

Neurobiología cutánea

Ana Francisca Ramírez

RESUMEN

La piel se encuentra íntimamente ligada al sistema nervioso, debido a su origen embriológico en el neuroectodermo y a su inervación por fibras que participan en la transmisión de impulsos sensoriales y que contribuyen a la regulación de funciones complejas, entre ellas, la inflamación, la inmunidad y la cicatrización.

La participación e interacción con la piel, del sistema nervioso autónomo, sistema nervioso sensitivo y sistema nervioso central, demostrada en varios casos, por la presencia de receptores a sustancias comunes a estos diferentes órganos, comprueban que las alteraciones en cualquiera de ellos pueden tener manifestaciones reactivas en los otros.

El objetivo de esta revisión es tener una visión global de la anatomía, fisiología y aplicación clínica del área de la neurobiología cutánea.

Palabras clave: neurobiología, neuropéptidos.

INTRODUCCIÓN

Las neuronas en el sistema nervioso son heterogéneas en su morfología, proyecciones, propiedades eléctricas y composición neuroquímica.

El sistema nervioso central (SNC) y el sistema nervioso periférico (SNP) comparten similitudes en su organización anatómica y neuroquímica, y hay yuxtaposiciones funcionales entre ellos.

Se discuten los principios generales del sistema nervioso autónomo y del ganglio sensorial.¹

SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMICO

Es un sistema efector involuntario que regula el medio ambiente interno y la homeostasis del organismo.

Siempre se ha limitado su estudio al efecto antagónico entre el sistema nervioso simpático adrenérgico y el parasimpático colinérgico. Este esquema resulta actualmente sobresimplificado y no refleja su complejidad.¹

El sistema nervioso autónomo tiene 3 subdivisiones anatómicas: simpático, parasimpático y entérico. Consiste en 2 neuronas en serie, una preganglionar con un cuerpo celular en el SNC y una postganglionar con el cuerpo celular en la periferia, y llega a los tejidos blancos, actuando como emisor de la información que ha llegado previamente al sistema nervioso central.

Existe una multiplicidad de neurotransmisores y moduladores en el sistema nervioso autónomo que incluyen monoaminas, aminoácidos, péptidos, noradrenalina y acetilcolina, también hay transmisión simultánea y pluriquímica, se han encontrado receptores compartidos en SNC y sensorial, y por último, en los ganglios autónomos circuitos independientes del SNC.

Las neuronas autónomas tienen una variedad de mensajeros químicos como noradrenalina, acetilcolina, y péptidos biológicamente activos como neuropéptido Y (NPY), somatostatina, péptido intestinal vasoactivo (VIP) y péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), cotransmisión que puede ser un mecanismo por el cual el sistema nervioso autónomo opera de manera eficiente y precisa para responder a múltiples requerimientos funcionales.^{1, 2}

Ana Francisca Ramírez, RIII Dermatología, Universidad del Valle, teléfono 556 0233, fax 558 5412, Cali, Colombia.

SISTEMA NERVIOSO SENSITIVO

La neurona primaria aferente tiene un cuerpo neuronal que está localizado en el ganglio espinal o craneal, presenta un proceso periférico que lleva la información desde órganos blancos y un proceso central que conecta sinápticamente el proceso periférico con neuronas sensoriales en el SNC.¹

Las terminaciones nerviosas son llamadas receptores sensoriales que pueden ser libres, o estar conectados a estructuras sensoriales corpusculares encapsuladas, las cuales presentan mayor representación en la dermis, y no encapsuladas, como las células de Merkel que se encuentran en la epidermis y detectan presión. El corpúsculo de Paccini es una estructura ovoide de 1 mm de diámetro en forma de cebolla, el cual es receptor de vibración; el receptor de Krauss es una formación encapsulada de fibras nerviosas mielinizadas situado en las capas superficiales de la dermis y el detector de tacto; los corpúsculos de Meissner son característicos de piel glabra de primates y detectan vibración gruesa; en los dígitos humanos se encuentran unas formaciones de una fibra única mielinizada aferente llamados terminales de Ruffini, que detectan presión; estas estructuras contienen fibras nerviosas A² (Figura 1).

Las terminaciones nerviosas libres son activadas usualmente por diferentes estímulos, cuya excitación se asocia con dolor (nociceptivas); se dividen en nociceptivas

al frío, al calor y al estímulo mecánico, y son usualmente polimodales.

En órganos exploradores como región perioral, cara y extremidades existe una densidad alta de axones mielinizados, que actúan como mecano-receptores para tacto fino y discriminación espacial. Las fibras mielinizadas en la piel adoptan un patrón horizontal, con ramificaciones en dermis que usualmente acompañan vasos sanguíneos.

Las fibras nerviosas sensitivas se dividen en:

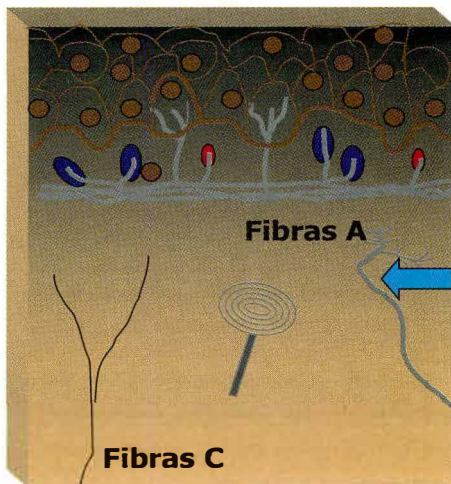
C delgadas: no mielinizadas, consisten en nociceptores polimodales, y una pequeña proporción de mecano-receptores.

