

# Inervación cutánea

L. Misery

*La piel es un órgano sensorial, por lo que posee una inervación densa. Las terminaciones nerviosas sensitivas son de varios tipos (dilatadas, corpusculares o libres). Las dilatadas son las terminaciones lanceoladas y los discos de Merkel-Ranvier, que contactan con las células de Merkel (un tipo de células neuroendocrinas de la epidermis). Las terminaciones corpusculares se sitúan en las zonas más sensibles: corpúsculos cutaneomucosos, de Ruffini, de Meissner, de Vater-Pacini o de Golgi. Las terminaciones libres son ramificaciones finas no mielinizadas y se encuentran en la dermis o la epidermis, salvo en el estrato córneo. Las fibras neurovegetativas terminan alrededor de los vasos, de los músculos erectores del pelo y de las glándulas sudoríparas. La inervación cutánea presenta tal densidad y es tan fina que se han descrito conexiones neurocutáneas, de célula a célula, que pueden considerarse como sinapsis. Los neuromediadores son sustancias químicas que median la transmisión de la información nerviosa. En la piel se han encontrado alrededor de 30. Los factores de crecimiento nerviosos intervienen a un nivel ligeramente proximal, controlando no sólo el crecimiento neuronal, sino también la liberación de neuromediadores. De ellos, el más conocido es el factor de crecimiento neural (NGF). El sistema nervioso puede modular todas las funciones de la piel mediante la modificación de las propiedades de las células, tras la activación con neuromediadores de sus receptores específicos, que suelen estar acoplados a la proteína G.*

© 2007 Elsevier Masson SAS. Todos los derechos reservados.

**Palabras Clave:** Piel; Nervio; Neurona; Sinapsis; Tacto

## Plan

■ Introducción	1
■ Anatomía	1
■ Inervación celular	2
■ Función sensitiva	3
■ Dolor	3
■ Prurito	3
■ Funciones eferentes	3
■ Aplicaciones fisiopatológicas	4

## ■ Introducción

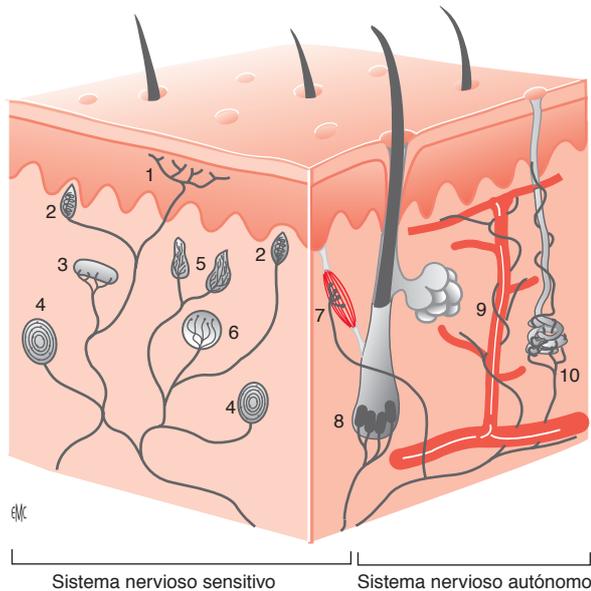
La piel no es sólo una barrera entre el exterior y el interior del organismo. Muy al contrario, también constituye un órgano de intercambio de varias sustancias y de informaciones. La piel se encuentra conectada desde los puntos de vista anatómico y funcional con todo el organismo, y en especial con el sistema nervioso e inmunitario, formando el sistema neuroinmunitario cutáneo [1].

## ■ Anatomía

La inervación cutánea [2] (Fig. 1) es muy densa. Es muy variable según la topografía. A nivel cutáneo sólo se encuentran los axones (prolongaciones celulares procedentes de los cuerpos de las neuronas situadas en los ganglios nerviosos espinales). Estas fibras nerviosas son inmunorreactivas para la proteína PGP9.5, los neurofilamentos y algunos neuromediadores. Están asociadas a las células de Schwann (células S100+ que fabrican la vaina de mielina). La piel tiene una doble inervación: sensitiva o somática y autónoma o vegetativa.

Desde el punto de vista anatómico, los nervios y los vasos linfáticos o sanguíneos se encuentran asociados en su recorrido a través de la piel, formando plexos vasculonerviosos. Se dividen siguiendo un modo arborescente y forman un plexo profundo (hipodermis/dermis profunda) y uno superficial (dermis reticular/dermis papilar).

