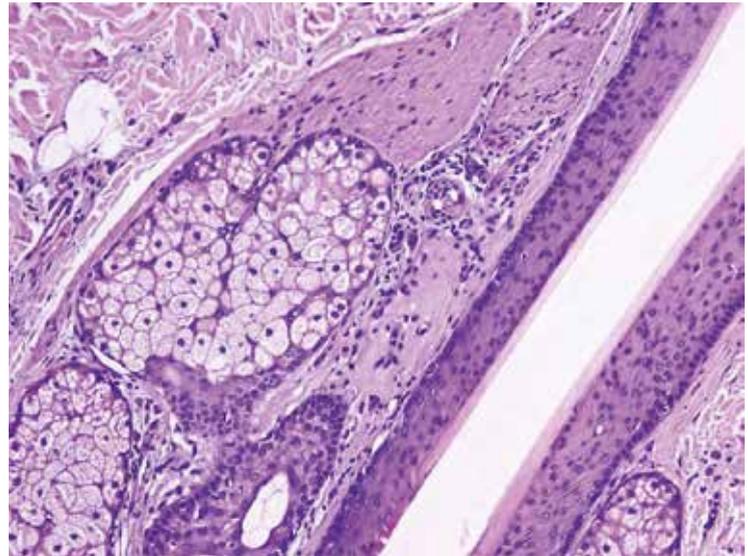


Figura 32. Detalle de la glándula sebácea y su relación con el folículo piloso.

cuboides basófilas que, conforme van multiplicándose, se van llenando de vacuolas de lípidos que empujan y ahogan el núcleo, tornándose entonces claras. Estas células van aproximándose al conducto excretor y, al llegar a él, se rompe su membrana citoplasmática vertiéndose la totalidad del contenido celular (**Figs. 31 y 32**), como corresponde a una auténtica secreción holocrina. Hay también glándulas independientes de los folículos como las de Meibomio en párpados, de Tyson en prepucio, los tubérculos de Montgomery de la aréola mamaria y las de labios menores femeninos.

Durante la primera semana de vida se produce un aumento de la secreción sebácea, que estaría mediado por los andrógenos maternos y por la síntesis esteroidea endógena, que lógicamente desaparecerá después. En la adrenarquía se produce un nuevo aumento de dicha secreción, que va continúa hasta alcanzar los niveles del adulto.

Composición, funciones y regulación de la secreción sebácea

El sebo está compuesto por varios tipos de lípidos: triglicéridos, ésteres céreos, escualeno, ésteres del colesterol y colesterol. Esta composición varía con la edad; así, el colesterol y triglicéridos se encuentran en mayor proporción en niños mientras que el escualeno y los ésteres céreos aumentan considerablemente a partir de la pubertad.

Sus funciones están en relación con su capacidad emoliente, lubricante, fungistática y bacteriostática.

La regulación de la secreción es totalmente hormonal, interviniendo en su estimulación los andrógenos, tanto gonadales, especialmente testosterona, como suprarrenales, del tipo de la dehidroepiandrosterona, aunque tanto una como otra, para actuar, necesitan convertirse en 5α -dihidrotestosterona (5α -DHT). Por el contrario, los estrógenos inhiben su secreción, al suprimir la formación de gonadotropinas hipofisarias, y los glucocorticoides, al frenar la síntesis cortical de andrógenos.

Se ha demostrado que el receptor de la melanocortina-5 (MC5R) solo se encuentra en los sebocitos diferenciados, cargados de lípidos, pero no en las células sebáceas basales indiferenciadas; por ello, se considera al MC5R como un marcador de la diferenciación de los sebocitos, con una función reguladora de la producción lipídica sebácea. También existen receptores para los andrógenos, estrógenos y glucocorticoides.

Glándulas sudoríparas

Apocrinas

Localizan en areolas, monte pubiano, labios menores, prepucio, escroto, región periumbilical y perianal, conducto auditivo externo (glándulas ceruminosas), párpados (glándulas de Moll) y, a veces, en cara y cuero cabelludo. Producen una secreción de función desconocida, aunque cuando se encuentra en la superficie cutánea, y se descompone por bacterias, actúa como feromona, que es una sustancia olorosa.

Se encuentran quiescentes en el neonato, apareciendo su secreción durante la pubertad. Los receptores androgénicos se expresan en el epitelio secretor de las glándulas apocrinas, en relación con su actividad secretoria.

Tienen dos porciones, un glomérulo secretor y un conducto excretor (**Fig. 33**). El glomérulo secretor se encuentra en dermis profunda o hipodermis y tiene forma de ovillo; está compuesto, de fuera a dentro, por una membrana basal, una hilera de células mioepiteliales, inervadas por fibrillas simpáticas adrenérgicas, y una capa interna eosinofílica de células columnares o cuboideas. El conducto excretor, que desemboca en el folículo por encima de la glándula sebácea, está compuesto por dos hileras de células cuboideas y una cutícula que tapiza su luz.

Composición, funciones y regulación de la secreción apocrina

Como la secreción apocrina es resultado de eliminación de la porción apical del epitelio columnar «por decapitación», esta es viscosa y áspera y tiene un color que puede variar del blanco a rojo o azul. En su composición se encuentran proteínas, amonio, carbohidratos, ácidos grasos, sustancias aromáticas e hierro. Como ya señalamos, no se conoce su función exacta.

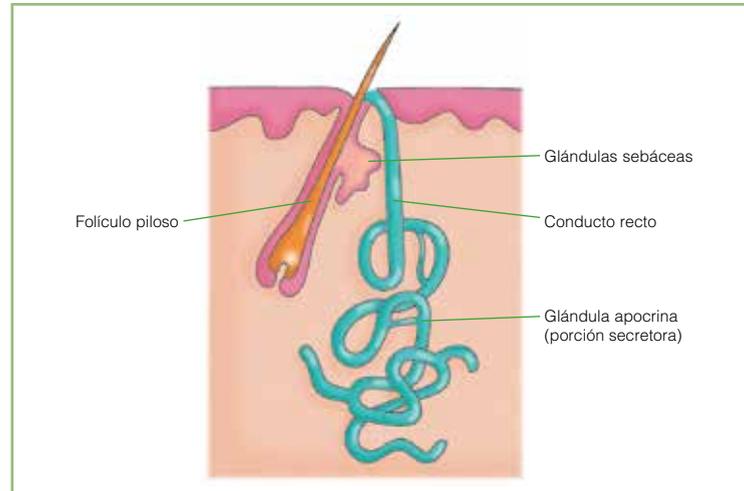


Figura 33. Esquema de la glándula apocrina.

