



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

EFECTOS CAUSADOS POR LA POLUCIÓN AMBIENTAL AÉREA SOBRE LA PIEL

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2020

Autor: Jorge Moreno Trobo (exp.1029)

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: Marta González Álvarez, Isabel González Álvarez

ÍNDICE

1. RESUMEN	3
2. INTRODUCCIÓN.....	4
2.1 MATERIAL PARTICULADO (PM)	6
2.2 OZONO (O ₃)	7
2.3 DIÓXIDO DE NITRÓGENO (NO ₂)	8
2.4 DIÓXIDO DE AZUFRE (SO ₂).....	9
2.5 METALES PESADOS	9
2.6 MONÓXIDO DE CARBONO (CO)	10
2.7 BENZO(A)PIRENO (BaP)	10
2.8 CONTAMINANTES ORGÁNICOS PERSISTENTES (POPs).....	11
3. OBJETIVOS.....	11
4. MATERIAL Y MÉTODO.....	12
4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	12
4.2 FUENTES DE OBTENCIÓN DE LOS DATOS	12
4.3 ESTRATEGIA DE LA BÚSQUEDA	12
4.4 SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS.....	12
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	12
5.1 ENVEJECIMIENTO	13
5.1.1 EFECTO DEL MATERIAL PARTICULADO (PM) EN EL ENVEJECIMIENTO	16
5.1.2 EFECTO DEL OZONO EN EL ENVEJECIMIENTO DE LA PIEL	21
5.2 DERMATITIS ATÓPICA.....	24
5.2.1 EFECTOS DE LA CONTAMINACIÓN AMBIENTAL EN DERMATITIS ATÓPICA Y ECZEMAS	26
5.3 ACNÉ.....	31
5.3.1 EFECTO DE LOS CONTAMINANTES EN EL ACNÉ	31
6. CONCLUSIONES.....	35
7. BIBLIOGRAFÍA.....	36

1. RESUMEN

La contaminación aérea supone un gran impacto sobre la salud pública, así como sobre la economía mundial. Unos 7 millones de personas mueren al año debido a la contaminación ambiental, en su mayoría en zonas urbanas. Los principales contaminantes aéreos son el material particulado, el ozono, el dióxido de azufre, el dióxido de nitrógeno, los compuestos orgánicos volátiles (VOCs), los contaminantes orgánicos persistentes (POPs) y los metales pesados entre otros. Afectan sobre todo a los sistemas respiratorios y cardíacos, sin embargo, durante los últimos años se ha podido comprobar que la piel no es exenta de sus efectos, siendo el material particulado, el ozono y el dióxido de nitrógeno los principales causantes.

Es por ello por lo que se decidió llevar a cabo la presente revisión bibliográfica. Para ello se ha realizado una recopilación de estudios publicados en inglés y español en las bases de datos de mayor impacto y relevancia (Medline vía PubMed, Embase y Scopus) centrando el grueso de la revisión a determinar los principales efectos que tienen los contaminantes aéreos sobre la piel, así como los posibles mecanismos de acción.

Se ha observado que los principales efectos que los contaminantes aéreos pueden producir son un aumento del envejecimiento de la piel, que cursa con arrugas y manchas, un desarrollo y/o agravamiento de dermatitis atópica y acné. Siendo los mayores causantes el material particulado de 10 y 2.5 μm , el ozono, los compuestos orgánicos volátiles (VOCs) y los hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAH). Sin embargo, a pesar de la evidencia que parece existir, la bibliografía que lo avala se encuentra limitada, así como el mecanismo de acción por el cual se desarrollan estas enfermedades. Es por ello por lo que son necesarias futuras investigaciones que diluciden el mecanismo exacto por el cual las producen, así como distintas patologías a las aquí expuestas

2. INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud, se considera que el aire limpio es un requisito básico de la salud y el bienestar de los humanos. Para ello se crearon *Las Directrices sobre la Calidad del Aire* en 2005, en las que se establecen unos valores límite orientativos que no deben ser sobrepasados ya que repercute directamente en la salud de las personas, particularmente en zonas urbanas (1). Se cifra de 7 millones de muertes prematuras atribuibles a la contaminación aérea, en su gran mayoría en las Regiones de Asia Sudoriental y el Pacífico Occidental (2). En Europa se cifraron de 518.700 muertes prematuras asociadas a la exposición de material particulado (PM), ozono (O₃) y dióxido de nitrógeno (NO₂) en 2015, siendo el PM el más mortal (81% de las muertes totales), no obstante, los contaminantes aéreos están compuestos por más elementos, lo que nos indica que esta cifra podría ser significativamente mayor (3).

La mayor parte de los contaminantes procede de la producción agrícola, de procesos industriales, motores de combustión, transporte, quema de desechos, deforestación, polvo, energía producida a base de combustibles fósiles entre otros. No cabe olvidar que también existe contaminación dentro de las casas y los edificios, procedente de estufas, calefacciones y cocinas que utilizan fuentes de energía altamente contaminantes (3).

En la actualidad, más de 4300 ciudades de 108 países monitorizan, controlan y recogen datos sobre los niveles de emisión de contaminantes, en ellos se miden las concentraciones de los principales contaminantes como son el PM_{2.5}, PM₁₀, sulfatos y nitratos (2). No obstante, muchos países siguen sin recoger datos sobre estos parámetros, como son algunos países del Pacífico Occidental y África. En contrapunto el continente que más notifica los datos es Europa.

A pesar de lo anteriormente descrito sigue habiendo ciudades y regiones con altos niveles de contaminantes. En la **figura 1** (4) se muestran los niveles de PM₁₀ en distintas ciudades de distintas regiones del mundo. La mayoría de las ciudades sobrepasa los niveles recomendados de PM₁₀ de la OMS (20 µg/m³), llegando incluso a niveles casi 20 veces superior a lo recomendado (Riyadh).

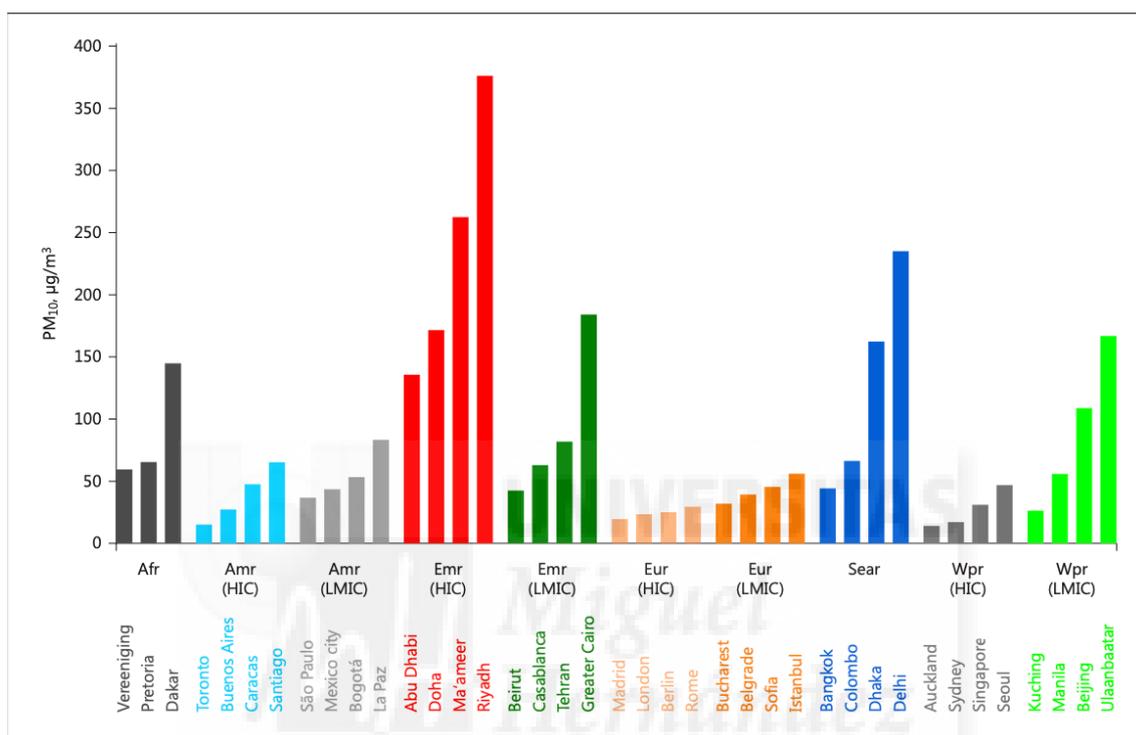


Figura 1: concentraciones de material particulado PM10 en distintas ciudades del mundo. Imagen tomada de Liu et al. (4)

Cabe destacar que la contaminación aérea tiene también un impacto económico, ya que acorta la esperanza de vida, incrementando de manera directa los costes médicos y reduciendo la productividad por los días no trabajados por enfermedad. Además, ejerce un daño a nivel de los ecosistemas y la vegetación, así como los suelos y el agua (3).

Como se ha citado anteriormente, el principal agente contaminante dañino en la salud del ser humano es el PM; afecta principalmente a los sistemas cardíacos, y respiratorio, causando el 24% de las muertes totales de cardiopatías, el 25% de las muertes cerebrovasculares, el 43% de las muertes pulmonares y el 29% de las muertes por cáncer de pulmón (2,5,6). Sin embargo, durante años se ha tenido el pensamiento de que los contaminantes aéreos eran incapaces de atravesar la piel y producir cualquier tipo de daño, no obstante, se

ha descubierto que una exposición a largo plazo puede provocar estrés oxidativo, generando un envejecimiento prematuro de la piel, arrugas, lentigos, *acne vulgaris* o dermatitis atópica (7,8)

Los contaminantes aéreos que mayor impacto tienen sobre la piel son el material particulado, ozono, dióxido de azufre, dióxido de nitrógeno, metales pesados, compuestos orgánicos y benzopirenos entre otros.

2.1 MATERIAL PARTICULADO (PM)

El material particulado menor de 10 μm (PM_{10}) incluye los 3 tipos de material particulado (PM_{10} , $\text{PM}_{2.5}$ Y $\text{PM}_{0.1}$). Está compuesto de partículas de polvo de la construcción (PM_{10}), metales como el plomo, cadmio, arsénico o el níquel, procedentes de la combustión del petróleo o el carbón o constituyentes del polvo y corteza terrestre (hierro, sodio y magnesio), compuestos derivados de la quema de madera, de incendios forestales, industriales o de motores de combustión cuyo tamaño consta de 10 micrones o menos (9).

Por otro lado, el material particulado también es emitido como contaminante en las casas ya que proviene de calefacciones y combustión de las cocinas.

Los efectos que es capaz de producir el material particulado son extensos, sobre todo, es capaz de producir patologías a nivel respiratorio (6) y cardiovascular (7). Produce estos efectos tanto en exposiciones cortas como en prolongadas. Debido a la capacidad que tiene de afectar el sistema a concentraciones bajas y el aumento de las emisiones en los últimos años se han adoptado medidas para reducir su emisión y aumentar el control de las concentraciones aéreas. Las partículas ultrafinas (UFP) son capaces de alcanzar el torrente sanguíneo, generar procesos inflamatorios, estrés oxidativo, agravar afecciones pulmonares tales como el asma e incluso provocar daño vascular y cerebral (10). Son producidas por las emisiones de los motores de los vehículos, aviones y barcos.

