



# FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

## EFFECTO DE LA CONTAMINACIÓN EN EL ENVEJECIMIENTO DE LA PIEL

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Diciembre 2019

**Autor:** Paula Peral Clement

**Modalidad:** Revisión bibliográfica

**Tutor/es:** Amelia Ramón López

## RESUMEN

La contaminación ambiental tanto en lugares interiores como exteriores representan un riesgo para la salud pública mundial. En los últimos años, los efectos que producen los contaminantes ambientales han sido los protagonistas de numerosos estudios científicos. Gran parte de los estudios se centraban en los efectos de la contaminación ambiental sobre las enfermedades respiratorias y cardiovasculares, por lo que estos efectos se encuentran bien establecidos. Sin embargo, la piel siendo uno de los posibles objetivos de los contaminantes, por estar continuamente expuesta, no se observaba documentado del mismo modo. Recientemente, se percibe una mayor abundancia de estudios epidemiológicos y mecanicistas aludiendo el fuerte impacto que pueden producir los contaminantes ambientales sobre la integridad y la salud de la piel. Esta revisión sistemática se enfoca en este último aspecto. Tras el estudio de la literatura existente en las diferentes bases de datos utilizadas y la realización de un metanálisis de los estudios seleccionados. Se pudo resumir la evidencia científica de que la contaminación ambiental perjudica de manera directa la piel, provocando un desarrollo prematuro de los signos del envejecimiento. En este trabajo se sintetizan las posibles implicaciones clínicas de la contaminación, los efectos que producen los contaminantes ambientales en la piel, la asociación entre contaminación y envejecimiento de la piel.

**Palabras clave:** Envejecimiento de la piel; Contaminantes Atmosféricos; Contaminación del aire.

## ABREVIATURAS

OMS	Organización Mundial de la Salud
HAP	Hidrocarburos aromáticos policíclicos
VOC	Compuestos orgánicos volátiles
PM	Materia particulada
UFP	Partículas ultrafinas
CO	Monóxido de carbono
NO <sub>2</sub>	Dióxido de nitrógeno
AhR	Receptor de hidrocarburos de arilo
UV	Radiación ultravioleta
O <sub>3</sub>	Ozono
ROS	Especies reactivas de oxígeno
HT	Humo de Tabaco
TNF- $\alpha$	Factor de necrosis tumoral tipo alfa
SCINEXA™	Score of Intrinsic and Extrinsic Skin Aging
IL	Interleucina
MMP	Metaloproteinasa de matriz
TGF- $\beta$	Factor de crecimiento transformante Beta
RNA-Seq	Secuenciación de ARN
CYP	Citocromo P450
COL1A	Colágeno tipo 1 alfa
KEGG	Enciclopedia de Genes y Genomas de Kioto
CTSL	Catepsina L
DAPK	Muerte asociada a la proteína quinasa
RRAGB	Proteína B de unión a GTP relacionada con Ras
SO <sub>2</sub>	Dióxido de azufre
EHR	Epidermis humana reconstruida
mRNA	ARN mensajero
RTqPCR	Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa
SOD2	Superóxido dismutasa 2
GSR	Respuesta galvánica de la piel

GPX1	Glutación peroxidasa 1
TLR	Receptor Toll
CDSN	Corneodesmosina
GJA1	Proteína alfa-1 de unión cruzada
DSG1	Desmogleína-1
DSC1	Desmocollin-1
ITGAV	Integrina alfa V
ITGB1	Integrina beta 1
COL4A1	Colágeno tipo 4 alfa 1
COL7A1	Colágeno tipo 7 alfa 1
LOR	Loricrin
KRT	Queratina
IVL	Involucrina
SPRR1A	Pequeña proteína rica en prolina 1A
SPRR1B	Pequeña proteína rica en prolina 1B
CASP14	Caspasa 14
KLK	Peptidasa relacionada con la calicreína
CD44	Antígeno CD44
TGM3	Transglutaminasa 3
FLG	Filagrina

# ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>5</b>
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>12</b>
<b>3. MATERIALES Y MÉTODOS .....</b>	<b>13</b>
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>16</b>
<b>5. DISCUSIÓN .....</b>	<b>20</b>
5.1. ASOCIACIÓN DE LOS EFECTOS DEL OZONO Y EL ENVEJECIMIENTO DE LA PIEL.....	20
5.2. ASOCIACIÓN DE LOS EFECTOS DE LA PM <sub>10</sub> Y EL ENVEJECIMIENTO DE LA PIEL.....	22
5.3. ASOCIACIÓN DE LOS EFECTOS DE LOS COMBUSTIBLES SÓLIDOS INTERNOS Y EL ENVEJECIMIENTO DE LA PIEL. ....	23
5.4. ASOCIACIÓN DE LOS EFECTOS DE LA PM <sub>2.5</sub> INTERNA Y EL ENVEJECIMIENTO DE LA PIEL. ....	25
5.5. ASOCIACIÓN DE LOS EFECTOS DE LA PM <sub>2.5</sub> AMBIENTAL Y EL ENVEJECIMIENTO DE LA PIEL.....	27
5.6. ASOCIACIÓN DE LOS EFECTOS DE LA HT Y EL ENVEJECIMIENTO DE LA PIEL. ....	28
<b>6. CONCLUSIONES.....</b>	<b>31</b>
<b>7. BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>32</b>



## 1. INTRODUCCIÓN

La contaminación ambiental es un importante problema de salud<sup>1</sup>. A nivel mundial, en los últimos años, debido al desarrollo de industrias y nuevas fuentes de contaminación, se ha visto un deterioro considerable de la calidad del aire<sup>2</sup>. El modelo de calidad del aire de la OMS confirma que un 92% de la población se encuentra expuesta a niveles altos de contaminantes y baja calidad del aire por el lugar en el que viven<sup>3</sup>. La mayoría son países desarrollados donde se encuentran los niveles más altos de contaminación<sup>2</sup>.

Este problema se ha convertido en uno de los principales riesgos para la salud pública y ha ganado mucho protagonismo en los estudios de los últimos años<sup>2</sup>. Actualmente, afecta de manera relevante a nuestra sociedad. Así, la OMS estimó que alrededor del 72% de muertes prematuras estuvieron relacionadas con la contaminación ambiental en 2012<sup>4,5</sup>. La piel, junto con el tracto oral y respiratorio, son las vías más expuestas y por lo tanto es más fácil el posible ingreso de los contaminantes en el cuerpo<sup>6,7</sup>. Por ello, la exposición a contaminantes atmosféricos se relaciona con el desarrollo de múltiples enfermedades respiratorias, muertes por enfermedad pulmonar obstructiva e infecciones agudas de las vías respiratorias inferiores. Además de, enfermedades cardiovasculares a las que se le asociaron muertes por cardiopatías isquémicas y accidentes cerebrovasculares. Esta peligrosa exposición puede llegar a provocar cáncer, entre otros, de pulmón<sup>1,4,5</sup>.

La piel es el órgano más grande del cuerpo humano, es la cubierta externa que lo protege del medio ambiente<sup>6,7</sup>. Se trata de un órgano vivo con capacidad de regenerarse. Además, tiene unas características muy positivas para la exposición a agentes estresores ya que es impermeable, resistente y flexible, respira y se mantiene activo las 24 horas del día realizando todo tipo de acciones fundamentales para nuestro organismo, por lo que se considera un órgano vital para el cuerpo humano. La piel es el órgano más expuesto al exterior ya que se encuentra en contacto todo el tiempo con los agentes contaminantes<sup>8</sup>. A pesar de estar dotada de mecanismos naturales que se

defienden contra los contaminantes, podría convertirse en un órgano objetivo. Actúa como una barrera física, química e inmunológica contra los factores ambientales<sup>9</sup>. No obstante, la exposición prolongada y repetitiva de la piel a los agentes contaminantes pueden desencadenar efectos negativos<sup>9</sup>.

El contacto continuo de contaminantes del aire con la piel humana puede producir enfermedades como urticaria, eccema<sup>10</sup>; además de, enfermedades inflamatorias o alérgicas como dermatitis de contacto, dermatitis atópica, psoriasis, empeoramiento del acné, incluso cáncer<sup>9</sup>. De manera similar se desarrolla un envejecimiento temprano provocando signos de aspereza, sequedad, poca elasticidad, aumento de las arrugas y pigmentación irregular de la piel<sup>10</sup>.

Además de una barrera contra los agentes ambientales, la piel refleja la salud individual y es un signo visible de envejecimiento con la pérdida progresiva de integridad de la piel<sup>8</sup>. La aparición de signos de vejez afecta directamente a la autoestima y a un mayor deseo de mejorar la apariencia<sup>11</sup>. Es por ello, que se observa un aumento de la conciencia y la preocupación sobre el impacto de los contaminantes ambientales en la piel, tanto con la aparición de un mayor número de estudios en los últimos años por parte de los expertos, como una notable preocupación de la sociedad. En el ámbito de la Farmacia Comunitaria este problema está a la orden del día. Se ha incrementado la demanda de nuevos cosméticos innovadores que protejan contra esta exposición tan perjudicial para la salud de la población mundial.