La secreción apocrina es continua y en pequeña cantidad pero, en determinadas situaciones, como miedo o dolor, o en inducción farmacológica, como la que produce la adrenalina, hay descargas simpáticas adrenérgicas que contraen las células mioepiteliales y se produce una secreción inmediata y en mayor cantidad.

Ecrinas

Están localizadas en toda la superficie corporal, excepto en clítoris, labios menores, glande y superficie interna de prepucio, y suponen unos tres millones de unidades sudoríparas que predominan en palmas, plantas, frente y axilas.

Cada unidad sudorípara consta de un glomérulo secretor, compuesto por unas células grandes-claras (que producen la secreción sudoral) y otras pequeñas-oscuras (que contienen mucopolisacáridos), entre las que aparecen múltiples luces glandulares por donde va la secreción, rodeadas por células mioepiteliales, membrana basal y una amplia red de terminaciones nerviosas simpáticas tanto colinérgicas, que inervan las células secretoras, como adrenérgicas, para las mioepiteliales (**Figs. 34 y 35**); ampolla de

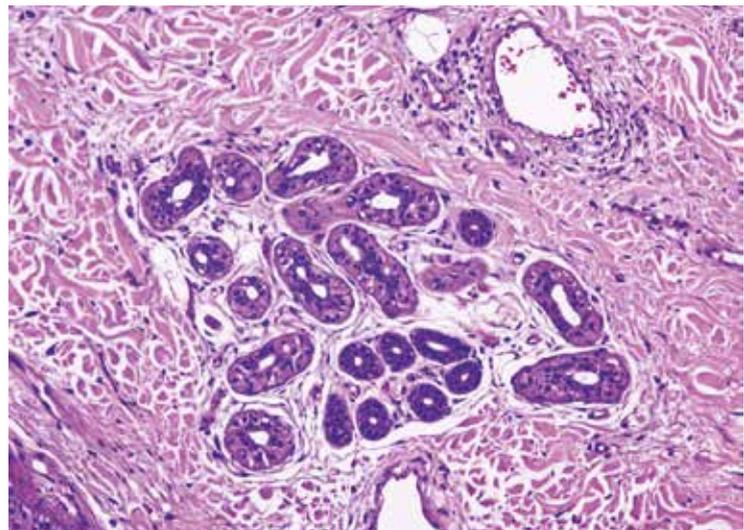


Figura 34. Histología de la glándula ecrina.

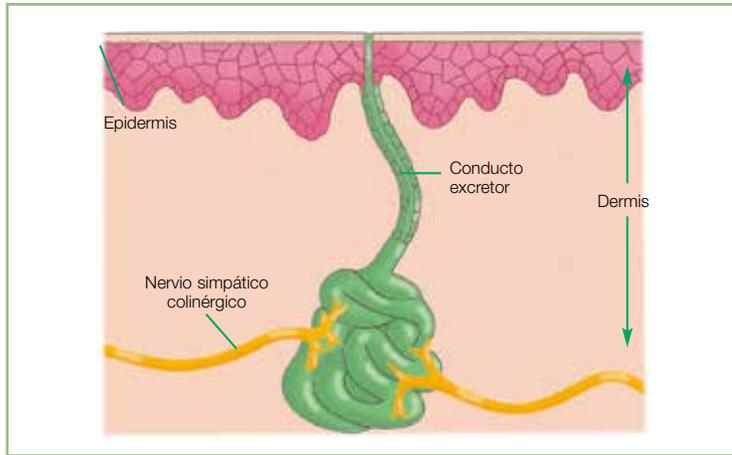


Figura 35. Esquema de la glándula eccrina.

Loewenthal, que es un ensanchamiento fusiforme que se encuentra entre la porción secretora y el conducto excretor, donde las células fusiformes forman un esfínter; conducto excretor dérmico, longitudinal y formado por dos capas de células cuboides basófilas y una cutícula tapizando su luz; y conducto excretor epidérmico o acrosiringio, en forma de espiral, lo que le permite adaptarse a las modificaciones epiteliales, ya sean de atrofia o de acantosis, constituido por queratinocitos que se queratinizan de forma independiente a los propiamente epiteliales, a los que están unidos por desmosomas.

Composición, funciones y regulación de la secreción eccrina

Es una secreción hipotónica, inodora e incolora, de pH ácido (4,5 a 5,5), compuesta por agua (un 99%) y sodio, potasio, cloro, urea, proteínas, lípidos, aminoácidos, calcio, fósforo e hierro, aunque todos los electrolitos del plasma se encuentran en mayor o menor proporción.

Tiene como funciones mantener el pH de la superficie cutánea y la temperatura corporal. El principal estímulo para la secreción sudoral es el calor (un aumento de temperatura en sangre pone en marcha los mecanismos estimuladores hipotalámicos), aunque hay otros mecanismos nerviosos que producen respuestas localizadas, como el sudor reflejo facial o gustativo (con los alimentos picantes), sudor psíquico (el que se produce con pensar que al salir a la calle va a exponerse a una temperatura elevada), en tensiones emocionales (como miedo o dolor, que localiza fundamentalmente en palmas de manos), por reflejo axónico (como sucede en úlceras), etc.

Se ha demostrado la expresión de receptores para mineralocorticoides, que median las acciones de la aldosterona en el balance hidrosalino corporal, en los conductos de las glándulas eccrinas.

Su «regulación» es nerviosa, mediante fibras simpáticas, segregando sudor de modo intermitente bajo estímulos colinérgicos, mediante receptores muscarínicos, y, en situaciones de tensión psíquica, por contracción adrenérgica de las células mioepiteliales, vaciando totalmente la glándula.

Aunque el volumen de secreción individual es mínimo, en conjunto es muy grande y puede llegar a poner en peligro la vida en climas tórridos, pues en estas situaciones alcanza los tres litros por hora y los doce por día, y no hay que olvidar que cada litro de sudor evaporado elimina 540 calorías.

MANTO CUTÁNEO ÁCIDO LIPÍDICO

Supone la unión de las secreciones epidérmicas y anexas que recubren, hidratan y protegen la epidermis.

