



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

LA INFLUENCIA DEL EXPOSOMA EN LA PIEL

Memoria de trabajo fin de grado

Sant Joan D'Alacant

Diciembre 2020

Autor: Marina Sánchez Riquelme

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: Isabel González Álvarez y Marta González Álvarez

ÍNDICE

Resumen.....	3
1. Introducción.....	4
1.1 El exposoma.....	4
1.2 El exposoma de la piel.....	6
1.3 La piel.....	8
2. Objetivos.....	10
3. Materiales y métodos.....	11
4. Resultados y discusión.....	12
4.1 Envejecimiento.....	12
4.2 Acné.....	22
4.3 Dermatitis atópica.....	26
4.4 Cáncer de piel.....	33
5. Recomendaciones de uso de cosméticos.....	40
6. Conclusiones.....	41
7. Bibliografía.....	42
8. Anexo I.....	45

RESUMEN

El exposoma hace referencia a la totalidad de exposiciones a las que el ser humano está sometido a lo largo de toda su vida.

La piel es el órgano más externo y es el que más está en contacto con el ambiente, es el más expuesto a la actividad de todo lo que ocurre a nuestro alrededor. Por ello el exposoma de la piel está formado por una serie de factores que solos o en conjunto afectan a nuestra piel provocando o agravando ciertas patologías. El exposoma de la piel está constituido por la radiación solar, la contaminación ambiental, la nutrición, el humo del tabaco, el estrés y la falta de sueño, la temperatura y el clima y la miscelánea.

El objetivo principal de esta revisión bibliográfica es conocer el exposoma de la piel y como afecta en ella. Así como determinar las patologías cutáneas que se ven afectadas por el exposoma y poder explicar los posibles mecanismos de acción por los que actúan en cada una de ellas. Para realizar esta revisión bibliográfica se ha realizado una recopilación de estudios publicados en bases de datos (Medline vía Pubmed y Embase). Tras la realización de la búsqueda bibliográfica se ha podido constatar que las patologías que se ven afectadas por el exposoma son: el envejecimiento, acné, dermatitis atópica y cáncer de piel.

El exposoma tiene un papel crucial en el desarrollo y agravamiento de patologías y disfunciones de la piel como el acné, la dermatitis atópica, el cáncer o el envejecimiento prematuro.

Un cuidado de la piel a través de la dermofarmacia es un aspecto clave para prevenir y tratar las patologías cutáneas producidas por el exposoma.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 El exposoma.

El exposoma es un término que fue introducido en 2005 por Cristopher P. Wild, un epidemiólogo molecular y director de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer en Estados Unidos. ⁽¹⁾

Este término hace referencia a todas las exposiciones ambientales a las que el ser humano está sometido desde que nacemos hasta que morimos. La genética explica aproximadamente el 25% de las enfermedades crónicas, sin embargo, el 75% restante estaría determinado por todos aquellos factores externos que tienen repercusión en nuestra salud, es decir, por nuestro exposoma. El exposoma es el equivalente ambiental del genoma. ⁽¹⁾

El exposoma está formado por tres vertientes: ⁽¹⁾

1. General externo: capital social, educación, estatus económico, estrés, clima, entorno rural-urbano.
2. Interno: metabolismo, hormonas endógenas, morfología del cuerpo, actividad física, flora intestinal, inflamación, peroxidación lipídica, estrés oxidativo, envejecimiento.
3. Específico externo: radiación, agentes infecciosos, contaminantes químicos y ambientales, dieta, tabaco, alcohol, intervenciones médicas.

Las nuevas herramientas y tecnologías que se pueden aplicar incluyen tecnologías de exposición de biomarcadores, la cartografía geográfica y tecnologías de teledetección, aplicaciones de teléfonos móviles, sensores de exposición y técnicas de alta productividad molecular ómicas ⁽⁴⁾. Se realizó un resumen de enfoques específicos para la caracterización del exposoma; análisis simultáneo de una amplia gama de diferentes aductos químicos de ADN y proteínas denominados “aductómicos”. Se han utilizado técnicas de espectrometría de masas para examinar la unión química de los electrófilos al ADN, la albúmina sérica y el glutatión entre otros. Otros enfoques han incluido el metabolismo de los lípidos (lipidómica) y el sistema inmunológico (inmunómica)⁽²⁾. Las plataformas de metabolómica de alta resolución ahora pueden medir más de 20.000 moléculas pequeñas en cada muestra biológica,

que abarcan metabolitos endógenos, productos químicos dietéticos, metabolitos derivados del microbioma, productos químicos ambientales, productos comerciales y fármacos ⁽⁴⁾.

Para explorar la exposición de este nuevo concepto se recomienda un enfoque basado en la vigilancia biológica en lugar de un enfoque orientado a muestras de aire, agua o alimentos. Las fuentes y niveles de exposición se modifican a lo largo del tiempo, pero pueden ser detectados sus niveles de toxicidad en las muestras obtenidas durante etapas clave de la vida⁽²⁾. Para poder determinar el exposoma son necesarios métodos de medición, como podría ser la tecnología de sensores, que ha permitido medir la exposición personal a múltiples contaminantes ambientales y otros factores y sus posibles implicaciones en la salud⁽¹⁾. Estos sensores son capaces de cuantificar la contaminación del aire, la contaminación acústica, la temperatura, la radiación ultravioleta (RUV), el ejercicio físico, la localización, la tensión arterial, la frecuencia cardíaca y la función pulmonar. También sirven para recoger información sobre los lugares naturales y el estado emocional en cada persona de forma continua durante 24 horas. Para esto es necesario la colaboración entre científicos sociales, epidemiólogos y científicos de laboratorio para que los avances tecnológicos y metodológicos ayuden a resolver las complejas relaciones entre las interacciones sociales, los efectos biológicos y los riesgos de enfermedades⁽²⁾. Medir la totalidad del exposoma es prácticamente imposible, ya que el individuo va cambiando a lo largo de su vida y no se mantiene constante, pero hay ciertas etapas que son clave en las que se podría realizar medidas transversales del exposoma, como por ejemplo: la gestación, la infancia, la pubertad y los años reproductivos ^(1,2).

El objetivo de poder medir el exposoma es poder establecer causalidad entre la exposición al riesgo y la evolución de enfermedades de carácter no transmisible. Desde una perspectiva de salud pública, comprender cuáles son los factores de riesgo ambientales debería abrir el camino a estrategias de prevención para la salud, para ello se debería de aplicar modelos internacionales y estudios de cohortes. Ejemplo de estudio: estudio HELIX, en el cual se midieron todas las

exposiciones a los que los individuos estaban sometidos, contaminación atmosférica, radiación solar, contaminación acústica, zona urbana, etc ⁽⁴⁾.

Hay una gran falta de hipótesis y probabilidad de resultados falsos positivos pero analizar el impacto de las exposiciones en las etapas precoces de la vida y el estrés materno puede ser un tema interesante y accesible para la investigación. La salud planetaria es un concepto que engloba la salud humana con el planeta. Fisiológicamente hablando, la salud planetaria sería un bienestar del planeta (biodiversidad, ecosistemas, políticas sociales y culturales) y eso contribuiría a la salud humana referente al exposoma. En pocas palabras; no hay salud humana sin salud planetaria. **Logan et al** ⁽³⁾ estudiaron como las experiencias recopiladas en el entorno natural influyen en la fisiología y el comportamiento humano. Un mayor contacto con el medio ambiente natural se relaciona con un mayor bienestar general y mental. Un estudio de **Shinrin-yoku**⁽³⁾ demostraron que pasar tiempo en un entorno forestal influye beneficiosamente en la fisiología del estrés, los marcadores de inflamación, las defensas inmunitarias, la presión arterial y la variabilidad de la frecuencia cardíaca. Además, cuanto mas tiempo pasamos delante de una pantalla (ordenador, móvil, Tablet, etc), menos tiempo pasamos en la naturaleza. También influye la pérdida de alimentos vegetales e integrales “naturales” ya que han sido desplazados en gran parte por alimentos ultraprocesados.⁽³⁾

1.2 El exposoma de la piel.

El exposoma también afecta a la salud de nuestra piel. La piel es un órgano barrera que está sujeto a una exposición de por vida a una gran variedad de factores ambientales. El exposoma de la piel esta formado por una serie de factores que tanto solos o por la interacción entre ellos pueden causar daño. Estos factores son:

1. La contaminación ambiental → La Agencia de Protección Ambiental (EPA) de EEUU clasifica a los contaminantes en seis categorías ⁽²⁰⁾:

- Plomo (Pb): procedente de plantas de procesamiento industrial y metales.
- Material particulado (MP): hollín, procedente del escape e industrias.
- Óxidos de nitrógeno (NOx): que incluyen NO, NO₂, N₂O. Procedentes de los automóviles, gasolina y madera quemada.

- Óxido de azufre (SO₂): altamente reactivo, procedente de plantas industriales.
- Ozono (O₃): procedente del suelo.
- Monóxido de carbono (CO): procede de combustibles fósiles como automóviles, generadores de energía, calderas y tabaco.

La contaminación del aire se compone de varios tipos de contaminantes principales ⁽²⁰⁾:

-Material particulado: partículas finas MP-2.5 (se componen principalmente se compuestos orgánicos de carbono, nitratos y sulfatos), ultrafinas MP-0,1 (formadas por la combustión de metales pesados, carbono elemental, carbón orgánico, sulfitos y nitratos) y gruesas MP-10 (procedentes de emisiones industriales y del tráfico). Las partículas ultrafinas pueden plantear un riesgo para la salud al penetrar en las uniones estrechas endoteliales, obteniendo acceso directo al intersticio y sistema vascular.

-Gases o compuestos orgánicos volátiles (COV): O₃, CO₂, CO, NO₂, SO₂, derivan principalmente de la combustión de combustibles fósiles como el carbón, el petróleo y el gas. El O₃ se forma en la atmósfera a través de reacciones químicas que involucran los COV y la luz UV.

-Contaminantes orgánicos persistentes (COP): resistentes a la degradación ambiental, capaces de transportarse a largo plazo y bioacumularse. Incluyen dioxinas, plaguicidas y bifenilos policlorados. Son subproductos de procesos industriales como la fabricación de herbicidas y pesticidas.

-Metales pesados: cadmio, plomo, mercurio son contaminantes del aire que plantean riesgos para la salud debido a la bioacumulación.

2.La radiación solar→ La luz solar está formada por diferentes longitudes de onda, desde los rayos ultravioleta (UV) de onda corta y alta energía hasta la luz visible (LV) y los rayos infrarrojos (IR) de onda larga y baja energía. Principalmente UV e IR (produce metaloproteinasas (MMP) que destruyen el colágeno, nos envejece y destruye la piel) y la luz azul (puede producir manchas en la piel). La radiación solar produce fotoenvejecimiento y cáncer de piel, esto está relacionado con la exposición crónica y con la dosis diaria.