El envejecimiento es resultado de la interacción de los procesos biológicos, físicos y bioquímicos que causan cambios y daños a las moléculas, la función celular y órganos<sup>12</sup>. El envejecimiento cutáneo resulta de la combinación de dos procesos: envejecimiento intrínseco y extrínseco<sup>13</sup>. El envejecimiento intrínseco en el que se experimentan cambios profundos de la piel, se produce con el aumento de la edad cronológica; sin embargo, el envejecimiento extrínseco es resultado de la exposición continua a factores externos<sup>13</sup>. Los factores estresantes extrínsecos pueden ser modificados más fácilmente desde

un punto de vista preventivo<sup>9,12-17</sup>, son los que abordaremos en este estudio. Es bien sabido que la exposición a la radiación solar es una de las causas principales del envejecimiento extrínseco de la piel<sup>18</sup>. Sin embargo, cada vez existen evidencias del efecto de la contaminación ambiental en el envejecimiento prematuro<sup>9,12-17</sup>. Se asocian a este tipo de estresantes los signos de arrugas gruesas, manchas irregulares, mayor pigmentación o elastosis<sup>9</sup>. Por un lado, se produce una mayor pérdida transdérmica de agua, aumento de ácido láctico, sebo, piel más opaca, mayor flacidez, un aumento de la sensibilidad y reacciones inflamatorias como el acné. Por otro lado, se produce una disminución de la renovación celular, de la hidratación, de la concentración de escualeno, pH, síntesis de colágeno, oxigenación tisular; menor flexibilidad, luminosidad y elasticidad de la piel; y disminuyen los niveles de las vitaminas C y E<sup>31</sup>. La piel proporciona protección frente a estos factores extrínsecos físicos, químicos y biológicos, pero combinados con los factores intrínsecos de cada persona son los responsables del daño a nivel celular por los radicales de oxígeno activo en el cuerpo<sup>18</sup>.

Se debe tener en cuenta que el nivel de contaminación ambiental varía dependiendo del momento del día, la zona geográfica, tipo de contaminante estresor, temporada del año, estilo de vida de la población, país desarrollado o subdesarrollado, nivel de industrialización, entre otros muchos<sup>19</sup>. Por esta razón se considera un problema mundial y hace que sea aún más complicado, si cabe, la realización de estudios para sacar conclusiones sólidas que refuercen con evidencia científica la relación entre contaminación ambiental y envejecimiento de la piel.

Los contaminantes ambientales se encuentran en todas partes y conviven con nosotros en el día a día, teniendo fuentes de contaminación ambiental interiores y exteriores<sup>20</sup>. Los contaminantes del aire son el conjunto de los contaminantes tanto de origen ambiental como antrópico<sup>21</sup>. Los principales contaminantes exteriores (Tabla 1) que afectan a la piel son: los hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP), óxidos, compuestos orgánicos volátiles (VOC),



materia particulada (PM) y ozono (O<sub>3</sub>). Todos ellos pueden desencadenar una reacción sinérgica junto con la interacción a otros agentes externos como la radiación solar, amplificando de ese modo su efecto<sup>21</sup>. Por otra parte, se ha desarrollado en los últimos años preocupación por los contaminantes presentes en los ambientes interiores ya que se consideran peligrosos. Los contaminantes interiores principales son: VOC, combustibles sólidos, monóxido de carbono (CO), dióxido de nitrógeno (NO<sub>2</sub>) entre otros agentes nocivos<sup>20</sup>. La PM en interiores también adquiere un papel importante. Se origina en gran parte desde el ambiente exterior por la ventilación de las instalaciones, no obstante se conocen muchas fuentes interiores de PM<sup>7</sup>.

<b>Tipos de contaminantes ambientales</b>	<b>Fuentes principales</b>
<b>Oxidos</b>	
<b>Monóxido de carbono (CO)</b>	Combustión de combustibles fósiles, emisión de vehículos.
<b>Nitrógeno (NO<sub>x</sub>)</b>	Combustión de combustibles, leña, emisión de vehículos, incineración de residuos.
<b>Óxidos de sulfuro (SO<sub>x</sub>)</b>	Combustión de combustibles, emisiones de vehículos, instalaciones industriales.
<b>Ozono (O<sub>3</sub>)</b>	Formado por la interacción de VOC y compuestos de NO <sub>x</sub> tras la fotoactivación UV.
<b>Materia particulada (PM)</b>	
<b>PM<sub>10</sub> (2.5 – 10 μm) gruesa</b>	Polvo, incendios, degradación de desechos, procesos de cocción.
<b>PM<sub>2.5</sub> (&lt;2.5 μm) fina</b>	Combustión de combustibles fósiles, instalaciones industriales, incineración de residuos, cocina.
<b>PM<sub>0.1</sub> (&lt;0.1 μm) ultrafina</b>	Emisión de vehículos, instalaciones industriales.
<b>Hidrocarburos policíclicos aromáticos (HAPs)</b>	Combustión incompleta de material orgánico, emisiones de vehículos, humo de cigarrillos.
<b>Componentes orgánicos volátiles (VOCs)</b>	Combustión de combustibles, emisiones, solventes, químicos, humo de cigarrillos.

Tabla 1. Tipos de contaminantes ambientales y sus fuentes principales.

Los mecanismos que pueden realizar los contaminantes ambientales para causar posibles daños en la piel humana no está totalmente definido. Sin embargo, los siguientes mecanismos podrían estar relacionados con la exposición de la piel a dichos contaminantes:

1. Generación de radicales libres oxidativos (ROS).
2. Desarrollo de cascadas inflamatorias.
3. Activación de receptores de hidrocarburos de arilo (AhR).
4. Alteraciones de la flora bacteriana de la piel.

Hay muchos factores que se deben tener en cuenta ya que no todos los contaminantes actúan de la misma manera, muchos tienen distintos modos de penetración. Además, no todas las pieles son iguales ni reaccionan de la misma manera frente a los contaminantes, por ejemplo, se observan barreras cutáneas deterioradas que son más propensas a sufrir los efectos nocivos de los contaminantes<sup>22</sup>.

No cabe duda que la piel es un órgano objetivo de los contaminantes ambientales (Figura 1). La piel está compuesta por poros y facilita la penetración a contaminantes de menor tamaño a través de ellos, en el caso de la PM pueda penetrar en la piel sin ningún esfuerzo por este motivo. Los folículos pilosos interrumpen las funciones de la barrera del estrato córneo por formación de intrusiones fabricando rutas de penetración<sup>23</sup>.

Otro mecanismo que llevan a cabo contaminantes como los rayos UV, O<sub>3</sub>, humo de cigarrillo, entre otros es la generación de estrés oxidativo a través de la producción de ROS. Se provoca de esta manera el inicio de la cascada de reacción de peroxidación lipídica y la estimulación de la liberación de mediadores proinflamatorios<sup>22,24</sup>, conduciendo al desarrollo de afecciones inflamatorias o alérgicas<sup>25</sup>.

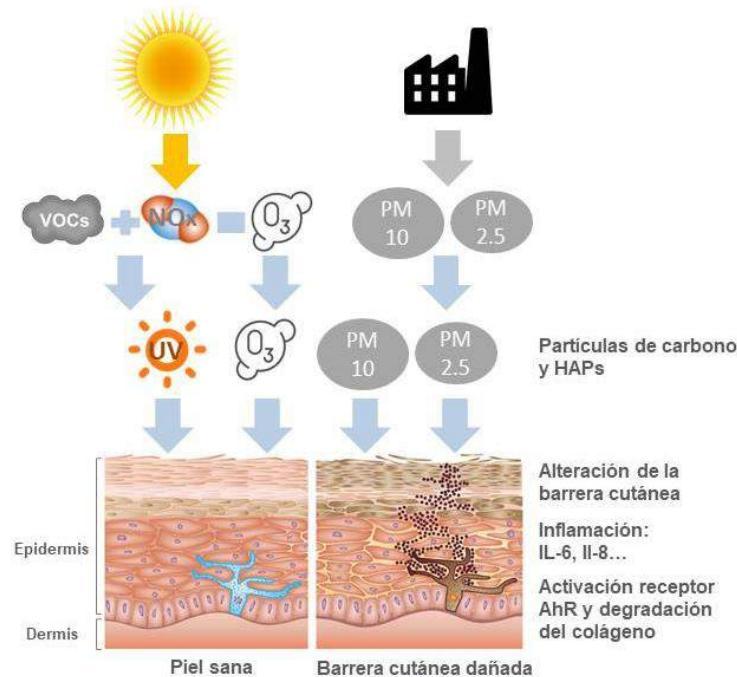


Figura 1. Diagrama de daño cutáneo inducido por la contaminación. El  $O_3$  actúa sobre el estrato córneo. Las PM penetran en la piel y afectan directamente a los queratinocitos y melanocitos. Los contaminantes penetran en la piel causando estrés oxidativo, inflamación, la activación del AhR y degradación del colágeno. Adaptado del estudio<sup>26</sup>.

### Materia Particulada (PM)

PM, un contaminante del aire generalizado, consiste en una mezcla compleja de partículas sólidas y líquidas suspendidas en el aire<sup>6,25</sup>. Esta mezcla consiste en un conjunto de contaminantes particulados como el humo de tabaco (HT), la niebla tóxica y el hollín; contaminantes biológicos, polvo y gases<sup>6,25</sup>. La PM se divide en tres tipos dependiendo del tamaño de las partículas: partículas ultrafinas (UFP), partículas finas ( $PM_{2.5}$ ) y partículas gruesas ( $PM_{10}$ ). PM influye sobre la salud dependiendo del tamaño y de la composición<sup>27,28</sup>.