Se llama así porque dominan los lípidos cutáneos y sebáceos, de función hidratante y lubricante respectivamente, y el pH ácido del sudor eccrino (de 5,5), que también protege de irritaciones primarias y sensibilizaciones.

Este manto sería una emulsión oleoacuosa donde el agua proviene del sudor eccrino y la retención de este agua se efectúa gracias al componente oleoso, especialmente epitelial (colesterol y sus ésteres).

Las funciones del manto ácido-lipídico son las siguientes:

a) Hidratación de la piel. La retención de agua en el estrato córneo depende principalmente de dos componentes: 1) la presencia de agentes higroscópicos naturales dentro de los corneocitos, colectivamente denominados como «factor hidratante natural», y 2) los lípidos intercelulares situados ordenadamente para formar una barrera a la pérdida de agua transepidérmica. Además, las fibras de queratina de los corneocitos tienen propiedades hidrofílicas y contienen también una fracción soluble en agua que permite aumentar su capacidad para retenerla.

- La composición de los lípidos de la epidermis varía dependiendo de diversos factores: i) Diferenciación epitelial: el estrato córneo contiene fundamentalmente ceramidas, esteroides libres y ácidos grasos libres, que son hidrofílicos. ii) Estación del año: en invierno y primavera las proporciones de ceramidas, colesterol y ácidos grasos son mucho más reducidas que en verano, y especialmente reducidas en invierno las ceramidas esterificadas a ácido linoleico. iii) Región del organismo, sexo y edad.

- Los lípidos hidrofílicos dan «plasticidad» o «reblandecen» la superficie cutánea y regulan la deshidratación al formar emulsiones con el agua. Pero determinadas situaciones, como la excesiva humedad, por aumento de secreción eccrina o contacto prolongado con agua, hacen que esta adopte un aspecto blanco-lechoso característico de la hidratación excesiva. Y la escasa producción lipídica, sequedad ambiental o empleo de detergentes/solventes orgánicos, que destruyen los lípidos cutáneos, la resecan tornándola escamosa o agrietada.

- El «factor hidratante natural» (FHN), que supone el 15-20% del peso total del estrato córneo, es una mezcla compleja de iones y sustancias de bajo peso molecular, solubles en agua. La mayor parte de este FHN está formado por la degradación de la filagrina, proteína rica en histidina. Su composición final, que se expone en la **Tabla IV**, es a base de aminoácidos o sus derivados, como ácido pirrolidón-carboxílico (PCA) y ácido urocánico, ácido láctico, urea, citrato y azúcares. La señal que inicia la proteólisis de la filagrina es el gradiente de agua dentro del estrato córneo, ya que la deshidratación desencadena la conversión de filagrina en FHN. No obstante, el lactato deriva de las glándulas eccrinas.

- El contacto prolongado con el agua y los jabones pueden reducir el FHN y alterar las propiedades de hidratación de la capa córnea. También existen cambios estacionales, del verano al invierno, en

Tabla IV. Composición del factor hidratante natural (FHN)

| Elementos | Porcentaje |
|---|------------|
| Aminoácidos | 40% |
| Ácido pirrolidon carboxílico | 12% |
| Lactato | 12% |
| Azúcares | 8,5% |
| Urea | 7% |
| Cloro | 6% |
| Sodio | 5% |
| Potasio | 4% |
| NH ₃ , ácido úrico, glucosamina y creatina | 1,5% |
| Calcio | 1,5% |
| Magnesio | 1,5% |
| Fosfato | 0,5% |
| Citrato y formato | 0,5% |

las propiedades físicas de la capa córnea asociándose una disminución significativa de los niveles de lactato, potasio, sodio y cloro en el FHN. Por otro lado, se ha identificado en los queratinocitos la *acuaporina-3*, que es una proteína transmembrana transportadora de agua, relacionada con el *glicerol*, el cual se ha encontrado en la capa córnea actuando como un humectante endógeno natural. Ambos intervienen en la hidratación de la epidermis humana.

b) Permeabilidad o función barrera de la piel. Los lípidos segregados por el epitelio se disponen en forma de «mosaico» que impide la pérdida de agua a través del epitelio y permite la hidratación de los corneocitos. La integridad del estrato córneo va a determinar el porcentaje de la «pérdida transepidermica de agua», que se conoce con el acrónimo inglés de TEWL. Esta TEWL muestra variaciones entre los distintos individuos y las diferentes partes del cuerpo. Otra función importante de la piel es «impedir la entrada de agentes ambientales»; no obstante, una sustancia logrará penetrar el epitelio dependiendo de la integridad de la capa córnea y del peso molecular y lipofilia que posea.

– En cualquier caso, la permeabilidad de la piel dependerá de cuatro factores: 1) contenido de lípidos en el estrato córneo, 2) grado de hidratación de las capas cutáneas, 3) tamaño de los corneocitos, 4) grosor del estrato córneo. De ellos, el más importante en la «función barrera» son los lípidos.

c) Acción bacteriostática/bactericida. Para dicha acción es necesaria la presencia de todo el manto ácido-lipídico ya que los lípidos sebáceos tienen propiedades antibacterianas y los glucosfolípidos y los ácidos grasos libres del estrato córneo tienen efectos bacteriostáticos. Sin duda, también influye el pH ácido y, de su acción conjunta, se logra eliminar de la superficie cutánea a *Streptococcus pyogenes* en un día y a *Staphylococcus aureus* en tres.

d) Acción fungistática. Propia de los lípidos sebáceos, puesto que a partir de la pubertad desaparece la *linea capitis*, ya que en cuero cabelludo hay muchas glándulas sebáceas.

HIPODERMIS

También conocida como tejido celular subcutáneo o panículo adiposo, está constituida por lipocitos o adipocitos que son células encargadas de fabricar y almacenar grasas por lo que, al ir llenándose del material lipídico, van rechazando su núcleo a la periferia adoptando el aspecto de «células en anillo de sello» (Fig. 36).

Estas células adiposas se disponen en microlóbulos primarios, que a su vez se agregan en lóbulos secundarios, de mayor tamaño, que están rodeados de tejido fibroso, en forma de trabéculas, por donde discurren las arterias, venas, linfáticos y nervios. Los septos fibrosos que rodean a los microlóbulos no son visibles en las secciones histológicas habituales.