3.El humo del tabaco → produce arrugas alrededor de la boca, de los ojos y manchas. Diez años fumando, corresponden a 2,5 años más de envejecimiento de la piel (estudios en gemelos).

4.La nutrición → hay muchas enfermedades cutáneas que están relacionadas con la nutrición. El azúcar favorece la glicación (el azúcar libre de nuestro torrente sanguíneo se une a proteínas que forman nuevas moléculas que se llaman productos finales de la glicación avanzada (AGE), estos destruyen el colágeno y la elastina). Además, juega un papel muy importante la microbiota intestinal.

5.El estrés y la falta de sueño→ nos da una apariencia de piel cansada, ojeras... Hay falta de evidencia científica en este campo, pero es obvio que afecta. El cortisol nos envejece y la tecnología también.

6.La temperatura y el clima→ la temperatura ideal de la piel está a unos 33°C. El calor (IR), el choque térmico y la temperatura provocan estrés oxidativo. Hay un estudio de los panaderos y los sopladores de vidrio, donde se muestra que al estar sometidos a altas temperaturas la piel está más desgastada, menos nutrida y más envejecida.

7.Miscelánea (cosméticos, fármacos, etc)→ en muchas ocasiones los productos que usamos para la piel no son los más adecuados a nuestras características y pueden causar más daño que beneficio.

La exposición de la piel a estos factores tiene como consecuencia la alteración de algunas estructuras de la misma lo que pueden dar lugar al desarrollo o agravamiento de disfunciones o patologías.

1.3 La piel.

La piel es un órgano que mide alrededor de dos metros cuadrados y pesa entre 4-5 kilogramos. Tiene un grosor de entre 0,5-4 milímetros. La piel tiene una gran variedad de funciones como: protección frente las agresiones externas, impermeabilización, termorregulación, detección de estímulos, síntesis de vitamina D, función excretora, función endocrina e inmunológica. ⁽⁸⁾

La piel esta formada por varios estratos diferentes: ^(6,7,8)

- La epidermis: es un epitelio estratificado plano y queratinizado, es avascular y a penas posee terminas nerviosas. La epidermis a su vez está formada por varias capas:
 - Capa basal: es la capa más interna, su célula mas diferenciada son los queratinocitos. Además, consta de tres tipos celulares:
 - Células de Langerhans: situadas en la capa basal. Célula presentadora de antígenos.
 - Células de Merkel: en la capa basal.
 - Melanocitos: fabrican la melanina, pigmento encargado de proteger la piel de la acción dañina de las radiaciones solares.
 - Capa granulosa: contiene gránulos de queratohialina, necesaria para la producción de queratina.
 - Capa córnea: es la capa más externa. El queratinocito pierde su núcleo y se convierte en corneocito. La matriz interfilamentosa dará estabilidad a los filamentos de queratina en la capa córnea gracias a la filagrina. El manto ácido graso esta formado por: ácidos grasos, triglicéridos, esteroides libres, colesterol, dihidrocolesterol, esteroides cerosos, escualeno. Las funciones de este manto ácido graso son: retención de agua, por su pH (4,5-5,5) neutraliza sustancias alcalinas débiles, función bactericida/bacteriostática y fungistática.
- La dermis: se encuentra debajo de la epidermis, separadas por la membrana basal. Se divide en papilar y reticular. La dermis papilar es la más superficial, es un tejido conjuntivo laxo con heces de colágeno finos. La dermis reticular es la más profunda, tejido conjuntivo más denso formado por fibras de colágeno más gruesas. La dermis reticular delimita con la hipodermis. Las células de la dermis son:
 - Fibroblastos: fabrican y mantienen en buen estado las fibras de la dermis y la sustancia fundamental amorfa, la cual está compuesta por: gran cantidad de agua, glicosaminoglicanos, ácido hialurónico, condroitín-4-sulfato y dermatán-sulfato y tiene una gran protección frente a traumatismos.
 - Macrófagos: fagocitan sustancias u organismos extraños.

- Células plasmáticas: producen anticuerpos.
- Células cebadas: responden a la presencia de anticuerpos secretando sustancias inflamatorias.

La dermis esta formada por colágeno, elastina y reticulina:

- Fibras de colágeno: es el más abundante en la dermis. Son sintetizados por los fibroblastos. Ofrece resistencia a traumatismos físicos y limita el grado de tensión de la piel.
- Reticulina: se incrementan durante procesos inflamatorios.
- Elastina: ofrece propiedades elásticas. Se acumulan en la dermis reticular.

En la dermis se encuentran los anejos cutáneos: folículos pilosos, glándulas sudoríparas y glándulas sebáceas.

- La hipodermis: formada por adipocitos, su función es acumular energía y constituir una barrera de protección térmica. La hipodermis es un tejido muy vascularizado.

2. OBJETIVOS

El objetivo principal de esta revisión bibliográfica es conocer el exposoma, más concretamente el exposoma de la piel y los efectos que estas exposiciones provocan en la piel.

Los objetivos específicos son:

- Determinar los factores del exposoma de la piel.
- Identificar los mecanismos de acción por los que actúan sobre la piel.
- Determinar la influencia del exposoma en las distintas patologías cutáneas como el acné, el envejecimiento, el cáncer de piel y la dermatitis atópica.
- Elaboración de pautas y recomendaciones para reducir el impacto del exposoma en la piel.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

-Diseño del estudio: Se trata de un estudio descriptivo junto con un análisis de estudios hallados mediante revisión sistemática que hacen referencia a los posibles efectos del exposoma sobre la piel.

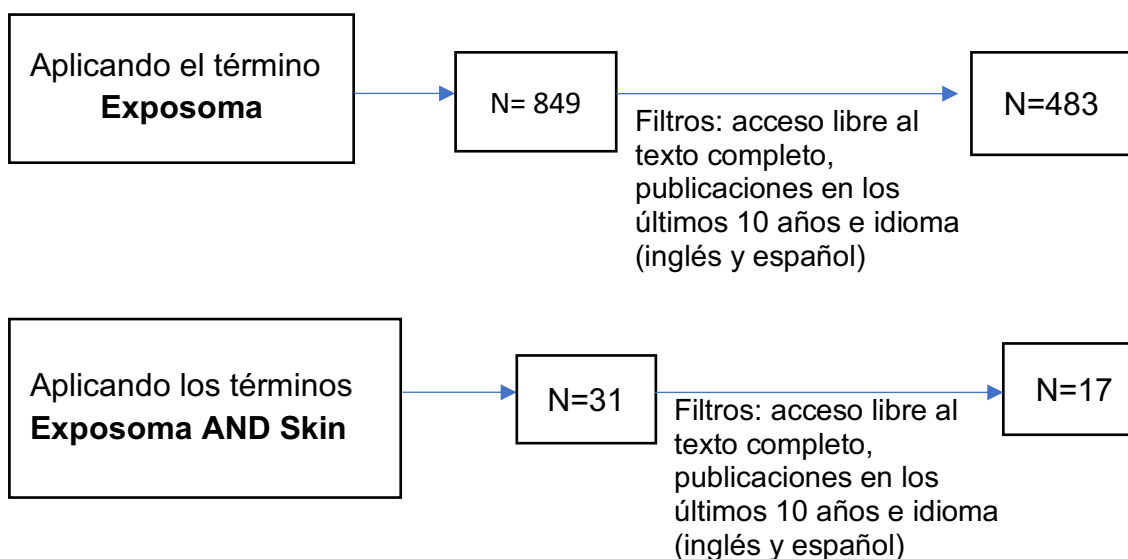
-Obtención de los datos y estrategia de búsqueda: Los datos fueron obtenidos de las siguientes bases de datos: MEDLINE (vía PubMed) y Embase.

La búsqueda que se realizó fue de estudios publicados en revistas científicas en los que se hubiera estudiado las posibles consecuencias del exposoma en la piel. Para ello utilizamos palabras clave o términos MeSH: exposome, skin, skin aging, acne, air pollution, skin cancer, atopic dermatitis.

La búsqueda se realizó en las bases de datos citadas anteriormente usando las palabras clave y utilizando el operador “AND” para combinar las categorías de términos y el operador “OR” para los términos de cada categoría.

-Criterios de inclusión: Los estudios incluidos en esta revisión fueron los que hubiesen sido publicados desde 2010 hasta ahora y de acceso libre al texto completo. El objetivo de esta búsqueda es no realizar la revisión de artículos desactualizados. Para dicha inclusión los artículos debían de ser ensayos clínicos o estudios comparativos, revisiones sistemáticas o metaanálisis.

-Criterios de exclusión: Los artículos que no se incluyeron en esta revisión fueron los que no estuvieran escritos en inglés o en español, los que se publicaron antes del 2010 y lo que no tenían acceso libre al texto completo.



De los 17 resultados, 2 corresponden al envejecimiento, 1 al cáncer de piel, 4 a dermatitis atópica y 3 al acné.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La exposición de la piel a los diferentes factores ambientales que constituyen el exposoma cutáneo tiene como consecuencia el desarrollo/agravamiento de patologías y disfunciones cutáneas. Entre ellas encontramos envejecimiento, dermatitis atópica, acné y cáncer de piel entre otros. En este apartado se va a describir el impacto del exposoma en cada una de ellas.

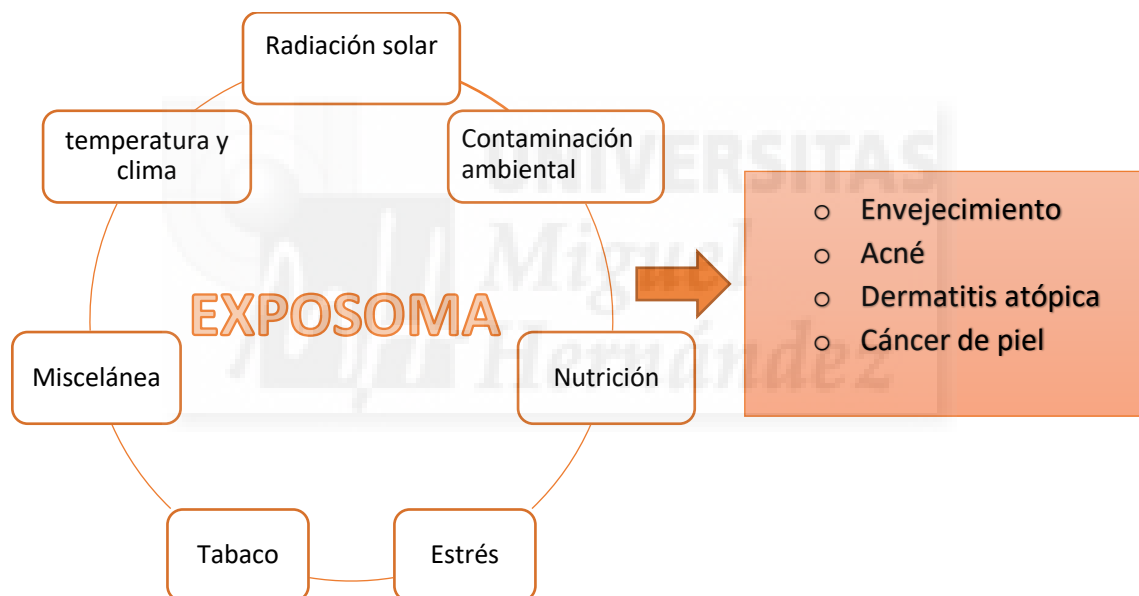


Figura 1: Factores que contribuyen al exposoma y a las diferentes enfermedades de la piel.