Los valores recomendados para los niveles de PM_{10} y $\text{PM}_{2.5}$ según la guía de calidad del aire (GCA) son:

- Material particulado 10 (PM10)
 - 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de media anual
 - 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de media en 24 horas de exposición
- Material particulado 2.5 (PM2.5)
 - 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de media anual
 - 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de media en 24 horas de exposición
- No existen niveles recomendados para partículas ultrafinas

2.2 OZONO (O_3)

El ozono se compone de tres átomos de oxígeno. En la atmósfera el ozono juega un papel fundamental ya que desempeña su función “barrera” frente a la radiación UV. Sin embargo, el ozono troposférico no tiene una finalidad conocida. El origen del ozono troposférico puede ser tanto antropogénico como procedente de fuentes naturales (9).

El ozono de origen antropogénico es formado a partir de reacciones fotoquímicas y otros contaminantes como el VOCs, NO_x o CO (**Fig. 2** (11)). El ozono de origen natural procede de las mismas reacciones fotoquímicas, sin embargo, los contaminantes precursores son de origen vegetal, animal o de incendios forestales. (12)

El dióxido de nitrógeno procedente de la combustión absorbe luz UV descomponiéndose y formando un átomo de oxígeno libre y $\text{NO}\cdot$ iniciando la siguiente reacción:



Figura 2: Reacción de formación del ozono. Tomada de Klaasen et al. (11)

Las reacciones de la **Figura 2** indican que, en condiciones óptimas, el ozono debería mantenerse en equilibrio sin acumularse. Sin embargo, en presencia de hidrocarburos, son atacados por el oxígeno atómico libre, dando lugar a compuestos que reaccionan con el $\text{NO}\cdot$ dando lugar a más dióxido de

nitrógeno. De esta manera el equilibrio se rompe produciéndose una acumulación de los niveles de O₃. (11)

Debido a sus altos niveles de concentración y a su bioreactividad, el ozono supone uno de los contaminantes ambientales de mayor interés y preocupación. Se trata de uno de los oxidantes más potentes a los que la piel puede estar expuesto, ya que es capaz de generar estrés oxidativo, formación de radicales libres, disminución de antioxidantes e inductor de producción de interleuquinas (13).

Una exposición a corto plazo se ha relacionado con una reducción de la función pulmonar, cardiovascular e incluso un aumento de la mortalidad.

Una exposición a largo plazo al ozono está relacionada con un aumento de enfermedades respiratorias, cardiovasculares y reproductivas, así como un aumento de la mortalidad (12)

Estudios más recientes, han observado que la exposición a ozono también puede ejercer daño en la piel, en concreto parece acrecentar el envejecimiento de la piel según *Krutmann et al.* (14).

La guía mundial de calidad del aire de la OMS para Europa del año 2000 estableció que los valores de ozono no debían de superar los 120 µg/m³ para un promedio máximo diario de ocho horas. Sin embargo, en la actualización de 2005 se estableció un límite de 100 µg/m³ ya que se observó que a dosis menores de 120 µg/m³ seguía produciendo efectos sobre la salud.

2.3 DIÓXIDO DE NITRÓGENO (NO₂)

El dióxido de nitrógeno (NO₂) es un compuesto formado por 2 átomos de oxígeno y uno de nitrógeno. Es mayormente producido por procesos antropogénicos como procesos de combustión (combustión industrial y de vehículos, calefacción de queroseno o de gas y humo de tabaco). Como bien se ha citado anteriormente el NO₂ supone la principal fuente de O₃ en presencia de hidrocarburos y luz UV además de aerosoles de nitrato (parte mayoritaria de PM_{2.5}) (1)

Se ha comprobado en estudios que el aumento de concentración anual de NO₂ está asociado a un empeoramiento de la bronquitis en niños, además de un incremento de efectos adversos en niños expuestos a altos niveles de NO₂ en zonas urbanas (1)

En cuanto a exposiciones de corta duración se ha mostrado que a niveles de 560 µg/m³ la función pulmonar se ve afectada, sin embargo, en asmáticos estos cambios se manifiestan a niveles de 200 µg/m³.

A pesar de ello, no se puede afirmar que estos efectos se produzcan específicamente debido a la exposición a NO₂ o a derivados de este.

Los niveles máximos de NO₂ estipulados según la OMS no deben de exceder los 40 µg/m³ para la media anual y 200 µg/m³ para la exposición media de una hora. (1)

2.4 DIÓXIDO DE AZUFRE (SO₂)

El dióxido de azufre es una molécula formada por dos átomos de oxígeno y uno de azufre. La fuente emisora principal de SO₂ es la fundición de azufre, así como la combustión de combustibles fósiles, utilizados para estufas, generadores y motores de combustión. (1)

El dióxido de azufre es capaz de realizar cambios en la función pulmonar en pacientes asmáticos además de irritación ocular. La exposición a este compuesto puede provocar síntomas como tos, empeoramiento del asma o bronquitis. Además, es parece existir una relación entre los ingresos hospitalarios por problemas cardiovasculares cuando las concentraciones atmosféricas son superiores. (1)

El SO₂ afecta al sistema respiratorio tras una sola exposición de 10 minutos es por ello el valor máximo al que se recomienda estar expuesto es de 500 µg/m³ durante periodos de 10 minutos de media. Por otro lado, la exposición media máxima para 24 horas es de 20 µg/m³ (1)

2.5 METALES PESADOS

Metales pesados como el cadmio, plomo, níquel, o arsénico constituyen una parte de los contaminantes aéreos. Proceden de erupciones volcánicas, de la corteza terrestre o de la producción de cemento, acero y hierro incluso del humo del tabaco (cadmio) (3)

Pueden provocar daño por bioacumulación a nivel renal, óseo, neuronal, gástrico incluso cáncer de pulmón tras una elevada exposición.

Los metales se clasifican como PM₁₀ según la *European Environmental Agency (EEA)*. Los valores recomendados son los siguientes:

- Pb: 0.5 µg/m³
- As: 6 ng/m³
- Cd: 5 ng/m³
- Ni: 5 ng/m³

2.6 MONÓXIDO DE CARBONO (CO)

El monóxido de carbono es un compuesto conformado por un átomo de carbono y otro de oxígeno. La fuente principal de este contaminante son los motores de combustión (diésel y gasolina), generadores de electricidad, calderas y humo del tabaco (3)

Estudios experimentales han demostrado la relación entre la exposición crónica y la aparición de efectos adversos, sobre todo de carácter neurológico y cardiovascular y ocular (15)

Los valores recomendados según la EEA son de 10 mg/m³ en 8 horas de exposición media

2.7 BENZO(A)PIRENO (BaP)

El benzo(a)pireno es un tipo de hidrocarburo aromático policíclico (PAH) presente mayormente en el humo del tabaco, en la combustión de combustibles fósiles o la carne ahumada (16)

El BaP es capaz de unirse al receptor de aril hidrocarburos induciendo al citocromo P450 para generar a su metabolito carcinógeno, el benzo(a)pireno-7,8-dihidrodiol-9,10-óxido (BPDE). Induciendo así la formación de ROS y una respuesta inflamatoria. (16)

2.8 CONTAMINANTES ORGÁNICOS PERSISTENTES (POPs)

Los POPs son compuestos orgánicos que no se degradan fácilmente y bioacumulables. Los POPs más comunes son los pesticidas, las dioxinas y los bifenilos policlorados. Las dioxinas son productos de procesos industriales como la fundición o derivados de pesticidas y herbicidas (17). También derivan de procesos naturales como erupciones volcánicas e incendios forestales, son acumulados en el suelo, agua y vegetales.

No existen valores recomendados para las concentraciones de POPs

Como se puede observar de lo anteriormente descrito, las autoridades regulan los valores máximos de cada tipo de contaminante para evitar la exposición de la población a una contaminación excesiva. Sin embargo, estamos sometidos a una gran cantidad de agentes contaminantes que afectan a la calidad del aire y, en consecuencia, a nuestra salud y la de todos los seres vivos. La piel, al ser un órgano barrera está muy expuesta a las condiciones ambientales y sufre los efectos de la baja calidad del aire. En este trabajo se va a determinar el impacto de la contaminación sobre la piel.

3. OBJETIVOS

El objetivo principal de esta revisión bibliográfica es profundizar sobre los efectos que los contaminantes aéreos a los que estamos expuestos diariamente provocan en la piel.

Los objetivos específicos serían:

1. Determinar las distintas patologías o efectos que los contaminantes aéreos provocan sobre la piel
2. Identificar los mecanismos de acción por los que actúan los contaminantes sobre la piel
3. Determinar qué efecto tienen los distintos tipos de contaminantes sobre el envejecimiento cutáneo y sobre el desarrollo y agravamiento de patologías como dermatitis atópica, acné y eczemas

4. MATERIAL Y MÉTODO

4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se llevó a cabo un estudio descriptivo junto con un análisis estudios hallados mediante revisión sistemática que hacen referencia a los posibles efectos sobre la piel que causan la contaminación aérea y sus componentes.

4.2 FUENTES DE OBTENCIÓN DE LOS DATOS

Los datos fueron recabados de las siguientes bases de datos: MEDLINE (vía PubMed), Scopus y Embase.

4.3 ESTRATEGIA DE LA BÚSQUEDA

La búsqueda que se realizó fue de los estudios publicados en revistas científicas en los que se hubiese estudiado una posible consecuencia de la contaminación aérea en la piel.

Las palabras clave o términos MeSH utilizados fueron:

Skin disease; air pollution; skin aging; particulate matter; air pollutants

La búsqueda fue llevada a cabo en las bases de datos citadas anteriormente utilizando como palabras clave: Skin disease; air pollution; skin aging; particulate matter; air pollutants. Utilizando el operador "AND" para combinar las categorías de términos y el operador "OR" para los términos de cada categoría.

4.4 SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS

Los estudios incluidos en esta revisión fueron propiamente originales y realizados en humanos adultos que hubiesen sido publicados desde el año 2000 en adelante, para no realizar la revisión de artículos obsoletos y desactualizados. Para dicha inclusión los artículos debían de ser ensayos clínicos o estudios comparativos, revisiones sistemáticas o metaanálisis.

Por el contrario, los artículos que no se incluyeron en esta revisión fueron los que no estuvieran escritos en inglés o en español.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los estudios realizados sobre el impacto de los contaminantes en la piel han determinado que la contaminación ambiental provoca un aceleramiento del envejecimiento, una mayor incidencia y exacerbación de los síntomas de la dermatitis atópica, acné, eczemas y otras patologías y disfunciones cutáneas. A continuación, se va a profundizar en cada uno de estos aspectos

5.1 ENVEJECIMIENTO

Los cambios que se producen durante el envejecimiento de la piel incluyen cambios estructurales y bioquímicos, así como afinamiento de la epidermis, reducción de la regeneración y reparación celular, de la permeabilidad o de la capacidad antioxidante. Lo que se podría traducir en una aparición de finas arrugas, manchas, pérdida de elasticidad y del tono de la piel. (18) También se reduce el agua que contiene el estrato corneo de la piel, así como los lípidos totales. Este proceso es denominado comúnmente *skin aging* o envejecimiento de la piel.