Las fibras neurovegetativas suelen proceder de las cadenas simpáticas paravertebrales y no están mielinizadas. Inervan la red vascular, los músculos erectores del pelo y las glándulas sudoríparas. Contienen numerosos neurotransmisores (catecolaminas, neuropéptidos). La



**Figura 1.** Esquema de la red nerviosa a nivel cutáneo. 1. Terminaciones libres intraepidérmicas; 2. corpúsculo de Merkel; 3. corpúsculo de Meissner; 4. corpúsculo de Pacini; 5. corpúsculo de Ruffini; 6. corpúsculo de Golgi-Mazzoni; 7. fibras nerviosas del músculo erector; 8. fibras lanceoladas perifoliculares; 9. fibras nerviosas perivasculares; 10. fibras nerviosas de las glándulas sudoríparas.

acetilcolina sólo se encuentra en algunas fibras parasimpáticas y en las fibras simpáticas de las glándulas sudoríparas (caso único en el sistema simpático). Los vasos sanguíneos se hallan rodeados de plexos simpáticos. Los músculos erectores reciben fibras no mielinizadas. Las glándulas sudoríparas están rodeadas de una profusa red de axones no mielinizados. Las glándulas sebáceas no poseen inervación autónoma, pues están controladas sobre todo por el sistema hormonal, aunque sus conductos excretores sí están inervados.

Los axones sensitivos se distribuyen por territorios cutáneos denominados dermatomas, dependientes de cada uno de los ganglios. Estos dermatomas corresponden a zonas definidas con precisión, asociadas a una raíz nerviosa, que se visualizan con facilidad en enfermedades como el herpes zóster, donde la infección afecta a un dermatoma. Los axones sensitivos están mielinizados en la dermis y son amielínicos en la epidermis. En la dermis profunda existe un plexo y después las fibras nerviosas ascienden hacia la superficie y forman un segundo plexo en la unión de la dermis reticular y superficial. A continuación, forman las terminaciones libres dilatadas o corpusculares.

Las terminaciones nerviosas libres son muy abundantes en la dermis y la epidermis. Su diámetro varía de 1-2  $\mu\text{m}$  (fibras C) a 2-5  $\mu\text{m}$  (fibras A $\delta$ ). Es probable que participen en el dolor, el prurito y la reacción inflamatoria. Los pelos se encuentran rodeados de una red densa de fibras de 5-10  $\mu\text{m}$  de diámetro (fibras A $\beta$ ), que asciende en paralelo a ellos, varía con el ciclo del pelo y también contiene terminaciones libres o lanceoladas. De este modo, en la abertura de las glándulas sebáceas se encuentran terminaciones libres.

Las terminaciones dilatadas son de dos tipos: terminaciones lanceoladas y discos de Merkel-Ranvier. Las primeras tienen la forma de puntas de lanza, aplanadas u ovoides. Miden 3-5  $\mu\text{m}$  de ancho por 200-300  $\mu\text{m}$  de largo y 1  $\mu\text{m}$  de grosor. Ascienden por la vaina folicular, en contacto con las células de la vaina epitelial externa. Su disposición en empalizada alrededor de esta vaina les permite ser sensibles a la orientación del pelo y a la rapidez de desplazamiento de su tallo.

Los discos de Merkel-Ranvier [3] son terminaciones nerviosas aplanadas en forma de disco, que contactan con las células de Merkel en la unión dermoepidérmica. Las células de Merkel son células neuroendocrinas, reconocibles mediante marcadores como la citoqueratina 20 o la cromogranina. Contienen gránulos y vesículas neurosecretoras, así como tonofilamentos de queratina. Poseen desmosomas y emiten dendritas a la epidermis. Se sitúan sobre todo en el vértice de las crestas epidérmicas, alrededor del bulbo y en la base de los folículos pilosos. En ocasiones, los discos de Merkel aparecen agrupados, formando en tal caso los corpúsculos de Merkel.