Por una parte,  $PM_{10}$  compuesto por polvo, emisiones de tráfico e industriales, produce respuestas inmunes sistémicas. Al infiltrarse estas partículas a través de los pulmones provocando inflamación pulmonar<sup>27,28</sup>. Por otro lado,  $PM_{2.5}$  compuesto por nitratos, sulfatos y compuestos orgánicos. Al tener menor tamaño que las anteriores, puede alcanzar bronquios y los pulmones profundos<sup>6</sup>. Las partículas  $PM_{2.5}$  se caracterizan por poseer un mayor potencial

que las PM<sub>10</sub> lo que se asocia con una mayor producción de efecto nocivos en la salud, como el envejecimiento prematuro llegando incluso a desarrollar enfermedades cardiovasculares e inflamación sistémica<sup>29</sup>.

### **Hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP)**

Los HAP son componentes de la contaminación ambiental que pueden llegar a desarrollar importantes efectos cancerígenos<sup>25</sup>. Un gran número de HAP, generados por la combustión de materia orgánica, procedentes del alquitrán, gases de tubos de escape y HT<sup>25</sup>. La ruta por la que se introduce en el organismo de las personas, además de por la respiración, es por la piel. Esta puede absorber los HAP de manera sencilla<sup>26</sup>. Por ello, los HAP están significativamente relacionados con un envejecimiento prematuro y una aparición de manchas y arrugas<sup>30</sup>.

### **Ozono (O<sub>3</sub>)**

El ozono troposférico, un gas irritante, considerado uno de los problemas mundiales más graves para la salud pública. En entornos urbanos se han llegado a alcanzar concentraciones extremadamente tóxicas poniendo en riesgo a las personas<sup>31</sup>. Se relaciona con una mayor mortalidad por enfermedades pulmonares y cardiovasculares y un efecto negativo en el sistema nervioso central. Los efectos tóxicos de O<sub>3</sub> se producen por oxidación biomolecular y, por lo tanto, generan especies reactivas de oxígeno o radicales de moléculas citotóxicas<sup>22,32</sup>. La exposición de la piel al contaminante O<sub>3</sub> se relaciona con un gran número de afecciones cutáneas como urticaria, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, infecciones cutáneas, entre otros<sup>26,33</sup>.

### **Humo de Tabaco (HT)**

El humo del tabaco es uno de los contaminantes que más preocupan a los expertos, debido al gran consumo tanto de manera voluntaria como involuntaria. Se conoce que contiene compuestos carcinógenos y sustancias formadoras de radicales de oxígeno (catecol)<sup>21</sup>. Fumar tabaco tiene una interacción con la piel y provoca efectos dañinos específicos: deficiencia de la

capacidad de cicatrización de la piel, acné, psoriasis, eczema y envejecimiento prematuro. Además de desencadenar mayor probabilidad de sufrir melanoma o cáncer oral. Se sabe que genera estrés oxidativo celular y promueve la expresión y secreción de TNF- $\alpha$ <sup>25</sup>.

Se han encontrado asociaciones positivas entre los diferentes contaminantes comentados y múltiples efectos perjudiciales para la salud como enfermedades respiratorias y cardiacas, incluso cáncer<sup>1</sup>. También, es posible discernir enfermedades de la piel<sup>9</sup> asociadas a la exposición a los contaminantes mencionados. Es un problema de salud pública creciente ya que cada vez estamos más expuestos a contaminantes de diferentes tipos. Los contaminantes, presentes en cualquier lugar, rodean a la población en su día a día. Este hecho conduce a que haya una preocupación cada vez mayor por parte de los expertos. Se ha encontrado posible asociación entre la contaminación ambiental y el envejecimiento prematuro de la piel. De esta inquietud, no establecida con suficiente evidencia científica por el momento, surge el afán de realizar esta revisión sistemática cuyo objetivo no es otro que recapitular los efectos de los contaminantes en la piel, con lo que conlleva a un envejecimiento prematuro.

## **2. OBJETIVOS**

Se desarrolla la siguiente revisión sistemática con el objetivo de hallar asociación entre los contaminantes ambientales y la aparición prematura de signos de envejecimiento. Además de, resumir los diferentes efectos que la contaminación produce en la piel.

### 3. MATERIALES Y MÉTODOS

#### **Diseño:**

Estudio descriptivo y análisis crítico de los artículos recuperados por medio de revisión sistemática.

#### **Fuente de obtención de los datos:**

Para acceder a los estudios científicos y artículos publicados en revistas médicas se utilizaron bases de datos especializadas en Ciencias de la Salud.

La búsqueda para poder realizar este estudio fue por consulta directa de las bases de datos bibliográficas, vía internet. Los datos que se necesitaban se consiguieron mediante búsquedas bibliográficas en las siguientes cuatro bases de datos: MEDLINE a través de PubMed, The Cochrane Library, Scopus y Web of Science. También, se realizaron búsquedas en las listas de referencia de los documentos identificados. Asimismo, se hizo una búsqueda en páginas web de internet para obtener posibles estudios no publicados en revistas médicas, pero no se seleccionó ninguno finalmente.

#### **Tratamiento de la información:**

Para definir la búsqueda y utilizar una terminología común para una correcta pesquisa en otros idiomas, se consultó Descriptores en ciencias de la Salud, desarrollado por *U.S. National Library of Medicine* a partir del *Medical Subject Heading (MeSH)*.

Para la recuperación de la información deseada se consideró adecuado el uso de los términos "Skin Aging", "Air Pollutants" y "Air Pollution", tanto como descriptores como texto en los campos de registro del título y resumen. Vía PubMed, a través de la base de datos MEDLINE, se desarrolló la ecuación de búsqueda final que se empleó en el estudio y se utilizaron los filtros <<Humans>> y << published in the last 5 years>>.

### **La ecuación de búsqueda final fue:**

((("Skin Aging"[Mesh]) OR "Skin Aging"[Title/Abstract])) AND (((("Air Pollutants"[Mesh]) OR "Air Pollutants"[Title/Abstract])) OR (("Air Pollution"[Mesh]) OR "Air Pollution"[Title/Abstract])) Filters: published in the last 5 years; Humans.

Esta misma estrategia se utilizó en el resto de bases de datos consultadas, modificando el método de búsqueda según el procedimiento establecido que se debe seguir en cada una de ellas para una correcta obtención de la información deseada. El límite establecido en The Cochrane Library, Scopus y Web of Science fue que estuviera publicado en los últimos cinco años, que ninguna fecha de publicación fuera anterior al año 2015.

La búsqueda se realizó en Septiembre de 2019, por lo que se pudieron incluir los últimos estudios realizados sobre el tema en cuestión.

### **Selección final de los artículos:**

Las listas de referencias bibliográficas se seleccionaron manualmente y para la selección final de los artículos se procedió por identificación, revisión y descripción de las fuentes de información disponibles. Se hizo un cribado de los artículos obtenidos sobre como afecta la contaminación al envejecimiento de la piel. Se escogieron todos aquellos artículos que se encontraran en los siguientes idiomas: Inglés, Portugués y Español; excluyendo el resto de artículos encontrados por desconocimiento del idioma y por no haberlos conseguido en los mencionados previamente.

Para el estudio se seleccionaron artículos que cumplieran con los siguientes criterios: adecuación al objetivo de la búsqueda (efecto de la contaminación al envejecimiento de la piel), estar publicados en revistas médicas, poder recuperar el texto completo del artículo, principalmente. Se seleccionaron todos los estudios experimentales, descartando así los artículos que no se trataban de ensayos clínicos o de revisiones sistemáticas. Estas últimas fueron consideradas útiles para el trabajo pero se descartaron por incluir el criterio de estudio experimental para el desarrollo de nuestro estudio.

En las bases de datos bibliográficas utilizadas, a excepción de MEDLINE (vía PubMed), no se ha podido limitar la búsqueda a 'Humanos', por lo que se excluyeron aquellos artículos no realizados en humanos que aparecieron. Además, los artículos que no se adecuaron al criterio de inclusión y por lo tanto fueron rechazados en nuestro estudio fueron los que se centraban en el ámbito cosmético en los que el enfoque no era la problemática que nos planteamos sino el desarrollo de los diferentes productos para contrarrestar los efectos de la contaminación o como tratamiento preventivo. Del mismo modo, descartamos los artículos que se centraban en las posibles patologías de la piel a causa de esta exposición: desde dermatitis atópicas o alergias cutáneas hasta problemas del aparato respiratorio o posibles cánceres. También, se desecharon los que no seleccionaban la contaminación como única causa sino que la asociaban a una predisposición genética o el estilo de vida que se siguiera.

De cada artículo que se incluyó se extrajo: la fecha de la publicación, el año del estudio, el autor, el diseño del artículo, el país procedente, etc. Finalmente, se construyeron tablas de sistematización con los datos comentados, lo que facilitó posteriormente un análisis comparativo entre los diversos estudios seleccionados.