4.1 Envejecimiento

Hay varios tipos de estresores celulares implicados en el envejecimiento de la piel: el acortamiento de los telómeros, cambios en la cromatina, activación de la oncogénesis, disfunción mitocondrial, estrés oxidativo y hebras epigenéticas.⁽²⁵⁾

La apariencia y la función de la piel sufren profundos cambios con el aumento de la edad cronológica (envejecimiento intrínseco o cronológico) y con la exposición acumulada a factores externos (envejecimiento extrínseco). La piel envejecida es la suma del envejecimiento intrínseco y el extrínseco. ⁽²⁵⁾

El envejecimiento cutáneo se caracteriza por aparición de finas arrugas, manchas de la edad y pérdida del tono de la piel.

El envejecimiento cronológico conlleva a un adelgazamiento de las capas epidérmica y dérmica, pérdida de sensibilidad por la menor producción de hormonas sexuales y del número de terminaciones nerviosas.

En la epidermis envejecida, la función barrera se ve disminuida, con una alta actividad proteasa y una disminución de la producción del factor hidratante natural (NMF), el cual está formado a partir de la proteólisis de filagrina (FLG). Con el envejecimiento se retrasa la cicatrización de heridas, las respuestas inmunitarias, se compromete la termorregulación, la producción de sudor y la creación de sebo, se reduce la proliferación y la descamación de los queratinocitos.

La piel fotoenvejecida tiene arrugas más profundas y una textura rugosa.⁽²⁵⁾

En 2017 **Krutman et al**⁽⁵⁾ estudiaron el efecto del exposoma en el envejecimiento cutáneo y propusieron una serie de categorías que estarían implicadas en el exposoma del envejecimiento cutáneo:

- Radiación solar.

Además de los factores intrínsecos, la exposición solar produce daños en la piel y envejecimiento. Los trastornos de la pigmentación están fuertemente asociados a la exposición solar.

La radiación UV (RUV) representa un 5% del espectro solar total, esta se divide en tres: UVC (100-280 nm) que es filtrado por el ozono atmosférico, UVB (280-315 nm) solo penetra hasta las capas superficiales de la piel, hasta la capa basal epidérmica y UVA (315-400 nm) que representa la mayor parte de la radiación que penetra en nuestra piel y llega hasta la dermis.

La radiación UV puede considerarse como uno de los factores mejor estudiados que contribuyen al exposoma del envejecimiento cutáneo. Hay una serie de hallazgos claves para comprender el exposoma del envejecimiento: ⁽⁵⁾

1. El fotoenvejecimiento afecta a las tres capas de la piel: epidermis, dermis e hipodermis.
2. Los cambios en la dermis son de naturaleza primaria, mientras que en la epidermis son de naturaleza secundaria, es decir, los fibroblastos

envejecidos propagan el envejecimiento epidérmicos por mecanismos paracrinos.

3. Todos las longitudes de onda contribuyen al fotoenvejecimiento.
4. El fotoenvejecimiento esta influenciado por mecanismos de protección endógenos presentes en la piel humana, como la pigmentación, la reparación del ADN, la defensa atioxidante etc. Estos difieren en función de los grupos étnicos, edad y diferencias genéticas.
5. Las respuestas de estrés agudo (regulación de las enzimas que degradan la matriz extracelular (MEC), citosinas proinflamatorias etc) y las respuestas del daño crónico, causadas por la acumulación de daño macromolecular en células de la piel (daño en el ADN mitocondrial, proteínas oxidadas, etc) favorecen el proceso del envejecimiento de la piel.
6. El envejecimiento de la piel se debe principalmente a la exposición diaria a dosis bajas que produce cambios biológicos, en concreto la RUV es un factor importante en este aspecto.
7. El uso de protectores solares puede retrasar el fotoenvejecimiento.

El efecto inflamatorio de la RUV se debe a la oxidación de los lípidos de la membrana y a la producción de ácido araquidónico. Las ciclooxigenasas (COX) convierten el ácido araquidónico en prostaglandinas (PG), que amplifica el reclutamiento de células inflamatorias. Las especies reactivas de oxígeno (ROS) activan el TNF-alfa (factor de necrosis tumoral) y la expresión de NF-kB (factor nuclear Kappa B).⁽²⁵⁾

La RUV promueve la formación de ROS, provocando la expresión de la enzima óxido nítrico sintasa, que media la angiogénesis y la permeabilidad mediante la regulación del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).

El exceso de ROS inducido por RUV también activa las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK) y NF-kB, finalmente aumenta la transcripción de las MMP⁽²⁵⁾. La luz visible (400-740 nm) representa el 50% del espectro solar. Penetra profundamente en la piel y hasta un 20% llega a la hipodermis.

La radiación IR representa el 45% restante y se divide en IRA (740-1400 nm) la cual representa un 30% de la RIR, llega hasta un 65% a la dermis y un 20% a la

hipodermis. IRB (1400-3000 nm) e IRC (3000nm- 1mm) ambos no penetran en la piel muy profundamente.⁽⁵⁾

Tanto la LV como la radiación IR inducen la producción de enzimas que degradan la matriz como metaloproteinasas (MMP-1 y MMP-9) y que disminuyen la producción de colágeno y modulan la expresión génica de los fibroblastos. De manera similar, se incrementan las ROS e IL-1 (interleucina-1) después de la exposición a LV. A nivel celular, se demostró que disminuye la proliferación y diferenciación de queratinocitos y células endoteliales bajo la luz azul (412-426nm), datos recientes in vivo demostraron que la luz azul induce la producción de especies de radicales en la piel, para ello se utilizó una medida indirecta del agotamiento de carotenoides evaluada con espectroscopia de Raman y más recientemente con espectrofotometría EPR (resonancia paramagnética electrónica) in vivo. Es importante resaltar que las especies de radicales se acumulan. ⁽⁵⁾

Los queratinocitos y los fibroblastos son las principales fuentes de ROS mitocondriales en la piel, esto se produce en las células más profundas de la epidermis, los melanocitos también producen H₂O₂ y ROS provocando que los melanocitos estén sometidos a un estrés oxidativo alto. A medida que la piel envejece, disminuye la producción de queratinocitos y fibroblastos como consecuencia de la reducción del cambio de la epidermis, esto también hace que disminuya el colágeno y los proteoglicanos. ⁽²⁵⁾

Un estudio reveló que algunos lípidos del estrato córneo se modulan después de la exposición a UV, LV e IR. Después de la exposición a UV disminuyó la subclase de ceramidas AP2 y aumentaron la subclase de ceramidas NP2, colesteril sulfato de sodio (SCS) y esualeno (SQ). Sin embargo, después de la exposición a IR y LV, la ceramida AP2 y SCS aumentaron, mientras que SQ disminuyó significativamente.⁽⁵⁾

Desde hace décadas hay evidencia de que la RUV produce pigmentación en la piel, ahora también se conoce que la LV también modula la pigmentación de la piel, se realizó un estudio donde se compara la irradiación de la piel dorsal de voluntarios sanos, de piel más oscura, con dosis crecientes de LV y con UVA, se demostró que la LV es capaz de inducir una pigmentación marcada que dura

más que la de UVA. Otro estudio realizado de la misma forma con LV e IR, refutó que la luz azul-violeta produce pigmentación mientras que la luz roja no.⁽⁵⁾

- Contaminación ambiental.

El mecanismo que explica los efectos nocivos de la contaminación en la piel podría ser por la generación de radicales libres, inducción de la cascada inflamatoria y ruptura de la barrera cutánea, activación del receptor arilhidrocarburos (AhR) y alteración de la microbiota cutánea.⁽¹⁰⁾

El AhR es un factor de transcripción activado por ligando citosólico que se expresa en los queratinocitos, fibroblastos y melanocitos de la piel, así como en células T reguladoras.⁽²⁵⁾

AhR contribuye a los procesos fisiológicos y fisiopatológicos de la piel y regula la proliferación celular, la inflamación y la melanogénesis. El AhR puede activarse para ligandos exógenos como O₃, MP, COP o dioxina. En su estado inactivo, en el citosol, forma un complejo proteico. Después de la unión al ligando, se trasloca al núcleo y forma parte de numerosos efectos biológicos al inducir la transcripción de varios genes. Los genes diana codifican enzimas que metalizan proteínas que controlan la división celular, la apoptosis y la diferenciación celular. Algunos ligandos de AhR modulan la diferenciación de las células T reguladoras o aumentan la diferenciación proinflamatoria de Th.⁽²⁵⁾

El primer estudio epidemiológico que se realizó en el cual se demostró la relación entre la contaminación ambiental y el fotoenvejecimiento fue en el estudio SALIA, con mujeres caucásicas de edad avanzada indicó que la exposición a MP en relación al tráfico contribuye al envejecimiento de la piel. **Vierkötter et al**⁽³³⁾ realizaron un estudio de 400 mujeres caucásicas que vivían en áreas urbanas o rurales de Alemania para evaluar los signos de envejecimiento cutáneo, descubrieron que la contaminación del aire estaba asociada a la presencia de arrugas y de manchas, un aumento de los niveles de hollín y TRP (contaminantes relacionados con el tráfico) se asoció con un aumento de manchas en la frente y las mejillas. Otro estudio realizado en China también resultó que el envejecimiento estaba relacionado con la exposición a combustibles fósiles.⁽¹⁰⁾ También se demostró que la exposición a niveles elevados de O₃ puede estar asociado con la aparición de arrugas en la cara. El ozono es un compuesto muy

reactivo que genera radicales libres y agota los antioxidantes en la dermis. El contacto recurrente con O₃ aumenta la peroxidación lipídica y la oxidación de proteínas en la piel del ratón. La exposición de O₃ en ratones sin pelo, de 0 a 1 ppm (partes por millón) durante 6 días, dio como resultado el agotamiento de vitamina C y E y la formación de malondialdehído, un marcador de peroxidación de lípidos. Además también se sometieron queratinocitos epidérmicos humanos normales (NHEK) a niveles de O₃ ambientales (0,4-0,8 ppm) durante 30 minutos y se demostró que la exposición a 0,8 ppm de O₃ provoca ruptura del ADN y reduce los niveles de ATP (adenosin trifosfato) y sirtuina-3, implicada en la activación de una enzima (superóxido dismutasa-2) encargada de la captación de radicales libres en la mitocondria.⁽¹⁰⁾