Existen dos procesos que causan envejecimiento de la piel; por un lado, se encuentra el envejecimiento de la piel extrínseco el cual se debe a factores externos, por otro lado, se encuentra el envejecimiento de la piel intrínseco el cual no es más que el envejecimiento de la piel debido al paso del tiempo. (18)

Durante años, se ha pensado que el envejecimiento de la piel extrínseco era resultado de la radiación solar, sin embargo, la evidencia de que la polución aérea contribuya al mismo es cada vez más abundante (19).

La mayoría de los eventos que conllevan al envejecimiento de la piel, tanto extrínseco como intrínseco, son consecuencia del estrés oxidativo. (20)

En el envejecimiento intrínseco las especies reactivas de oxígeno son producidas por las mitocondrias en procesos metabólicos de oxidación. La exposición a la radiación solar acrecienta la formación de ROS con el consiguiente daño de DNA, proteínas y lípidos y reduciendo, además, los niveles de antioxidante en la piel (20)

La formación de arrugas es uno de los factores más característicos del envejecimiento de la piel, este viene dado por el afinamiento de la unión de la

dermis con la epidermis, que, al reducirse, disminuye el aporte de nutrientes y oxígeno a estas capas provocando su deterioro y pérdida de elasticidad. (18)

También disminuye el número de fibroblastos, lo que se traduce en una disminución de la formación de elastina, del ácido hialurónico y del colágeno, lo que provoca una disminución de la elasticidad cutánea y extensibilidad y un aumento de la rigidez y afinamiento de las capas de la piel. **(Figura 3)** (18)

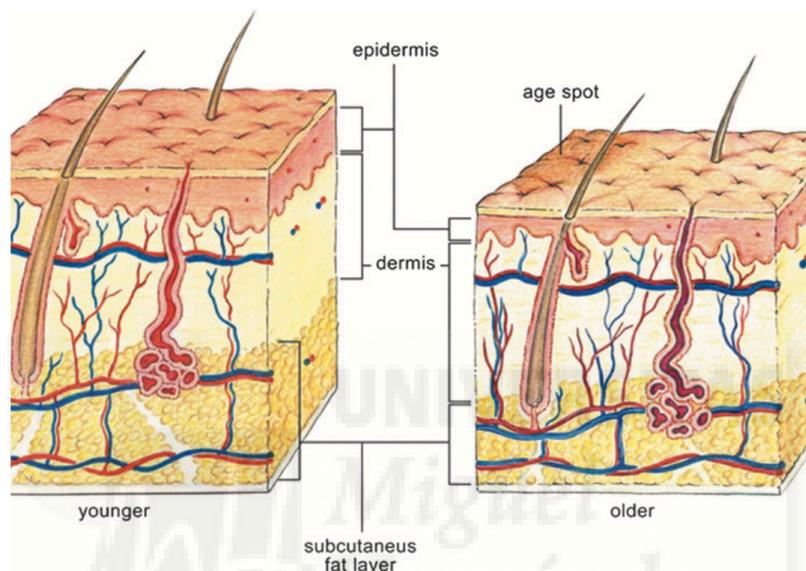


Figura 3: Adelgazamiento y degradación de la piel con el transcurso de los años. Tomada de Farage et al. (18)

Otro de los factores cruciales en el envejecimiento de la piel es el incremento de la expresión de las metaloproteasas (MMPs) y la disminución de la expresión de los inhibidores de MMP (TIMP). Esas alteraciones pueden estar relacionadas con la producción de ROS. El incremento de ROS regula el factor de transcripción AP1 que suprime el factor de crecimiento beta (TGF-B), lo que produce un bloqueo de la síntesis de colágeno (21). La activación de AP-1 estimula la degradación de colágeno mediada por MMP y activa el factor nuclear kappa B (NF-kB), un activador de la respuesta inflamatoria (22).

El incremento de la respuesta inflamatoria junto con una mayor expresión de citoquinas e interleuquinas estimula la producción de ROS (21).

El envejecimiento de la piel intrínseco viene dado por el daño acumulado que desempeñan las especies reactivas de oxígeno (ROS) en el organismo. Por el contrario, el envejecimiento de la piel extrínseco viene dado por los radicales libres formados por la exposición al sol, a la polución o al humo del tabaco. (18) La exposición al sol es bien sabido que provoca daño celular, fotoenvejecimiento y léntigos solares entre otros, sin embargo, tal y como exponen Nakamura et al. (19) los contaminantes aéreos también lo hacen mediante la vía de la activación del receptor Aryl hidrocarburo (AHR).

El colágeno, el componente predominante del tejido conectivo dérmico, es biosintetizado por los fibroblastos dérmicos y luego descompuesto por degradación enzimática, estos dos procesos dan como resultado una cantidad constante en circunstancias normales. Puede ser degradado por las enzimas metaloproteasas de la matriz, convirtiéndolo en péptidos más pequeños y no funcionales. (23)

Como bien se ha citado anteriormente, las MMP son las principales enzimas responsables de la degradación de los componentes de la matriz extracelular, y se han identificado más de 26 MMP. Entre esas MMP, las MMP-2, MMP-9, MMP-12 y MMP-14 son los factores clave responsables de la movilización de las células madre y la remodelación de los tejidos en el trasplante y la regeneración de los tejidos lesionados (24).

Las ROS son capaces de aumentar estas metaloproteasas. En concreto, se ha visto que el H_2O_2 es capaz de aumentar MMP-12 y estas a su vez disminuir y degradar el colágeno V y la fibronectina. (25)

Por último, cabe destacar que, los queratinocitos y fibroblastos son los principales productores de ROS mitocondrial, aumentando el grado de estrés oxidativo al que están expuestos. Esto provoca que con el paso de los años el desbalance entre la generación de ROS y el número de queratinocitos y fibroblastos sea mayor, lo que se traduce en una disminución del colágeno y de proteoglicanos (26)

Uno de los mecanismos más importantes en la detección y por consiguiente la degradación de xenobióticos es el receptor de aryl hidrocarburos (AhR). Este se trata de un factor de transcripción citosólico dependiente de ligando que es expresado en los queratinocitos, fibroblastos y melanocitos de la piel. AhR contribuye en procesos de proliferación celular, inflamación y melanogénesis (16)

El AhR puede ser activado por ligandos diferentes, tanto de carácter endógeno como de carácter exógeno. Los ligandos activadores exógenos son, entre otros, material particulado, ozono y hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAH), en concreto el Benzo(a)pireno, PAH mayoritario en el humo del tabaco. (17)

Esta activación conduce a una transcripción de genes de enzimas como son el citocromo P450, así como de proteínas que controlan la división celular, la apoptosis y a la diferenciación celular (EGFR) encargadas de metabolizar dichas sustancias, manteniendo así la integridad de la piel, sin embargo, el gran inconveniente de esta metabolización es que pueden generar especies reactivas de oxígeno (ROS) (27)

Algunos ligandos de AhR, como los PAHs aumentan la diferenciación proinflamatoria de los linfocitos TH 17, generando así una respuesta inflamatoria, así como un aumento de NF-kB. (28)

El AhR juega un papel fundamental en el desarrollo de patologías cutáneas, como el envejecimiento de la piel, el acné o la inflamación cutánea.

5.1.1 EFECTO DEL MATERIAL PARTICULADO (PM) EN EL ENVEJECIMIENTO

Existe una correlación entre la exposición a PM y el desarrollo de otras patologías (cáncer pulmonar o enfermedades cardiovasculares). Además de ello, el material particulado es capaz de causar daño tanto en la superficie de la piel como en la dermis, así como, dependiendo del tamaño, puede atravesar el sistema circulatorio.

Diversos estudios que han mostrado que estrés oxidativo e inflamación, los cuales son dos grandes factores desencadenantes del envejecimiento de la

piel (29) Estos procesos son causados por peroxidación lipídica, generación de especies reactivas de oxígeno, activación de AhR, o daño en el DNA y en la matriz extracelular.

A pesar de que el mecanismo no ha sido todavía elucidado, la mayoría de los agentes contaminantes aéreos parecen ejercer el mismo mecanismo de acción:

- a) Generación de radicales libres
- b) Inducción de la cascada inflamatoria
- c) Deterioro de la barrera cutánea

El material particulado, no parece diferir de los otros contaminantes aéreos y parece compartir estos mecanismos de acción.

A continuación, se citan varios estudios y ensayos clínicos tanto in vitro como en humanos que ponen de manifiesto el carácter degenerativo que posee el PM en el tejido cutáneo.

Park et al. (30) pusieron de manifiesto que los fibroblastos dérmicos humanos al ser expuestos a una concentración de 30 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ de PM10 durante 24 horas eran claramente afectados.

- Tras la exposición a PM10, las concentraciones de IL-6 y de IL-8 aumentaron 1.12 ($p < 0.05$) y 1.17 ($p < 0.05$) veces respecto al grupo control.
- La exposición a PM10 produjo un aumento de 2.46 ($p < 0.05$) veces la expresión de proteínas MMP-1, y una reducción de 1.3 veces la producción de procolágeno ($p < 0.01$) y de 1.72 veces la producción de TGF-beta ($p < 0.01$).

Magnani et al. (31) expusieron una muestra de piel humana a unas concentraciones de 25 o 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de material particulado durante 24 y 48h. los resultados fueron:

- Un incremento de las isoprostonas F2- α (subproducto de la oxidación del ácido araquidónico) del 52% en el grupo de los expuestos a 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ durante 48h y un aumento del 48% y 89% en el grupo expuesto a 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ durante 24 y 48 horas respectivamente.

- Un incremento de 4-HNE (marcador que indica la oxidación fosfolipídica) en el grupo expuesto a 100 $\mu\text{g/ml}$ durante 24 y 48h de 28% ($p < 0.001$) y 20% ($p < 0.01$) respectivamente
- Los niveles de IL-1 aumentaron significativamente tras la exposición a 100 microg PM/ml durante 24 y 48 h, sin embargo, los valores fueron mayores tras la exposición de 48h.

Estos resultados pueden evidenciar un daño a nivel de la membrana fosfolipídica de las células que componen la piel y otros tejidos.

Por otra parte, *Li et al.* (31) estudiaron la exposición de PM_{2.5} a queratinocitos humanos (HaCaT). Demostraron aumentar la producción de GM-CSF, TSLP, TNF- α , IL-1 e IL-8. La producción de TNF- α fue aumentando cuando las concentraciones de PM_{2.5} sobrepasaron los 25 $\mu\text{g/ml}$. La secreción de IL-8 aumentó considerablemente a dosis pequeñas. En resumen, en este estudio se pudo observar la capacidad que tiene el PM_{2.5} de generar daño cutáneo e inflamación (**Figura 5**).