Cada adipocito está rodeado de un capilar para facilitar el transporte de los productos de la lipólisis, ácidos grasos y glicerol, a la circulación general. El aporte vascular de cada microlóbulo es terminal, no existiendo capilares que atraviesen los septos entre microlóbulos adyacentes.

El espesor de los lóbulos varía según las regiones corporales. Así, por ejemplo, en abdomen, muslos, palmas y plantas hay una hipodermis muy densa, mientras que en labios menores vulvares prácticamente no existen. En los adultos también hay una «configuración ginoide» y otra «configuración androide» de la hipodermis. Microscópicamente, los lóbulos de las mujeres son más grandes y más rectangulares mientras que los de los hombres son más pequeños y más poligonales.

Las funciones de la hipodermis son: 1) mantener la temperatura orgánica actuando como aislante, 2) proteger frente a los traumatismos mecánicos, 3) servir de reserva y depósito de calorías, en forma de triglicéridos, y su liberación, en forma de ácidos grasos no esterificados, cuando sea necesario un aporte de energía (**Fig. 37**). Las zonas que normalmente no se afectan cuando el individuo está hipoalimentado son las que cumplen misiones de protección como, por ejemplo, palmas y plantas.

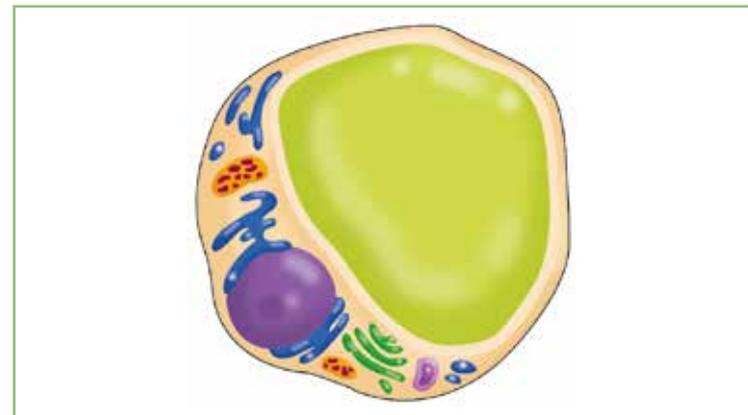


Figura 36. Esquema del adipocito.

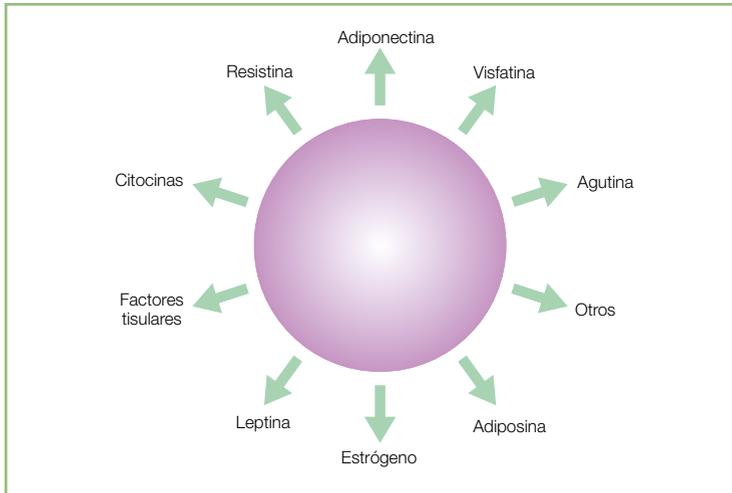


Figura 37. Funciones del adipocito.

Por debajo de la hipodermis se encuentra la fascia profunda que está constituida por tejido fibroso. En algunas zonas del cuerpo pueden observarse músculos en el interior de la hipodermis: cara (músculo de la expresión), cuello (platisma), escroto (dartros) y areola mamaria.

VASOS Y NERVIOS CUTÁNEOS

Sistema vascular de la piel

Desde un punto de vista topográfico hay tres plexos vasculares en la piel: subpapilar, dermohipodérmico y subcutáneo, de menor a mayor grosor y con numerosas interconexiones entre ellos (Fig. 38), lo que permite la importante función del control de la temperatura corporal.

La pared de los capilares está constituida a veces por una sola célula endotelial, con un citoplasma muy elongado que margina la luz. A su alrededor se encuentra el peritelio, capa discontinua y unicelular de pequeñas células llamadas pericitos.

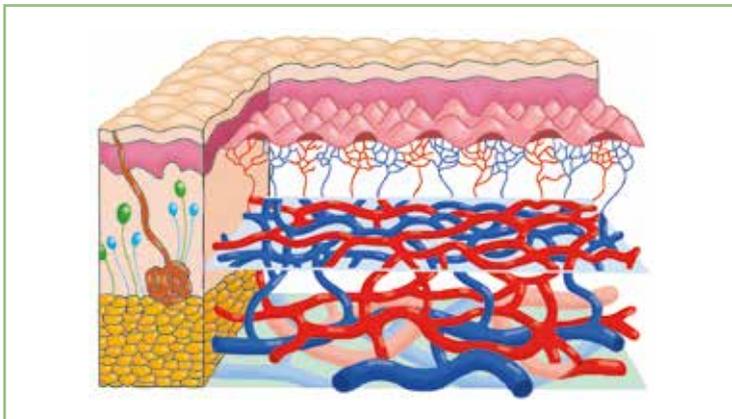


Figura 38. Plexo vascular de la piel.

Las arteriolas poseen una capa muscular lisa que llega a formar un esfínter precapilar y determina que su luz sea redondeada. Regulan el aporte sanguíneo a la piel, conduciendo la sangre desde las arterias mediante contracciones o dilatación de sus paredes y esfínter precapilar, por lo que tienen gran trascendencia en la termorregulación.

Las vénulas, de diámetro mayor, luz fusiforme y pared más delgada que las arteriolas, al estar constituida por fibras conjuntivas, tienen como misión retornar la sangre. En su revestimiento periendothelial existen más de un pericito y no contienen células musculares lisas. Solo algunas voluminosas venas tienen musculatura lisa (Fig. 39).

Los glomus son anastomosis arteriovenosas que se encargan de permitir la rápida circulación entre estos vasos, por lo que representan un factor importantísimo en la regulación térmica. Su estructura es entre arteriola y vénula y están rodeados de células de aspecto epitelioide (células glómicas) que, en realidad, son de naturaleza muscular y funcionan como esfínter. La parte arterial del glomus se llama «canal de Suquet-Hoyer».