Las terminaciones corpusculares son poco numerosas y se sitúan sobre todo en las zonas más sensibles (cara, manos, pies, órganos genitales). La fibra nerviosa termina en forma de mechón y está rodeada de una cápsula. Se suelen describir varios tipos. Los corpúsculos de Ruffini son estructuras ovoides de 0,2-1 mm de longitud, aplanados y que predominan en la unión entre la dermis reticular y la dermis profunda, alrededor de los folículos pilosos y de los vasos. Son parecidos a los receptores interarticulares y musculotendinosos, por lo que serían sensibles sobre todo a la tracción, y poseerían una adaptación lenta. Los corpúsculos de Wagner-Meissner, denominados también «corpúsculos táctiles», son estructuras ovoides de 30 x 150  $\mu\text{m}$ , con un grosor de 5-6  $\mu\text{m}$ , que se encuentran situadas en las papilas dérmicas, con una orientación perpendicular a la superficie cutánea. Se encuentran en especial en las palmas y las plantas. Los corpúsculos de Vater-Pacini son anchos y alcanzan una longitud de 1-2 mm. Se encuentran en la unión entre la dermis profunda y la hipodermis. Predominan en las regiones palmoplantares y anogenitales. Su adaptación es rápida. Los corpúsculos cutaneomucosos carecen de una cápsula bien individualizada y tienen un diámetro de 50  $\mu\text{m}$ . Se encuentran en los labios y las regiones anogenitales. Su estimulación provoca reacciones vasomotoras, secretoras y sensitivas sexuales. Los corpúsculos de Golgi-Mazzoni y de Krause tienen forma de bulbo y se encuentran en las mucosas más que en la piel.

Existe una plasticidad de los axones terminales y una adaptación progresiva a las estimulaciones físicas, químicas y metabólicas (normales o patológicas), así como una evolución en función de la edad [4]. No obstante, la capacidad de regeneración de los nervios sensitivos se encuentra limitada en caso de lesión nerviosa por mecanismos físicos, químicos o microbiológicos.

## ■ Inervación celular

Las fibras nerviosas se sitúan en contacto con las células cutáneas, lo que es típico para las células de la pared vascular [5], de las glándulas sudoríparas, del pelo y de los músculos piloerectores.

También existen auténticas conexiones entre células nerviosas y células cutáneas o inmunitarias [6]. Es probable que las uniones entre las membranas celulares sean puntos de intercambio de diversas sustancias. Estas estructuras existen en relación con las células inmunitarias presentes en la piel (mastocitos, dendrocitos dérmicos, células de Langerhans), pero también con numerosos melanocitos e incluso con algunos queratinocitos. Estas últimas conexiones son menos frecuentes, debido a la plasticidad epidérmica.

Es probable que se pueda hablar de sinapsis [6]. Existe un espacio intercelular inferior a 300 nm, un engrosamiento de la membrana plasmática de los dos lados de la sinapsis, gránulos secretores en la terminación nerviosa y una actividad celular considerable (mitocondrias, retículo endoplásmico) en el lado de las células cutáneas. En la piel se liberan neuromediadores. Estas

sinapsis son muy parecidas a las denominadas sinapsis «de paso» que se encuentran en el sistema nervioso central.

La inervación celular más elaborada corresponde a las células de Merkel [3, 7], que son unas células mixtas cuyo número supone el 1% de las células epidérmicas. Se trata de células neuroendocrinas productoras de neuro-mediadores y hormonas, que expresan marcadores como la enolasa neuronal específica (NSE), la proteína S100, la proteína PGP9.5, la cromogranina A o la sinaptofisina. También forman parte de las células epiteliales, pues expresan las citoqueratinas 8, 18, 19 y 20, o el antígeno de membrana epitelial (EMA) y es probable que procedan de las mismas células progenitoras que los queratinocitos. Son más numerosas en los labios, las palmas y las extremidades de los dedos. Constituyen los mecanorreceptores, en asociación con las fibras nerviosas.

## ■ Función sensitiva

La sensibilidad cutánea [2, 8] se relaciona con las fibras C y A $\delta$ . Las células neuronales activadas experimentan modificaciones de los campos eléctricos de su membrana y producen neuromediadores. La información se transmite a los ganglios espinales, después a la médula espinal y, a continuación, al tálamo y a la corteza. Se distinguen las vías lemniscales (sensibilidad epicrítica) de las vías extralemniscales (sensibilidades protopática y dolorosa). A todos los niveles existe un control denominado «de puerta de entrada», efectuado por interneuronas, así como un autocontrol. En el cerebro, el procesamiento de la información es complejo, y en él participan las interacciones entre el tálamo y distintas zonas corticales, en especial sensoriales y afectivas.

La clasificación de los receptores cutáneos según su función no se superpone a la clasificación anatómica. Una misma terminación puede transmitir varios tipos de información. Por comodidad, los receptores sensitivos cutáneos se agrupan en tres tipos funcionales: mecánicos, térmicos y nociceptivos.

