

## ***Barrera epidérmica***

**Claudia Juliana Díaz Gómez**

### **RESUMEN**

**L**a piel cumple una función muy importante de barrera; el estrato córneo no sólo protege al organismo contra la pérdida de agua, sino que también impide el ingreso de microorganismos y toxinas del medio ambiente, y las capas más profundas de la piel nos protegen de diferentes fuerzas mecánicas, de la luz ultravioleta (UV) y de las corrientes de bajo voltaje.

El objetivo básico de este trabajo es revisar el papel de los lípidos como componentes primordiales de la barrera epidérmica.

**Palabras clave:** estrato córneo, lípidos de barrera.

### **INTRODUCCIÓN**

El estrato córneo pasó de ser visto como un envoltorio plástico hace varias décadas a ser comprendido como un sistema bicompartamental y dinámico. Con su contenido proteico y lipídico celular ha sido descrito como "brick and mortar model" patrón de "mezcla y ladrillo". Los conceptos recientes aportan una visión nueva sobre el mecanismo de homeostasis de la barrera cutánea; se discuten los procesos básicos de la formación de la barrera epidérmica y su contenido lipídico.<sup>1</sup>

### **ONTOGÉNESIS**

En modelos *in vivo* se ha observado que el proceso de cornificación empieza a las 15 semanas de gestación con un patrón folicular central, continuado con un patrón interfolicular a las 24 semanas. En el tercer trimestre ya se observa un aumento de la capa córnea, que estará enriquecida

con el producto lipídico de ceramidas, colesterol y ácidos grasos. Al nacimiento debe haber una barrera competente que proteja al neonato de la pérdida transepidérmica de agua.

Aquéllos que nacen por debajo de las 33 semanas de gestación se ven sometidos a hipotermia, imbalance hidroelectrolítico e infecciones por inmadurez de su barrera, debido al menor contenido lipídico de ésta; los que logran sobrevivir, la recuperarán dentro de las 2 a 4 semanas siguientes.<sup>2</sup>

El colesterol, ácidos grasos y ceramidas han sido medidos en humanos en la vernix caseosa durante diferentes etapas del desarrollo embrionario, encontrándose que a medida que aumenta la gestación las concentraciones de cada uno van aumentando. Los porcentajes lipídicos de un neonato son 52.8%, 27.7% y 20.1%, respectivamente.<sup>3,4</sup>

Se encuentran, además, diferencias del contenido de lípidos a medida que aumenta la edad y hay un incremento paulatino de ceramidas aproximadamente hasta los 20 años, posteriormente empiezan a decaer.<sup>3</sup> Ellas contribuyen a evitar la pérdida de agua en la barrera.

Las diferencias lipídicas entre un adulto y un niño explican por qué el prematuro tiene una barrera menos eficaz que la de aquél, haciéndolo más susceptible a una pérdida transepidérmica importante de agua y a todo lo que ésta conlleva.<sup>3,5</sup>

El comportamiento de las enzimas implicadas en el metabolismo lipídico ha sido estudiado en modelos murinos, donde se demuestra el incremento de actividad durante la gestación, sobre todo de la sulfatasa esteroidea y la  $\beta$ -glucocero-brosidasa, que intervienen en la síntesis de colesterol y ceramidas respectivamente. Esto, extrapolado a modelos humanos, confirma el aumento de los lípidos en las diferentes etapas del desarrollo.<sup>3</sup>

Hay también factores implicados en la estimulación de la barrera epidérmica durante la ontogénesis demostrados en modelos animales, tales como: glucocorticoides, tiroxina, estrógenos, antiandrógenos y fibratos; otros como el factor de

**Claudia Juliana Díaz Gómez**, *RI Dermatología, Universidad del Valle*, teléfono 556 0233, fax 558 5412, Cali, Colombia. E-mail: clajudiaz@yahoo.com

## Barrera epidérmica

necrosis tumoral (FNT) alfa, IL-1 alfa, factor de crecimiento epidérmico (FGE) y la 1,25 2(OH) D3 que no producen efecto.<sup>2,3</sup> Las diferencias entre machos y hembras, en cuanto a mayor morbilidad en los primeros, se explicarían por el contenido estrogénico de ellas, que estimula el desarrollo de la barrera; esto aún es discutido en humanos.<sup>2,6</sup>

### ESTRATO CÓRNEO

La importancia del estrato córneo en la función de barrera radica en que es aquí donde está ubicado el contenido lipídico producido por las células epidérmicas durante la diferenciación celular.