## 4. RESULTADOS

Se aplicaron los criterios de búsqueda mencionados y se recuperaron un total de 104 referencias: 36 (34,61%) en Scopus, 33 (31,73%) en Web of Science, 25 (24,03%) en MEDLINE y 10 (9,61%) en The Cochrane Library. De los obtenidos, 35 (33,65%) fueron rechazados por estar duplicados en más de una base de datos bibliográfica. Una vez aplicados los criterios de inclusión y exclusión (Figura 2), de los 69 (66,34%) trabajos restantes se aceptaron 6 (5,77%) estudios, para su revisión sistemática y análisis (Tabla 2).

Los estudios revisados procedían de diferentes países Alemania<sup>10</sup>, Corea<sup>34</sup>, China<sup>16,35,36</sup> y Francia<sup>8</sup>. Los artículos elegidos presentaron todos el idioma en común, ya que todos estaban redactados en inglés. Se ha observado en la búsqueda un mayor número de artículos en los últimos años, debido al creciente interés por este tema, llegando en alguna de las bases de datos a tener el mayor número de artículos publicados en este año (2019).

Se seleccionaron todos los estudios en los que fuera posible extraer resultados concretos sobre las características clínicas que producían los contaminantes en la piel, demostrando relación entre el contaminante en cuestión y el envejecimiento prematuro. La población incluida no era de una determinada edad concreta, pero sí que fuera en especie humana. El tipo de contaminante más frecuentemente encontrado en los diferentes estudios fue PM<sup>16,34,35</sup>.

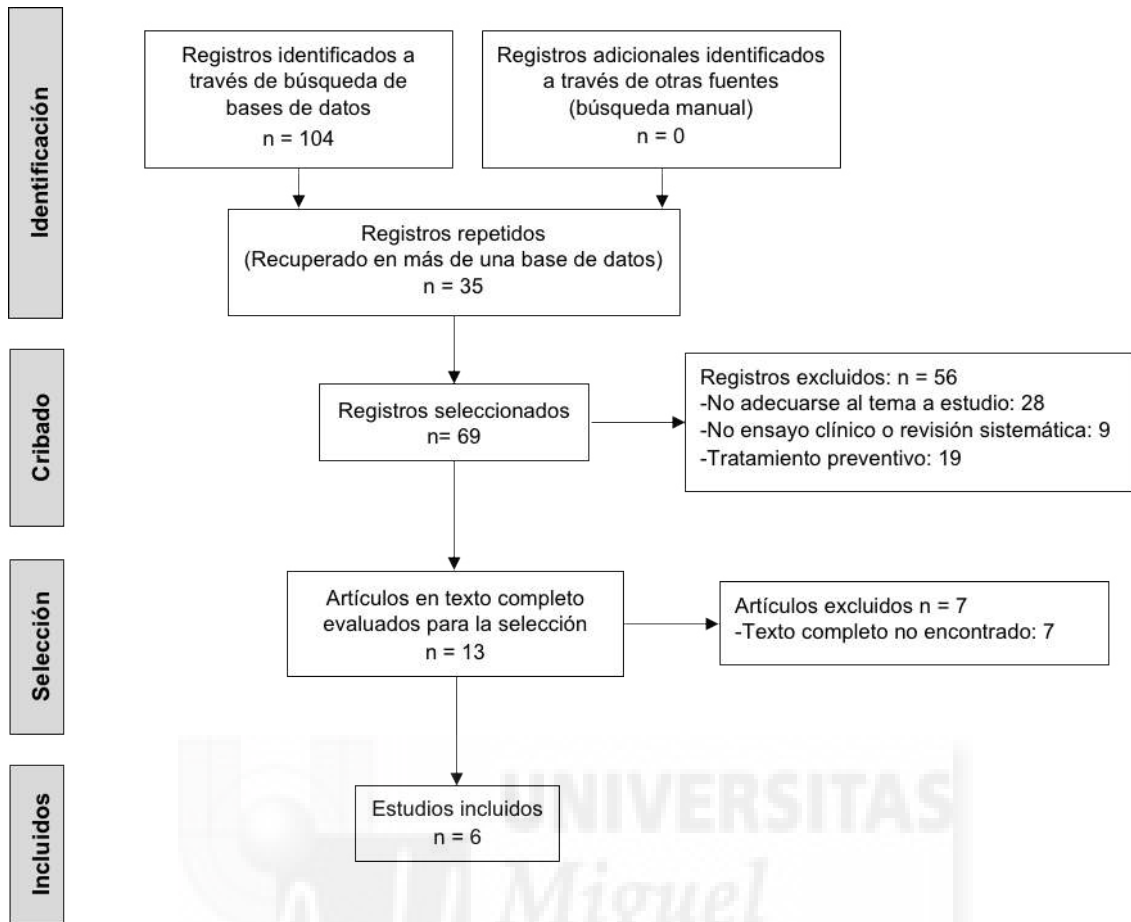


Figura 2. Identificación y selección de estudio.

Tabla 2. Características de los 4 estudios (evaluados) sobre el envejecimiento de la piel a causa de contaminantes ambientales.						
Autor, año	Diseño	País	Población	Efecto	Contaminantes	Tipo de estudio
Kateryna et al. (2019) <sup>10</sup>	NS	Alemania	Gi: n=806 H/M=0/806 Edad media= 72.5 Gi: n=1207 H/M= 1207 Edad Media= 72	Arrugas	O <sub>3</sub>	In vivo
Seo-Yeon et al. (2018) <sup>34</sup>	NS	Corea	Gi: n=8 H/M= 8/0 Edad Media= 10.5 y 70.5 Gc: n= NS	Estrés oxidativo Inflamación Disfunción de la matriz celular	PM <sub>10</sub>	Ex vivo
Anan et al. (2017) <sup>35</sup>	Estudio longitudinal	China	Gi: n=874 H/M=301/573 Edad media= 61 Gi: n=1003 H/M= 405/598 Edad Media= 61,8	Arrugas Hiperpigmentación	PM <sub>2.5</sub> Interior	In vivo
F. Peng et al. (2016) <sup>36</sup>	Estudio transversal	China	Gi: n=210 H/M=0/210 Gi: n=190 H/M= 0/190 Edad Media= 65 (Ambos)	Lentigos seniles y las queratosis seborreicas	PM <sub>2.5</sub>	In vivo
Miaozhu et al. (2015) <sup>16</sup>	Estudio transversal	China	Gi: n=857 H/M= 0/857 Edad Media= 59 Gc: n=405 H/M=0/405 Edad media= 55	Arrugas Hiperpigmentación	Combustibles sólidos	In vivo
Sarah et al (2016) <sup>8</sup>	NS	Francia	Gi: tejido EHR Gc: tejido EHR	Estrés oxidativo Inflamación Disfunción de la matriz celular	HT	In vitro

Tabla 2: Gi: Grupo intervención; Gc: Grupo control; H/M: Número de hombres / número de mujeres; NS: no especificado.

Los efectos en la piel observada tras la exposición a contaminantes ambientales en los diferentes estudios revisados fue heterogénea. Un trabajo demostró la asociación de la exposición al O<sub>3</sub> atmosférico con la aparición de signos del envejecimiento prematuro en la piel en dos poblaciones a estudio en Alemania<sup>10</sup>. En otro artículo se pudo observar la contribución de las PM<sub>10</sub> a la sobreexpresión de cascadas inflamatorias en fibroblastos dérmicos humanos, además, de la dificultad en sintetizar colágeno y el desencadenamiento de autofagia en fibroblastos por la exposición a este contaminante<sup>34</sup>. En otro estudio se abordaron los posibles efectos de la polución ambiental interior en la salud de la piel, resultando ser un posible factor extrínseco en cuanto al envejecimiento acelerado de la piel en mujeres de origen Chino<sup>16</sup>. Un estudio sucesivo apoyó esta posible afirmación, más concretamente con el agente contaminante PM<sub>2.5</sub>. Dando como resultado una asociación directa entre la exposición a contaminantes interiores producidos por la propia combustión de los calentadores y el cocinado con un aumento en los signos del envejecimiento de la piel<sup>35</sup>. Un estudio dilucidó que la presencia de lentigo senil no solo estaba asociado a la exposición solar sino también a la contaminación atmosférica, concretamente a la PM<sub>2.5</sub><sup>36</sup>. Por último un artículo demostró en un modelo in vitro de piel, la des-regulación de la estructura de la piel, junto con una respuesta al estrés oxidativo y puesta en marcha de cascadas inflamatorias tras la exposición a HT<sup>8</sup>.

Todos los artículos concluían con la asociación directa de diferentes signos del envejecimiento prematuro de la piel con contaminantes ambientales específicos tanto internos como externos<sup>8,10,16,34-36</sup>.

## 5. DISCUSIÓN

En esta revisión sistemática se realiza un estudio comparativo utilizando los 6 artículos finalmente seleccionados. Para poder extraer conclusiones sólidas basadas en estudios aceptados y fiables, se han fraccionado, comparado, contrastado y revisado todos estos artículos.

Se han encontrado asociaciones positivas entre los diferentes contaminantes ambientales y el envejecimiento prematuro de la piel. La exposición es cada vez más fácil que ocurra ya que la población se encuentra rodeada de dichos contaminantes ambientales. Las fuentes de estos contaminantes, tal y como se ha expuesto anteriormente, son tráfico, humo de cigarrillo, polvo, residuos de industrias, incluso biológicos como el polen. Y no sólo se produce exposición en el exterior sino en las mismas casas de las personas vemos contaminantes como las pinturas que se emplean en las paredes, los sólidos que se desprenden al cocinar, polvo, entre otras muchas fuentes de contaminación posibles. Esto nos lleva a comprobar el efecto de todos los contaminantes en la salud de toda la población. De esta preocupación surge la siguiente revisión sistemática.