A pequeñas: son mielinizadas y transmiten información nociceptiva y no nociceptiva.

A grandes: son mielinizadas y llevan información nociceptiva de músculo y articulaciones.¹

INTERACCIONES DE LA PIEL Y EL SNC

A principios del siglo pasado, Bayliss y Bruce observaron que pacientes con defectos en la sensibilidad presentaban una respuesta inflamatoria no adecuada a irritantes tópicos. Posteriormente se encontraron fibras sensitivas pequeñas (C polimodales), y pequeñas fibras mielinizadas A δ (las cuales son mecano-receptores) que liberan neuropéptidos, y que, además de actuar como







- Krause: tacto** 
- Ruffini: presión** 
- Pacini: vibración** 
- Meissner: vibración** 

Figura 1. Esquema ilustrativo sobre estructuras nerviosas especializadas en piel.

Neurobiología cutánea

neurotransmisores, son mediadores de la inflamación y de procesos inmunes.

Para explicar la interacción proinflamatoria entre nervios y células blanco, se propuso el modelo del reflejo axonal de la inflamación, el cual postula que cuando se realiza una injuria en un tejido inervado por fibras sensitivas, existe una señal ortodrómica desde el tejido al ganglio dorsal y posteriormente al SNC, permitiendo al huésped sentir y responder a la injuria. En adición a esta respuesta ortodrómica, se presenta un segundo impulso en reversa hacia el tejido inervado, con esta respuesta se liberan neuropéptidos (NP) al tejido injuriado, que van a interactuar con las células blanco en proximidad a las fibras nerviosas; a esta respuesta se le ha denominado antidrómica.³

Otra vía nerviosa de gran importancia para la homeostasis de piel es la respuesta adrenérgica. Para comprender su funcionamiento hay que entender algunos factores: La síntesis de catecolaminas a partir de L-fenilalanina. La expresión de adreno-receptores en queratinocitos y melanocitos. La relación entre la respuesta adrenérgica y otros sistemas de transducción de señales. Las consecuencias de su disfunción.

En queratinocitos y melanocitos inmaduros se han encontrado las siguientes enzimas: tirosina hidroxilasa que sintetiza catecolaminas a partir de L-tirosina, monoaminoxidasa (MAO) que degrada catecolaminas, feniletanolamina-N-metiltransferasa (PNMT) que transforma la norepinefrina (NE) en epinefrina (E). En queratinocitos inmaduros, y en menor densidad en melanocitos, también se encuentran adreno-receptores, β -2-adreno-receptores y α -1-adreno-receptores, respectivamente.

Las catecolaminas extracelulares pueden regular la homeostasis del Ca por medio de los β -2-adreno-receptores en queratinocitos no diferenciados, el β -2-adreno-receptor es una proteína en forma de hélice que atraviesa la membrana y ejerce su acción por medio de la proteína G que actúa uniéndose a la guanosín trifosfato (GTP), tiene 3 subunidades α , β , y γ que permanecen unidas si está unido el GTP, si E o NE se unen al receptor se libera la subunidad α activando la adenilato-ciclasa, el AMPc hace que aumente la concentración intracelular de Ca^{2+} haciendo madurar al queratinocito y disminuyendo el número de β -2-adreno-receptores (Figura 2).⁴

Para los melanocitos la inducción del α -1-adreno-receptor depende de la concentración extracelular de NE,

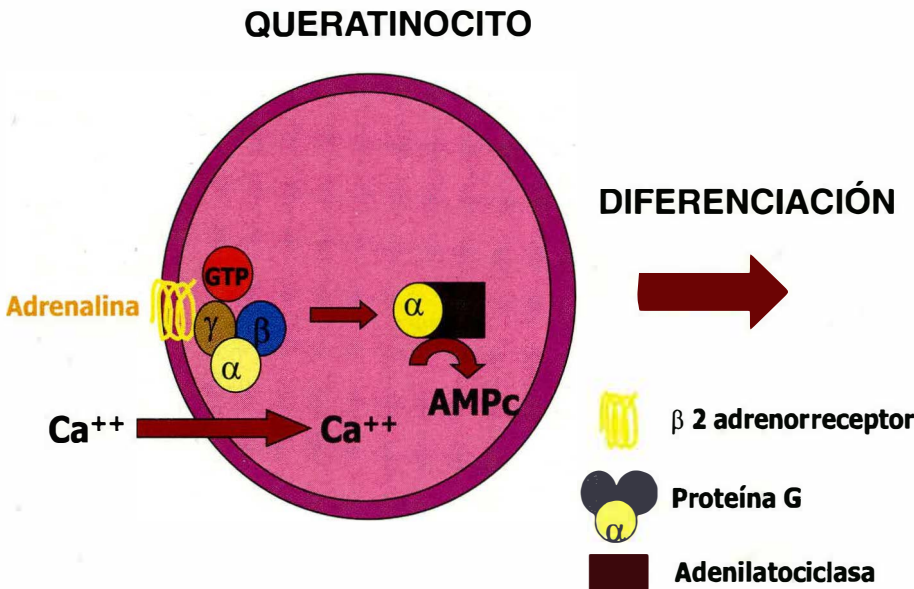


Figura 2. Esquema sobre los β 2 adrenorreceptores.