Es considerado como un sistema bicompartamental constituido por células geométricas poliédricas llamadas corneocitos, que dan elasticidad a la barrera por su envoltura lipídica. Un 80% del corneocito son queratinas de alto peso molecular y el 20% restante es contenido lipídico. El enriquecimiento lipídico del corneocito ha sido aportado por los cuerpos lamelares que extruyen colesterol, ceramidas y ácidos grasos desde las células granulares al estrato córneo.<sup>1,7,8</sup>

### ENVOLTURA LIPÍDICA DEL CORNEOCITO

La envoltura del corneocito protege de las agresiones del medio ambiente; consta de proteínas que constituyen el 90% de la envoltura, el resto es contenido lipídico. Estos lípidos son principalmente ceramidas unidas a la involucrina (proteína de membrana) mediante un enlace covalente.<sup>9,10</sup>

La involucrina contiene un 20% de residuos de glutamato y es, por lo tanto, la que da el soporte a la envoltura lipídica. Esta envoltura da la impermeabilidad a la barrera.

Hay además diferencias anatómicas regionales en cuanto a la cantidad de lípidos unidos a la proteína; es así como en las palmas y plantas el contenido lipídico unido a la proteína es menor, ocasionando poca resistencia al paso del agua, a pesar de ser un estrato mucho más grueso.<sup>11</sup>

Cualquier disrupción en la barrera, ya sea aguda o crónica, ocasionará un aumento en la expresión de ciertas proteínas de membrana, tales como la involucrina y algunas queratinas del corneocito como la 6, 16 y 17.<sup>9,10</sup>

### LÍPIDOS EPIDÉRMICOS

La piel es un sitio primordial en la síntesis de diferentes lípidos y el más importante de la síntesis del colesterol (20 a

25% de la síntesis total del organismo). La mayoría se lleva a cabo en la capa basal y un número considerable en otras capas bajo la influencia de algunas hormonas.

Se considera a la epidermis como autónoma, aunque incorpora ciertos lípidos exógenos circulantes pero en pequeñas proporciones.

La mezcla lipídica de la epidermis está dada básicamente por fosfolípidos, colesterol, ácidos grasos y glucosilceramidas producidas por las células epidérmicas, junto con escualeno, ésteres de cera y triglicéridos aportados por las glándulas sebáceas.<sup>12,13</sup> Estos lípidos cumplen ciertas funciones en todos los organismos, no sólo como cubierta protectora sino que hacen parte de membranas celulares, transporte, almacenamiento de energía y especificidad de especie.<sup>12,14</sup>

La permeabilidad de la barrera está en relación inversa con el contenido lipídico, y cualquier alteración de ella está en proporción directa con la pérdida de agua.

Los lípidos también median la función de barrera, dependiendo de la localización, cantidad, organización lamelar, composición hidrofóbica, proporción molar y estructura molecular.

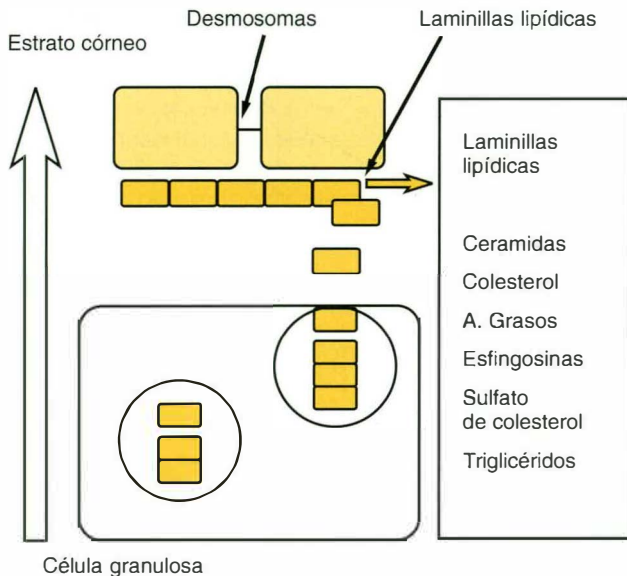
Ya se mencionó cómo los lípidos epidérmicos se sintetizan en la capa basal; un gran porcentaje se lleva a cabo en la suprabasal, en donde se empiezan a acomodar en discos lipídicos envueltos en unos corpúsculos llamados cuerpos lamelares dentro de las células granulares; luego, mediante mecanismos que se mencionarán más adelante, pasan por exocitosis al espacio intercelular, donde sufrirán un reordenamiento y terminarán formando láminas de bicapa lipídica. Estas láminas o laminillas resultantes estarán compuestas de: ceramidas 30 al 40%, colesterol 25%, ácidos grasos libres 15%, esfingosinas, sulfato de colesterol 2 al 3% y triglicéridos 2 al 3%.<sup>12,14,15</sup> (Figura 1).