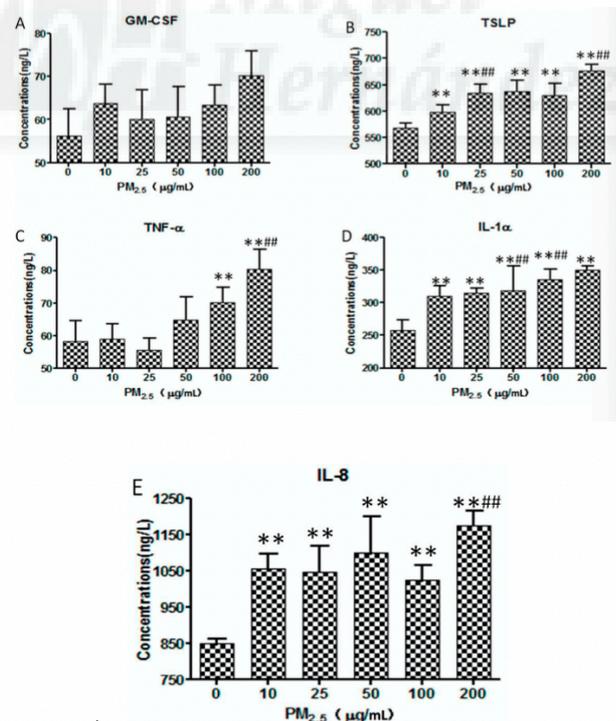


Figura 5: Concentración de diferentes marcadores de inflamación cutánea tras la exposición a concentraciones crecientes de material particulado PM_{2.5}. Tomado de Li et al (31)

El PM es capaz de generar respuesta inflamatoria mediante la generación de TNF- α , IL1- α e IL-8. El TNF- α es una citoquina responsable de la respuesta inflamatoria en la piel, que induce la síntesis de MMP-9 el cual aumenta el envejecimiento de la piel debido a la degradación del colágeno. (33)

Por otro lado, varios estudios observacionales (34,35), en este caso estudios de cohortes y cruzados, han constatado evidencia significativa del posible daño que ejerce el material particulado en la piel de los humanos.

Vierkotter et al. (34) llevaron a cabo un estudio de cohorte de 400 mujeres caucásicas de dos zonas de Alemania. Una zona muy industrializada (Ruhr) y la otra rural (Borcken). Se encontró que las mujeres de la zona de Ruhr eran más propensas a manifestar pigmentaciones en las mejillas y la frente que las mujeres de la zona rural.

Skin aging sign	Distance ≤ 100 m from a busy road			Soot (per increase of $0.5 \times 10^{-5} \text{ m}^{-1}$)			Traffic-associated particles (per $475 \text{ kg a}^{-1} \text{ km}^{-2}$)			PM ₁₀ (per $5 \mu\text{g m}^{-3}$)		
	MR/OR	95% CI	P	MR/OR	95% CI	P	MR/OR	95% CI	P	MR/OR	95% CI	P
<i>Pigment spots</i>												
On forehead ¹	1.35	0.98–1.86	0.068	1.22	1.03–1.45	0.022	1.16	1.06–1.27	0.002	1.07	0.99–1.15	0.078
On cheeks ¹	1.15	0.86–1.54	0.362	1.20	1.03–1.40	0.019	1.17	1.08–1.27	0.000	1.08	1.01–1.15	0.027
On forearm ¹	0.95	0.70–1.30	0.756	1.08	0.92–1.27	0.334	1.05	0.97–1.15	0.243	1.02	0.95–1.09	0.634
On back of hands ¹	1.13	0.80–1.58	0.484	1.12	0.94–1.34	0.200	1.09	0.99–1.20	0.072	1.02	0.95–1.10	0.529
<i>Wrinkles</i>												
On forehead ²	0.97	0.88–1.06	0.504	0.96	0.91–1.01	0.078	0.99	0.96–1.02	0.390	0.99	0.97–1.01	0.153
Crow's feet ²	0.99	0.92–1.06	0.731	0.98	0.94–1.01	0.208	0.98	0.96–1.00	0.114	0.99	0.97–1.00	0.077
Under the eyes ²	1.00	0.94–1.07	0.830	0.99	0.96–1.03	0.662	0.99	0.97–1.01	0.287	0.97	0.97–1.00	0.054
On upper lip ²	1.01	0.94–1.08	0.736	1.03	0.99–1.06	0.168	1.01	0.99–1.03	0.333	1.01	0.99–1.02	0.320
Nasolabial fold ²	1.04	1.00–1.08	0.056	1.04	1.01–1.06	0.001	1.03	1.01–1.04	0.000	1.01	1.01–1.02	0.020

Tabla 1: Asociación entre diferentes signos de envejecimiento y la exposición a partículas. Tomado de Vierkotter et al. (34)

En concreto, tal y como se muestra en la tabla 1, un aumento de hollín ($0.5 \times 10^{-5}/\text{m}$) mostró un aumento de las pigmentaciones en la frente en un 22% ($p < 0.02$) y un 20% ($p < 0.02$) en las mejillas, así como un aumento en las partículas asociadas al tráfico ($475 \text{ kg/año} \times \text{km}^2$) mostró un aumento de un 16% ($p < 0.002$) en la frente y un 17% ($p < 0.001$) en las mejillas.

Por otro lado, un aumento de PM₁₀ (por $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$) acusó de un aumento de las manchas en mejillas de un 8% ($p < 0.001$).

También se observa un aumento de un 4% ($p < 0.001$), 3% ($p < 0.001$) y 1% ($p < 0.02$) de las arrugas de la zona nasolabial por un aumento de hollín, partículas asociadas al tráfico y de PM10 respectivamente.

Por otro lado, **Peng et al.** (35) llevaron a cabo un estudio en el que analizaron la asociación entre la contaminación aérea y el envejecimiento de la piel en dos áreas de Beijing, una con altos niveles de PM2.5 y la otra no, en una muestra de 400 mujeres comprendidas entre las edades de 40 y 90 años. El resultado fue que las personas expuestas tenían 1.48 y 2.8 veces más léntigos en mejillas y en el envés de las manos que el grupo expuesto a la menor contaminación.

El mecanismo por el cual el PM produce peroxidación lipídica, degeneración de la matriz celular, daño en el DNA y génesis de ROS está aún por descubrir. A pesar de ello, **Kim et al.** (36) han propuesto, un posible mecanismo de acción como se muestra en la siguiente figura:

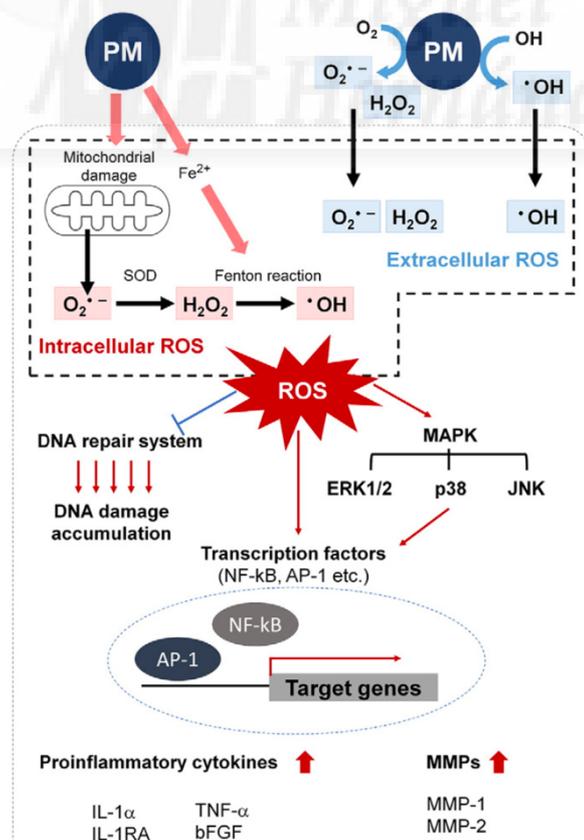


Figura 6: Mecanismo de acción del PM. Tomado de Kim et al. (36)

Tal y como se muestra en la **figura 6**, el PM es capaz de generar una respuesta inflamatoria tras la génesis de ROS y por ende de citoquinas como IL-1 α , IL-6, IL-8 y TNF- α .

Por un lado, el PM es capaz de generar el ión superóxido, que es transformado a peróxido de hidrógeno por la enzima superóxido dismutasa. El peróxido, sin embargo, reacciona con el Fe²⁺, dándose así la reacción de Fenton y formándose el radical hidroxil, provocando un estrés oxidativo. Las ROS activan la vía de las MAP quinasas (MAPK) generando quinasas como ERK1/2, p38 y JNK en las células expuestas a PM. Estas quinasas inducen los factores de transcripción NF- κ B y AP-1 dando como resultado la formación de citoquinas proinflamatorias y metaloproteasas (MMP), que como bien se ha citado anteriormente dan lugar a la degradación del colágeno y elastina y la consiguiente envejecimiento y degeneración de la piel.

Con la literatura expuesta anteriormente se podría afirmar que el material particulado que compone el aire puede generar estrés oxidativo, así como daño proteínico y de la membrana celular. A pesar de ello falta mucho por comprender sobre el efecto que produce el material particulado sobre los distintos tejidos del organismo, y en concreto en la piel.

5.1.2 EFECTO DEL OZONO EN EL ENVEJECIMIENTO DE LA PIEL

El ozono troposférico ha demostrado ejercer efectos en el aparato respiratorio en humanos y animales, sin embargo, también puede ejercer efectos en la piel. La manera en la que afecta a la piel no es actuando como un agente oxidante en sí, sino que sus efectos consisten en la oxidación de otras moléculas generando así radicales libres. (37) la manera que tiene el ozono de causar daño es:

- Agotando las reservas de antioxidantes
- Interaccionando con las proteínas y lípidos insaturados generando radicales libres e intermediarios tóxicos para el organismo
- Provocando una respuesta inflamatoria

El daño que ejercen estos radicales libre sobre la piel parece que es prevenido por sustancias antioxidantes y enzimas, sin embargo, este mecanismo aun no está del todo dilucidado. Estos antioxidantes y enzimas están comprendidos por peroxidasa, superóxido dismutasa, vitamina C y E o glutatión entre otras.

Según se ha podido observar, el ozono redujo los niveles de alfa-tocoferol y gamma-tocoferol del estrato corneo de ratones durante una exposición de 2 horas en un 67% y 83% además de aumentar los niveles de malonaldehído un 18%. (38)

También demostró reducir los niveles de vitamina C, glutatión y ácido úrico en un 80%, 41% y 24% ($p < 0.05$) respectivamente en ratones SKH-1 tras una exposición a O₃ de 1 ppm de 2 horas (39)

Esto indica el claro efecto de estrés oxidativo que el ozono genera en el estrato corneo, y por tanto del efecto degradador que desempeña en el mismo.

El ozono no es capaz de penetrar la célula, por el contrario, reacciona con dichos antioxidantes y reacciona con los ácidos grasos poliinsaturados de la piel (PUFAs) generando especies reactivas de oxígeno, tales como malonilaldehído o peróxido de hidrógeno. (40)

La génesis de las especies reactivas ha demostrado ser uno de los estimuladores de la actividad y de la síntesis de las metaloproteasas (MMPs).