se activa la diacilglicerol proteinkinasa C que hace que se aumente el inositol trifosfato (IP3) que incrementa la concentración intracelular de Ca^{2+} desde reservorios situados en el retículo endoplásmico. Al diferenciarse se inicia la melanogénesis. De estos estudios se concluye que las catecolaminas producidas por queratinocitos indiferenciados pueden controlar el crecimiento, diferenciación y pigmentación de los melanocitos.^{4,5}

Entre las patologías dermatológicas, en las cuales se ha encontrado disfunción adrenérgica, figuran:

Vitiligo: pacientes con vitiligo presentan un aumento de 6 y 7 bipterina en la epidermis.⁴ Se ha comprobado que existe una disminución de la actividad de 4a -OH-tetrahidrobiopterina dehidratasa (6BH4), la cual interviene en la formación de L-tirosina a partir de L-fenilalanina, como cofactor de la enzima fenilalanina hidroxilasa, produciéndose un aumento de 7BH4 que lleva a una inhibición competitiva de la fenilalanina hidroxilasa epidérmica, y como consecuencia se produce una disregulación de la síntesis de catecolaminas con niveles plasmáticos y epidérmicos elevados de NE, y aumento en el número de β -2-adrenoreceptores en los queratinocitos que se están diferenciando, alterando la incorporación de Ca^{2+} en los queratinocitos y melanocitos, la pérdida de la homeostasis aumenta niveles de H_2O_2 , que inactivan la catalasa produciéndose vacuolización de queratinocitos y melanocitos; al administrar de nuevo catalasa disminuye la vacuolización. En pacientes con vitiligo se han encontrado, entre otros, niveles disminuidos de catalasa.^{4,5}

Con base en estas observaciones, se han efectuado estudios con pseudocatalasa tópica con resultados satisfactorios.⁵

De igual manera, basados en estudios que demuestran alteración de la homeostasis del Ca^{2+} en vitiligo, y en la expresión de receptores de vitamina D3 en los melanocitos, se han efectuado tratamientos con calcipotriol tópico con buena respuesta.^{6,7}

Dermatitis atópica: existe una mutación específica en el gen del β -2-adreno-receptor que puede alterar la estructura y función del receptor, llevando a una disminución en la densidad de receptores en queratinocitos y linfocitos.⁴

SISTEMA NEUROINMUNO ENDOCRINO

En los mamíferos, la mayor respuesta adaptativa para responder al estrés es la activación del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal.

Inicia en el hipotálamo con la producción de hormona liberadora de corticotropina (CRH), que estimula la producción y secreción por hipófisis anterior de proopiomelanocortina, una gran prohormona que da lugar a péptidos de proopiomelanocortina (POMC), que incluyen hormona adrenocorticotropa (ACTH), hormona estimuladora de melanocitos (MSH), β -lipotropina y β -endorfina. Estos péptidos también se expresan en sistema nervioso central, sistema reproductivo, sistema inmune (linfocitos y macrófagos) y epidermis.⁸ Actúan como hormonas, neurotransmisores y factores de crecimiento paracrinos al unirse a los receptores de melanocortina, modulando respuestas inmunológicas e influyendo sobre la melanogénesis.⁸ Se ha encontrado que la β -endorfina regula la respuesta inmune virando las citoquinas hacia las producidas por los linfocitos T ayudadores tipo 2 (TH2). Todas estas funciones las ejercen al unirse a los receptores de melanocortina, de los cuales se han identificado 5 subtipos con diferente afinidad.⁹

La ACTH induce a la zona fasciculada de la corteza adrenal a producir glucocorticoides; estas hormonas interactúan con receptores en todo el cuerpo, terminando la respuesta al estrés y atenuando la producción de CRH y péptidos POMC (Figura 3).⁹

Recientemente se ha encontrado que la homeostasis también se regula por puentes funcionales inmunoendocrinos, en donde citoquinas proinflamatorias tales como IL1, IL6, factor de necrosis tumoral (TNF) α e interferón (IFN) γ , y además catecolaminas, eicosanoides y vasopresina pueden activar el eje, seguido esto por la producción de glucocorticoides que terminan la respuesta al estrés.⁹

La piel de los mamíferos es blanco de la biorregulación de los péptidos POMC, respondiendo a ACTH, MSH y, potencialmente, a β -endorfina. También tiene la capacidad de transcribir genéticamente los POMC. Recientemente se ha detectado la expresión del gen de CRH y del receptor de CRH en piel, y se ha documentado además el mRNA del receptor de ACTH, α -MSH y 3 enzimas obligatorias de la síntesis de esteroides, lo cual lleva a crear una hipótesis en la cual existe un equivalente del eje hipotálamo-hipofisiario-adrenal en piel, que restauraría localmente