Las ceramidas, por ser el mayor componente del contenido lipídico, se detallarán a continuación.

### CERAMIDAS

Hacen parte del grupo de los esfingolípidos con otros constituyentes como acilglucoceramidas, glucoceramidas, esfingomielina y acilceramidas. Son el mayor componente lipídico del estrato córneo, y median múltiples procesos biológicos como apoptosis, transducción de señales y mitogénesis. Hasta la fecha se han descrito 8 tipos denominados del 1 al 8; son transportadas por los cuerpos lamelares al

## Barrera epidérmica

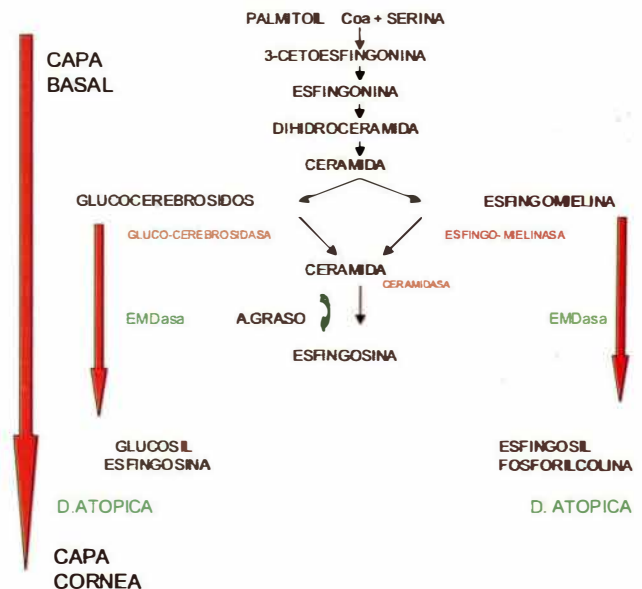


**Figura 1. Lípidos epidérmicos:** antes de la cornificación los gránulos lamelares vierten su contenido lipídico al espacio intercelular formando capas de laminillas lipídicas. Modificado de: Downing D, Stuart M, Strauss J. *Dermatología en Medicina General*, Buenos Aires 2001:149-159.

estrato córneo y, como se mencionó, hacen parte de la envoltura lipídica del corneocito. Se han identificado como componentes de células basales, fibroblastos y de membranas mitocondriales y nucleares, pero su rol allí no está aún dilucidado.

Su estructura está compuesta por una esfingosina unida mediante un grupo amida a un ácido graso de cadena larga (ácido linoleico), lo que le confiere la impermeabilidad a la membrana. Las ceramidas 2 y 5 derivan de las esfingomielinas y el resto de las glucosilceramidas; no se ha podido establecer qué importancia tiene esto. Se sabe que la ceramida 5 está en proporción más alta con respecto a las otras.<sup>16,17</sup> La síntesis y metabolismo de las ceramidas se realizan en el retículo endoplásmico y en el aparato de Golgi; se han encontrado ciertos estímulos extracelulares tales como FNT-alfa, IL-1 y endotoxinas que generan ceramidas mediante hidrólisis de esfingomielina por esfingomielinasas localizadas en las membranas plasmáticas.<sup>16,18,19</sup> Hay también receptores celulares de superficie internos que regulan la actividad de esas esfingomielinasas, como son el receptor de FNT-alfa, IL-1 beta y receptor de vitamina D3 (Figura 2). Las ceramidas también actúan como segundos

mensajeros activando cascadas intracelulares, pero estos procesos son menos entendidos. La importancia de esto radica en la capacidad de regular la supresión de crecimiento y detención del ciclo celular.<sup>16</sup>



**Figura 2. Síntesis de ceramidas y su implicación en dermatitis atópica.** La síntesis de ceramidas contribuye a la formación de otros esfingolípidos: glucocerebrósidos y esfingomielina. En dermatitis atópica la esfingomielinadeacilasa desdobla estos esfingolípidos, disminuyendo indirectamente la concentración de ceramidas (Modificado de: Jara J, Hoguchi K, Okamoto R, et al. *J Invest Dermatol* 2000; 115:406-413).