### 5.1. Asociación de los efectos del ozono y el envejecimiento de la piel.

Uno de los contaminantes que se han abordado en este estudio es el O<sub>3</sub>. Siendo uno de los oxidantes más fuertes conocidos, causando graves efectos adversos en la salud humana<sup>37</sup>. Se asocia con una disminución de la función pulmonar, además de aumentar el riesgo de enfermedades cardiorrespiratorias junto con un aumento de la mortalidad<sup>38</sup>.

A corto plazo, la exposición de la piel al O<sub>3</sub>, se ha asociado a un desarrollo prematuro de los signos de envejecimiento, provocando una respuesta de estrés oxidativo<sup>13</sup>. Sin embargo, existía la incógnita por conocer si la exposición a largo plazo al O<sub>3</sub> podría contribuir a un mayor envejecimiento de la piel provocando la necesidad de abordar este tema<sup>10</sup>.

Para ello, Kateryna B. Fuks y col. han realizado un estudio en el que se han utilizado dos poblaciones base de dos zonas diferentes de Alemania. Ambas ubicadas en áreas densamente urbanizadas. Los estudios poblacionales realizados para buscar respuesta a esta hipótesis fueron: un estudio basado en la influencia de la contaminación del aire en la función pulmonar, la inflamación y el envejecimiento (SALIA) y un estudio basado en el envejecimiento (BASE-II). En el estudio SALIA participaron 806 mujeres de entre 66 y 79 años de edad, cuya edad media fue de 72.5 años. Se realizó comparando dos áreas de Ruhr, una zona altamente urbanizada con altos niveles de contaminación y dos condados del norte, es decir, zonas rurales con bajos niveles de contaminación<sup>39</sup>. En el estudio BASE-II realizado en Berlín<sup>40</sup> participaron 1207 hombre y mujeres de entre 60 y 84 años cuya edad media fue de 72 años.

Para la evaluación del envejecimiento extrínseco de la piel se utilizó la herramienta Score of Intrinsic and Extrinsic Skin Aging (SCINEXA™). Este método es considerado una herramienta de puntuación validada que permite calificar signos tanto intrínsecos como extrínsecos del envejecimiento de la piel<sup>11</sup>. Se cuantificaron mediante escalas de referencia por investigadores entrenados según el grado de presencia de arrugas en la frente, de líneas producidas entre las cejas, de líneas exteriores y zona de las ojeras de los ojos, además, del labio superior y pliegue naso labial. Se cuantificaron, también, el número de manchas tanto en la frente como las mejillas<sup>11</sup>. Los parámetros ambientales que se midieron fueron el O<sub>3</sub>, las PM<sub>10</sub>, el NO<sub>2</sub> y el índice UV en verano, durante 5 años en ambas ubicaciones<sup>41</sup>. Asimismo, se tuvo en cuenta en el estudio el estilo de vida y hábitos de los participantes (edad, sexo, índice de masa corporal, tabaquismo, consumo de alcohol, entre otros). Este estudio dio como resultado una correlación positiva entre la exposición a altos niveles de O<sub>3</sub> y arrugas profundas en la piel. En los distintos cohortes se observó la aparición de los signos de envejecimiento en zonas del rostro diferentes.

En la población a estudio de SALIA se observó una correlación positiva de la exposición a este contaminante y las arrugas de la frente junto con la zona inferior de los ojos. Sin embargo, en el estudio de población BASE-II se observó la correlación positiva en la zona de las patas de gallo y el labio superior. Y con la agrupación de ambos se examinó que la aparición de arrugas ocurría en una zona común, la frente.

Tanto en el estudio SALIA como el estudio BASE-II, se pudo deducir que la correlación entre el O<sub>3</sub> y las arrugas profundas fue independiente de las coexposición a los rayos UV, además de los contaminantes PM<sub>10</sub> y NO<sub>2</sub>. De manera similar en el conjunto de ambos estudios se observó arrugas en el labio superior en las personas que fumaban, hecho que no se detectó en los participantes no fumadores. En cuanto a los hábitos de las personas, exceptuando el consumo de tabaco, se consideró independiente de la aparición de arrugas en el estudio SALIA.

Asimismo, no se observaron asociaciones entre la exposición al O<sub>3</sub> y las manchas de la piel<sup>10</sup> en ninguno de los dos estudios (SALIA y BASE-II), ni en la agrupación de ambos.

## **5.2. Asociación de los efectos de la PM<sub>10</sub> y el envejecimiento de la piel.**

Otro de los principales componentes de la contaminación ambiental que es considerado uno de los factores de riesgo para la salud más grande de mundo es la PM. No es de extrañar el creciente número de estudios realizados sobre este contaminante y que cada vez haya más pruebas de que la exposición a PM provoca un impacto negativo sobre piel<sup>9,13-17</sup>.

Uno de ellos fue el realizado por Seo-Yeon Park y col.; en el que se utilizaron 8 muestras de piel recolectadas de varones entre los meses de febrero y mayo. Cuatro muestras fueron recogidas de sujetos cuyas edades estaban comprendida entre 9 y 12 años, con una edad media de 10.2. Las muestras restantes se obtuvieron de sujetos cuyas edades comprendían entre 55 y 94, edad media de 70.5 años. Todas estas muestras se recogieron de zonas no expuestas a la luz solar y se les sometió a un cultivo celular expuesto a una

concentración recogida de PM<sub>10</sub><sup>34</sup>. En este estudio se investigó los cambios de citoquinas, los mediadores dérmicos, la autofagia en fibroblastos de piel humana expuestos a PM. Por una parte, se observó una inhibición del 47.2% de la viabilidad celular en los fibroblastos dérmicos de la piel tras la exposición a una concentración de 30µg/cm<sup>2</sup> de PM<sub>10</sub> (efectos citotóxicos).

Por otra parte, mediante el método ELISA la expresión de las proteínas IL-6 e IL-8 en los fibroblastos dérmicos aumentaron tras la exposición a PM en comparación a la muestra control. Además, hubo un aumento de la MMP-1 y una disminución en la expresión de procolágeno y TGF-β en comparación con el control.

De otro modo, de acuerdo con el análisis de transcripción de genes, RNA-Seq, un total de 1977 genes se expresaron de forma diferentes después de una exposición PM. De la secuenciación de datos se identificó un aumento en IL-1β, IL-6, IL-8, IL-33, MMP-1, MMP-3, citocromo P450 (CYP1A1 y CYP1B1) y disminución de TGF-β COL1A1, COL1A2 y elastina. Se detectaron cambios en la expresión de genes relacionados con la autofagia. Además, se observaron cambios en el análisis de la vía KEGG en cuanto a la autofagia, donde los genes relacionados con ella CTSL aumentó y las DAPK1, RRAGB y DAPK2 disminuyeron después de la exposición al PM<sub>10</sub>. También, se puede observar un cambio diferencial en los genes en cuanto a la vía de envejecimiento, viéndose aumentada IL-6 e IL-8 y disminuyendo TGF-β después de la exposición<sup>34</sup>.

### **5.3. Asociación de los efectos de los combustibles sólidos internos y el envejecimiento de la piel.**

En China, la contaminación ambiental interna causada por combustibles sólidos en la cocina y calentadores es un problema de salud pública. La combustión emite sustancias tóxicas contaminantes como PM, HAP, CO, NO<sub>2</sub> y SO<sub>2</sub><sup>42</sup>. En varios estudios se ha observado la posible asociación entre la contaminación interior y la salud humana provocando tanto problemas respiratorios como una disminución del sistema inmune<sup>43</sup>. En un estudio



realizado por Miao Zhu Li y col. se trató específicamente la asociación entre los combustibles sólidos del cocinado y la aparición de signos del envejecimiento en la piel de mujeres procedentes de China.