La innervación de los vasos cutáneos está representada por finas fibras que van por las paredes de las arteriolas, incluyendo las glómicas, y no innervan capilares y vénulas. En consecuencia, las paredes arteriolas van a responder a gran variedad de estímulos, aunque normalmente están en contracción tónica debido a los impulsos nerviosos simpáticos. De eliminarse estos impulsos se produciría vasodilatación como resultado de la presión intravascular. Todo lo anterior explica que, por ejemplo, en situaciones de estrés intenso, por excitación masiva del simpático, se produzca vasoconstricción generalizada y palidez cutánea.

No hay fibras vasodilatadoras para las arteriolas; sin embargo, puede producirse vasodilatación cuando actúan sobre ellas reflejos axónicos locales. Es decir, que los nervios sensitivos liberan acetilcolina en vez de adrenalina, aunque no se conoce bien el por qué de esta reacción. Los músculos de la pared arteriolar pueden también ser estimulados por el frío y el calor; el primero actuaría produciendo vasoconstricción, y después, cuando el enfriamiento es muy intenso, se estimulan los centros hipotalámicos que aumentan los impulsos autónomos vasoconstrictores. Si el enfriamiento es acentuado ocurre un reflejo axónico que determina vasodilatación, con lo que ejerce una acción protectora, reduciendo las lesiones que se pudieran producir en los tejidos como consecuencia de la baja temperatura.

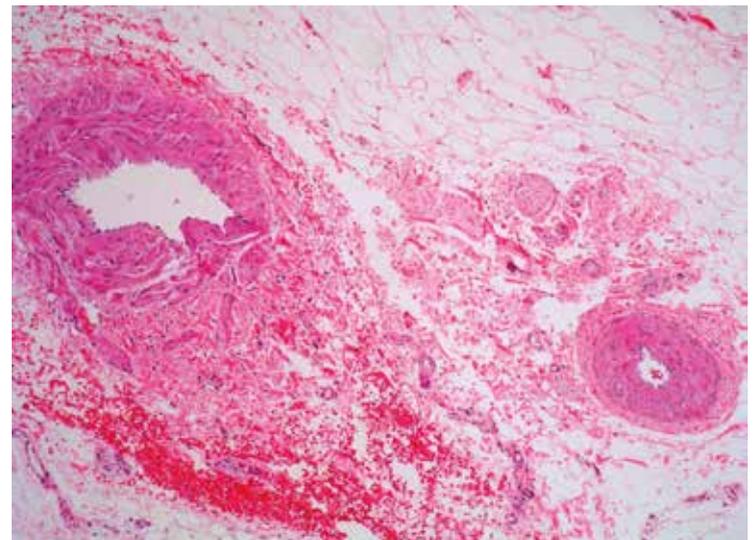


Figura 39. Detalle histológico de una arteria de la piel.

La respuesta al calor local es la vasodilatación que, si llega a ser suficiente como para aumentar la temperatura sanguínea, inhibe los impulsos vasoconstrictores simpáticos, produciendo vasodilatación generalizada. También hay sustancias químicas, como la histamina, que provocan vasodilatación localizada.

La piel también posee vasos linfáticos que, al ser de estrechísima luz tapizada por una delgada pared endotelial, no se observan al microscopio óptico. Sirven para transportar partículas y materiales líquidos desde la matriz extracelular dérmica.

La red linfática muestra variaciones según edad, grosor de la piel o localización, aunque el plexo dérmico es uniforme en toda la dermis. Hay una red subpapilar de vasos linfáticos interconectados entre sí de una forma hexagonal y, a través de unos precolectores, con los linfáticos de la dermis profunda. Desde allí pasan a la hipodermis e interconexión con los existentes por debajo de la fascia, que son ya mucho más gruesos pero con menor densidad de red. A partir de aquí, ya los linfáticos son contráctiles, pues tienen músculo liso, y ya se vehiculizan los fluidos linfáticos a través de colectores a los ganglios linfáticos y a la circulación central; es decir, al conducto torácico. Los linfáticos cutáneos no solo están asociados a arteriolas, como lo hacen en el músculo esquelético, sino también a los folículos pilosebáceos. Tienen una porción terminal ciega y las dimensiones de su luz son más grandes que las de los capilares ya que miden unas 50 micras.

En la piel no hay linfáticos contráctiles, sino que estos drenan en los contráctiles más profundos. Tienen una luz irregular tapizada por células endoteliales muy delgadas con membrana basal discontinua y uniones celulares no contiguas. Tienen dos tipos de válvulas, unas a nivel de las uniones interendoteliales en la pared de los linfáticos y otras, en forma de válvulas intralinfáticas, en la luz. Los linfáticos colectores contráctiles tienen músculo liso y peristaltismo, que es lo que hace que, a partir de ellos, la linfa se mueva independientemente.

Nervios cutáneos

La piel es un exquisito órgano sensorial, pues mediante su inervación permite la relación del hombre con el mundo exterior. En efecto, gracias a las fibras sensitivas, miélicas o amielínicas, que llegan a las raíces me-

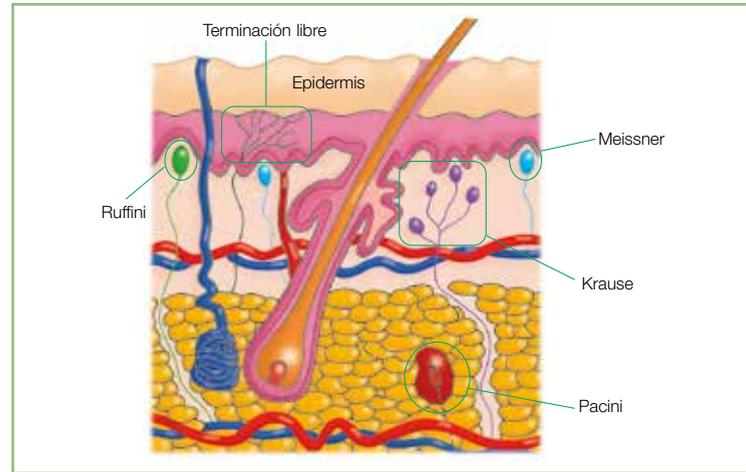


Figura 40. Terminaciones nerviosas en la piel. Corpúsculos cutáneos.

dules dorsales y de allí al cerebro, transmiten las sensaciones de tacto, vibración, presión, temperatura, dolor y prurito (Figs. 40 y 41).