Estas enzimas son las encargadas de degradar los distintos tipos de colágeno y elastina, con la subsecuente degradación de la matriz (41), en concreto, las MMP capaces de degradar el colágeno IV son las MMP-9 y MMP-2.

El daño de la piel por radicales tiene un gran impacto en el envejecimiento. tras la exposición a UV, las ROS potencian la liberación de citosinas proinflamatorias y factores de crecimiento, concretamente, el factor activador de proteína 1 (AP-1) y el factor nuclear B (NF- κ B). Estas sustancias fomentan la síntesis de metaloproteasas (MMP), como las MMP 1, 2, 8 y 9, que a su vez son las enzimas encargadas de degradar el colágeno y la elastina. El AP-1 también

ha demostrado ejercer un efecto reductor de la síntesis de colágeno I bloqueando los efectos del factor de crecimiento beta (TGF-B). (40)

El ozono ha demostrado in vivo ser un potente agente oxidante. En concreto ratones SKH-1 fueron expuestos a unas concentraciones de ozono de 0.5 ppmx6h/por día obteniendo los siguientes resultados (42):

- Los niveles de carbonilos (oxidación de proteínas) aumentaron 1,8 y 2,9 veces en ratones jóvenes y ratones de mayor edad respectivamente.
- Como parámetro que mide la peroxidación lipídica se midió la formación de 4-HNE. La exposición a ozono aumentó más de 2.2 veces los niveles de este compuesto para los ratones jóvenes y 2.7 veces para los ratones de más edad.

Lo que esto puede indicar es que los ratones de mayor edad, y por tanto su piel, son más susceptibles al estrés oxidativo que genera el ozono en ellos.

Por otro lado, su toxicidad aumenta debido a la acción de otros contaminantes aéreos como PM₁₀ (NO₂, SO₂), que potencian la respuesta inflamatoria y la activación de factores de transcripción (NF-kB), que a su vez aumentan la formación de citoquinas proinflamatorias, tales como (TNF- α , IL-1, IL-8, IFN- γ y TGFB) (13)

En estudios observacionales en humanos también ha demostrado desempeñar un papel como oxidante y como factor desencadenante del estrés oxidativo y del envejecimiento prematuro. A continuación, se citan varios:

En un estudio de cohorte en dos zonas de Alemania, una industrializada y la otra no, en el que se incluyeron 806 mujeres, se relacionó que un exceso exposición de 17 días/año en la concentración de O₃ se correspondía con un aumento de 7.69% de arrugas en la frente y un 5,75% debajo de los ojos, independientemente de otros factores ambientales. (43)

En un estudio de cohorte similar realizado en Berlín, en la que se incluían 1207 mujeres y hombres, se obtuvo que una exposición a O₃ se correspondía con un aumento de las arrugas “patas de gallo” de un 12.2% y un 21,1% en la parte de arriba del labio.

Estos efectos se asociaron con un aumento de la expresión de MMP-9, MMP-2 y MMP-1 las cuales, como se ha citado anteriormente, son capaces de producir cambios en la matriz extracelular por degradación de la elastina y del colágeno I y III (43)

5.2 DERMATITIS ATÓPICA

La dermatitis atópica (AD) es una enfermedad crónica inflamatoria de la piel caracterizada por eczema pruritoso y con descamación, se suele dar en la cara (**Fig. 7**), cuello y extremidades extensoras (brazos y rodillas). En infantes suele ser de tipo vesicular, con placas rojas, brillantes y permanentes en mejillas y barbilla.

Con el crecimiento del niño se suele dar más en los pliegues flexores de las extremidades (hueco poplíteo y pliegue del antebrazo). También es común que se dé en la planta de pies y manos, y menos común en el dorso de ambos (**Fig. 7**). (44)



Figura 7: Dermatitis atópica en mejillas y palmas de las manos. Tomada de Wolter et al. (44)

Normalmente se da en niños, aunque puede persistir y seguir en el adulto. La causa exacta de la AD es aún desconocida, sin embargo, sí se sabe que puede estar influida por un factor tanto genético como ambiental. La barrera cutánea, y en concreto los corneocitos que están embebidos en ella, juegan un papel indispensable en el mantenimiento de la funcionalidad y estructura. (44)

Si bien estos mecanismos podrían ser acertados, no existe una todavía un mecanismo por el cual se explique esta enfermedad. Como bien se ha citado anteriormente, la AD puede estar acrecentada por factores ambientales como lo es la contaminación aérea y sus agentes contaminantes.

El mecanismo de por el cual se desencadena/acrecienta la AD podría explicar el mecanismo por el cual los contaminantes exteriores actúan sobre ella.

La AD parece tener un desencadenante genético, el gen que codifica está relacionado con la producción de citoquinas (IL-4, IL-5, IL-12, IL-13, y el factor estimulador de granulocito-macrófago (GM-CSF)) las cuales regulan la producción de IgE. Estas citoquinas están producidas por dos tipos diferentes de linfocitos T. Los linfocitos T helper 1 producen IL-12 e interferón gamma, los cuales disminuyen la producción de IgE y estimula la de IgG reduciendo así la respuesta inmune y la inflamación.

Por otro lado, los linfocitos T helper 2 producen IL-4, IL-5 y IL-13 fomentando así la producción de IgE y la posterior respuesta inmune.

Es por ello por lo que en los pacientes con AD parece que la respuesta inmune está mayormente por los linfocitos Th2. (45)

Se ha observado en los pacientes con AD que, variaciones genéticas del gen de la filagrina también favorecen disminución de la capacidad proteolítica, sin embargo, otras alteraciones genéticas de otras proteínas estructurales (involucrina o loricrina) así como la composición lipídica podrían estar involucradas en la pérdida de función de la barrera cutánea.

El proceso de inflamación puede alterar la expresión de genes como el de la filagrina, permitiendo un aumento de la capacidad de penetración de alérgenos y agentes externos favoreciendo la inflamación y una sensibilización mediada por IgE (46)

Por tanto, la pérdida de función barrera cutánea favorece la entrada de alérgenos (contaminantes ambientales, polen, polvo, etc.) que a su vez desencadenan una respuesta inmune inflamatoria, vía linfocito TH2 con la consiguiente alteración de la piel. (**Figura 8**)

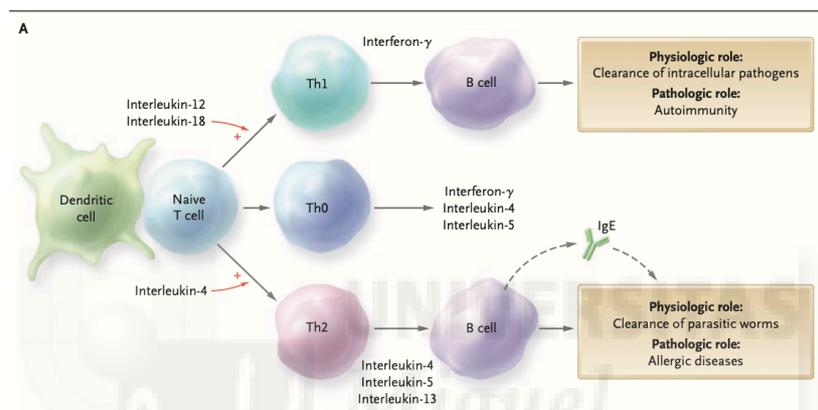


Figura 8: Mecanismo de respuesta inmune que explica el desarrollo de AD. Tomada de Bieber et al. (47)

La prevalencia estimada de AD en niños es de entre un 10-20% y entre 1-2% en adultos, sin embargo, la incidencia mundial de AD ha aumentado entre 2-3 veces en los últimos 30 años. Cabe añadir que en los últimos años la prevalencia en las zonas rurales es mucho menor que en las zonas urbanas, lo que podría ser de nexo entre la AD y los alérgenos y la polución.

Según parece indicar la literatura al respecto, los contaminantes aéreos pueden modificar las respuestas innatas o adquiridas a enfermedades como la AD en función de la edad, la exposición u otros factores.

5.2.1 EFECTOS DE LA CONTAMINACIÓN AMBIENTAL EN DERMATITIS ATÓPICA Y ECZEMAS

En el estudio de **Lee et al.** (48) encontraron asociación estadísticamente significativa entre la polución asociada al tráfico y la prevalencia de AD en niños.

El estudio se realizó en Taiwan, con una muestra de 317.926 niños de ambos sexos. Se obtuvo un RR=1.09 (95% CI; 1.00-1.19) en eczema en los pliegues en niños expuestos a contaminantes del tráfico y un RR=1.08 (95% CI; 1.00-1.16) y RR=1.12 (95% CI; 1.04-1.22) en niñas con eczema recurrente y en los pliegues respectivamente.

Sin embargo, al ajustar individualmente a cada contaminante se obtuvo que solo la exposición a CO y el NOx estaban relacionados con la prevalencia de AD en niñas.

	Boys				Girls			
	Recurrent eczema		Flexural eczema		Recurrent eczema		Flexural eczema	
	RR	95% CI	RR	95% CI	RR	95% CI	RR	95% CI
<i>Air pollution factor</i>								
Traffic-related	1.06	0.99-1.15	1.09*	1.00-1.19	1.08*	1.00-1.16	1.12*	1.04-1.22
Fossil fuel combustion-related	0.98	0.90-1.06	0.93	0.85-1.02	0.89*	0.82-0.97	0.84*	0.76-0.91
<i>Air pollutant</i>								
SO ₂	1.00	0.94-1.07	0.98	0.92-1.06	0.97	0.91-1.05	0.93	0.86-1.00
CO	1.06	0.98-1.15	1.08	0.98-1.18	1.06	0.97-1.16	1.10*	1.00-1.22
O ₃	0.95	0.88-1.02	0.92	0.85-1.01	0.94	0.87-1.02	0.90	0.82-0.99
PM ₁₀	0.97	0.87-1.08	0.91	0.81-1.02	0.87*	0.78-0.97	0.79**	0.70-0.89
NOx	1.06	0.97-1.15	1.07	0.97-1.18	1.06	0.96-1.17	1.11*	1.02-1.21

CI, confidence interval; PM₁₀, particulate matter with aerodynamic diameter less than 10 μm; RR, relative risk.
 *P<0.05, **P<0.01.
 Models are adjusted for age, parental education level, asthma, rhinoconjunctivitis, and active smoking habit.
 RRs are expressed for a change in each factor by interquartile range.

Tabla 2: Datos de la relación entre la exposición a contaminantes aéreos y el eczema en niños escolarizados de Taiwan. Tomada de Lee et al. (48)

También se han observado los efectos de los contaminantes aéreos en AD en estudios de cohortes. Estos estiman mejor la asociación y son mejores a la hora de estimar la asociación.

Se llevó a cabo un estudio de cohorte prospectivo (**Jedrychowski et al.** (49)) con 469 madres con bebés nacidos a término, en el cual se evaluó si había relación entre una exposición a prenatal a PM_{2.5} (>53.0 μg/m³) junto con una exposición postnatal a humo de tabaco ambiental y un desarrollo de eczema en el bebé, excluyendo factores de confusión.