Para este estudio se reclutaron mujeres de dos poblaciones diferentes. Uno de ellos se desarrolló en el norte de China, en Pingding. Formaban parte del estudio un total de 405 mujeres de entre 30 y 80 años de edad, escogidas en un periodo de tiempo de entre 2012 y 2013 de zonas rurales. Todas ellas debían haber permanecido en el mismo lugar durante los últimos 10 años para poder sacar una muestra válida. Por otra parte, se reclutaron 857 mujeres del sur de China, en Taizhou. Estas mujeres de edades comprendidas entre 28 y 90 años. En este caso debían haber estado al menos 15 años viviendo en la dirección actual. Además, se tuvieron en cuenta los hábitos y estilo de vida de todos estos participantes para discriminar aquellos que pudieran causar posibles interferencias al estudio. También, se evaluó los signos de envejecimiento de la piel usando la herramienta SCINEXA™<sup>11,15</sup>. Con este método se midieron las manchas, las arrugas, síntomas intrínsecos como caída de párpados y mejillas, entre otros. En cuanto a los hábitos de las mujeres, la gran mayoría no eran consumidoras de tabaco; sin embargo, estaban expuestas al HT de forma pasiva. Conociendo el número de horas aproximadas que pasaban en el exterior en la época de verano, estaban expuestas a la radiación UV de forma moderada y por tanto, presentaban un bajo porcentaje de quemaduras. Un gran número de mujeres de ambos estudios utilizaban combustibles sólidos en el momento de cocinar. Se observaron signos del envejecimiento asociados al cocinado con combustibles sólidos, los cuales se produjeron en todas las mujeres independientemente de la población a la que pertenecían e independientemente de la zona geográfica en la que se encontraban. Lo que pudo evidenciar que los contaminantes internos tienen una importante relevancia y por ello, deben ser considerados problema de salud mundial de igual manera que los contaminantes externos. Este hecho se asoció con la aparición de arrugas y una mayor flacidez (1.21(1.06-1.37) ajuste edad; 1.01(0.91-1.23) ajuste hábitos); además de una notable presencia de

pequeñas líneas de expresión (1.08(1.03-1.13) ajuste edad; 1.05 (1.01-1.11) ajuste hábitos), en el conjunto de las dos poblaciones, tanto en el ajuste de la edad como en el ajuste del estilo de vida. Referente a las manchas de la cara que se detectaron, se observó que en el ajuste de la edad sí que se veía una asociación una  $p=0.041$ , indicando una modificación destacable. Sin embargo, se ha observado que existe un mayor efecto en el estudio Pingding que en el estudio Taizhou, en cuanto a la asociación del cocinado con combustibles sólidos y los signos del envejecimiento<sup>16</sup>.

#### **5.4. Asociación de los efectos de la PM<sub>2.5</sub> interna y el envejecimiento de la piel.**

Es bien conocido que la contaminación del aire provoca un efecto de envejecimiento prematuro de la piel. Principalmente estos efectos se han observado en contaminantes ambientales externos, como el NO<sub>2</sub><sup>15</sup> y el PM<sub>10</sub><sup>17</sup>. Por otro lado, existen estudios enfocados a la contaminación ambiental interna ya que un gran número de la población pasa la mayor parte de su tiempo en el ambiente cerrado de sus hogares. En el estudio anterior realizado por Miao Zhu Li y col., se estableció la asociación entre combustibles sólidos y envejecimiento de la piel<sup>16</sup>. En cambio, la asociación entre los contaminantes ambientales internos y el envejecimiento de la piel todavía no se ha demostrado. Es por ello que a continuación se mide la relación directa entre la exposición a niveles de PM<sub>2.5</sub> y el envejecimiento de la piel<sup>35</sup>.

En un estudio realizado por Anan Ding y col., se seleccionaron personas de la misma zona geográfica que el anterior estudio, Taizhou<sup>16</sup>. Igualmente, se extrajo a partir de un estudio longitudinal<sup>44</sup>. Así, se pudo desarrollar un modelo de regresión para predecir los niveles de exposición a PM<sub>2.5</sub>. En el primer grupo que se examinó, se seleccionaron 874 participantes y en el segundo grupo 1003 participantes. Por una parte, el primer grupo se dividía entre 301 varones y 573 mujeres, cuya edad se encontraba entre 35 y 89 años (edad media de 61 años). Por otro lado, el segundo grupo se dividía en 405 varones y 598 mujeres con edades comprendidas entre 56 y 74 años (edad media 61.8 años). Se

introdujo, además, un cuestionario para detectar los hábitos y estilo de vida de los participantes. Para el estudio de los síntomas de envejecimiento se utilizó la herramienta SCINEXA™<sup>11,15</sup>, donde se evaluaron la cantidad de arrugas, las manchas y la flacidez en párpados y mejillas, entre otros. Con el objetivo de obtener la muestra de PM<sub>2.5</sub> se seleccionaron aleatoriamente 30 hogares teniendo en cuenta la localización geográfica en los cuales se midió la contaminación ambiental interna en los meses de enero, agosto y octubre de 2014, coincidiendo con las diferentes estaciones del año. Con respecto a los 30 sujetos en cuyos hogares se midieron los niveles de exposición a PM<sub>2.5</sub>, se les dividió en dos grupos de exposición: 15 de ellos en un grupo con exposición a altos niveles de contaminantes (>90µg/m<sup>3</sup>) y la otra mitad a niveles bajos de contaminantes (≤90µg/m<sup>3</sup>). En los participantes del grupo expuesto a contaminación alta de PM<sub>2.5</sub> se observó una existencia mayor de manifestaciones propias de envejecimiento. En el grupo expuesto a concentraciones mayor de este contaminante, existía una mayor prevalencia de arrugas en la frente, bajo los ojos y en el labio superior. Además de, una mayor laxitud tanto en los párpados como en las mejillas, pero no se observó esta evidencia en las patas de gallo. También, se observó en este grupo, un aumento del tamaño de las manchas junto con un incremento de la elastosis solar en un 66.67%. Las diferencias observadas no fueron significativas entre los dos grupos probablemente debido a la n del estudio.

En cuanto a la exposición al modelo de regresión predictivo de PM<sub>2.5</sub> interno del grupo inicial, se asoció con la presencia de arrugas en la frente, en el labio superior y pequeñas arrugas en las manos. Junto con una disminución en la firmeza de los párpados. En el segundo grupo se observaron se observó una asociación significativa entre la exposición a PM<sub>2.5</sub> y la aparición de arrugas en el labio superior y manchas en la frente<sup>35</sup>.

## **5.5. Asociación de los efectos de la PM<sub>2.5</sub> ambiental y el envejecimiento de la piel.**

Durante mucho tiempo se ha creído que la radiación solar influye en el desarrollo de lentigo senil. La queratosis seborreica, también, es considerada un problema en la población china producida por contaminantes ambientales<sup>36</sup>. Es cierto que en la población Caucásica existe la presencia de lentigo pero en este caso la pigmentación de la piel es predominante en la población asiática<sup>15</sup>. Millones de personas en el mundo están expuestas sin ser conscientes a PM, la cual está asociada con una mayor probabilidad de desencadenar enfermedades respiratorias, cardiovasculares y un alto riesgo de padecer cáncer. En un estudio realizado en Alemania se sugirió que la polución estaba relacionada con un prematuro envejecimiento de la piel, en concreto con la aparición de manchas seniles<sup>15</sup>. Sin embargo, hasta ahora no se había observado en la población asiática ni había ningún estudio que lo respaldara de manera científica.

Se convierte así, esta incógnita en el objetivo del estudio realizado por F. Peng y col. En el que se escogieron dos poblaciones diferentes de Pekín. En ellas se incluían: en primer lugar, 210 mujeres de Yanqing, zona que se caracterizaba por presentar bajo nivel de PM<sub>2.5</sub> y la segunda población, que incluyó 190 mujeres de Xuanwumen, zona con bajo nivel de contaminación PM<sub>2.5</sub>. Estas mujeres se encontraban en un rango de edad de 40 a 90 años y debían cumplir el requisito de haber residido en sus localidades durante los últimos 10 años como mínimo. El seguimiento del envejecimiento de la piel de este estudio se realizó con la utilización de SCINEXA<sup>TM</sup> 11,15. La asociación entre la exposición al contaminante PM<sub>2.5</sub> y el envejecimiento de la piel fue significativo. Hubo una notable presencia de lentigos seniles en las mejillas y en el dorso de las manos, por lo que se pudo relacionar con la exposición. Sin embargo, las queratosis seborreicas no estaban relacionadas con la exposición ya que no se observaron. En la población de Xuanwumen se detectó un aumento de las manchas entre 1.48 y 2.48 veces en comparación la población Yanqing. Pudiéndose asociar con un lentigo senil más prevalente.

Además, fue posible asociación de las manchas en mejillas con los hábitos diarios de estas personas con el uso de coeficientes de las variables (OR), tanto en las mujeres fumadoras pasivas (OR=1.784) como las que se encontraban expuestas a combustibles sólidos (OR=2.357). Las mujeres con pieles de fototipo III tenían menos manchas en las mejillas (OR=0.504) en comparación con las que presentaban pieles de fototipo IV. En las mujeres fumadoras se pudo examinar que presentaban queratosis seborreica en las mejillas (OR=2.729) y en las manos (OR=2.758). También, presentaban este signo las mujeres fumadoras pasivas en las manos (OR=2.341), al estar expuestas al humo. Las mujeres que trabajan en ámbitos cubiertos alejados de la contaminación externa se detectó que presentaban menos manchas en las manos (OR=0.485). En correlación con la edad, existía un aumento de manchas en las mejillas de un 0.6%, aumento de queratosis seborreica en las mejillas en un 3.5% y un aumento en un 2.1% de las manchas en manos<sup>36</sup>.

#### **5.6. Asociación de los efectos de la HT y el envejecimiento de la piel.**

Numerosos estudios han corroborado el efecto del HT sobre la piel, desencadenando signos de envejecimiento prematuro entre otras afecciones<sup>45</sup>. La exposición a diferentes contaminantes ambientales puede desencadenar respuestas de estrés oxidativo lo que conlleva a diferentes problemas cutáneos. Teniendo en cuenta que en el humo se pueden encontrar presencia de HAP y VOC<sup>46</sup>.