Se ha demostrado, in vitro, que el O₃ activa el receptor de AhR en queratinocitos cultivados y es probable que el MP también lo active, esta activación está involucrada en el envejecimiento de la piel. En la activación del receptor AhR también está involucrada el hollín y los hidrocarburos aromáticos.⁽¹⁰⁾

Estudios in vivo e in vitro apoyan la idea de que el MP induce daño cutáneo al producir estrés oxidativo e inflamación. Ambos mecanismos influyen de manera esencial al envejecimiento de la piel⁽²⁵⁾. **Park et al**⁽³⁴⁾ hablaron de la sobreexpresión de genes y proteínas proinflamatorias tras las exposición a MP-10. Hubo un aumento de MMP-1 y MMP-3, disminución de TGF-beta y de colágeno tipo I. Esto demuestra que MP-10 contribuye a la inflamación cutánea, a la alteración de la matriz extracelular y la síntesis de colágeno. Este fenómeno está estrechamente ligado al envejecimiento cutáneo. **Nguyen et al**⁽²⁵⁾ propusieron que la ruptura de la barrera cutánea se debe a la acción apoptótica de MP y a la disminución de la proliferación de queratinocitos. Células HaCaT y un modelo tridimensional de piel humana expuesta a MP, redujeron la expresión de los niveles de queratina 16 (KRT). KRT 16 y 17 son indicadores de proliferación epidérmica, responsables de la integridad mecánica de los queratinocitos. La apoptosis inducida por MP aumenta la expresión de p53 y Bax (proteína asociada a Bcl-2).

Además de la exposición a estos componentes, también influye la interacción genética-ambiental para las variantes genéticas de la vía AhR, un estudio⁽²⁵⁾

muestra que las mujeres con un alto riesgo genético, desarrollaron un 52% más de léntigos en las mejillas después de un aumento de MP-2.5. El fotodaño contribuye a la formación de léntigo senil (mancha en la piel asociada al envejecimiento y a la exposición UV) en la piel. Se ha visto que la población asiática que suele evitar la exposición al sol, le aparecen antes los léntigos que a los caucásicos. La explicación a esto podría estar relacionada con la contaminación del aire. En estudios in vitro e in vivo, los contaminantes ambientales producen hiperpigmentación al aumentar las enzimas que sintetizan melanina por la activación de AhR. ⁽²⁵⁾

- Tabaco.

Un cigarrillo contiene más de 3.800 diferentes sustancias químicas nocivas, entre ellas: nicotina, monóxido de carbono, alquitrán, formaldehído, ácido cianhídrico, amoníaco, mercurio, plomo y cadmio.

Existe una relación causal entre el humo del tabaco y la aparición de arrugas faciales alrededor de la boca, en el labio superior y en los ojos. También produce una hiperpigmentación de la mucosa oral (melanosis del fumador) y pigmentación facial ⁽¹⁰⁾. Estudios en gemelos han asociado el tabaquismo con aumento de las arrugas, laxitud de los tejidos y cambios pigmentarios, diez años de tabaquismo corresponden a una diferencia de apariencia de 2,5 años mayor⁽¹⁰⁾. El humo del tabaco altera el crecimiento y la proliferación de fibroblastos y produce estrés oxidativo.

La MMP-1 están aumentadas en la piel de los fumadores, según estudios moleculares y celulares, el proceso de envejecimiento acelerado es causado por la descomposición de la MEC tras la formación de MMP1 por la activación de la vía AhR⁽¹⁰⁾. MMP-1 induce la degradación del colágeno y las fibras elásticas, esto se demostró en estudios in vivo con ratones sin pelo a los que se les aplicó vía tópica 3 veces a la semana durante 6 meses extracto de humo de tabaco soluble en agua⁽¹⁰⁾. El humo del tabaco además aumenta la expresión del factor de transcripción asociado a la melanogénesis (MITF) de forma dosis-dependiente, lo cual conlleva una mayor producción de melanina en los melanocitos por mecanismo mediados por AhR. El humo del tabaco altera la biosíntesis de colágeno en los fibroblastos, además reduce la producción de sus precursores

(procolágeno I y II) y aumenta la expresión de MMP-1 y MMP-3 de manera dosis-dependiente. También se indujo la forma latente no funcional del TGF- β (factor de crecimiento transformante), esta bloquea su capacidad de respuesta celular, lo cual da como resultado una disminución de la síntesis de proteínas de la matriz extracelular (MEC)⁽¹⁰⁾.

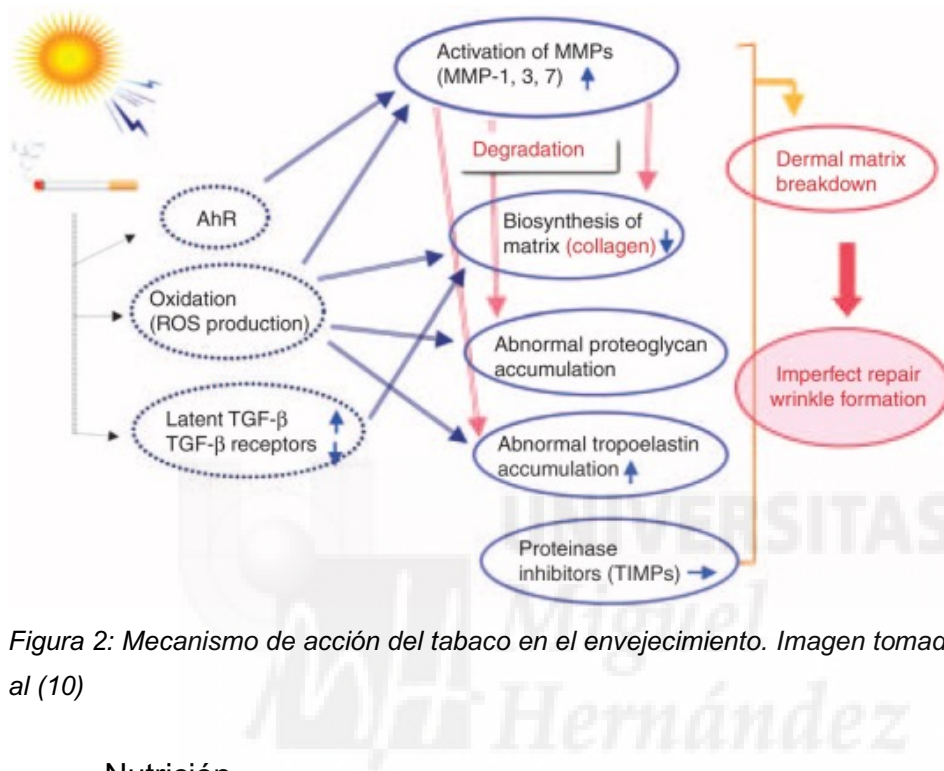


Figura 2: Mecanismo de acción del tabaco en el envejecimiento. Imagen tomada de Morita A, et al (10)

- Nutrición.

La nutrición está estrechamente ligada con nuestra piel. Un consumo mayor de vitamina C se relaciona con una probabilidad menor de aparición de arrugas, sin embargo un consumo mayor de carbohidratos y grasas se asoció con una mayor probabilidad de aparición de arrugas. El consumo elevado de verduras, aceite de oliva, legumbres, etc se asoció a un efecto protector del daño actínico cutáneo mientras que el consumo elevado de carne, lácteos y mantequilla parece ser al contrario. El consumo excesivo de azúcar produce arrugas, el mecanismo por el cual se produce esto es por la glicación (ocurre en la dermis): el azúcar que circula por el torrente sanguíneo se une a las proteínas para formar moléculas dañinas, productos finales de glicación avanzada (AGE). Por lo tanto, cuanto más azúcar se consume, mas AGE se desarrollan y mas glicación se produce. En la piel se han observado depósitos de AGE en fibronectina, laminina, elastina y colágeno.

La glicación endógena ocurre cuando los productos de azúcar consumidos se unen a proteínas y lípidos⁽⁵⁾.

La glicación exógena ocurre cuando se consume alimentos que contienen AGE, formados a altas temperaturas (asar o freír), estos alimentos que contienen AGE producen inflamación y oxidación ⁽⁵⁾.

Vitaminas, flavonoides, carotenoides y tocoferoles son antioxidantes y se utilizan como suplementos orales para mantener la apariencia juvenil de la piel. Sin embargo, se destacó que el consumo de betacaroteno (30mg) y de palmitato de retinilo (25000UI) ingeridos durante un tiempo prolongado se asoció con un 28% mayor de incidencia de cáncer de pulmón, un 17% mayor de muerte y un mayor riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular en comparación con el grupo placebo. Además, mujeres que tomaban una cápsula al día vía oral de antioxidantes que contenía: 120mg de vit C, 30mg de vit E, 6mg de betacaroteno, 100mcg de selenio (Se) y 20mg de zinc (Zn), tenían una mayor incidencia de melanoma. Por tanto, con estos datos cabe destacar que la mejor fuente de obtención de antioxidantes es el consumo de frutas y verduras. La suplementación vía oral solo está indicada en casos de deficiencia ⁽⁵⁾.

- Estrés.

Falta evidencia directa que muestre que el estrés acelera el envejecimiento, pero sabemos que el estrés psicológico crónico estimula el sistema nervioso autónomo, el sistema renina-angiotensina y el eje hipotalámico-pituitario-adrenal. Esta activación prolongada puede dar lugar a una disfunción inmunitaria crónica, un aumento de la producción de ROS y daño del ADN, que son contribuyentes conocidos al envejecimiento de la piel, aunque los mecanismos aún no se han definido claramente. También se ha observado que el cortisol, las catecolaminas y los neuropéptidos pueden tener un impacto en el sistema inmunológico. Aunque estos mecanismos no estén bien definidos, hay algunos datos que respaldan que el estrés provoca una disminución de la permeabilidad epidérmica y un deterioro en la barrera cutánea⁽⁵⁾.

- Falta de sueño.

La falta de sueño es otro factor que influye en el envejecimiento, ya que afecta a la apariencia estética del rostro. Esta privación produce un cambio en el aspecto de los ojos, labios e incluso del tono de piel, dando lugar a párpados caídos, ojos rojos e hinchados, ojeras, piel más pálida, más arrugas finas y comisuras de la boca caídas. Dormir menos de 5h diarias se asocia con estos síntomas. Además esta falta de sueño conduce a un estrés psicológico que altera la función barrera de la piel⁽⁵⁾.