Para ello se midieron los niveles de PM_{2.5} durante 48 h en el segundo mes de embarazo, junto con una revisión médica de los bebés cada tres meses durante el primer año desde el nacimiento para valorar si había algún tipo de eczema, además debía de anotarse el número de cigarrillos diarios que se fumaban en el entorno de la madre y del bebé. Los resultados que se obtuvieron mostraron que

una exposición prenatal a PM2.5 junto con una exposición postnatal del bebé a humo de tabaco aumenta el riesgo de padecer eczema (OR=2.39 (CI95%; 1,10-5,18)), sin embargo, la exposición por separado a ambos factores no fue estadísticamente significativo.

Del mismo modo en el estudio de **Lehmann et al.** (50) se observó una relación entre la exposición a contaminantes aéreos durante el desarrollo fetal y el desarrollo de AD. En él un grupo de 85 neonatos fueron sometidos a un grupo de cohorte, donde las funciones de las células T del cordón umbilical y las concentraciones de VOCs fueron evaluadas durante un período de 4 semanas. Para ello fueron medidas la producción de citoquinas de las células T del cordón umbilical, así como la exposición a VOCs en las viviendas de los neonatos. Los resultados fueron que una exposición a naftaleno (VOC) aumenta el riesgo de la sobreproducción de IL-4 (OR=2.9; CI (1.0-8.2) y de metilciclopentano (OR=3.3;CI (1.1-9.6) en células T tipo 2

Lehmann et al. (51) realizaron otro estudio de cohorte en el que investigaron el papel que desempeñan los VOCs como factor de riesgo en el desarrollo de dermatitis atópica en niños de 3 años. Para ello se midieron los niveles de VOC en las habitaciones de los 28 niños que pertenecían al estudio durante 4 semanas, además de medir los niveles de IgE, IFN- γ , TNF- α e IL-4 en sangre. Los resultados indicaron que se podía establecer una relación entre la exposición a benceno, etilbenceno y clorobenceno con un aumento de la producción de IL-4, así como una reducción de IFN- γ . La exposición a VOCs junto con una sensibilización alérgica puede desencadenar en una respuesta de tipo 2 produciendo así AD y eczema según estos autores

Otros muchos estudios han evidenciado un empeoramiento de la AD tras la exposición a los contaminantes aéreos.

Kim et al. (52) observaron evidencia estadísticamente significativa entre el aumento de algunos contaminantes aéreos y el incremento de los síntomas de AD al día siguiente.

En concreto:

- Un aumento de 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ se asoció con un aumento de del 0.44% (95% CI, 0.12-0.77) de los síntomas de AD al día siguiente
- Un aumento 1 ppb de la concentración de benceno fue asociado con un incremento de los síntomas de AD al día siguiente de un 27.38% (95% CI, 3.54-56.72)
- Un incremento de la concentración de VOCs de 1 ppb fue asociado con un aumento de los síntomas de AD del 25.86%

Cabe decir que los síntomas mejoraron de manera significativa a los dos días después de la exposición a los compuestos.

Kim et al. (53) relacionaron la exposición a contaminantes aéreos con el desarrollo o empeoramiento de AD en niños de 2 años.

Observaron que:

- Un aumento de 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de la concentración en un día (MA0) de PM10 aumentó los síntomas de AD en un 3.2% (95% CI: 1.5, 4.9) y un 6.1% (95% CI: 3.6, 8.6) para la media de concentraciones de PM10 durante 6 días.
- A concentraciones mayores de 35 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ el riesgo de manifestar síntomas de AD aumentó un 3.6% (95% CI: 1.5, 5.7)
- Un incremento de 10 ppb en la concentración de O_3 se correspondió con un aumento en los síntomas de un 9.1% (95% CI: 3.6,14.9)
- Un incremento de 10 ppb en la concentración de NO_2 aumentó el riesgo de manifestar síntomas de AD en un 5.0% (95% CI: 1.4, 8.8)

El mecanismo de acción por el cual los contaminantes aéreos producen o agravan la AD no ha sido descubierto, a pesar de ello **Ahn et al.** (54) proponen el siguiente mecanismo:

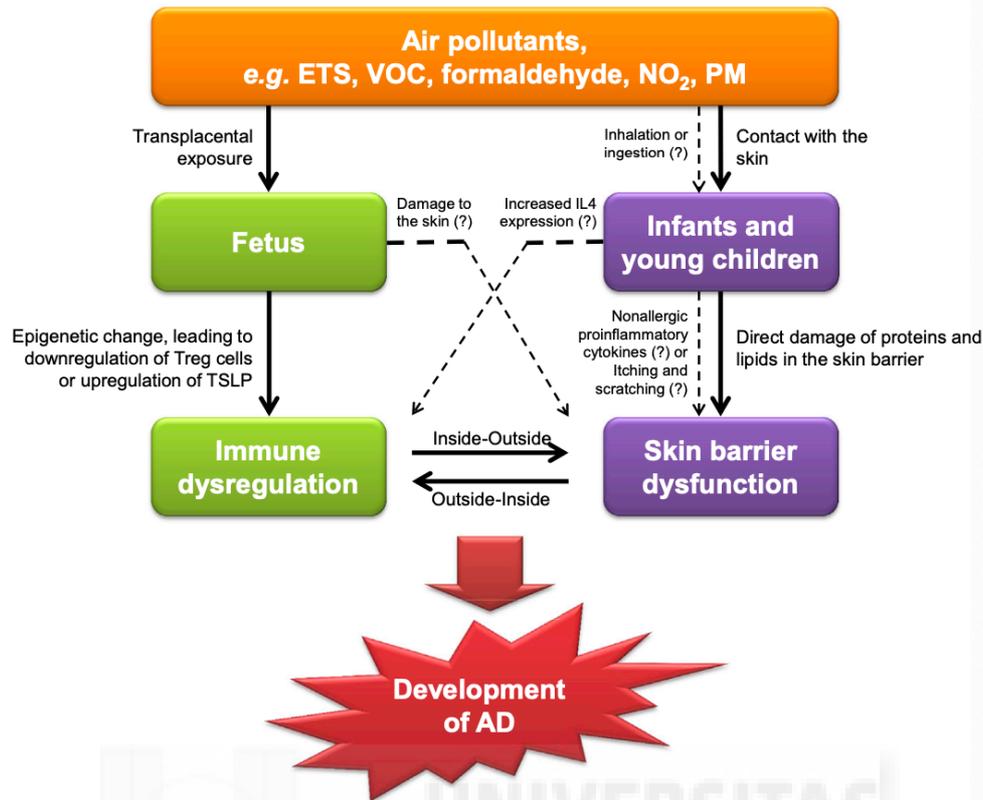


Figura 9: Posible mecanismo de acción del desarrollo de dermatitis atópica. Tomada de Ahn et al. (54)

En la figura superior (**figura 9**) se muestra el posible mecanismo por el cual se manifiesta la AD. Una exposición a contaminantes aéreos durante el embarazo podría disminuir la producción de células T o incrementar la expresión de IL derivando en una polarización hacia una respuesta TH2. Una vez nacido, la piel estaría sometida a los contaminantes, con la subsecuente producción de ROS. Esta producción de ROS deriva en un daño por estrés oxidativo que daña proteínas y lípidos de la epidermis. La desregularización hacia la respuesta inmune TH2 induce la disfuncionalidad de la barrera cutánea y viceversa. Además, de una sobreproducción de IL que incrementa la inflamación y la respuesta inmune.

5.3 ACNÉ

El acné es una patología cutánea, caracterizada por la formación de comedones y pústulas inflamatorias en las zonas de la barbilla, frente, cuello, mejillas en su mayoría. Los factores desencadenantes y productores son variados, pero según parece la etiología del acné puede estar explicada por un desbalance hormonal, proliferación de *Propionibacterium acnes*, una queratinización del conducto pilosebáceo, un incremento de la grasa facial, el estrés oxidativo o el humo del tabaco entre otros (55). No obstante, es cada vez más frecuente la literatura que asocia los bajos niveles de antioxidantes y enzimas antioxidantes con la formación de acné. Es por ello por lo que parece haber una relación cada vez más infundada entre el estrés oxidativo y el acné.

Los eventos más comunes que ocurren en el desarrollo del acné es la hiperseborrea junto con la queratinización del conducto pilosebáceo. Esto, junto con la producción deficiente de ácido linoleico en la grasa, fomenta una respuesta proinflamatoria con la consiguiente producción de citoquinas e interleuquinas (IL-1), que desembocan en una inflamación del folículo (56).

Como bien se ha citado la peroxidación lipídica parece ser uno de los pilares que explica la génesis de acné en la piel. El principal lípido producido por las glándulas sebáceas de la piel es el escualeno (10-15%). Este, se trata de un ácido graso insaturado que es oxidado por la radiación UV, el ozono y el humo del tabaco, provocando así una producción de ROS y por tanto estrés oxidativo.

5.3.1 EFECTO DE LOS CONTAMINANTES EN EL ACNÉ

El efecto que ciertos contaminantes aéreos sí parecen estar relacionados con problemas en la piel tales como dermatitis atópica o envejecimiento de la piel, sin embargo, existe menos literatura científica respecto a la exposición a contaminantes aéreos y la formación o aumento de acné vulgar. Si bien es cierto que sí que se ha visto relación entre la prevalencia de piel grasa y el vivir en una zona metropolitana de China (57). Además, en dos estudios se observó relación

entre vivir en ciudades con una alta polución, Méjico D.C. y Shanghai y una reducción de antioxidantes cutáneos, como son vitamina E y escualeno (marcadores de oxidación lipídica) además de un aumento en los niveles de grasa cutánea (58,59). Por el contrario, en los tres estudios anteriormente citados no se evaluó la prevalencia o incidencia del acné. A pesar de ello, sí que es cierto que el aumento de grasa está correlacionado con el acné.

Además del humo del tabaco, **Liu et al.** (60) trataron de demostrar la correlación que existía entre el acné vulgaris y la contaminación ambiental en Beijing, debido según el estudio, al aumento de grasa en la piel en ciudades con una elevada polución, al estado de alteración al que estaba la grasa cutánea de los pacientes y a que la piel grasa es más común en la zona metropolitana de China. Para ello se recogió el número de pacientes ambulatorios que acudieron a la sección de Dermatology Hospital of Air Force en Beijing, China, desde el 1 de abril de 2012 hasta el 30 de abril de 2014. Junto con los datos de los contaminantes ambientales mayoritarios como son PM₁₀, PM_{2.5}, SO₂ y NO₂ durante el mismo periodo de tiempo.