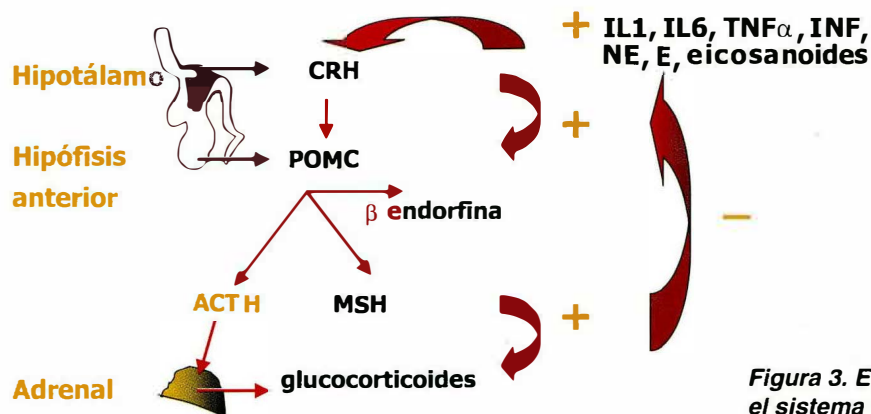


Figura 3. Esquema representativo sobre el sistema neuroinmunoendocrino.

la homeostasis en piel ante estímulos estresantes de una manera económica para el organismo, sin muchos efectos secundarios.⁹

HORMONA ESTIMULADORA DE MELANOCITOS (α-MSH)

Se detecta en numerosos tejidos, incluyendo la piel, su síntesis se ha detectado en queratinocitos, fibroblastos dérmicos, células de Langerhans, mononucleares, melanocitos y células endoteliales.¹⁰

Tiene diferentes funciones en la piel: activa los receptores de melanocortina (MC-1R-5R) en melanocitos, estimula la melanogénesis y es mitogénico para melanocitos humanos. Los adipocitos tienen receptores para este péptido, ejerciendo en ellos una acción lipolítica y un rol antiinflamatorio en monocitos, macrófagos y neutrófilos, reduciendo la liberación de citoquinas proinflamatorias (TNF α e IL1), al parecer inhibe la inflamación neurogénica al modular la liberación de sustancia P (SP) y CGRP desde las fibras aferentes, influye sobre la expresión de moléculas de adhesión, aumenta citoquinas antiinflamatorias como IL10 y altera la función de las células presentadoras de Ag, además, induce la proliferación de queratinocitos, influye sobre síntesis de IgE junto con la ACTH, aumentándola a bajas dosis e inhibiéndola a dosis altas. Estos hallazgos indican que podría tener un rol suprimiendo las reacciones de hipersensibilidad y en la tolerancia específica a haptenos.¹⁰⁻¹²

En piel humana el receptor más abundante es el MC1-R el cual es muy sensible a dosis bajas de ACTH y α-MSH, produciendo proliferación y melanogénesis; este receptor, al activarse, aumenta los niveles intracelulares de AMPc. La luz ultravioleta (LUV) aumenta los péptidos POMC y la expresión de MC1R, por lo tanto, actúan como factores paracrinos fotoprotectores, incrementando la formación de eumelanina, que se transferirá a los queratinocitos por medio de los melanosomas (Figura 4).¹⁴ En individuos de pelo rojo que no se broncean y se queman fácilmente con el sol, con alta incidencia de melanoma, se han detectado alteraciones en el MC1-R hasta en un 80% de los individuos.¹³⁻¹⁵

Existe una neuropeptidasa para los péptidos POMC, llamada prohormona convertasa, es detectada en piel y sus niveles aumentan con la exposición a UVB, regulando los niveles de POMC y, por lo tanto, la inflamación neurogénica.¹¹

NEUROTROFINAS

Las neurotrofinas, factor de crecimiento nervioso (NGF), factor neurotrópico derivado del cerebro (BDNF), neurotrofina-3 (NT-3) y neurotrofina-4 (NT-4), tienen múltiples funciones en el desarrollo y función del SNC y SNP. La acción de estos factores es esencial para la inervación simpática y sensitiva de la piel. Algunas células no neurales como queratinocitos, mastocitos y melanocitos también responden al NGF.¹⁶

La piel está inervada en abundancia por fibras nerviosas sensoriales y simpáticas. En ella, el NGF juega un rol

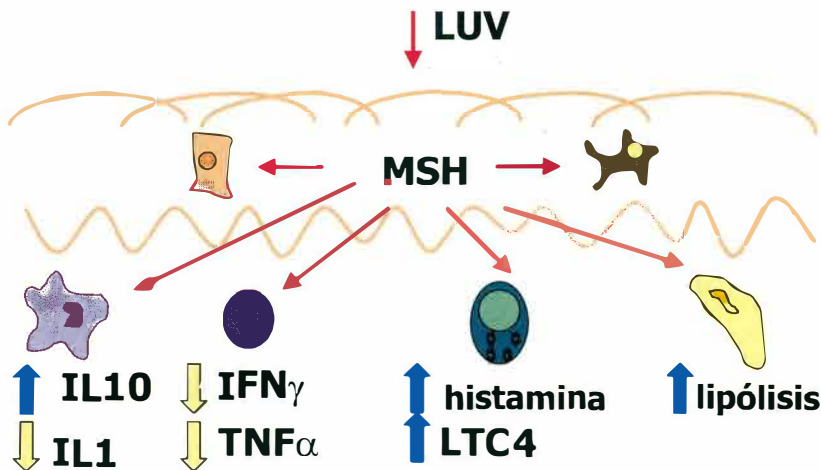


Figura 4. Esquema representativo de la MSH.