- Temperatura y clima.

La temperatura normal de nuestra piel es de unos 33°, influida también por el ambiente. El calor del ambiente se genera por la radiación IR de la exposición al sol. El choque térmico en la piel produce nuevos vasos, daño oxidativo del ADN y recluta células inflamatorias. Un estudio in vivo sobre la piel de los glúteos, expuesta a almohadillas térmicas a 43 ° C durante 90 min, mostró un aumento de tropoelastina en la epidermis y la dermis, un aumento de la expresión de MMP-12 en la dermis y un aumento de la expresión de fibrilina-1 en la epidermis. También se ha observado un envejecimiento de la piel en los brazos de los panaderos, consecuencia a la exposición a las altas temperaturas de los hornos, al igual que la piel del rostro de los sopladores de vidrio⁽⁵⁾.

- Cosméticos.

Los cosméticos son seguros y pasan por la evaluación de sus materias primas, que deben definirse en función a su composición, calidad, datos toxicológicos, clínicos y de seguridad cosmética. Las sustancias utilizadas no tienen que tener la característica de disruptores endocrinos. Se determina una concentración máxima para el uso de cada materia prima y cuando ya tenemos el producto final se somete a pruebas complementarias in vitro o a ensayos clínicos con voluntarios. Por último, una vez comercializado el producto se somete a cosmetovigilancia⁽⁵⁾.

4.2 Acné

El acné es una enfermedad inflamatoria del folículo pilosebáceo que ocurre comúnmente en adolescentes, se asocia a hiperseborrea que altera el folículo con formación de comedones, una alteración de la microbiota dirigida principalmente por *Propionibacterium acnes*, que provoca una activación de la inmunidad innata y por tanto, inflamación.

El acné es uno de los principales motivos de consulta dermatológica, su gravedad puede verse afectada por factores externos.

El exposoma del acné se definió como la suma de todos los factores ambientales que influyen en la aparición, duración y gravedad del acné. Identificar y reducir el impacto del exposoma es importante para un manejo adecuado del acné.

El exposoma del acné se clasifica en ocho categorías:

- Nutrición.

Actualmente existe evidencia científica entre la nutrición y el acné. Los principales alimentos que se consideran desencadenantes del acné son los productos lácteos (especialmente desnatados) y los carbohidratos hiperglucémicos. Trabajos recientes apoyan el vínculo entre IGF-1 (factor de crecimiento insulínico), leptina y un índice glucémico alto a través de la activación de las vías mTORC1 (diana de rifampicina en mamíferos) y FOXP1 (gen de la familia de factores de transcripción FOX). Ya que grupos de pacientes con un índice de masa corporal mayor de 25, un aumento de IGF-1 y una disminución de los niveles de leptina y adiponectina, se asociaron con un acné de moderado a grave y recurrente. ⁽⁹⁾

Los suplementos nutricionales como las proteínas de suero (usadas por atletas y deportistas), pueden desencadenar/empeorar el acné, ya que la leucina produce un aumento de IGF-1⁽⁹⁾.

En un estudio se comparó la utilización de probióticos (*Lactobacillus acidophilus* y *bifidobacterium bifidum*) junto con antibióticos frente a la utilización de estos en monoterapia. Los resultados que se obtuvieron fueron que la combinación de probióticos más antibióticos mejoró el acné en 40 pacientes, los probióticos proporcionaron un beneficio en el acné inflamatorio al disminuir las lesiones, ya que estos reducen el estrés oxidativo, regulan las citosinas y reducen los

marcadores de inflamación. En comparación con los probióticos o los antibióticos en monoterapia (En tres grupos de 15 pacientes cada uno). Los antibióticos en monoterapia no suelen pautarse ni recomendarse ya que puede dar lugar a resistencias bacterianas⁽⁹⁾.

- Fármacos.

Hay algunos fármacos que empeoran el acné como los anticonceptivos orales de primera y segunda generación. Las progestinas androgénicas identificadas son: desogestrel, levonorgestrel, linestrenol, 3-cetodesogestrel, norgestrienona, noretisterona, gestodeno, norgestimato y etonogestrel. También los esteroides anabólicos son capaces de desencadenar acné al unirse a los receptores de andrógenos en sebocitos y queratinocitos. Otro tipo de tratamientos que producen erupciones acneiformes son: corticoesteroides, isoniazida, vit b12, litio, inmunosupresores, ciertos agentes anticancerosos y radioterapia. De forma contraria, hay algunos anticonceptivos que se asocian a una mejoría del acné, estos son: acetato de clormadinona, dienogest, drospiridona y acetato de cirproterona⁽⁹⁾.

- Cosméticos.

El acné cosmético fue descrito por primera vez por Kilgman y Mills en 1971. Se caracteriza por pequeños comedones con pocas lesiones inflamatorias como pápulas y pústulas.

El uso de productos agresivos no adecuados para tu piel, puede causar un brote de acné. Estos productos modifican la barrera cutánea y el equilibrio de la microbiota cutánea, activando la inmunidad innata y produciendo inflamación.

Los productos que son comedogénicos como bases de maquillaje demasiado grasas, aceites esenciales, limpiadores cutáneos agresivos, jabones con pH alto=8, son desencadenantes de brotes de acné.

Además de los cosméticos como tal, hay una serie de productos mecánicos que también se utilizan en cosmética como por ejemplo: dispositivos como cepillos sónicos, dermarollers, sistemas de microagujas y factores mecánicos como el restregar o frotar, también pueden desarrollar acné. **Dreno et al⁽⁹⁾** informaron

que estos factores mecánicos pueden producir dos tipos de lesiones inflamatorias. Una de ellas sería la foliculitis mecánica, que se presenta con pápulas inflamatorias y comedones abiertos o sin lesiones comedonales. La otra la compone un brote de acné en áreas propensas.

Los mecanismos que podrían estar implicados en estas lesiones mecánicas son:

- I. Un engrosamiento de la epidermis que conduce a hiperqueratosis, con una modificación del estrato córneo, una disminución del contenido de agua, irritación y alteración de la barrera cutánea.
- II. Impacto sobre el microbioma cutáneo y la inmunidad innata. La presión, fricción y frotamiento repetido puede provocar una modificación del manto lipídico de la superficie de los cornecitos y del microbioma cutáneo.

- Contaminación ambiental.

Los contaminantes del aire ejercen un efecto nocivo sobre la piel al aumentar el estrés oxidativo provocando alteraciones en las funciones de los lípidos, ADN y proteínas de la piel. El estrés oxidativo provoca peroxidación lipídica, que aumenta la producción de citoquinas proinflamatorias en queratinocitos y melanocitos. Este estrés oxidativo es más marcado en pacientes con acné ya que este grupo tiene los lípidos del estrato córneo alterados por un aumento del escualeno oxidado y una disminución del ácido linoleico⁽⁹⁾. **Liu et al**⁽²⁹⁾ trataron de demostrar la relación entre el acné vulgaris y la contaminación ambiental en Beijing (zona metropolitana de China con una elevada polución). Los resultados fueron: El aumento de NO₂, PM-10 y PM-2,5 aumentó el número de visitas al dermatólogo por acné vulgaris. El incremento de SO₂, por el contrario, redujo las visitas por acné vulgaris. Estos datos indican que los contaminantes NO₂, PM_{2,5} y PM₁₀ están asociados a un aumento de las visitas por acné vulgaris.

- Contaminación industrial.

Se ha observado acné en trabajadores de la industria después de una exposición prolongada a moléculas orgánicas como alquitrán, hulla o petróleo. Estos productos insolubles producen una obturación del folículo sebáceo.

El cloracné es un tipo de erupción acneiforme causada por la exposición a aceites minerales o hidrocarburos halogenados en el trabajo⁽⁹⁾.

- Tabaco.

El humo del cigarrillo está compuesto por miles de sustancias químicas, como ya hemos comentado anteriormente, que producen degeneración del tejido conectivo y aumentan las MMP-1 y MMP-3 que producen la degradación del colágeno y de fibras elásticas. Aunque el mecanismo no está del todo claro, el tabaco puede producir acné al inducir la IL-alfa1 (IL-alfa1), exacerbar la comedogénesis y provocar cambios inflamatorios en los comedones que derivan en un estrés oxidativo y acumulación de peróxido de lípidos ⁽⁹⁾.

Yang et al⁽³⁰⁾ midieron los niveles de peroxidación lipídica (LPO) y citoquinas inflamatorias (IL-1) en los comedones de 21 personas fumadoras y 22 no fumadoras. La oxidación de la grasa dio lugar a la LPO que se acumula en los comedones y aumenta las citoquinas involucradas en la inflamación cutánea, generando un aumento de IL-1 y favoreciendo así la comedogénesis e inflamación en los comedones. La LPO se genera en presencia de ROS con la oxidación de los ácidos grasos insaturados. El resultado fue que el grupo de fumadores tenía mayores niveles LPO e IL-1 ($p < 0,05$) en los comedones, pero no se encontró diferencias significativas entre la distribución o severidad del acné en los grupos.

- Clima.

Las variaciones estacionales del clima que dan como resultado la combinación de calor, humedad y RUV intensa, puede desencadenar un brote inflamatorio de acné. Los rayos UVA y UVB causan hiperplasia de la glándula sebácea, engrosamiento del estrato córneo, aumento del sebo y de los comedones. La RUV produce la liberación de péptidos antimicrobianos, activa el sistema inmune innato y suprime la respuesta inmunitaria celular adaptativa. Como consecuencia, la microbiota de la piel puede verse alterada y *Propionibacterium acnes* puede sobrecolonizar la piel provocando brotes de acné⁽⁹⁾.

- Factores psicosociales y estilo de vida.

El estrés, las emociones, la falta de sueño y el estilo de vida (ruidos urbanos, presiones socioeconómicas, exposición a la luz) repercuten en las enfermedades inflamatorias de la piel. Las hormonas liberadoras de corticotropina y los

neuropéptidos están presentes en las glándulas sebáceas activando las vías que afectan a los procesos inmunes e inflamatorios que conducen al desarrollo y exacerbación del acné. Recientemente se ha constatado que la luz visible de longitud de onda corta emitida por los teléfonos, tablets etc aumenta la proliferación de *Staphylococcus aureus*, alterando así la microbiota de la piel e impactando negativamente en el acné⁽⁹⁾.

4.3 Dermatitis atópica

La DA (dermatitis atópica) es una inflamación crónica de la piel, afecta en torno a un 30% de la población. La patología de la DA es una relación entre factores genéticos y ambientales que puede comenzar con un defecto genético de la barrera cutánea y que se muestra con una piel seca. Este déficit de la barrera cutánea conduce a una sobreexpresión de citocinas proinflamatorias, la activación de linfocitos (Th2, Th22) y células presentadoras de antígenos (CPA). La IL-4 e IL-13 estimulan el reclutamiento de eosinófilos y mastocitos, mientras que la IL-31 es una citocina implicada en la sensación de picazón.