Se utilizó un modelo estadístico para mostrar los efectos de la polución aérea en el número de visitas por acné. Los resultados fueron los siguientes:

- En el modelo de un solo contaminante se mostró que un aumento de 28 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de NO₂ aumentó el número de visitas un 1.6% al dermatólogo por acné vulgaris.
- En contrapunto, un incremento de 28 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de SO₂ disminuyó un 2.5% las visitas por acné vulgaris. (tabla 3)
- Tras ajustar el modelo a dos contaminantes, ya que este es más verídico a lo que sucede realmente, se encontró que la combinación de SO₂ (tras haberlo ajustado) y un aumento de PM₁₀ y PM_{2.5} tenía un RR 1.023, $p < 0.05$ y RR 1.016, $p < 0.05$.
- Sin embargo, similar al modelo de un contaminante, el aumento de SO₂ se correlacionó con una disminución de las visitas.
- Por último, tras controlar el efecto de SO₂ y aumentar NO₂ se observó un RR de 1.059, $p < 0.05$. lo mismo sucedió al ajustar PM_{2.5} y PM₁₀ (RR 1.025 $p < 0.05$ y RR 1.024 $p < 0.05$)

Este estudio evidencia que un aumento de los contaminantes NO₂, PM_{2,5} y PM₁₀ están significativamente asociados a un aumento de las visitas ambulatorias por *acné vulgaris*, sin embargo, las limitaciones de este estudio es que no se tuvo en cuenta la severidad del acné, así como tampoco se tuvo si los pacientes se encontraban bajo tratamiento del acné.

El mecanismo de acción por el cual producen acné no está del todo claro. No obstante, como se ha citado anteriormente, los contaminantes aéreos parecen ejercer una producción de ROS, esta a su vez provoca una peroxidación lipídica que aumenta la producción de citoquinas inflamatorias en queratinocitos y melanocitos generando un ciclo de proinflamatorio con un daño en la barrera cutánea.

El humo del tabaco aumenta la producción de interleuquinas (IL-1), la cual indica una respuesta proinflamatoria y una oxidación en los comedones. En un estudio (**Yang et al. (55)**) midieron los niveles de peroxidación lipídica (LPO) y citoquinas inflamatorias (IL-1) en los comedones de 21 personas fumadoras y 22 no fumadoras. Los resultados que se obtuvieron fueron que el grupo de fumadores tenía mayores niveles de ambas en los comedones, sin embargo, no se encontró diferencia entre la distribución o severidad del acné (**figura 10**).

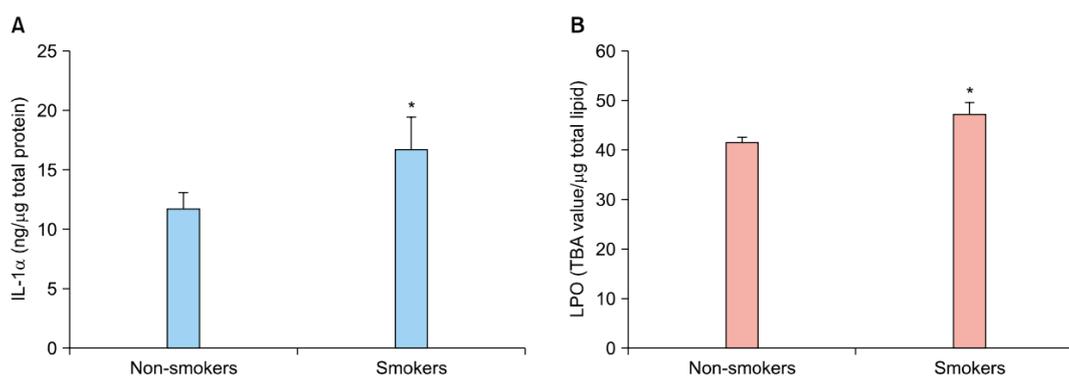


Figura 10: Niveles de IL-1(A) y LPO (B) en fumadores respecto a los no fumadores. Tomado de Yang et al. (55)

La oxidación de la grasa da lugar a la LPO que se acumula en los comedones y que puede aumentar los niveles de citoquinas involucradas en la inflamación cutánea generando un incremento de la expresión de IL-1 por la vía

del factor nuclear kappa-B y favorecer la expresión de comedogénesis e inflamación en los comedones (61)

El LPO es un peróxido generado en la presencia de ROS con la oxidación de los ácidos grasos insaturados, por tanto, se puede afirmar que el nivel de peroxidación lipídica puede ser usado como marcador de estrés oxidativo

Por otro lado, el benzo(a)pireno (BaP) es un hidrocarburo policíclico aromático presente mayoritariamente en el humo del tabaco. El BaP aumenta la producción de IL-8 en los queratinocitos debido a la activación de la producción de ROS que el AhR lleva a cabo (**Figura 11**).

El AhR es activado por BaP, esta unión crea un complejo denominado BaP-AhR que es translocado al núcleo, induciendo así el citocromo P450, que a su vez es capaz de metabolizar los PAH, con la desventaja de generar especies reactivas de oxígeno. Las especies reactivas de oxígeno aumentan la secreción de TNF- α e IL-8 en los queratinocitos dando lugar a una inflamación y un empeoramiento de los síntomas de acné (62)

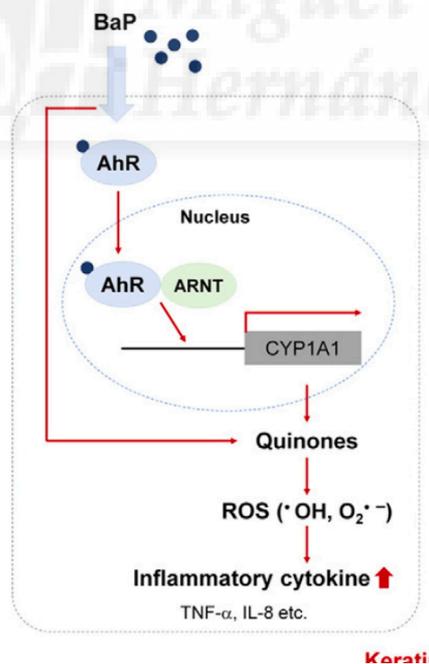


Figura 11: Mecanismo de acción del Benzo(a)pireno del humo del tabaco sobre las células cutáneas

Arican et al. (63) también encontraron evidencia entre la formación de acné y los niveles de enzimas antioxidantes y el malonaldehído (producto final de la peroxidación lipídica) en concreto la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y la catalasa.

El-Akawi et al (64) observaron también, que los pacientes con acné tenían menores niveles de vitamina A y E respecto al grupo de controles. Los resultados fueron 336.5 vs. 418.1 mg Vit A/L ($p < 0.007$) y 5.4 vs. 5.9 mg Vit E/L) $p < 0.05$.

Estos estudios pueden llevar a pensar que los antioxidantes de los pacientes con acné se consumen en mayor medida que los que no tienen, y que, por tanto, estos pacientes están sometidos a un mayor estrés oxidativo.

6. CONCLUSIONES

- Los efectos que pueden provocar los contaminantes aéreos en la piel son envejecimiento de la piel, dermatitis atópica, eczemas y acné entre otras
- Los mecanismos por los cuales actúan los contaminantes aéreos son:
 - Activación del receptor de aryl hidrocarburos, con la consiguiente producción de ROS
 - Génesis de especies reactivas de oxígeno
 - Inducción de una cascada inflamatoria
- Los contaminantes aéreos que más contribuyen al envejecimiento prematuro de la piel son el material particulado y el ozono.
- Existe una creciente evidencia de que la polución aérea desempeña un papel importante como factor de riesgo y agravante en el desarrollo de AD.
- Los principales contaminantes que parecen estar relacionados con el desarrollo del acné son el benzo(a)pireno, el material particulado, los VOCs y el ozono que actúan produciendo la depleción de antioxidantes

en las células cutáneas, en concreto vitamina A, C y E. La peroxidación de lípidos generada por las radicales libres es otro de los mecanismos que parece estar implicado en la producción de acné

Aunque es obvio que la contaminación ambiental produce un efecto nocivo sobre la piel, la bibliografía que lo avala está limitada, así como del mecanismo por el cual se desarrollan estas enfermedades y disfunciones. Es necesario realizar muchos más estudios para determinar el impacto de cada uno de los agentes contaminantes sobre las células cutáneas y determinar de manera inequívoca los mecanismos de acción.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. [Internet]. Apps.who.int. 2020 [cited 26 February 2020]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69478/WHO_SDE_PHE_OEH_06.02_spa.pdf;jsessionid=A3E36A78777ED0EF49F10BB4F57F329E?sequence=1
2. Nueve de cada diez personas de todo el mundo respiran aire contaminado Sin embargo, cada vez hay más países que toman medidas [Internet]. Who.int. 2020 [cited 24 April 2020]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/detail/02-05-2018-9-out-of-10-people-worldwide-breathe-polluted-air-but-more-countries-are-taking-action>
3. Guerreiro C, González Ortiz A, Leeuw F, Viana M, Colette A. Air quality in Europe - 2018 report.
4. Liu W, Pan X, Vierkötter A, Guo Q, Wang X, Wang Q et al. A Time-Series Study of the Effect of Air Pollution on Outpatient Visits for Acne Vulgaris in Beijing. *Skin Pharmacology and Physiology*. 2018;31(2):107-113.
5. Kim K, Kabir E, Kabir S. A review on the human health impact of airborne particulate matter. *Environment International*. 2015;74:136-143.

6. Simkhovich B, Kleinman M, Kloner R. Air Pollution and Cardiovascular Injury. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(9):719-726.
7. Kim K, Cho D, Park H. Air pollution and skin diseases: Adverse effects of airborne particulate matter on various skin diseases. *Life Sciences*. 2016;152:126-134.
8. Vierkötter A, Schikowski T, Ranft U, Sugiri D, Matsui M, Krämer U et al. Airborne Particle Exposure and Extrinsic Skin Aging. *Journal of Investigative Dermatology*. 2010;130(12):2719-2726.
9. Calidad del aire ambiente (exterior) y salud [Internet]. Who.int. 2020 [cited 16 March 2020]. Available from: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/ambient-\(outdoor\)-air-quality-and-health](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/ambient-(outdoor)-air-quality-and-health)
10. Kampa M, Castanas E. Human health effects of air pollution. *Environmental Pollution*. 2008;151(2):362-367.
11. Klaassen C, Casarett L, Doull J, Klaassen C, Watkins J, López Rivadulla M. Casarett y Doull fundamentos de toxicología. Madrid: McGraw-Hill; 2005.
12. Integrated Science Assessment (ISA) of Ozone and Related Photochemical Oxidants (Final Report, Feb 2013) | ISA: Integrated Science Assessments | Environmental Assessment | US EPA [Internet]. Cpub.epa.gov. 2013 [cited 4 April 2020]. Available from: <https://cfpub.epa.gov/ncea/isa/recordisplay.cfm?deid=247492>
13. Valacchi G. Effect of Ozone on Cutaneous Tissues. *Textbook of Aging Skin*. 2010;:411-420.
14. Krutmann J, Bouloc A, Sore G, Bernard B, Passeron T. The skin aging exposome. *Journal of Dermatological Science*. 2017;85(3):152-161.
15. Téllez J, Rodríguez A, Fajardo á. Contaminación por monóxido de carbono: un problema de salud ambiental. *Revista de Salud Pública*. 2006;8(1):108-117.
16. Eckers, A., Jakob, S., Heiss, C., Haarmann-Stemmann, T., Goy, C., Brinkmann, V., et al. (2016). The aryl hydrocarbon receptor promotes aging phenotypes across species. *Sci. Rep.* 6, 19618. doi: 10.1038/srep19618
17. Mancebo S, Wang S. Recognizing the impact of ambient air pollution on skin health. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2015;29(12):2326-2332.