crucial en promover la supervivencia y el desarrollo del SN periférico. El NGF se expresa en niveles elevados en dermis y epidermis, especialmente en la vida fetal cuando el epitelio está en desarrollo.¹⁶

Existe evidencia que el NGF puede modular respuestas inflamatorias en piel y aumentar la expresión de SP y CGRP en las neuronas; también se ha encontrado aumento de NGF en piel inflamada.

En pacientes con psoriasis se ha encontrado elevación de NGF en las áreas afectadas al compararlas con piel normal de los mismos pacientes.¹⁶

El NGF también tiene efecto sobre las células inflamatorias, aumenta el número de melanocitos y su degranulación promueve el crecimiento de los promotores mieloides, induce proliferación y diferenciación de linfocitos B, y suprime la expresión de leucotrieno C4 por los eosinófilos.¹⁷

Los queratinocitos sintetizan NGF, síntesis regulada por la UVB, disminuyéndola en un comienzo para posteriormente aumentar, y es inhibida por los corticoesteroides tópicos. El NGF producido por queratinocitos proliferativos podría intervenir en el proceso de cicatrización. Se sabe que las heridas en proceso de cicatrización poseen un número elevado de fibras nerviosas sensitivas, la producción por éstas aumentaría los niveles del péptido intestinal vasoactivo (VIP) que estimula la proliferación de queratinocitos. También se le ha encontrado una función similar al factor de crecimiento epidérmico en queratinocitos.¹⁷

El NGF es un quimioatrayente para neuronas, estimulando el crecimiento de sus dendritas; de igual manera, unido a fibronectina, es quimiotáctico para melanocitos y para estimular su dendricidad, pudiendo influir en la migración de melanocitos durante la cicatrización.¹⁷

El NGF protege a las neuronas de la muerte celular programada (apoptosis), y ésta es tal vez su función mejor documentada. Se ha encontrado que también protege a los melanocitos irradiados con UVB de la apoptosis, todo lo cual sugiere que es un factor paracrino para la supervivencia de melanocitos en vivo.¹⁷

Se han reconocido algunas similitudes entre el sistema inmune y el sistema neuroendocrino; existen péptidos y proteínas comunes a ambos sistemas que son utilizados como mensajeros intercelulares, estas sustancias son denominadas neuropéptidos.¹⁸

Los NP representan un campo importante por investigar en dermatología por razones como las siguientes: Podrían ser la conexión entre la psiquis y la piel.

Su estudio podría mejorar el entendimiento de la fisiopatología de la piel, como también de las enfermedades mediadas por mecanismos inmunes y neuroendocrinos, y su tratamiento.¹⁸

Se han identificado más de 50 NP entre 2-40 aminoácidos, que actúan como reguladores del sistema nervioso,

interrelacionando el sistema nervioso con el sistema inmune. Son expresados por células derivadas de precursores de tejido nervioso tales como células nerviosas, células glandulares, y células del sistema inmune o de la piel. En el SNC son neurotransmisores o neuromoduladores, y pueden actuar como hormonas o como factores de crecimiento.

Actúan como neurohormonas vía porta-hipofisiaria en el caso de factores de liberación, y vía sistémica como en el caso de la vasopresina y la oxitocina.

En el sistema nervioso autónomo ejercen su acción en sitios periféricos.

En el SNC actúan en centros reguladores centrales.

En ocasiones las acciones periféricas y centrales son opuestas, y en otros complementarias.¹⁸

PIEL Y NP

En piel se ha encontrado que las fibras sensitivas cutáneas están en contacto cercano, no solamente con vasos dérmicos, mastocitos y fibroblastos, sino que se extienden a la epidermis en donde están en contacto íntimo con queratinocitos y células de Langerhans.³

Se ha demostrado que en piel los NP son producidos por fibras pequeñas no mielinizadas de neuronas aferentes (fibras C), y por pequeñas fibras mielinizadas A localizadas en dermis y epidermis; se han detectado fibras nerviosas en la capa basal, espinulosa y granular.^{10,19}

En la piel humana se han demostrado los siguientes NP: sustancia P (SP), α MSH, neuroquinina A (NKA), neuropéptido Y (NPY), neurotensina, CGRP, péptido atrial natriurético (PAN), péptido histidina isoleucina, péptido histidina metionina, VIP, galanina, somatostatina¹⁸, y péptidos opioides.²⁰ También se han identificado receptores para NP en queratinocitos.³

SP y taquiquininas relacionadas: es una familia extensa de péptidos, entre ellos SP, NKA, NKB y neuropéptido K; son producidos por aferentes primarios de pequeño diámetro (fibras c). Sus receptores se denominan NK1, NK2 y NK3. Sus receptores se encuentran en mastocitos, leucocitos polimorfonucleares, macrófagos y queratinocitos.¹⁸