El objetivo del estudio realizado por Sarah Lecas y col., fue evaluar el impacto del HT en los cambios morfológicos y fisiológicos de la piel, utilizando modelos In vitro en 3D de la piel a partir de epidermis humana reconstruida (EHR). El HT fue depositado en el tejido EHR a una concentración de 200µg/cm<sup>2</sup>. El experimento se realizó cuatro veces para asegurar su correcta reproducción. El medio de cultivo se recogió en los intervalos de 24, 48 y 72 horas tras la exposición para medir la actividad biológica (producción de citoquinas y MMP). Al final del experimento (T=72horas), los tejidos EHR se sacrificaron para determinar mRNA mediante RTqPCR. Se utilizaron, además, dos controles no

expuestos al contaminante. Tras la exposición al HT, los tejidos EHR sufrieron modificaciones histológicas: el grosor del estrato córneo aumentó y el estrato espinoso y granuloso desapareció tras la exposición al HT. En cuanto a la inmunotinción de loricrina (proteína citoplasmática de los queratinocitos) esta disminuyó tras la exposición. El HT desencadenó una respuesta inflamatoria y estrés oxidativo, observándose un aumento en la producción de las MMP-1 y MMP-3, del mismo modo, las citoquinas IL-1 $\alpha$ , IL-8, IL-18 fueron estimuladas en comparación con el control. El HT modificó la transcripción de los genes de la epidermis estructural, la respuesta antioxidante e inflamatoria. Se controlaron los genes antioxidantes SOD2, CAT, GSR, GPX1. Con respecto a la respuesta inflamatoria se controlaron los TLR2, TLR4 e IL-8 y MMP-1, para medir la renovación de la matriz extracelular. Se evaluaron además los genes de unión célula-célula, CDSN, GJA1, DSG1, DSC1, y los genes de anclaje ITGAV, ITGB1, COL4A1, COL7A1. Finalmente, LOR, KRT1, KRT10, IVL, SPRR1A, SPRR1B, CASP14, KLK5, KLK7, CD44, TGM3, FLG y FLG2 fueron representativos de la diferenciación terminal. La exposición al HT generó la disminución de la expresión de los genes antioxidantes, mientras que los genes inflamatorios se vieron afectados aumentando su expresión. La expresión de los genes estructurales decreció tanto como para ser nula<sup>8</sup>.

De cada uno de los seis artículos seleccionados, se extrajo evidencia científica sobre el efecto de la contaminación en el envejecimiento de la piel. Esta revisión sistemática, resume los diferentes tipos de contaminantes y los efectos que producen. Cada uno de los estudios se encuentra realizados en lugares diferentes y utilizando poblaciones diferentes, por lo que relacionarlos en base a estos complicaría la extracción de una conclusión final sólida. Sin embargo, los hemos ha sido posible relacionar el contaminante a estudio con el efecto que este causa sobre la piel (Figura 3).

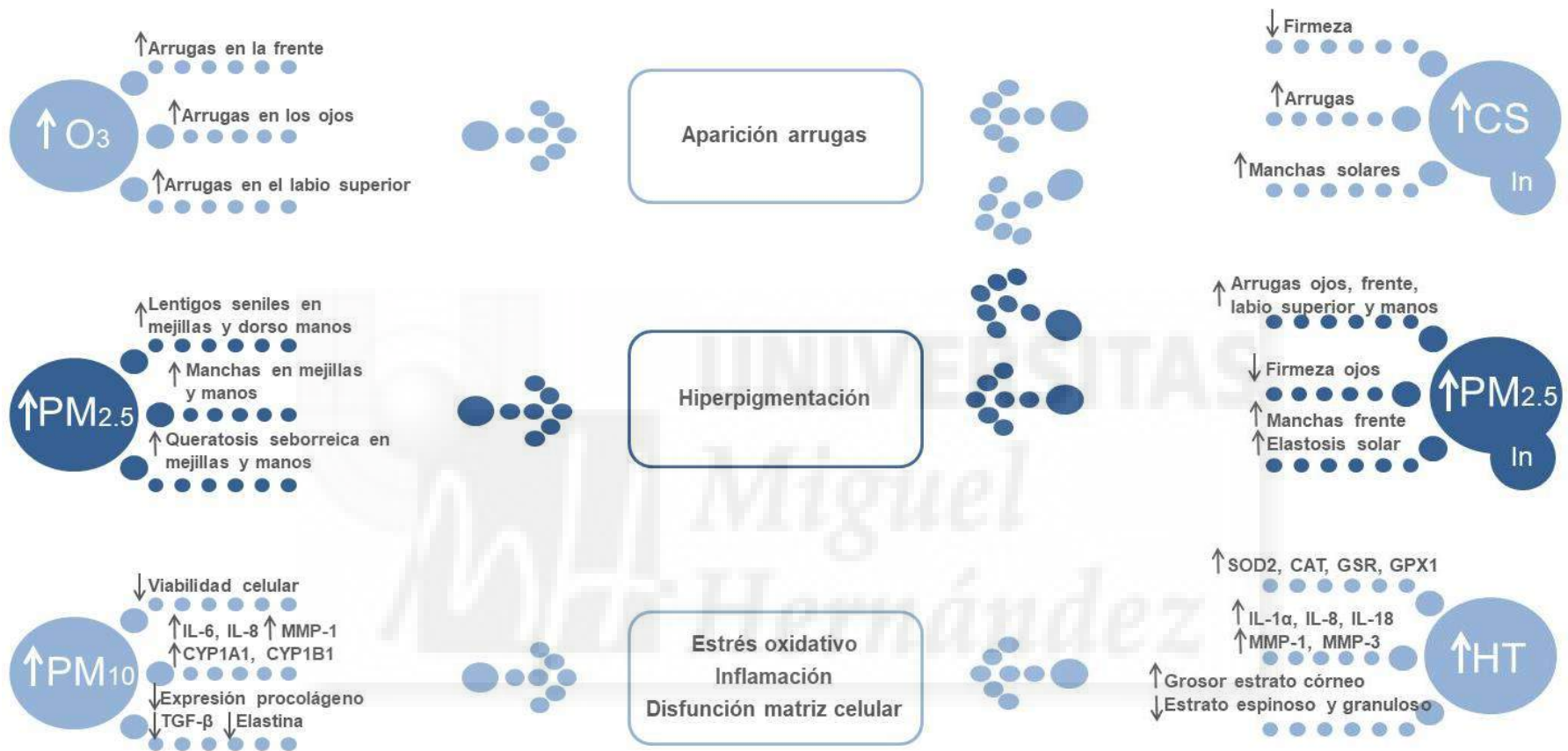


Figura 3. Efecto de los contaminantes O<sub>3</sub>, PM<sub>2.5</sub>, PM<sub>10</sub> y HT externos; los contaminantes PM<sub>2.5</sub> y combustibles sólidos (CS) internos en la piel.



## 6. CONCLUSIONES

1. Tras la revisión sistemática en la base de datos Pubmed del efecto de la contaminación ambiental en la piel, se encontraron 6 artículos que evidencian una asociación entre las dos variables.
2. La herramienta SCINEXA, utilizada en los 6 estudios descritos, se considera útil y adecuada para la evaluación simultánea del envejecimiento intrínseco y extrínseco de la piel.
3. Los experimentos han dado resultados esclarecidos tanto los realizados in vitro como los in vivo y ex vivo.
4. La exposición a O<sub>3</sub> provoca a largo plazo un aumento de la formación de arrugas independientemente de la coexposición a otros contaminantes ambientales
5. PM<sub>10</sub> contribuye de manera directa a la inflamación de la piel junto con un aumento del envejecimiento debido a una alteración en la síntesis de colágeno.
6. Una evidencia epidemiológica de la exposición a combustibles sólidos en el interior de los hogares está asociado con un aumento de la aparición de arrugas en la población China. Además de sufrir riesgo a la aparición de manchas en la piel.
7. Es destacable que la exposición a PM<sub>2.5</sub> en el interior de las casas se correlacione con un aumento del envejecimiento extrínseco de la piel, concretamente con la aparición de arrugas y manchas.
8. En la población China a estudio se observó por primera vez el desarrollo de lentigo senil y queratosis seborreica debido a una exposición a PM<sub>2.5</sub>.
9. Con respecto al humo de tabaco es posible relacionarlo con el impacto directo en las funciones de la piel, alterando su estructura, aumentando el estrés oxidativo y la respuesta inflamatoria dando como resultado un aumento del envejecimiento prematuro de la piel.