Y a través de fibras motoras, procedentes de los ganglios simpáticos, inervan diversas estructuras cutáneas; la mayoría son motoras adrenérgicas, que activan arteriolas, porción arteriolar del «glomus», músculos erectores y glándulas sudoríparas, mientras que las colinérgicas solo actúan en las glándulas sudoríparas ecginas.

Los troncos nerviosos gruesos penetran en la hipodermis donde se dividen en nervios más pequeños que van ascendiendo, generalmente acompañando a los vasos sanguíneos, hasta la dermis superficial; algunos penetran en la zona de la unión dermo-epidérmica, pero ninguno atraviesa hasta la epidermis.

Nervios sensoriales

Las sensaciones de tacto, presión, vibración, temperatura, dolor y prurito son recibidas de dos formas principales: los elementos corpusculares, que pueden contener tejido no nervioso, y las terminaciones nerviosas libres. Las terminaciones corpusculares pueden ser subdivididas en recep-

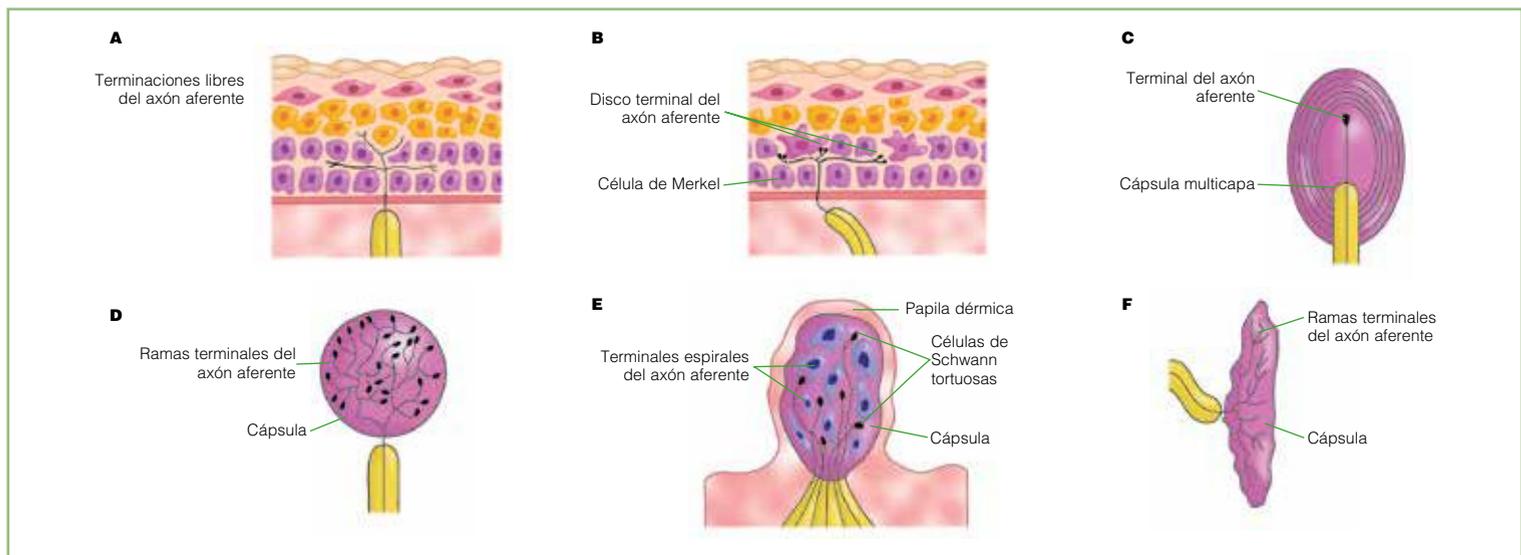


Figura 41. Diferentes tipos de terminaciones nerviosas en la piel. C. Vater-Pacini; D. Meissner; E. Krause; F. Ruffini.

tores encapsulados, dérmicos, y los receptores no encapsulados, como las células de Merkel. Los nervios sensoriales pueden ser fibras A mielínicas, que son más gruesas, o fibras C amielínicas de conducción lenta.

- **Receptores sensoriales libres.** Son recibidos por delgadas fibras amielínicas que terminan en dermis papilar y unión dermoepidérmica, en forma de penachos, y alrededor de los folículos pilosos. Se encargan de recibir las sensaciones de tacto, temperatura, dolor y prurito. Este último es transmitido al SNC por las fibras C (fibras amielínicas lentas) mientras que el dolor lo hace también por las fibras A mielínicas.

Estos receptores libres son más numerosos en zonas de piel lampiña como palmas, plantas y dedos y en áreas mucocutáneas erógenas: boca, labios menores, clítoris, pene y pezones. En las zonas pilosas, los mecanorreceptores predominantes son los receptores de los folículos pilosos.

En cuanto a la temperatura, que antes se pensaba transmitida por los corpúsculos de Krause (frío) y órganos de Ruffini (calor), hoy está claro que también se recibe a través de terminaciones libres, existiendo en la superficie cutánea determinados «puntos de calor y frío», que son termorreceptores, que pueden cambiar en situaciones patológicas.

El dolor es transmitido por los nociceptores, que responden selectivamente a estímulos que pueden provocar daño tisular. Hay tres tipos de nociceptores, los mecánicos, los térmicos y los polimodales (responder a varios tipos de estímulos).

- **Receptores encapsulados.** Estos corpúsculos sensoriales reciben las sensaciones de tacto, presión y vibración. El tacto es captado por los corpúsculos de Meissner, que actuarían como mecanorreceptores de adaptación rápida y están situados en la dermis papilar de las manos y pies; están constituidos por tejido conectivo cilíndrico, dentro del cual ramifican numerosas fibras mielínicas y amielínicas.

La presión y la vibración se reciben en los corpúsculos de Vater-Pacini, elementos de gran tamaño que están formados por numerosas laminillas de tejido conjuntivo dispuestas concéntricamente, al igual que una cebolla, alrededor de filamentos nerviosos mielínicos, que localizan en dermis profunda e hipodermis. Los corpúsculos de Ruffini también son grandes y profundos, tienen una estructura fusiforme y actúan como mecanorreceptores de adaptación lenta.