La SP es un péptido de 11 aa, en piel se encuentra alrededor de vasos sanguíneos, glándulas sudoríparas, folículos pilosos, y corpúsculos de Meissner en pulpejos, no es abundante en epidermis¹⁰ y su concentración es

mayor en áreas ricamente innervadas como pulpejos, palmas, plantas, dedos y axilas.²¹ Actúa en la transmisión del dolor, en la reparación de tejidos, vasodilatación antidrómica, permeabilidad vascular, en la nocicepción y aumenta la proliferación de queratinocitos junto con NKA.^{18,21}

Al ser inyectado en piel se produce edema y eritema por vías dependientes e independientes de histamina, se degranulan los mastocitos, liberando histamina y TNF, induce al endotelio vascular a producir la molécula de adhesión endotelial-leucocitaria-1 (ELAM1) y, por lo tanto, induce la infiltración de neutrófilos a piel. Hace que los macrófagos produzcan IL1 y TNF, los linfocitos T IL2, los linfocitos B IgA e IgM actuando como un factor de diferenciación del linfocito B.¹⁸ La inyección de SP produce fibrinólisis vía activador del plasminógeno tisular, haciendo posible que participe en desórdenes vasculíticos y purpúricos, regulando la actividad vasodilatadora del CGRP.^{10,18,22}

La principal proteasa para la degradación de NK es la endopeptidasa neutral (NEP), enzima que se localiza en las membranas celulares; si existen en la membrana receptores para NK, va a presentarse una competencia por la NK.³ Esta enzima parece ser un importante regulador de la respuesta inflamatoria neurogénica.³

Se ha encontrado un inhibidor competitivo para la SP llamado spantide.¹⁸

Las neuronas primarias sensoriales pueden ser estimuladas antidrómicamente por trauma o rascado a través de mediadores inflamatorios como la histamina y leucotrienos, mecanismo que parece actuar en dermatitis atópica, psoriasis y urticaria,¹⁸ se ha demostrado, además, que los pacientes con dermatitis atópica tienen disminución del eritema en respuesta a SP, NKA, CGRP e histamina, como también disminución del habón en respuesta a SP y NKA.¹⁸

CGRP: neuropéptido de 37 aa que comparte el mismo gen de la calcitonina.

Se ha encontrado inmunorreactividad a CGRP en células de Merkel de los pulpejos; también en corpúsculos de Meissner y glándulas sudoríparas.

Se piensa que este péptido podría actuar por una vía paracrina. Tiene un efecto muy débil disminuyendo Ca^{2+} , en humanos su mayor efecto parece ser la vasodilatación y particularmente la hiperemia prolongada que produce esta reacción, no el habón, es inhibida parcialmente con anti H1. Además tiene claras acciones antiinflamatorias, suprimiendo las reacciones de hipersensibilidad tardía.¹¹

El CGRP aumenta el infiltrado celular al tejido 21 horas después de su inyección a piel.

Aumenta la síntesis de moléculas de adhesión

Aumenta la síntesis de ELAM1

Aumenta la proliferación endotelial

Es quimiotáctico para el linfocito T (LT)

Ejerce su función inflamatoria al inducir a los mastocitos a liberar TNF

Inhibe la proliferación de los LT estimulados por mitógenos

Inhibe la producción de IL2, TNF e IFN por LT

Induce la producción de citoquinas antiinflamatorias como IL10

Suprime a las células agresoras naturales

Inhibe la presentación de Ag por la célula de Langerhans y macrófagos.

Bloquea el edema que producen mediadores de inflamación (histamina, leukotrieno, 5-hidroxitriptamina) en piel humana, indicando que los nervios sensoriales también juegan un rol antiinflamatorio.

Relaja el músculo liso arteriolar, produciendo vasodilatación. En pacientes con fenómeno de Raynaud o poli-neuropatía diabética, la estimulación eléctrica transcutánea induce vasodilatación y alivio del dolor, la liberación del vasodilatador endógeno es parcialmente responsable de esta acción.^{10, 20}

VIP: es un péptido de 28 aa, con una secuencia parcialmente homóloga al glucagón, secretina y hormona liberadora de hormona de crecimiento.²⁰

Tiene una amplia distribución en el organismo, es un agente vasodilatador con acción en células epiteliales, acinos y ductos secretores, músculo liso vascular y no vascular, LT, miocardio, osteoclastos, neuronas, células endocrinas y otras.¹⁸ El VIP modula el flujo sanguíneo, la dinámica cardiovascular, el tono del músculo liso, secreción de agua, aniones y macromoléculas, funciones inmunes y neuroendocrinas, metabolismo cerebral y resorción ósea.¹⁸

En piel actúa como vasodilatador, localizado en dermis profunda, en fibras nerviosas alrededor de los vasos sanguíneos y alrededor de acinos de glándulas sudoríparas, en células de Merkel y folículos pilosos de cara.¹⁸

Se han detectado niveles anormales en el liquen escleroso y atrófico.