## COLESTEROL

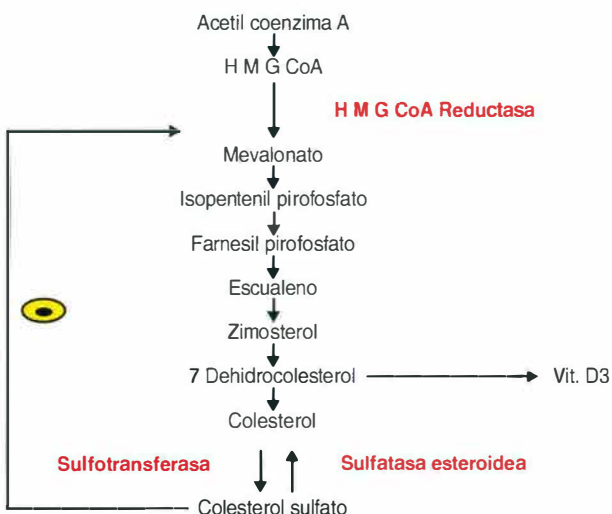
El otro componente en segundo orden de importancia en la barrera lipídica es el colesterol. Su biosíntesis se lleva a cabo en la membrana de la célula epidérmica a partir de la acetil coenzima A, y mediante diferentes pasos enzimáticos se obtendrá como producto final vitamina D3 y colesterol (Figura 3).

Se destaca el paso de colesterol sulfato a colesterol por medio de la enzima sulfatasa esteroidea; esta enzima se encuentra deficiente en la ictiosis ligada al X, impidiendo la formación de colesterol y ocasionando acumulación de colesterol sulfato. Este compuesto tiene propiedades



## Barrera epidérmica

inhibitorias sobre proteasas que están implicadas en el proceso de descamación. Así se explica en alguna medida la disrupción de la barrera que se observa en esta enfermedad.<sup>20</sup>



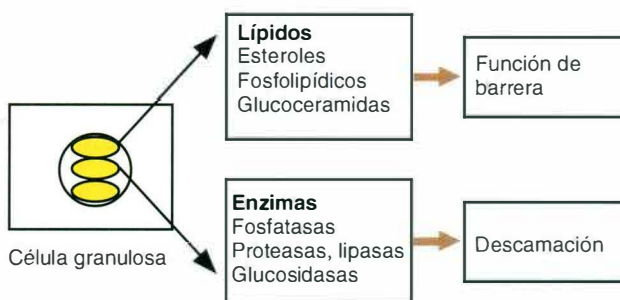
**Figura 3. Síntesis de colesterol.** El punto primario para la biosíntesis es la HMGCoA reductasa catalizando el paso a mevalonato. A su vez, el colesterol efectúa retroinhibición de su propia síntesis, inhibiendo la HMGCoA reductasa preexistente. La vitamina D3 es sintetizada en las capas más externas de la epidermis por un proceso fotodinámico.

## GRÁNULOS LAMELARES

Descritos por Selby y Odland hace ya varias décadas, son estructuras sintetizadas en el aparato de Golgi en el citoplasma de las células espinosas y granulares de la epidermis; miden 100-500 nm y poseen membrana de 0.2-0.3µ, son ricos en lípidos como esteroides, fosfolípidos y glucoceramidas. Contienen, además, enzimas en su interior como glucosiltransferasas, hidrolasas ácidas, fosfolipasas y proteasas. Estas enzimas cumplen la función de desdoblar el contenido lipídico que desempeña la función de barrera, y están involucradas en los procesos de liberación y degradación desmosomal durante la descamación. Curiosamente la sulfatasa esteroidea no hace parte de los cuerpos lamelares.

Los factores que desencadenan el proceso de secreción e inhibición de los gránulos lamelares no son bien entendidos aún; sin embargo, el estrés y cualquier disrupción

de barrera hacen que la secreción de los cuerpos lamelares se realice en 30 minutos a una hora y la inhibición se dé por oclusión de la piel. También se han implicado niveles bajos de calcio en la exocitosis de los gránulos y en la síntesis lipídica. Un sistema de red túbulo-reticular ubicado en el citosol de las células granulares asociado con un sistema Golgi, facilita la secreción de los cuerpos al estrato córneo<sup>7,21-23</sup> (Figura 4).