Existen dos tipos de receptores mecánicos: de acomodación lenta (responden durante toda la duración de un estímulo) y de acomodación rápida (responden al principio y al final del estímulo). En la piel lampiña, los receptores de tipo I tienen campos de recepción pequeños y bien delimitados, así como una velocidad de conducción de 55-60 m/seg. Se trata de las células de Merkel y de los corpúsculos de Meissner. Los receptores de tipo II tienen campos de recepción más grandes y peor delimitados, y su velocidad de conducción es de 45-50 m/seg. Corresponden a los corpúsculos de Ruffini y de Pacini. En la piel pilosa, los mecanorreceptores están representados por las terminaciones libres peripilosas, los complejos de Merkel, las terminaciones lanceoladas y los corpúsculos de Ruffini. El número de mecanorreceptores es muy variable de un territorio a otro.

Los receptores térmicos tienen una conducción lenta (0,5 m/seg). Existen dos tipos de receptores muy distintos: al frío (25-30 °C) y al calor (30-34 °C). Las temperaturas inferiores a 20 °C o superiores a 45 °C se perciben como dolorosas. Los receptores al frío también pueden activarse por sustancias químicas como el mentol.

Los receptores nociceptivos están constituidos por las terminaciones libres no mielinizadas, dérmicas, epidérmicas o anexiales. Se han descrito tres tipos:

- las fibras A $\delta$ , sensibles a las estimulaciones mecánicas intensas (pinchazo, pellizco, corte);
- las fibras C clásicas, sensibles a los estímulos mecánicos, térmicos, químicos y a numerosos mediadores (neuromediadores, citocinas, eicosanoides, etc.);

- las fibras C «silenciosas», que sólo son activables tras su sensibilización química o bioquímica.

## ■ Dolor

El dolor corresponde a un exceso de nocicepción y aparece por encima de un determinado umbral. A partir de los nociceptores [9], la información dolorosa sigue las vías habituales. A todos los niveles existe un balance entre excitación e inhibición. La integración central del dolor [10] (y por tanto los factores psicológicos) desempeña un papel no despreciable. Los mecanismos íntimos del dolor están muy lejos de encontrarse aclarados. La sustancia P es el mediador del dolor por excelencia, pero parecen existir otros (CGRP [péptido relacionado con el gen de la calcitonina], somatostatina, glutamato, bradicinina, histamina, serotonina, prostaglandinas, interleucina 1, etc.). La serotonina, la noradrenalina y, sobre todo, las endorfinas y las encefalinas tienen una actividad analgésica endógena (control de puerta de entrada). En ocasiones, el dolor puede estar relacionado con una desafuerenciación, porque en tal caso se pierden los mecanismos normales de su control.

## ■ Prurito

Los mecanismos del prurito [11-15] se conocen peor que los del dolor. El prurito no es un dolor de mínima intensidad. Parece que se pueden definir varias sensaciones intermedias entre ambos fenómenos (parestias u otras), pero el prurito y el dolor son dos sensaciones muy distintas. El prurito es cutáneo o semimucoso (glande, labios) pero no mucoso, provoca el rascado, se agrava por el calor o los morfínicos, se calma con el frío y puede desencadenarse por estímulos mínimos. El dolor es cutaneomucoso, provoca la retirada, se agrava con el frío y se calma con el calor y los morfínicos. Además, sólo se percibe por encima de un umbral bastante elevado. El prurito es específico de la piel, al contrario que el dolor. No existe un receptor específico del prurito, sino receptores dedicados (fibras C diferentes de los nociceptores). El prurito parece originarse en las terminaciones nerviosas libres epidérmicas o subepidérmicas. A continuación se transmite por las fibras A $\delta$  y sobre todo C. Después sigue las vías habituales de la sensibilidad, transmitido por el impulso nervioso y los neuromediadores. La integración central es relevante, pero el centro del prurito no se ha identificado con claridad. Es probable que exista un control de puerta de entrada a distintos niveles. Además, el prurito senil, así como el prurito diabético y algunos de tipo neurológico parecen estar relacionados con una desafuerenciación. La histamina no es el único mediador implicado en el prurito. Además, puede que no intervenga en absoluto en algunos pruritos, lo que explica que los antihistamínicos no siempre sean eficaces. La sustancia P, la serotonina y las prostaglandinas (sobre todo PGE<sub>2</sub>) tienen un papel tan relevante como la histamina. También se ha sospechado la función de otros neuromediadores, como la somatostatina, el CGRP y el VIP (péptido intestinal vasoactivo), pero tal vez de forma errónea. Los morfínicos naturales (o exógenos) pueden inducir prurito. Recientemente se ha demostrado que el prurito podía inducirse por citocinas como la interleucina 2 y el interferón  $\alpha$ , además de calmarse por sustancias como la ciclosporina. Algunas proteasas (tripsina, papaína) o cininas (calicreína, bradicinina) pueden ser pruritógenas, al unirse a los receptores PAR2.