La sensibilización cutánea a alérgenos ambientales e infecciones bacterianas (en concreto *S. Aureus*), favorecen aún más a la ruptura e inflamación de la barrera cutánea.

Para conocer mejor los factores que comprenden el exposoma de la DA, la intervención en las primeras etapas de la enfermedad es clave con el fin de detener la progresión de esta. Hay factores que afectan a las poblaciones como el clima y la urbanización, pero también hay factores que son específicos de cada individuo como la dieta, contaminación, alérgenos, medicamentos y dureza del agua. Es probable que estos factores exposomales actúen en conjunto para el desarrollo de la DA. La barrera cutánea puede verse afectada por los lavados y la frecuencia de estos, el uso de detergentes, etc, esto conlleva a una desregulación de la inmunidad de la barrera cutánea y en consecuencia se produce esa sensación de picor que conlleva a un rascado que todavía debilita y deteriora más la permeabilidad cutánea y produce más sensibilidad a las agresiones ambientales.

- Radiación UV, temperatura y humedad.

La radiación UV, la temperatura y la humedad cooperan en el desarrollo de los brotes de DA. Un análisis de los datos del estudio internacional de asma y alergias en la infancia (ISAAC) demostró menor prevalencia de DA en áreas de alta humedad relativa, altas temperaturas y bajo uso de calefacción. Además, también correlacionó positivamente la exposición mínima a los rayos UV. El mecanismo por el que ocurre esto es porque la baja humedad puede suprimir la expresión de FLG, al mismo tiempo se impulsa la descomposición de esta y aumentan los niveles de factor hidratante natural (NMF). En presencia de luz UV, el ácido-trans-urocánico se transforma en inmunosupresor ácido-cis-urocánico, regulando el sistema inmunológico en el contexto de los brotes de DA⁽¹⁹⁾.

En sinergia de ambos mecanismos, agotan los niveles de FLG para formar NMF en condiciones de baja humedad, por lo que se altera la integridad de la barrera epidérmica y se produce una respuesta inmune. Hay individuos que presentan mutaciones de pérdida de función de FLG, por lo que se ven afectados de manera desproporcionada por la cascada comentada anterior⁽¹⁹⁾.

- Contaminación ambiental.

Estudios transversales han confirmado la asociación entre los niveles más altos de contaminación relacionada con el tráfico y el predominio de DA. Además, también existe evidencia de asociación entre la exposición al tabaco antes y después del parto, los niños expuestos a partículas en suspensión en el aire de bencenos, compuestos nitrogenados, humo de tabaco, etc tienen mayor riesgo de desarrollar DA. De manera similar ocurre con los compuestos orgánicos volátiles (COV).^(19,22)

El mecanismo por el cual las asociaciones anteriores contribuyen en la DA, implica tanto cambios epigenéticos en el útero y daños del estrato córneo a través de la creación de ROS. La exposición al humo del tabaco implica cebado inmunológico epigenético y polarización de TH2 durante el tercer trimestre del embarazo. Después del nacimiento una mayor exposición a contaminantes del aire provoca daño oxidativo de los lípidos y proteínas del estrato córneo, alteración de la barrera epidérmica y una respuesta inmune exagerada. Las citosinas TH2 aumentan la inflamación y el prurito, esto produce una disminución

de la FLG, esto además provoca que el rascado aumente el contacto con los contaminantes del aire y la respuesta inmune⁽¹⁹⁾.

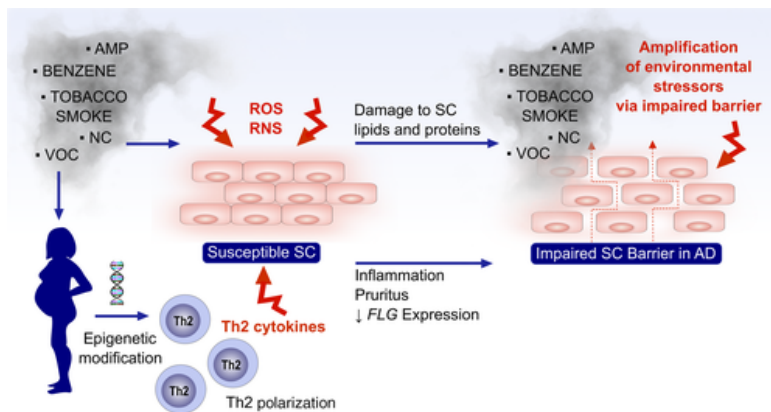


Figura 3: Mecanismo de actuación de los contaminantes y su implicación en la DA. Imagen tomada de Stefanovic N et al. (19)

Se ha descrito que el MP también puede generar DA o un empeoramiento de ella, más concretamente el MP-2.5 ya que al ser de menor tamaño, puede penetrar mejor tanto en el sistema respiratorio como en las células de la piel. Autores como **Kim et al**⁽²³⁾ en su estudio demostró la asociación entre la contaminación del aire con MP y la dermatitis atópica. El estudio se realizó en Corea con 22 pacientes niños de entre 16 y 85 meses, la duración del estudio fue de 18 meses. Se les pidió a los padres que registraran en un diario los síntomas; el grado de picazón, alteraciones del sueño, grado de eritema, supuración, edema, el número de baños y la frecuencia de estos, la aplicación de humectantes y el uso de corticoides tópicos. Además, se midió diariamente las concentraciones de MP, NO, NO₂, COV, la temperatura promedio de 24h y la humedad relativa de los sitios de monitoreo más cercanos a la residencia de cada paciente durante el estudio. Con esto se quería conseguir la estimación de la contaminación del aire exterior y las condiciones meteorológicas a los que los pacientes estaban sometidos. Se utilizó un modelo mixto lineal generalizado para evaluar la calidad del aire exterior y los síntomas de DA. Las puntuaciones de los síntomas de los padres se trataron como variables dependientes y los niveles de contaminantes como variables independientes.

En los resultados del estudio vieron que los síntomas de DA varían en función de la estación del año:

-En primavera se registraron 257 síntomas, la temperatura en primavera fue más baja y el nivel de estireno fue mayor en los días en los que los pacientes informaron síntomas de DA que en los que no tenían síntomas ($p < 0,001$ y $p = 0,01$ respectivamente).

-En verano se registraron 440 síntomas, en esta época las concentraciones de NO_2 y tolueno fueron más altas en los días en los que los pacientes registraban síntomas de DA que en los que no registraron síntomas ($p = 0,004$ y $p = 0,003$ respectivamente).

-En otoño se registraron 543 síntomas, se relacionó con días en los que la temperatura era más elevada y el nivel de COV también, en comparación con los días que no presentaron síntomas ($p = 0,2$ y $p = 0,002$).

-En invierno se registraron 640 síntomas, las concentraciones de MP-2,5 y COV fueron más altas en los días con síntomas de DA que en los días sin síntomas ($p = 0,32$ y $p = 0,002$ respectivamente).

Este estudio demostró que la contaminación ambiental es un factor agravante de la dermatitis atópica. ⁽²³⁾

- Dureza del agua.

Estudios de cohortes han demostrado una prevalencia mayor de DA en lugares con agua doméstica dura. La exposición a agua dura y el uso frecuente de detergentes pueden deteriorar la barrera epidérmica por un aumento del pH de la superficie y la consiguiente reducción de los NMF y por una regulación positiva de la actividad proteasa. También se demostró que el agua dura conduce a una mayor deposición cutánea de lauril sulfato sódico (LSS), tensioactivo que está presente en muchos productos de lavado. El LSS se deposita en la piel y produce irritación y aumento de TEWL (pérdida de agua transepidermica), en particular en los portadores de la mutación de FLG. Esto se produce por una disminución de la expresión de profilagrina inducida por LSS. Los efectos de la dureza del agua podrían evitarse si producimos un ablandamiento del agua a través de técnicas como limpiadores de bebés de intercambio iónico. ⁽¹⁹⁾

- Alérgenos y sensibilización alérgica.

La DA esta asociada a la “marcha atópica”, en la que la DA de la infancia precede comúnmente al desarrollo de alergias alimentarias y respiratorias posteriores. Un iniciador/marcador clave de la marcha atópica es un defecto de la barrera cutánea, que media una respuesta inmune por TH2 y una respuesta inflamatoria que persiste. Una vez sensibilizados al alérgeno ambiental, una mayor exposición desencadenaría brotes de DA.

Tsakok et al⁽³⁶⁾ sugieren que hay relación entre la DA y la posterior sensibilización y alergia a las proteínas alimentarias. Según los datos del estudio Canadian Healthy Infant Longitudinal Development, analizaron la sensibilización a alérgenos en 2.629 niños de entre 1 y 3 años. El resultado fue que lactantes con DA que fueron sensibilizados a varios alimentos y alérgenos aéreos, a los 3 años tuvieron mayor riesgo de desencadenar enfermedad alérgica en comparación con lactantes sensibilizados a un alérgeno. Los bebés que fueron sensibilizados a un alérgeno alimentario, al año tenían más probabilidades de tener el alérgeno excluido de su dieta que los bebés no sensibilizados.

Las exhibiciones a alérgenos comunes en etapas clave y en dosis bajas puede facilitar la tolerancia inmunológica en los bebés con una función barrera cutánea disminuida y así prevenir la sensibilización alérgica.⁽¹⁹⁾

- Microbioma cutáneo.

El microbioma cutáneo juega un papel importante ya que es susceptible a las incidencias externas. La primera influencia que da forma al microbioma del neonato es la forma de parto. Los bebés nacidos por parto vaginal tienen un microbioma rico en *Lactobacillus* mientras que los que nacen por cesárea tienen un microbioma enriquecido por microorganismos que colonizan la piel de la madre. El microbioma de la piel sana es heterogéneo y está formado principalmente por: *actinobacteria*, *formicutes*, *proteobacteria* y *bacteroidetes*. La exposición a los comensales es crucial, la tolerancia a estos es mayor en la vida neonatal, con una disminución de la tolerancia cuando el individuo envejece.

La piel de los pacientes con DA está alterada y presenta una disminución de la diversidad de *Streptococcus*, *Corynebacterium* y *Prophionibacterium*. Sin embargo, presenta un aumento de colonización de *Staphylococcus*. *S. Aureus*

coloniza más del 90% de los pacientes con DA, produce virulencia, lo cual impulsa una producción de IgE, células TH2 y citosinas que producen prurito y alteran la barrera epidérmica. La expresión del factor de aglutinación bacteriano B, es elevada en la piel que presenta bajos niveles de NMF, esto sugiere un vínculo entre el metabolismo de FLG y un desequilibrio en la DA⁽¹⁹⁾. El transporte de los estafilococos coagulasa negativa se reduce en la DA, producen péptidos bactericidas para *S. Aureus* e inhiben la formación de biofilms ⁽¹⁹⁾.