**Figura 4. Contenido de los gránulos lamelares y su función:** los lípidos de los gránulos son degradados por hidrolasas extracelulares que los convierten en colesterol, ácidos grasos y ceramidas.

## LAMINILLAS INTERCELULARES

El contenido lipídico de los gránulos lamelares se encuentra apilado en discos o liposomas; éste, al depositarse en el espacio intercelular forma las laminillas que a su vez sufren una fusión, conformando láminas anchas de monocapas entre bicapas. Su metamorfosis se da en la interfase estrato granuloso - estrato córneo por medio de enzimas hidrolíticas y por cambios de pH.<sup>22,24</sup>

## PÉRDIDA DE BARRERA

La pérdida de función de barrera da como resultado una síntesis aumentada de lípidos y de DNA; el 50% se realiza en dos fases dentro de las primeras 12 a 72 horas. La fase temprana se caracteriza por aumento de la síntesis de cuerpos lamelares y de colesterol, y la fase tardía por aumento de ceramidas y síntesis de glucocerebrosidas.

Existen también factores que modulan la recuperación de barrera tales como el calcio y el potasio, otros

## Barrera epidérmica

intervienen regulando la síntesis lipídica como IL-1 alfa, FNT-alfa, mitógenos, óxido nítrico, neuropéptidos, histamina y eicosanoides, entre otros.

Algunos mediadores inflamatorios, la melanina, vitamina D, vitamina C y algunos antioxidantes son factores protectores de la barrera.<sup>25</sup>

### LÍPIDOS Y ENFERMEDADES

Muchas enfermedades dermatológicas tienen implicado el metabolismo de los lípidos como causa de la pérdida de función de barrera; para mencionar sólo un ejemplo clásico, la dermatitis atópica, en donde el nivel de ceramidas está bajo, principalmente la ceramida 1 y en la que se ha encontrado una enzima llamada esfingomielina deacilasa (EMDasa) que desvía los sustratos para la producción de ceramidas hacia una vía diferente.<sup>18,19,26,27</sup> (Figura 2).

### LÍPIDOS ESPECÍFICOS VS. MEZCLAS

Muchos son los fármacos que se han utilizado para evitar la pérdida transepidérmica de agua y recuperar la hidratación de la piel. Los mejores productos son aquéllos

que humectan y a la vez son oclusivos como: vaselina, aceite mineral, parafina, siliconas, grasas animales y vegetales, ceras, fosfolípidos y esteroides.

Se ha demostrado que mezclas de los tres componentes lipídicos en iguales proporciones fisiológicas son necesarias para la recuperación de la barrera; lo contrario sucede si se aplica individualmente cada uno de los componentes, lo que retrasa la curación.<sup>15,28</sup> Queda entonces mucho por descubrir todavía en el comportamiento de la barrera y las necesidades terapéuticas.

### SUMMARY

One of the most important functions of the skin is that of acting barrier. The barrier function includes protection against damage from toxic agents, microorganisms, mechanical insults, ultraviolet (UV) radiation, and low-voltage electric current.

This review is focused on providing a comprehensive overview of epidermal barrier lipids.