Los corpúsculos de Krause son terminaciones redondeadas de fibras mielínicas encapsuladas localizadas en las capas superficiales de la dermis y los corpúsculos de Ruffini están formados por ramificaciones terminales de una fibra mielínica que están directamente relacionadas con las fibras de colágeno.

- **Receptores no encapsulados.** Ya hemos comentado que las células de Merkel funcionan como mecanorreceptores de adaptación lenta.

Nervios motores

Existen de tipos muy diversos.

Hay fibras *simpáticas* adrenérgicas que inervan las arterias, produciendo vasoconstricción, los músculos erectores, provocando su contracción y la consiguiente «cutis anserina» o «piel de gallina», y las células mioepiteliales de las glándulas sudoríparas, determinando la excreción sudoral; y *parasimpáticas* colinérgicas, que, aunque inervan las glándulas sudoríparas, solo son trascendentes en las ecrinas.

Por tanto, las glándulas sudoríparas ecrinas reciben doble inervación: la colinérgica, que será responsable del sudor en toda la superficie corporal, importante en la regulación de la temperatura cutánea, y la adrenérgica, que determina la hiperhidrosis en los periodos de mayor tensión nerviosa. El hecho de no mencionar las glándulas sebáceas es porque su control no es nervioso sino hormonal.

TENDENCIAS EN LA INVESTIGACIÓN DEL DESARROLLO Y ESTRUCTURA DE LA PIEL

La pérdida de la integridad de la piel y sus funciones puede poner en peligro la vida de los pacientes como ocurre en los grandes quemados. La ingeniería tisular constituye un conjunto de técnicas y métodos de base biotecnológica que permiten diseñar y generar en laboratorio sustitutos tisulares, tejidos artificiales o constructos de origen autólogo o heterólogo a partir de células madre y biomateriales.

La **ingeniería tisular** representa una gran esperanza para pacientes en espera de una solución a sus problemas orgánicos, lo cual supone un enorme avance en el trasplante de órganos y en la medicina regenerativa. De hecho, las células madre a utilizar en ingeniería tisular se pueden obtener a partir de pequeñas muestras tisulares (biopsias) obtenidas del propio paciente y, por tanto, los tejidos generados a partir de estas células presentarían carácter autólogo, no existiendo posibilidad de rechazo inmunológico ni ningún tipo de problema ético o legal.

La utilización de **piel artificial** autóloga supone una alternativa terapéutica muy importante para estos pacientes, disminuyendo las complicaciones asociadas a la obtención de autoinjertos como las cicatrices, el dolor o riesgo de infección.

La **bioingeniería cutánea** surgió por la necesidad clínica de proporcionar un tratamiento alternativo a los grandes quemados, aunque posteriormente se ha empleado en otras patologías como úlceras crónicas, tumores de gran tamaño, fascitis necrotizantes, extirpación de nevos gigantes, enfermedad injerto contra huésped y fines de investigación. El equivalente cutáneo ideal debería reproducir las características fisiológicas de la piel humana normal, ser resistente, fácil de manipular, coste-eficiente y no inducir rechazo inmunológico en el receptor. Se han desarrollado diferentes modelos de equivalentes cutáneos, inicialmente constituidos por láminas de queratinocitos y posteriormente se demostró que la utilización de una estructura o matriz que se comportara como un tejido conectivo mejoraba mucho las características funcionales. Como moldes tridimensionales sobre los que se embeben los fibroblastos (dermis) se han utilizado la fibrina, el colágeno tipo I, el ácido poliláctico-poliglicólico, el quitosán, gelatina, dermis acelular y matrices sintéticas. Algunos de estos materiales presentan varios inconvenientes como que pueden ser heterólogos o de origen animal, la contracción de las matrices de colágeno o la dificultad para el manejo de las matrices de fibrina por no ser suficientemente resistentes. Además también se han mostrado efectivos los sustitutos dérmicos alogénicos constituidos por una matriz doble de ácido hialurónico y colágeno con fibroblastos sin incluir células epidérmicas para el tratamiento de las úlceras crónicas refractarias.

Aunque todavía no se ha conseguido un sustituto cutáneo perfecto, se ha desarrollado recientemente en laboratorio un sustituto dermo-epidérmico que reúne muchas de las características deseadas y que ha demostrado su viabilidad clínica (animales de experimentación) para la regeneración cutánea. Esta piel consta de fibroblastos humanos viables embebidos en una matriz de fibrina agarosa sobre los que se siembran los queratinocitos favoreciendo la reparación y la migración celular de origen epitelial y mesenquimal. La fibrina constituye un reservorio de diferentes factores de crecimiento y la agarosa proporciona estabilidad y consistencia adecuada favoreciendo el transporte y la manipulación en el quirófano. Además los fibroblastos humanos inducen la proliferación de los queratinocitos que se encuentran en las capas superiores. Las características histológicas, bioquímicas y reológicas de la piel artificial creada en laboratorio eran a nivel epidérmico y dérmico muy similares a la piel humana normal y además mostró una adecuada biointegración en los animales de experimentación en los que se utilizó.

En resumen, el desarrollo de la ingeniería tisular cutánea permitirá disponer de sustitutos cutáneos autólogos para su uso clínico y para la investigación.

Una vez descrita y analizada la piel en su conjunto y cada uno de sus componentes, entenderemos mucho mejor sus diferentes funciones y alteraciones que sustentan diversas patologías (**Tabla V**).

A lo largo del capítulo hemos comprobado que la piel además de ser una frontera eficaz que nos protege del exterior, es una sensibilísima envoltura que nos permite sentir numerosas sensaciones del mundo exterior y a la vez nos permite expresar numerosos sentimientos como la vergüenza o timidez mediante el rubor; el temor, frío o agresividad mediante la palidez; la emoción o miedo mediante la «piel de gallina», etc. Para finalizar podríamos decir que la piel nos ayuda a sentir, a amar, a vivir y a morir.