Una teoría novedosa postula que la diversidad del microbioma cutáneo aumenta con el contacto regular con la naturaleza. Propone que las personas que tienen mascotas y que pasan más tiempo al aire libre en lugares naturales, alteran su microbioma y reducen el estrés y sus efectos inmunomoduladores. ⁽¹⁹⁾

- Microbiota intestinal e influencias dietéticas.

La microbiota intestinal esta formada por los microorganismos intestinales, y actúa como mediador entre las exposiciones externas como la dieta, los microorganismos intestinales y el sistema inmunológico. Estudios prospectivos de cohortes⁽¹⁹⁾ informaron de una asociación entre la diversidad de la microbiota fecal en la vida temprana y el desarrollo posterior de DA. Los resultados de estos estudios demostraron que los bebés que desarrollaron DA tenían un mayor predominio de *E.coli*, *Clostridium difficile* y anaerobio obligado en sus heces durante los primeros meses de vida. Además, esto se asoció con bajos niveles de *Bifidobacterium* en muestras fecales. *S.aureus* puede tener un papel importante en el intestino, los bebés cuyas cepas intestinales de *S.aureus* no expresaban el gen *ebp* (forma la proteína de unión a elastina y el superantígeno SEIM), tenían menos posibilidad de tener DA. Una revisión de la literatura informó que el consumo de antibióticos en la vida temprana, podría desencadenar DA, esto se produce por el efecto de los antibióticos en el intestino y el desequilibrio que produce en la microbiota⁽¹⁹⁾.

La suplementación de probióticos con lactobacilos y bifidobacterias durante el último trimestre de embarazo y en las primeras etapas de la vida puede ser protectora, pero una vez que se establece la DA, con esta suplementación no se obtiene beneficio. ⁽¹⁹⁾

La microbiota intestinal se puede ver modificada a través de la dieta. Por ejemplo, la leche materna presenta una microbiota distinta, la introducción de sus especies microbianas diversifica la microbiota del bebé. Lo mismo ocurre con la leche de granja no pasteurizada. Ambas presentan una menor asociación de desarrollar DA. Lo cual no quiere decir que un consumo más prolongado y exclusivo de lactancia materna se asocie con una reducción de DA, estudios como el Inquiring About Tolerance (EAT), demostró que niños de tres meses alimentados solo de lactancia materna en comparación con niños alimentados con lactancia materna y con introducción de alimentos alergénicos, no se observó ningún efecto protector entre los dos grupos. Además, también se ha asociado a una reducción en la prevalencia y de la gravedad de DA en niños alimentados con leche de fórmula que contiene suero hidrolizado, caseína hidrolizada y bifidobacterias.

Más allá del periodo neonatal, la dieta también influye en la DA, el consumo de ácidos grasos trans se asoció con una mayor producción de DA. El consumo de frutas, verduras, pescado y proteínas vegetales se asoció con una menor prevalencia. Una alimentación con un alto contenido en grasas y baja en fibra produce alteraciones de la microbiota, ya que se producen ácidos grasos de cadena corta en el intestino y se altera la homeostasis inmune a favor del fenotipo patógeno TH2. ⁽¹⁹⁾

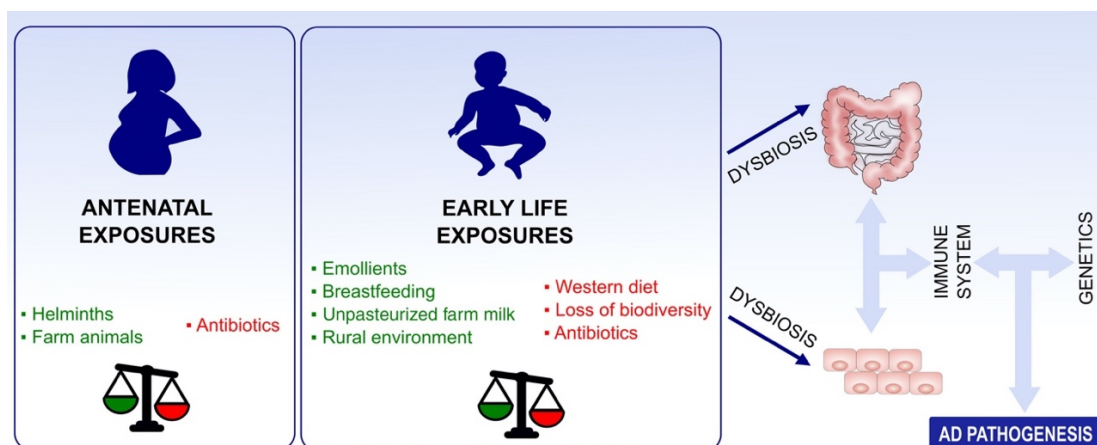


Figura 4: Microbioma y su implicación en la DA. Imagen tomada de Stefanovic N et al. (19)

4.4 Cáncer de piel

El exposoma del cáncer cutáneo hace referencia a las exposiciones ambientales a las que un ser humano está sometido a lo largo de la vida y que en conjunto con el genoma y el microbioma producen la aparición del mismo. Valorar las exposiciones ambientales con técnicas ómicas contribuyen a poder entender como influyen estas exposiciones en el riesgo de desarrollar tanto enfermedades crónicas como cáncer.

- Radiaciones.

La radiación UV es la principal causa de cáncer de piel, especialmente queratinocitario y melanoma. La RUVB es un factor clave de riesgo para desarrollar carcinoma de células escamosas (CCE), además la exposición a sustancias químicas ambientales, laborales y relacionadas con el estilo de vida, como los HAP (hidrocarburos aromáticos policíclicos), pueden contribuir a la aparición de CCE.

El ADN y el triptófano absorben los fotones de UVB y contribuyen a la generación de respuesta al estrés en el compartimento epidérmico. Esta respuesta se inicia por la formación de dos fotoproductos: dímeros de ciclobutano pirimidina (CPD) y pirimidina-6,4-pirimidona. Ambos son altamente mutagénicos, pero los CPD son los responsables de la fotocarcinogénesis cutánea⁽¹²⁾. La RUVB, produce daño en el ADN y provoca la formación de dímeros de timina. La RUVA induce también daño en el ADN por la producción de ROS, ocasionando roturas en el ADN y las proteínas y la formación 8-oxo-guanosina, estos daños conducen a la activación de p53. A través de p53 se pueden activar los mecanismos de reparación celular por escisión de nucleótidos (NER) o conducir a la célula a la apoptosis. Si el gen p53 está dañado por la RUV, este proceso anterior no ocurrirá y dará lugar a la expansión de los queratinocitos y melanocitos con el ADN dañado y a la carcinogénesis cutánea. A esto se adiciona que la RUV produce la pérdida de células de Langerhans, lo que conlleva a una disminución de la capacidad de detectar y eliminar células cancerígenas de la piel, y la formación de citoquinas inflamatorias que favorecen el desarrollo de un cáncer cutáneo⁽¹¹⁾.

CCE se asocia con una exposición a RUV acumulada, CBC y el melanoma están relacionados con exposiciones esporádicas pero intensas y las quemaduras solares. El uso de lámparas solares de carácter recreativo es peligroso ya que aumenta el riesgo de padecer CCE, CBC y melanoma.

Las radiaciones ionizantes causan cáncer cutáneo no melanoma (CCNM) y las radiaciones cósmicas podrían inducir melanoma y CBC en pilotos y tripulación de aviones, que tienen más incidencia de melanoma comparado con la población general. Esto es debido a las horas, los años de vuelo y la acumulación de radiación recibida⁽¹¹⁾.

- Temperatura.

El calor es un causante de riesgo. Las recurrentes exposiciones a RUVB y calor reduce la apoptosis bloqueando la respuesta al estrés mediada por p53 y produciendo la expresión de sirtuina 1 (SIRT1). Sin embargo cabe destacar que esta asociación no está del todo clara, ya que un estudio reciente ha demostrado que si sometemos a ratones sin pelo primero a calor y luego a RUVB se muestra un retraso en la aparición de tumores, además estos son de tamaño más pequeño que en los ratones tratados solo con UVB o UVB seguido de calor⁽¹¹⁾.

- Contaminación.

En el aire predominan principalmente los HAP, que provienen de la combustión de automóviles y materiales orgánicos, incluido el tabaco y el MP.

El MP suspendido en el aire es lesivo para la piel, se introduce en esta y produce ROS, anión superóxido y radical hidroxilo. Facilitan la producción de citoquinas proinflamatorias como el TNF-alfa, IL-1 e IL-8, MMP-1, MMP-2 y MMP-9 ⁽²¹⁾. Las partículas ultra finas son las que más tienen potencial de producir daño, estas incluyen HAP y carbón negro. Se ha demostrado el aumento de la incidencia de CCNM en trabajadores expuestos al carbón negro⁽¹¹⁾. Además, la combinación de los agentes a los que estamos expuestos puede tener un efecto sinérgico o antagónico. Por ejemplo, la RUV en colaboración con los HAP producen un aumento del fotodaño en la piel. La RUVA también eleva el potencial carcinogénico de los benzopirenos⁽¹²⁾.

Los genes que están regulados positivamente de manera dependiente de AhR en queratinocitos expuestos a UVB, codifican enzimas metabolizadoras de xenobióticos, así como quimiocina 5 (CXCL5), COX-2 proinflamatoria y factores quimiotácticos relacionados. La COX-2 tiene un papel fundamental en el desarrollo de CCE inducido por UVB al generar metabolitos proinflamatorios y antiapoptóticos del ácido araquidónico que promueven el crecimiento tumoral. La producción de MMP dependiente de AhR en la piel expuesta a RUVB contribuye a la progresión del cáncer ya que fomentan la migración e invasión de células tumorales⁽¹²⁾. Se demostró que en los queratinocitos epidérmicos irradiados con UVB, el AhR inhibe la eliminación de CPD mediada por NER y a muerte celular programada. Por ello se postuló que las vías de señalización cutáneas de AhR contribuyen al desarrollo inducido por UVB de cáncer de piel derivados de queratinocitos. En ratones sin pelo SKH-1 la inhibición de AhR estabilizó los niveles de proteína p27KIP1 cutánea (proteína supresora de tumores) por lo que aumentó la reparación de CPD y la apoptosis de queratinocitos dañados, se redujo la formación de CCE inducido por UVB en un 50% aproximadamente en los ratones⁽¹²⁾.