18. Farage M, Miller K, Elsner P, Maibach H. Characteristics of the Aging Skin. *Advances in Wound Care*. 2013;2(1):5-10.
19. Nakamura M, Morita A, Seité S, Haarmann-Stemmann T, Grether-Beck S, Krutmann J. Environment-induced lentigines: formation of solar lentigines beyond ultraviolet radiation. *Experimental Dermatology*. 2015;24(6):407-411.
20. Kammeyer, A., and Luiten, R. M. (2015). Oxidation events and skin aging. *Ageing Res. Rev.* 21, 16–29. doi: 10.1016/j.arr.2015.01.001
21. Quan, C., Cho, M. K., Perry, D., and Quan, T. (2015). Age-associated reduction of cell spreading induces mitochondrial DNA common deletion by oxidative stress in human skin dermal fibroblasts: implication for human skin connective tissue aging. *J. Biomed. Sci.* 2822, 62. doi: 10.1186/s12929-015-0167-6
22. Poljšak, B., and Dahmane, R. (2012). Free radicals and extrinsic skin aging. *Dermatol. Res. Pract.* 2012, 135206. doi: 10.1155/2012/135206
23. Kawaguchi Y, Tanaka H, Okada T, Konishi H, Takahashi M, Ito M et al. The effects of ultraviolet A and reactive oxygen species on the mRNA expression of 72-kDa type IV collagenase and its tissue inhibitor in cultured human dermal fibroblasts. *Archives of Dermatological Research*. 1996;288(1):39-44.
24. Shirvaikar N, Marquez-Curtis L, Janowska-Wieczorek A. Hematopoietic Stem Cell Mobilization and Homing after Transplantation: The Role of MMP-2, MMP-9, and MT1-MMP. *Biochemistry Research International*. 2012;2012:1-11.
25. Yun S, Lee S, Oh S, Jung Y, Ryu J, Suh H et al. Reactive oxygen species induce MMP12-dependent degradation of collagen 5 and fibronectin to promote the motility of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells. *British Journal of Pharmacology*. 2014;171(13):3283-3297.
26. Tulah, A. S., and Birch-Machin, M. A. (2013). Stressed out mitochondria: the role of mitochondria in ageing and cancer focussing on strategies and opportunities in human skin. *Mitochondrion* 13, 444–453. doi: 10.1016/j.mito.2012.11.007
27. Parrado C, Mercado-Saenz S, Perez-Davo A, Gilaberte Y, Gonzalez S, Juarranz A. Environmental Stressors on Skin Aging. Mechanistic Insights. *Frontiers in Pharmacology*. 2019;10.

28. O'Driscoll, C. A., Gallo, M. E., Fechner, J. H., Schauer, J. J., and Mezrich, J. D. (2019). Real-world PM extracts differentially enhance Th17 differentiation and activate the aryl hydrocarbon receptor (AHR). *Toxicology* 414, 14–26. doi: 10.1016/j.tox.2019.01.002
29. Puri, P.; Nandar, S.K.; Kathuria, S.; Ramesh, V. Effects of air pollution on the skin: A review. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* **2017**, 83, 415–423.
30. Park S, Byun E, Lee J, Kim S, Kim H. Air Pollution, Autophagy, and Skin Aging: Impact of Particulate Matter (PM10) on Human Dermal Fibroblasts. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(9):2727.
31. Magnani N, Muresan X, Belmonte G, Cervellati F, Sticozzi C, Pecorelli A et al. Skin Damage Mechanisms Related to Airborne Particulate Matter Exposure. *Toxicological Sciences*. 2015;149(1):227-236.
32. Li Q, Kang Z, Jiang S, Zhao J, Yan S, Xu F et al. Effects of Ambient Fine Particles PM2.5 on Human HaCaT Cells. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2017;14(1):72.
33. Youn U, Nam K, Kim H, Choi G, Jeong W, Lee M et al. 3-Deoxysappanchalcone Inhibits Tumor Necrosis Factor- α -Induced Matrix Metalloproteinase-9 Expression in Human Keratinocytes through Activated Protein-1 Inhibition and Nuclear Factor-Kappa B DNA Binding Activity. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*. 2011;34(6):890-893.
34. Vierkötter A, Schikowski T, Ranft U, Sugiri D, Matsui M, Krämer U et al. Airborne Particle Exposure and Extrinsic Skin Aging. *Journal of Investigative Dermatology*. 2010;130(12):2719-2726.
35. Peng F, Xue C, Hwang S, Li W, Chen Z, Zhang J. Exposure to fine particulate matter associated with senile lentigo in Chinese women: a cross-sectional study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2016;31(2):355-360.
36. Kim K, Cho D, Park H. Air pollution and skin diseases: Adverse effects of airborne particulate matter on various skin diseases. *Life Sciences*. 2016;152:126-134.
37. Pryor W. Mechanisms of radical formation from reactions of ozone with target molecules in the lung. *Free Radical Biology and Medicine*. 1994;17(5):451-465.

38. J.J. Thiele, M.G. Traber, T.G. Polefka, C.E. Cross, L. Packer, Ozone-exposure depletes vitamin E and induces lipid peroxidation in murine stratum corneum, *J. Invest. Dermatol.* 108 (5) (1997) 753–757.
39. Weber S, Thiele J, Packer L, Cross C. Vitamin C, Uric Acid, and Glutathione Gradients in Murine Stratum Corneum and their Susceptibility to Ozone Exposure. *Journal of Investigative Dermatology.* 1999;113(6):1128-1132.
40. Fisher GJ, Kang S, Varani J, Bata-Csorgo Z, Wan Y, Datta S, *et al.* Mechanisms of photoaging and chronological skin aging. *Arch Dermatol.* 2002;138:1462-70.
41. Polefka T, Meyer T, Agin P, Bianchini R. Cutaneous oxidative stress. *Journal of Cosmetic Dermatology.* 2012;11(1):55-64.
42. Afaq F, Zaid MA, Pelle E, Khan N, Syed DN, Matsui MS, *et al.* Aryl hydrocarbon receptor is an ozone sensor in human skin. *J Invest Dermatol* 2009;129: 2396–403.
43. Quan, T., Qin, Z., Xia, W., Shao, Y., Voorhees, J.J., Fisher, G.J., 2009. Matrix-degrading metalloproteinases in photoaging. *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* 14 (1), 20–24.
44. S. Wolter, H.N. Price, Atopic dermatitis, *Pediatr. Clin. N. Am.* 61 (2014) 241–260.
45. Pryor W. Mechanisms of radical formation from reactions of ozone with target molecules in the lung. *Free Radical Biology and Medicine.* 1994;17(5):451-465.
46. Howell MD, Kim BE, Gao P, *et al.* Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:150-5.
47. Bieber T. Atopic Dermatitis. *Annals of Dermatology.* 2010;22(2):125.
48. Lee YL, Su HJ, Sheu HM, Yu HS, Guo YL. Traffic-related air pollution, climate, and prevalence of eczema in Taiwanese school children. *J Invest Dermatol* 2008; 128:2412-20.
49. Jedrychowski W, Perera F, Maugeri U, Mrozek-Budzyn D, Miller RL, Flak E, *et al.* Effects of prenatal and perinatal exposure to fine air pollutants and maternal fish consumption on the occurrence of infantile eczema. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;155:275-81.
50. Lehmann I, Thielke A, Rehwagen M, Rolle-Kampczyk U, Schlink U, Schulz R, *et al.* The influence of maternal exposure to volatile organic compounds on

- the cytokine secretion profile of neonatal T cells. *Environ Toxicol* 2002;17:203-10.
51. Lehmann I, Rehwagen M, Diez U, Seiffart A, Rolle-Kampczyk U, Richter M et al. Enhanced in vivo IgE production and T cell polarization toward the type 2 phenotype in association with indoor exposure to VOC: results of the LARS study. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2001;204(4):211-221.
52. Kim J, Kim E, Oh I, Jung K, Han Y, Cheong H et al. Symptoms of atopic dermatitis are influenced by outdoor air pollution. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013;132(2):495-498.e1.
53. Kim Y, Kim J, Han Y, Jeon B, Cheong H, Ahn K. Short-term effects of weather and air pollution on atopic dermatitis symptoms in children: A panel study in Korea. *PLOS ONE*. 2017;12(4):e0175229.
54. Ahn K. The role of air pollutants in atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014;134(5):993-999.
55. Yang Y, Lim H, Hong K, Shin M, Lee J, Lee S et al. Cigarette Smoke-Induced Interleukin-1 Alpha May Be Involved in the Pathogenesis of Adult Acne. *Annals of Dermatology*. 2014;26(1):11.
56. Zouboulis C, Jourdan E, Picardo M. Acne is an inflammatory disease and alterations of sebum composition initiate acne lesions. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2013;28(5):527-532.
57. Nouveau-Richard S, Zhu W, Li YH, et al. Oily skin: specific features in Chinese women. *Skin Res Technol*. 2007;13(1):43–48.
58. Lefebvre MA, Pham DM, Boussouira B, Bernard D, Camus C, Nguyen QL. Evaluation of the impact of urban pollution on the quality of skin: a multicentre study in Mexico. *Int J Cosmet Sci*. 2015;37(3):329–338.
59. Lefebvre M, Pham D, Boussouira B, Qiu H, Ye C, Long X et al. Consequences of urban pollution upon skin status. A controlled study in Shanghai area. *International Journal of Cosmetic Science*. 2015;38(3):217-223.
60. Liu W, Pan X, Vierkötter A, Guo Q, Wang X, Wang Q et al. A Time-Series Study of the Effect of Air Pollution on Outpatient Visits for Acne Vulgaris in Beijing. *Skin Pharmacology and Physiology*. 2018;31(2):107-113.
61. Tochio T, Tanaka H, Nakata S, Ikeno H. Accumulation of lipid peroxide in the content of comedones may be involved in the progression of comedogenesis

- and inflammatory changes in comedones. *J Cosmet Dermatol* 2009;8:152-158.
62. G. Tsuji, M. Takahara, H. Uchi, S. Takeuchi, C. Mitoma, Y. Moroi, et al., An environmental contaminant, benzo(a)pyrene, induces oxidative stress-mediated interleukin-8 production in human keratinocytes via the aryl hydrocarbon receptor signaling pathway, *J. Dermatol. Sci.* 62 (2011) 42–49.
63. Arican O, Kurutas EB, Sasmaz S. Oxidative stress in patients with acne vulgaris. *Mediators Inflamm* 2005;2005:380-384.
64. El-Akawi Z, Abdel-Latif N, Abdul-Razzak K. Does the plasma level of vitamins A and E affect acne condition? *Clin Exp Dermatol* 2006;31:430-434.