**Key words:** stratum corneum, barrier lipids.

## BIBLIOGRAFÍA

- Micali G. The Skin barrier. En: Freinkel RK, Wooley D, et al. *Biology of the Skin*. Chicago 2001:219-229.
- Williams ML, Hanley K, Elias PM, et al. Ontogeny of the epidermal permeability barrier. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1998; 3:75-79.
- Hoeger PH, Schreiner V, Klaassen IA, et al. Epidermal barrier lipids in human vernix caseosa: corresponding ceramide pattern in vernix and fetal skin. *Br J Dermatol* 2002; 146:194-201.
- Pickens WL, Warner RR, Boissy YL, et al. Characterization of vernix caseosa: water content, morphology, and elemental analysis. *J Invest Dermatol* 2000; 115:875-881.
- Kalia YN, Nonato LB, Lund Ch, et al. Development of skin barrier function in premature infants. *J Invest Dermatol* 1998; 111:320-326.
- Kao J, Garg A, Mao-Qiang M, et al. Testosterone perturbs epidermal permeability barrier homeostasis. *J Invest Dermatol* 2001; 116:443-451.
- Freinkel RK. Metabolism of the skin. En: Freinkel RK, Wooley D, et al. *Biology of the Skin*. Chicago 2001:194-199.
- Haake AR, Halbrook K. Estructura y desarrollo de la piel. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, et al. En: *Dermatología en Medicina General*. Edit Med Panamericana, Buenos Aires 2001:74-118.
- Behne M, Uchida Y, Seki T, et al. Omega hidroxceramides are required for corneocyte lipid envelope (CLE) formation and normal epidermal permeability barrier function. *J Invest Dermatol* 2000; 114:185-192.
- Ekanayake-Mudiyanselage S, Aschauer H, Schmook FP, et al. Expression of epidermal keratins and the cornified envelope protein involucrin is influenced by permeability barrier disruption. *J Invest Dermatol* 1998; 111:517-523.
- Schwindt DA, Wilhelm KP, Maibach HI. Water diffusion characteristics of human stratum corneum at different anatomical sites in vivo. *J invest Dermatol* 1998; 111:385-389.

12. Elias PM. Role of lipids in barrier function of the skin. En: Mukhtar H. *Pharmacology of the Skin*. Boca Raton, FLA. 1992:29-38.
13. Sher HM, Chao SC, Wong TW, et al. Human skin surface lipid film: an ultrastructural study and interaction with corneocytes and intercellular lipid lamellae of stratum corneum. *Br J Dermatol* 1999; 140:385-391.
14. Lehninger A. Lípidos, lipoproteínas y membranas. En: Lehninger A. *Bioquímica*, Barcelona 1978:285-314.
15. Berardesca E. Disorders of skin barriers: Clinical implications. *J Eur Acad Derm & Ven* 2002; 16:559-561.
16. Vielhaber G, Pfeiffer S, Brade L, et al. Localization of ceramide and glucosylceramide in human epidermis by immunogold electron microscopy. *J Invest Dermatol* 2001; 117:1126-1136.
17. Hamanaka S, Hara M, Suzuki H, et al. Human epidermal glucosylceramides are major precursors of stratum corneum ceramides. *J Invest Dermatol* 2002; 119:416-423.
18. Hara J, Hoguchi K, Okamoto R, et al. High-expression of sphingomyelin deacylase is an important of ceramide deficiency leading to barrier disruption in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2000; 115:406-413.
19. Imokawa G. Lipid abnormalities in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45:S29-32.
20. Sato J, Denda M, Nakanishi J, et al. Cholesterol sulfate inhibits proteases that are involved in desquamation of stratum corneum. *J Invest Dermatol* 1998; 111:189-193.
21. Madison KC, Sando GN, Howard EJ, et al. Lamellar granule biogenesis: a role for ceramide glucosyltransferase, lysosomal enzyme transport, and the Golgi. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1998; 3: 80-86.
22. Fartasch M, Bassukas ID, Diepgen TL. Structural relationship between epidermal lipid lamellae, lamellar bodies and desmosomes in human epidermis: an ultrastructural study. *Br J Dermatol* 1993; 128:1-9.
23. Elias PM, Cullander C, Mauro T, et al. The secretory granular cell: the outermost granular cell as a specialized secretory cell. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1998; 3: 87-100.
24. Downing D, Stewart M, Strauss J. Lípidos de la epidermis y de las glándulas sebáceas En: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, et al. *Dermatología en Medicina General*, Buenos Aires 2001:149-159.
25. Uchida Y, Behne M, Quiec D, et al. Vitaminan C stimulates sphingolipid production and markers of barrier formation in submerged human keratinocyte cultures. *J Invest Dermatol* 2001; 117:1307-1313.
26. Bouwstra JA, Gooris G, Dubbelaar FE, et al. Phase behavior of stratum corneum lipid mixtures based on human ceramides: the role of natural and synthetic ceramide 1. *J Invest Dermatol* 200; 118:606-617.
27. Chamlin SL, Kao J, Frieden IJ, et al. Ceramide-dominant barrier repair lipids alleviate childhood atopic dermatitis: changes in barrier function provide a sensitive indicator of disease activity. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47:198-208.
28. Zettersten E, Ghadially R, Feingold KR, et al. Optimal ratios of topical stratum corneum lipids improve barrier recovery in chronologically aged skin. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37:403-408.