## 7. BIBLIOGRAFIA

1. Ngoc LTN, Park D, Lee Y, Lee YC. Systematic review and meta-analysis of human skin diseases due to particulate matter. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(12).
2. Liu X, Zhu H, Hu Y, Feng S, Chu Y, Wu Y, et al. Public's Health Risk Awareness on Urban Air Pollution in Chinese Megacities: The Cases of Shanghai, Wuhan and Nanchang. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2016 [cited 2019 Nov 13];13(9). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27571088>
3. WHO releases country estimates on air pollution exposure and health impact [Internet]. [cited 2019 Nov 13]. Available from: <https://www.who.int/en/news-room/detail/27-09-2016-who-releases-country-estimates-on-air-pollution-exposure-and-health-impact>
4. Organización Mundial de la Salud [Internet]. [cited 2019 Nov 13]. Available from: <https://www.who.int/es>
5. 313 W-F sheet N, 2014 undefined. Ambient (outdoor) air quality and health.
6. Kampa M, Castanas E. Human health effect of air pollution-*Environ Pollut*. 2008;151:362–7.
7. Ahn K. The role of air pollutants in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2014;134(5):993–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2014.09.023>
8. Lecas S, Boursier E, Fitoussi R, Vié K, Momas I, Seta N, et al. In vitro model adapted to the study of skin ageing induced by air pollution. *Toxicol Lett* [Internet]. 2016;259:60–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxlet.2016.07.026>
9. Puri P, Nandar SK, Kathuria S, Ramesh V. Effects of air pollution on the skin: A review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2017;83(4):415–23.
10. Fuks KB, Hüls A, Sugiri D, Altug H, Vierkötter A, Abramson MJ, et al. Tropospheric ozone and skin aging: Results from two German cohort studies. *Environ Int* [Internet]. 2019;124(January):139–44. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.12.047>

11. Vierkötter A, Ranft U, Krämer U, Sugiri D, Reimann V, Krutmann J. The SCINEXA: A novel, validated score to simultaneously assess and differentiate between intrinsic and extrinsic skin ageing. *J Dermatol Sci.* 2009 Mar;53(3):207–11.
12. Schulze C, Wetzel F, Kueper T, Malsen A, Muhr G, Jaspers S, et al. Stiffening of human skin fibroblasts with age. Vol. 39, *Clinics in Plastic Surgery*. 2012. p. 9–20.
13. Krutmann J, Bouloc A, Sore G, Bernard BA, Passeron T. The skin aging exposome. Vol. 85, *Journal of Dermatological Science*. Elsevier Ireland Ltd; 2017. p. 152–61.
14. Morita A, Torii K, Maeda A, Yamaguchi Y. Molecular basis of tobacco smoke-induced premature skin aging. In: *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*. Nature Publishing Group; 2009. p. 53–5.
15. Vierkötter A, Schikowski T, Ranft U, Sugiri D, Matsui M, Krämer U, et al. Airborne particle exposure and extrinsic skin aging. *J Invest Dermatol.* 2010;130(12):2719–26.
16. Li M, Vierkötter A, Schikowski T, Hüls A, Ding A, Matsui MS, et al. Epidemiological evidence that indoor air pollution from cooking with solid fuels accelerates skin aging in Chinese women. *J Dermatol Sci.* 2014;79(2):148–54.
17. Hüls A, Vierkötter A, Gao W, Krämer U, Yang Y, Ding A, et al. Traffic-Related Air Pollution Contributes to Development of Facial Lentiginosities: Further Epidemiological Evidence from Caucasians and Asians. *J Invest Dermatol.* 2016;136(5):1053–6.
18. Roberts WE. Pollution as a risk factor for the development of melasma and other skin disorders of facial hyperpigmentation - Is there a case to be made? *J Drugs Dermatology.* 2015 Apr 1;14(4):337–41.
19. Chapter 43. Air and Water Pollution: Burden and Strategies for Control. In: *Disease Control Priorities in Developing Countries (2nd Edition)*. World Bank Publications; 2006. p. 817–32.
20. Indoor air pollution and effects on human health [Internet]. [cited 2019

- Nov 13]. Available from: <https://hrcak.srce.hr/35956>
21. Drakaki E, Dessinioti C, Antoniou C V. Air pollution and the skin. *Front Environ Sci* [Internet]. 2014 May 15 [cited 2019 Nov 13];2. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fenvs.2014.00011/abstract>
  22. Valacchi G, Sticozzi C, Pecorelli A, Cervellati F, Cervellati C, Maioli E. Cutaneous responses to environmental stressors. *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1271(1):75–81.
  23. Lademann J, Schaefer H, Otberg N, Teichmann A, Blume-Peytavi U, Sterry W. Penetration von mikropartikeln in die menschliche haut. Vol. 55, *Hautarzt*. 2004. p. 1117–9.
  24. Pan TL, Wang PW, Aljuffali IA, Huang CT, Lee CW, Fang JY. The impact of urban particulate pollution on skin barrier function and the subsequent drug absorption. *J Dermatol Sci*. 2015 Apr 1;78(1):51–60.
  25. Kim KE, Cho D, Park HJ. Air pollution and skin diseases: Adverse effects of airborne particulate matter on various skin diseases. Vol. 152, *Life Sciences*. Elsevier Inc.; 2016. p. 126–34.
  26. Krutmann J, Liu W, Li L, Pan X, Crawford M, Sore G, et al. Pollution and skin: From epidemiological and mechanistic studies to clinical implications. *J Dermatol Sci*. 2014;76(3):163–8.
  27. Guarnieri M, Balmes JR. Outdoor air pollution and asthma. Vol. 383, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2014. p. 1581–92.
  28. Hetland RB, Cassee FR, Låg M, Refsnes M, Dybing E, Schwarze PE. (No Title). *Part Fibre Toxicol* [Internet]. 2005 [cited 2019 Nov 14];2(1):4. Available from: <http://particleandfibretoxicology.biomedcentral.com/articles/10.1186/1743-8977-2-4>
  29. Vattanasit U, Navasumrit P, Khadka MB, Kanitwithayanun J, Promvijit J, Autrup H, et al. Oxidative DNA damage and inflammatory responses in cultured human cells and in humans exposed to traffic-related particles. *Int J Hyg Environ Health*. 2014 Jan;217(1):23–33.
  30. Mancebo SE, Wang SQ. Recognizing the impact of ambient air pollution on skin health. *J Eur Acad Dermatology Venereol* [Internet]. 2015 Dec

- [cited 2019 Nov 14];29(12):2326–32. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/jdv.13250>
31. Thiele JJ, Traber MG, Polefka TG, Cross CE, Packer L. Ozone-exposure depletes vitamin E and induces lipid peroxidation in murine stratum corneum. *J Invest Dermatol*. 1997;108(5):753–7.
  32. Cotovio J, Onno L, Justine P, Lamure S, Catroux P. Generation of oxidative stress in human cutaneous models following in vitro ozone exposure. In: *Toxicology in Vitro*. 2001. p. 357–62.
  33. Xu F, Yan S, Wu M, Li F, Xu X, Song W, et al. Ambient ozone pollution as a risk factor for skin disorders. Vol. 165, *British Journal of Dermatology*. 2011. p. 224–5.
  34. Park SY, Byun EJ, Lee JD, Kim S, Kim HS. Air pollution, autophagy, and skin aging: Impact of particulate matter (PM<sub>10</sub>) on human dermal fibroblasts. *Int J Mol Sci*. 2018;19(9).
  35. Ding A, Yang Y, Zhao Z, Hüls A, Vierkötter A, Yuan Z, et al. Indoor PM<sub>2.5</sub> exposure affects skin aging manifestation in a Chinese population. *Sci Rep*. 2017;7(1):1–7.
  36. Peng F, Xue CH, Hwang SK, Li WH, Chen Z, Zhang JZ. Exposure to fine particulate matter associated with senile lentigo in Chinese women: a cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2017;31(2):355–60.
  37. Mustafa MG. Biochemical basis of ozone toxicity. *Free Radic Biol Med*. 1990;9(3):245–65.
  38. Nyberg F, Pershagen G. Epidemiologic studies on ozone. *Scand J Work Environ Health* [Internet]. 1996 [cited 2019 Nov 15];22 Suppl 3:72–98. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9122658>
  39. Schikowski T, Sugiri D, Ranft U, Gehring U, Heinrich J, Wichmann H-E, et al. Long-term air pollution exposure and living close to busy roads are associated with COPD in women. *Respir Res* [Internet]. 2005 Dec 22 [cited 2019 Nov 15];6(1):152. Available from: <http://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/1465-9921-6-152>
  40. Bertram L, Böckenhoff A, Demuth I, Düzel S, Eckardt R, Li S-C, et al.

- Cohort Profile: The Berlin Aging Study II (BASE-II)†. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2014 Jun [cited 2019 Nov 15];43(3):703–12. Available from: <https://academic.oup.com/ije/article-lookup/doi/10.1093/ije/dyt018>
41. Air quality in Europe - 2018 — European Environment Agency [Internet]. [cited 2019 Nov 15]. Available from: <https://www.eea.europa.eu/publications/air-quality-in-europe-2018>
  42. Ge S, Xu, Chow JC, Watson J, Sheng Q, Liu W, et al. Emissions of Air Pollutants from Household Stoves: Honeycomb Coal versus Coal Cake. *Environ Sci Technol* [Internet]. 2004 Sep [cited 2019 Nov 15];38(17):4612–8. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/es049942k>
  43. Zhang J, Smith KR. Household air pollution from coal and biomass fuels in China: Measurements, health impacts, and interventions. Vol. 115, *Environmental Health Perspectives*. 2007. p. 848–55.
  44. Wang X, Lu M, Qian J, Yang Y, Li S, Lu D, et al. Rationales, design and recruitment of the Taizhou longitudinal study. *BMC Public Health*. 2009;9.
  45. Wollina U. Smoking and the skin. Vol. 15, *SKINmed. Pulse Marketing and Communications LLC*; 2017. p. 197–202.
  46. Schick SF, Farraro KF, Perrino C, Sleiman M, van de Vossenberg G, Trinh MP, et al. Thirdhand cigarette smoke in an experimental chamber: Evidence of surface deposition of nicotine, nitrosamines and polycyclic aromatic hydrocarbons and de novo formation of NNK. *Tob Control*. 2014 Mar;23(2):152–9.