Al inyectarlo en piel produce prurito, habón, eritema, los cuales son mediados por histamina; se ha encontrado que los mastocitos lo liberan por una vía independiente de

IgE que produce poca generación de prostaglandina D2 y leucotrieno C4 (LTC4).¹⁸

El VIP es mitógeno para queratinocitos vía adenilato-ciclase; en psoriasis hay aumento en concentraciones de VIP. Además inhibe proliferación de LT, síntesis de IgA, inhibe la actividad de las células agresoras naturales y suprime reacciones de hipersensibilidad; trabajos recientes le dan un papel antiinflamatorio.^{18, 20}

Somatostatina (SOM): es un péptido de 14 aa encontrado en el hipotálamo, SNC y SNP. También se ha encontrado en tracto gastrointestinal, páncreas y piel. Inhibe la secreción de hormona de crecimiento, VIP, glucagón, insulina, secretina y gastrina. Tiene efectos inhibidores potentes en respuesta inmune: inhibe la proliferación de linfocitos como también la respuesta inmune ante toxinas bacterianas.²⁰

Neuropéptido Y (NPY): se encuentra en tejido nervioso y en médula adrenal. Coexiste con NE en sistema nervioso simpático.

En piel se localiza perivascular alrededor de fibras nerviosas, especialmente de arteriolas, en las células basales de epidermis y en el infundíbulo del folículo piloso.¹⁸

Ejerce un efecto local autonómico que incluye vasoconstricción similar a la respuesta nerviosa simpática.²³

Para estudiar los neuropéptidos en piel se han utilizado la inmunofluorescencia, la inmunohistoquímica y el radioinmunoensayo. Es muy importante entender el significado biológico de los resultados obtenidos: el radioinmunoensayo detecta los NP que no se han catabolizado (almacenados en terminales nerviosas sin ejercer ninguna función biológica), la inmunofluorescencia positiva puede significar aumento en la síntesis y en la reinternalización celular, y disminución en la liberación o en el metabolismo.²⁰

Los resultados conflictivos en los estudios que se realizan con NP pueden ser explicados en términos de las dificultades inherentes a la medición de éstos en piel, son inestables, se oxidan y degradan por diferentes proteasas, sus niveles fluctúan en el tiempo presentando niveles aumentados con trauma físico local o con trauma emocional relacionado con el estrés, elevaciones iniciales pueden ser sucedidas por depleción en niveles cutáneos, y varían según la localización anatómica.²⁴

INMUNIDAD Y NP

La respuesta inmune es el resultado neto de interacciones celulares complejas, cada una con múltiples puntos reguladores (nutricionales, edad, factores psiconeurológicos, factores genéticos y ritmo circadiano).

La evidencia de canales de comunicación aferentes-eferentes entre sistema inmune y sistema nervioso se ha demostrado por 3 líneas de investigación:

Existen fibras simpáticas que liberan NA en áreas activas de órganos linfoides primarios y secundarios; por lo tanto, estímulos cognitivos pueden afectar la inmunidad.

Las células inmunes expresan receptores para hormonas, NP y neurotransmisores producidos por el cerebro en respuesta a estímulos cognitivos. En monocitos LT y LB se han detectado receptores para NP que aumentan cuando se eleva la activación de estas células.³ Además, se ha encontrado que células inmunes como macrófagos liberan SP, los mastocitos y polimorfonucleares liberan VIP y somatostatina, y los megacariocitos producen neuropeptido Y (NPY).^{25, 26}

Los NP presentan varias vías para ejercer su actividad inmunorreguladora: aumentan la producción de citoquinas, las cuales, a su vez, pueden tener actividad similar a la neuroendocrina que afecta la función cerebral, y, a su vez, pueden regular la producción de NP, por ejemplo la IL-1 aumenta en el SNC la producción de SP¹⁸, producen señales para que se produzca la migración de linfocitos, pueden activar células como las células agresoras naturales, e inhibir la presentación de Ag por las células de Langerhans.²⁵

Estos datos sugieren que los NP pueden funcionar como mediadores inflamatorios en la patogénesis de enfermedades inflamatorias de la piel y, por consiguiente, sus agonistas y antagonistas podrían ser de gran utilidad en el tratamiento de estas dermatosis.²⁵

CICATRIZACIÓN Y NP

Se ha comprobado que los NP influyen sobre la proliferación celular, la producción de citoquinas, de factores de crecimiento y sobre la neovascularización.³

Cuando en animales se resecan experimentalmente nervios cutáneos, la cicatrización es prolongada, aunque se haga un buen manejo de las heridas. Esto se refleja clínicamente en pacientes con lepra lepromatosa, injuria de médula espinal y neuropatía diabética.^{27, 28}

El SN también tiene un efecto trófico sobre la integridad y función celular; por ejemplo, si se destruye la rama oftálmica del trigémino, se produce atrofia, cicatriz y ulceración en la córnea.³

SUMMARY

The skin is closely related to the nervous system. They both share the same embryologic origin in the neuroectoderm, and the skin receives nerve fibers which are part of the transmission of sensory impulses that contribute in complex functions such as inflammation, immunity and wound healing.