## ■ Funciones eferentes

El sistema nervioso vegetativo controla la vasodilatación (y, por tanto, la termorregulación), la piloerección

**Cuadro I.**

Neuromediadores cutáneos.

Neuropéptidos	Otros
ACTH ( <i>corticotropina</i> )	Angiotensina II
CGRP ( <i>péptido relacionado con el gen de la calcitonina</i> )	Acetilcolina
CRH ( <i>hormona liberadora de corticotropina</i> )	DOPA
Endorfinas	Dopamina
Encefalinas	Adrenalina (o epinefrina)
Galanina	Histamina
GRH ( <i>hormona liberadora de gastrina</i> )	Noradrenalina (o norepinefrina)
MSH ( <i>melanotropina</i> )	Óxido nítrico
Neurocinina A	Serotonina
Neurocinina B	
Neuropéptido Y	
Neurotensina	
PHI ( <i>péptido de histidina e isoleucina</i> )	
Prolactina	
PTH ( <i>hormona paratiroidea</i> )	
Somatostatina	
Sustancia P	
VIP ( <i>péptido intestinal vasoactivo</i> )	

o la secreción y la excreción sudorípara. La vasomotricidad cutánea participa en la regulación de la presión arterial, pero interviene sobre todo en la termorregulación. El sistema nervioso regula de forma permanente el flujo sanguíneo cutáneo en función de informaciones locales o generales provenientes de los termorreceptores cutáneos, de barorreceptores arteriales o cardiopulmonares, o de quimiorreceptores. El flujo sanguíneo puede variar en proporciones inmensas, de 0,3 ml a 7 l/m<sup>2</sup>/min. Además, las variaciones pueden ser muy rápidas. Los principales mediadores implicados en estos mecanismos se segregan por las neuronas o las células endoteliales. Algunos son vasodilatadores (CGRP, sustancia P, óxido nítrico, histamina, acetilcolina, etc.) mientras que otros son vasoconstrictores (endotelinas, catecolaminas). La vasodilatación produce eritema, calor y edema, mientras que la vasoconstricción causa palidez y frialdad. En caso de vasodilatación, la permeabilidad de numerosas sustancias aumenta de forma neta. Estas sustancias pueden tener funciones muy diversas: nutritivas, proinflamatorias, inmunoestimulantes, inmunosupresoras, tóxicas, etcétera.

La función sensorial es una de las principales funciones del sistema nervioso somático, pero no es la única [16]. Las fibras nerviosas influyen también de forma notable en la inmunidad cutánea, la troficidad de la piel, el crecimiento del pelo, la excreción sebácea, la reacción a los rayos ultravioleta (fotoprotección e inmunosupresión), la diferenciación y la multiplicación de los queratinocitos o de los fibroblastos. Modulan la cicatrización y la inflamación, e intervienen en numerosas enfermedades cutáneas. De este modo, la información se transmite de la periferia hacia el centro (función sensorial), pero también en el sentido inverso, por las mismas neuronas, lo que permite que el sistema nervioso controle todas las funciones de la piel.

Los neuromediadores presentes en la piel (Cuadro I) provienen sobre todo de las terminaciones nerviosas cutáneas, pero también pueden sintetizarse por las células de Merkel y por otras células cutáneas. Todas las células de la piel poseen receptores para estos neuromediadores. Por tanto, el sistema nervioso modula las funciones de las células de la piel a través de los neuromediadores, que se unen a receptores específicos [16].

## ■ Aplicaciones fisiopatológicas

En las enfermedades cutáneas [16], sobre todo si interviene la inflamación o si la inmunidad desempeña un papel destacado, el equilibrio entre los distintos neuromediadores está muy alterado. Algunos de ellos (o sus receptores) están sobreexpresados, mientras que otros se inhiben. Todas las células inmunitarias poseen receptores para los neuromediadores. La inflamación se amplifica por la liberación de algunos de ellos, como la sustancia P: se trata de la inflamación neurógena.