Tabla V. Estructura, función y patología de la piel

| Estructura | Función | Proceso biológico | Patología | Enfermedad |
|---------------------------------|---------------------------------------|---|---|--|
| Capa córnea | Protección | Descamación | Alteración de la descamación | Psoriasis |
| Queratinocitos | Síntesis de queratina | Queratinogénesis | Queratinogénesis alterada | Ictiosis |
| Melanocitos | Síntesis de melanina | Melanogénesis | Aumento o disminución de la melanización | Enfermedad de Addison Albinismo |
| Células de Langerhans | Inmunológica | Reconocimiento y procesamiento de antígenos | Alteración o proliferación de células de Langerhans | Eczema de contacto alérgico Histiocitosis langerhansianas |
| Dermis | Protección sostén Depósito de agua | Síntesis de colágeno Reacción inflamatoria | Degeneración solar de colágeno Inflamación edema | Elastosis solar Urticaria |
| Vasos | Termorregulación Nutrición | Reacción inflamatoria | Dilatación Constricción | Fenómeno de Raynaud |
| Glándulas sudoríparas ecrrinas | Termorregulación | Secreción de sudor ecrrino | Aumento o disminución de la producción de sudor | Hiperhidrosis Anhidrosis |
| Glándulas sudoríparas apocrinas | ¿? | Secreción de sudor apocrino | Inflamación de glándulas apocrinas | Hidrosadenitis |
| Glándulas sebáceas | Lubricación | Secreción de lípidos | Formación de comedones | Acné |
| Pelo | Protección | Formación de pelo | Producción alterada | Alopecia Hirsutismo |
| Hipodermis | Aislante de calor | Síntesis de grasa | Inflamación | Eritema nudoso |

BIBLIOGRAFÍA

- Abd E, Yousef SA, Pastore MN, Telaprolu K, Mohammed YH, Namjoshi S, Grice JE, Roberts MS. Skin models for the testing of transdermal drugs. *Clin Pharmacol* 2016 Oct 19; 8: 163-176.
- Alaminos M, Garzón I, Sánchez-Quevedo MC, Moreu G, González Andrades M, Fernández-Montoya A, Campos A. Time-course study of histological and genetic patterns of differentiation in human engineered oral mucosa. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine* 2007; 1: 350-359.
- Baddour JA, Sousounis K, Tsonis PA. Organ repair and regeneration: an overview. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2012 Mar; 96: 1-29.
- Brölmann FE, Eskes AM, Goslings JC, Niessen FB, de Bree R, Vahl AC, Pierik EG, Vermeulen H, Ubbink DT; REMBRANDT study group. Randomized clinical trial of donor-site wound dressings after split-skin grafting. *Br J Surg* 2013 Apr; 100: 619-27.
- Carriel V, Garzón I, Jiménez JM, Oliveira AC, Arias-Santiago S, Campos A, Sánchez-Quevedo MC, Alaminos M. Epithelial and stromal developmental patterns in a novel substitute of the human skin generated with fibrin-agarose biomaterials. *Cells Tissues Organs* 2012; 196: 1-12.
- Carriel V, Garzón I, Jiménez JM, Oliveira AC, Arias-Santiago S, Campos A, et al. Epithelial and stromal developmental patterns in a novel substitute of the human skin generated with fibrin-agarose biomaterials. *Cells Tissues Organs*. 2012; 196: 1-12.
- Chu, DH. Generalidades de la biología, el desarrollo y la estructura de la piel. En: Wolf K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ. *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General*. Tomo I. 7ª edición. Ed. Médica Panamericana; 2009; 57-72.
- Gibot L, Galbraith T, Huot J, Auger FA. Development of a tridimensional microvascularized human skin substitute to study melanoma biology. *Clin Exp Metastasis* 2013 Jan; 30: 83-90.
- Hu DH, Zhang ZF, Zhang YG, Zhang WF, Wang HT, Cai WX, Bai XZ, Zhu HY, Shi JH, Tang CW. A potential skin substitute constructed with hEGF gene modified HaCaT cells for treatment of burn wounds in a rat model. *Burns* 2012 Aug; 38: 702-12.
- Kim HL, Lee JH, Lee MH, Kwon BJ, Park JC. Evaluation of electrospun (1,3)-(1,6)- β -D-glucans/biodegradable polymer as an artificial skin for full-thickness wound healing. *Tissue Eng Part A*. 2012; 18: 2315-22.
- Montagna W, Camacho FM. Embriología y anatomía del folículo piloso. Ciclos de crecimiento del pelo. Desarrollo de los folículos pilosos humanos. Anatomía de la glándula sebácea, glándula apocrina, músculo erector. Vascularización e inervación. En: Camacho FM, Tosti A. *Tricología. Enfermedades del folículo pilosebáceo*. Volumen I. 3ª edición. Aula médica 2013; 3-37.
- Naves LB, Dhand C, Almeida L, Rajamani L, Ramakrishna S. In vitro skin models and tissue engineering protocols for skin graft applications. *Essays Biochem* 2016 Nov 30; 60: 357-369.
- Nerem, R.M. Regenerative medicine: the emergence of an industry. *J R Soc Interface* 2010; 7: S771-S775.
- Orlando G, Wood KJ, De Coppi P, Baptista PM, Binder KW, Bitar KN, et al. Regenerative medicine as applied to general surgery. *Ann Surg* 2012 May; 255: 867-80.
- Papa G, Pangos M, Renzi N, Ramella V, Panizzo N, Marij AZ. Five years of experience using a dermal substitute: indications, histologic studies, and first results using a new single-layer tool. *Dermatol Surg* 2011 Nov; 37: 1631-7.
- Sánchez-Quevedo MC, Alaminos M, Capitán LM, Moreu G, Garzón I, Crespo PV, Campos A. Histological and histochemical evaluation of human oral mucosa constructs developed by tissue engineering. *Histology and Histopathology* 2007; 22: 631-40.
- Sánchez-Quevedo MC, M Alaminos, G Moreu, M González-Jaranay, LM Capitán, I Labrot, A. Campos. In-vitro cultivation of normal human oral fibroblasts and keratinocytes. *Histology and Histopathology* 2005; S1: 152-153.
- Vandergriff TW, Bergstresser PR. Anatomy and Physiology. En: Bolonia JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology*. Elsevier: Estados Unidos. 2012; 43-54.
- Yamada N, Uchinuma E, Kuroyanagi Y. Clinical trial of allogeneic cultured dermal substitutes for intractable skin ulcers. *J Artif Organs* 2012 Jun; 15: 193-9.
- Zhou H, You C, Jin R, Wu P, Li Q, Han C. The progress and challenges for dermal regeneration in tissue engineering. *J Biomed Mater Res A*. 2017 Apr; 105: 1208-1218.