The participation and interaction between the skin and the autonomic nervous system, sensory system and central nervous system have been demonstrated in different cases by the presence of receptors to common substances in these systems, which suggests that alterations in any of them can produce reactive manifestations in the others. This review is focused in providing a comprehensive overview of the anatomy, physiology and clinical application of cutaneous neurobiology.

Key words: neurobiology, neuropeptides.

BIBLIOGRAFÍA

1. Esternini C. Organization of the peripheral nervous system. Autonomic and sensory ganglia. *J Invest Dermatol* 1997; 2:1-8.
2. Eady RAJ, Leigh IM, Pope FM. Anatomy and organization of human skin. En: Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG. *Textbook of Dermatology*, Londres. Blackwell Science Ltd. 1998:37-111.
3. Ansel J, Armstrong C, Song I, et al. Interactions of the skin and nervous system. *J Invest Dermatol, Symp Proc* 1997; 2:23-26.
4. Schallreuter KU, Moore J, Wood JM, et al. Epidermal H(2)O(2) accumulation alters tetrahydrobiopterin

- (6BH4) recycling in vitiligo: identification of a general mechanism in regulation of all 6BH4 dependent processes? *J Invest Dermatol* 2001; 116:167-174.
5. Schallreuter KU. Epidermal Adrenergic Signal Transduction as part of the Neuronal Network in the Human Epidermis. *J Invest Dermatol* 1997; 2:37-40.
 6. Parsad D, Saini R, Nagpal R. Calcipotriol in vitiligo: a preliminary study. *Pediatr Dermatol* 1999; 16:317-320.
 7. Parsad D, Saini R, Verma N. Combination of PUVAso1 and topical calcipotriol in vitiligo. *Dermatology* 1998; 197:167-170.
 8. Wintzen M, Yaar M, Burbach JP, et al. Proopiomelanocortin gene product regulation in keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1996; 106:673-678.
 9. Slominski A, Mihm MC. Potential mechanism of skin response to stress. *Int J Dermatol* 1996; 35:849-851.
 10. Lotti T, Bianchi B, Panconesi E. Neuropeptides and Skin disorders. The new frontiers of neuroendocrine-cutaneous-immunology. *Int J Dermatol* 1999; 38: 673-675.
 11. Armstrong C, Scholzen T, Olerud J, et al. Neurobiology of the Skin. En: Fitzpatrick's. *Dermatology in General Medicine*, McGraw Hill, New York, 5a. ed. 1999:321-325.
 12. Luger T, Scholzen T, Brzoska T, et al. Cutaneous immunomodulation and coordination of skin stress responses by α -melanocyte stimulating hormone. *Ann NY Acad Sci* 1998; 840:381-394.
 13. Thody A, Graham A. Does α -MSH have a rol in regulating skin pigmentation in humans? *Pigment Cell Res* 1998; 11:265-274.
 14. Suzuki I, Im S, Tada A, et al. Participation of the Melanocortin – 1 Receptor in the UV Control of Pigmentation. *J Invest Dermatol, Symp Proc* 1999; 4:29-34.
 15. Scholzen T, Brzoska T, Kalden DH, et al. Effect of ultraviolet light on the release of neuropeptides and neuroendocrine hormones in the skin: mediators of photodermatitis and cutaneous inflammation. *J Invest Dermatol, Symp Proc* 1999; 4 :55-60.
 16. Bothwell M. Neurotrophin function in skin. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1997; 2:27-30.
 17. Pincelli C, Yaar M. Nerve growth factor: its significance in cutaneous biology. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1997; 2:31-35.
 18. Lotti T, Hautmann G, Panconesi E. Neuropeptides in Skin. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33:482-496.
 19. Hilliges M, Wang L, Johansson O. Ultrastructural evidence for nerve fibers within all vital layers of the human epidermis. *J Invest Dermatol* 1995; 104 :134-137.
 20. Panconesi E, Hautmann G, Lotti T. Neuropeptides and Skin: the state of art. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 1994; 3:109-115.
 21. Eedy DJ. Neuropeptides in skin. *Br J Dermatol* 1993; 128: 597 – 605.
 22. Scholzen T, Armstrong C, Bunnet NW, et al. Neuropeptides in the skin: interactions between the neuroendocrine and the skin immune systems. *Exp Dermatol* 1998; 7:81-96.
 23. Al'Abadie M, Senior H, Bleehen S, et al. Neuropeptide and neuronal marker studies in vitiligo. *Br J Dermatol* 1994; 131:160-165.
 24. Wallengren J, Ekman R, Sunder F. Occurrence and distribution of NP in human skin. An immunocytochemical and immunochemical study on normal skin and blister fluid from inflamed skin. *Acta Derm Venerol (Stockh)* 1987; 67:185-192.
 25. Luger T, Lotti T. Neuropeptides: rol in inflammatory skin diseases. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 1998; 10:207-211.
 26. Felten DL. Neurotransmitter signaling of cells of the immune system: important progress, major gaps. *Brain Behav Immunol* 1991; 5: 2-8.
 27. Basson M, Burney R. Defective wound healing in patients with paraplejia and quadripeljia. *Surg Gynecol Obstet* 1982; 155: 9-12.
 28. Johnson P, Doll S. Dermal nerves in human diabetic subjects. *Diabetes* 1984; 33: 244: 250.