Esto permite comprender cómo el sistema nervioso puede influir en enfermedades como la psoriasis, la dermatitis atópica, el vitiligo, la alopecia areata, el herpes o el acné. También hace posible considerar que el estrés puede influir en el desarrollo de estas afecciones. No obstante, la liberación endocrina de corticoides y de catecolaminas también tiene una función destacada.

En los trastornos estéticos, el sistema nervioso también puede tener efectos determinantes [17]. Se trata, en especial, de las pieles reactivas, que se caracterizan por un eritema y prurito en respuesta a estímulos diversos. El sistema nervioso puede participar de este modo en la fisiopatología de una caída capilar, de una piel seca o grasa, o de cualquier otra anomalía relacionada con el aspecto estético.

Es posible plantear el uso de los agonistas o antagonistas de los neuromediadores con fines farmacológicos o cosméticos, para tratar las enfermedades dermatológicas o los trastornos estéticos. En la definición de cosmético se incluyen las sustancias que actúan sobre el sistema nervioso cutáneo, pues se actúa sobre la piel, en especial en la epidermis, sin ir más allá. No obstante, esto requiere un control científico riguroso.

### “ Puntos esenciales

La piel es un órgano sensorial, por lo que cuenta con una inervación muy densa.

Las terminaciones nerviosas del sistema nervioso autónomo y del sistema nervioso sensitivo pueden secretar neuromediadores en la piel.

El sistema nervioso puede modular todas las funciones cutáneas a través de los neuromediadores.



## ■ Bibliografía

- [1] Misery L. Le système neuro-immuno-cutané (SNIC). *Pathol Biol* 1996;**44**:867-74.
- [2] Reznik M. Structure et fonctions du système nerveux cutané. *Pathol Biol* 1996;**44**:831-7.
- [3] Gaudillere A, Misery L. La cellule de Merkel. *Ann Dermatol Venerol* 1994;**121**:909-17.
- [4] Diamond J. Nerve-skin interactions in adult and aged animals. *Prog Clin Biol Res* 1994;**390**:21-44.
- [5] Chédotal A, Hamel E. L'innervation cholinergique de la paroi vasculaire. *Med Sci (Paris)* 1993;**9**:1035-42.
- [6] Chateau Y, Misery L. Connections between nerve endings and epidermal cells: are they synapses? *Exp Dermatol* 2004;**13**: 2-4.
- [7] Tachibana T. The Merkel cell: recent findings and unresolved problems. *Arch Histol Cytol* 1995;**58**:379-96.
- [8] Comtet JJ. La sensibilité : physiologie, examen, principes de la rééducation de la sensation. *Ann Chir Main* 1987;**6**:230-8.
- [9] Fitzgerald M. The development of nociceptive circuits. *Nat Neurosci* 2005;**6**:507-20.

- [10] Vogt BA. Pain and emotion interactions in subregions of the cingulate gyrus. *Nat Neurosci* 2005;**6**:533-44.
- [11] Wallengren J. The pathophysiology of itch. *Eur J Dermatol* 1993;**3**:643-7.
- [12] Teofili P, Procacci P, Maresca M, Lotti T. Itch and pain. *Int J Dermatol* 1996;**35**:159-66.
- [13] Bernhard JD. *Itch: mechanisms and management of pruritus*. New York: MacGraw-Hill; 1994 (454p).
- [14] Misery L, Cambazard F. Prurit. *Encycl Méd Chir (Elsevier SAS, Paris), Dermatologie*, 98-140-A-10, 2000:6p.
- [15] Yosipovitch G, Greaves MW, Schmelz M. Itch. *Lancet* 2003;**361**:690-4.
- [16] Misery L. Skin, immunity and the nervous system. *Br J Dermatol* 1997;**137**:843-50.
- [17] Misery L. Les nerfs à fleur de peau. *Int J Cosmet Sci* 2002;**24**:111-6.

L. Misery (laurent.misery@chu-brest.fr).

Service de Dermatologie, CHU Brest, 29609 Brest cedex, France.

Cualquier referencia a este artículo debe incluir la mención del artículo original: Misery L. Innervation cutanée. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Kinésithérapie-Médecine physique-Réadaptation, 26-007-A-05, 2007.

Disponible en [www.emc-consulte.com/es](http://www.emc-consulte.com/es)



Algoritmos



Ilustraciones complementarias



Videos / Animaciones



Aspectos legales



Información al paciente



Informaciones complementarias



Autoevaluación