Los fumadores tienen un riesgo elevado de desarrollar CCE debido al contenido de HAP, nitrosaminas y aminas aromáticas presentes en el humo del tabaco. El potencial carcinógeno de HAP esta relacionado con la señalización de AhR que se desencadena tras la activación metabólica por las MAO de fase I dependientes de AhR, inducibles en piel humana. La inhibición de AhR protege contra la carcinogenicidad de los HAP que son sustratos de CYP1A1, pero no de los efectos genotóxicos de los HAP metabolizados por CYP1B1. El benzo-alfa-pireno (BaP) es metabolizado por CYP1A1 y forma un compuesto altamente cancerígeno (BaP-7,8-dihidrodiol-9,10-epóxido)⁽¹²⁾. En ratones sin AhR, la expresión CYP1A1 está abolida, por ello, estos animales son resistentes a la carcinogénesis cutánea inducida por BaP. Se evaluó la influencia de la radiación UVB y el tratamiento con alquitrán de hulla crudo sobre la actividad enzimática cutánea de CYP1 y el metabolismo del BaP. Se demostró que el alquitrán de hulla crudo y la exposición a UVB inducían la actividad de CYP1 y la oxidación de BaP. Curiosamente vieron que el orden secuencial era primero el alquitrán de

hulla y después la exposición a UVB (y no al revés), lo que producía una inducción de la actividad de CYP1, el metabolismo de BaP y la unión de BaP-ADN⁽¹²⁾.

Se necesitan más estudios para dilucidar el potencial carcinogénico de la radiación UV y los HAP para una adecuada evaluación del riesgo.

- Pesticidas.

Se ha corroborado que la exposición a pesticidas intensifica el riesgo de melanoma (OR= 2,1 IC95% 1-6,9) sobretodo si esta exposición es laboral (OR=4,23 IC95% 1,94-6,3). La sinergia entre la exposición a pesticidas y la RUV incrementa el riesgo de melanoma (OR=4,7 IC95% 1,3-17).

Las variaciones en el gen de la glutatión S-transferasa (GST) y la exposición a pesticidas tiene un mayor riesgo cutáneo. El genotipo GSTM1 es un transformador de riesgo para el melanoma cutáneo en pacientes expuestos a pesticidas (OR= 2,8 IC95% 1,1-7,1)⁽¹¹⁾. Los estudios de carcinogénesis en ratones han demostrado que TCDD (dioxina) es un potente promotor tumoral en tejidos como el hígado y la piel, contribuye al desarrollo de melanoma al fomentar la supervivencia y proliferación de melanocitos. La exposición a TCDD en células de melanoma A2058 humanas indujo la expresión de MMP-2 y MMP-9, lo cual se asoció con un mayor crecimiento invasivo de células de melanoma in vitro.

La expresión de AhR no se encontró en células C8161 (altamente migratorias e invasivas) y la sobreexpresión ectópica de AhR en C8161 redujo su capacidad migratoria⁽¹²⁾. Experimentos con células de melanoma B16 y estudios de trasplantes de tumores en ratones indicaron que AhR tiene propiedades antitumogénicas en células tumorales, pero funciones pro-tumorígenas en el estroma tumoral. AhR es un promotor de tumores en el estroma, estimula la señalización y los mediadores de la angiogénesis y la motilidad de las células cancerosas, incluido el VEGF y el TGF-B. La producción de IFN-Gamma por las células T específicas de tumores es un mecanismo efecto clave de las inmunoterapias⁽¹²⁾.

La inhibición de indolamina-2,3-dioxigenasa (IDO) y AhR induce la apoptosis de las células de melanoma inactivas mediante la transacción de señal y la activación de la transcripción-3 de la expresión de p53. AhR estimuló la

regulación positiva de PD-1 (molécula inmunorreguladora). Por tanto la inhibición de AhR aumento la eficacia de la terapia antitumoral con células T. Se plantea la hipótesis de que el eje IDO/TDO (triptófano-2,3-dioxigenasa)-quineurina-AhR está involucrado en el desarrollo de la resistencia a la inmunoterapia y podría ser un objetivo adicional prometedor⁽¹²⁾. Los inhibidores de AhR, seguros, de acción transitoria y buena penetración, son herramientas clave para inducir respuestas protectoras y posiblemente terapéuticas en la piel. El potencial quimiopreventivo de los inhibidores de AhR en el cáncer de piel inducido por HAP se produce por una disminución de la actividad enzimática CYP1A y su actividad metabólica asociada. Estos compuestos alteran la remodelación de la MEC, la reparación del ADN y la apoptosis para prevenir o retrasar la fotocarcinogénesis.⁽¹²⁾

- Tabaco.

La influencia del tabaco sobre los diferentes cánceres de piel es tema de debate. Hay controversia en los diferentes estudios realizados:

Thomps on et al.⁽¹³⁾ Vieron que aumentaba el riesgo de melanoma de cabeza y cuello. **Jones et al.**⁽¹⁴⁾ observaron correlación con la aparición de metástasis linfática. **Song et al.**⁽¹⁵⁾ no asociaron el tabaco con el riesgo desarrollar CCE. Pero sí observaron una relación inversa con la aparición de melanoma y CBC. **Dusingize et al.**⁽¹⁶⁾ vieron menor riesgo de melanoma en exfumadores frente a no fumadores o fumadores actuales. **Nagore et al.**⁽¹⁷⁾ asociaron el tabaco como riesgo independiente en personas mayores de 60 años. **Espinose et al.**⁽¹⁸⁾ no encontraron asociación entre fumar más de 20 paquetes al año y el riesgo de desarrollar CCNM en pacientes con antecedentes de melanoma.

Algunas variaciones del gen CHRNA5-A3-B4 se asocian con fumar y tienen un papel importante en el melanoma. Dos variaciones polimórficas del gen receptor de la vitamina D (BsmI-rs1544410 y FokI-rs2228570) se relacionan con la obesidad, la duración del tabaquismo y la gravedad del melanoma. ⁽¹²⁾

En ratones se ha comprobado el efecto sinérgico de la RUV y el humo del tabaco para producir CCE. El humo del tabaco aumenta las ROS en los fibroblastos. Estos fibroblastos afectados secretan IL-1alfa, IL-6, IL-8, factor básico de crecimiento de fibroblastos (FGF), proteína quimiotáctica de monocitos (MCP-1)

y el factor de crecimiento insulínico tipo 4 (IGFBP4), el cual estimula la multiplicación de los queratinocitos, esto favorece la carcinogénesis cutánea. Los sistemas que reparan el ADN se ven comprometidos por el estrés oxidativo agudo, alargando los intervalos de reparación e incrementando el daño del ADN en los fumadores.⁽¹²⁾

- Nutrición.

Se ha demostrado correlación entre el déficit de vitamina D, la progresión y el pronóstico del melanoma. En un estudio de 204 melanomas invasivos, en el que se evaluó la influencia de la vitamina D, se encontró una asociación entre los niveles de vitamina D, la proliferación del tumor y la ulceración. Asociando los niveles de la vitamina D a la agresividad del melanoma.⁽¹¹⁾

La contaminación alimenticia también es un problema, ya que contaminantes del agua como el arsénico (As) y los bifenilos policlorados (BPC) pueden ocasionar cáncer de piel. La OMS informó de que este riesgo es real, asociándolo a cáncer de piel cuando la concentración de As en el agua es > 10 mcg/l. Se ha demostrado asociación de CBC y el CCE con concentraciones de arsénico < 100 mcg/l en zonas como el sur de Asia, China, Taiwan, México, Europa del este y EEUU, sobre todo en zonas donde se cultiva arroz, ya que este requiere un gran cantidad de agua y el agua contaminada puede contener grandes cantidades de As.⁽¹¹⁾

Desechos contaminados de BPC se vierten en ríos y aguas marinas, los pescados que viven en ellas pueden tener cantidades significativas de BPC, los cuales afectan a la melanogénesis favoreciendo la progresión del melanoma. Por el contrario, estos pescados también contienen omega-3 que tiene acción antineoplásica frente al melanoma. Se necesitan más estudios que evidencien si el consumo de estos pescados es perjudicial o no para el melanoma.⁽¹¹⁾

El consumo de cafeína se asoció como protector de melanoma, una taza de café al día redujo un 3% el riesgo de melanoma. Sin embargo, en un metaanálisis se encontró una relación dosis-respuesta entre el consumo de café y la incidencia de CBC.⁽¹¹⁾

Restringir el consumo alimentario puede afectar negativamente ya que junto con la RUV produce sensibilidad al daño del ADN y a la expresión del gen XPA, el cual es fundamental para reparar el ADN, demostrando una unión entre el ritmo circadiano, la ingesta de alimentos y la salud de la piel. ⁽¹¹⁾

Se ha estudiado la asociación entre dieta mediterránea y cáncer de piel. Esta se asoció a un menor riesgo de CBC y melanoma.⁽¹¹⁾

- Actividad física.

Se ha relacionado la actividad física con el riesgo de CCNM y melanoma. Esto es debido a que la práctica de deporte al aire libre está expuesta a altas dosis de RUV. En deportes alpinos como el esquí, donde la RUV es aún mayor por la altitud y hay una mayor reflexión de la RUV por la nieve y el hielo, todavía se ve más aumentado este efecto⁽¹¹⁾. La exposición recreativa al sol, como tomar el sol en la playa o los deportes acuáticos, se relacionan con mayor riesgo de CBC, mientras que el esquí se relaciona con un mayor riesgo de CCE.

Se ha encontrado un mayor riesgo de CBC y CCE en corredores de maratón y de queratosis actínicas en escaladores⁽¹¹⁾.

El ejercicio tiene efectos protectores sobre el cáncer de piel. En ratones con déficit de PTEN (gen supresor tumoral con función dual de fosfatasa) el ejercicio parece tener un efecto protector el hepatocarcinoma y el cáncer cutáneo inducido por tetradecanoilforbol-13-acetato (TPA) (el TPA es un éster que puede destruir células tumorales). Realizar ejercicio favorece la secreción de IGF-1 y la señal dependiente del mismo en ratones TPA, reduciendo el riesgo de cáncer de piel⁽¹¹⁾. El ejercicio también activa p53, que aumenta p21, IGFBP-3 y PTEN lo que induce regulación negativa de la vía IGF-1 que contribuye a la prevención del cáncer de piel.

- Ritmo circadiano.

La alteración ritmo circadiano en el cáncer cutáneo se debe a diferentes vías: Por un lado, una menor producción de melatonina disminuye su actividad protectora y antioxidante. Por otro lado, la regulación circadiana está influida por la RUV así como de los mecanismos antioxidantes cutáneos⁽¹¹⁾.

Las personas que trabajan en turno de noche tienen una menor incidencia de cáncer cutáneo que aquellos que lo han hecho durante un menor tiempo o nunca. Los pilotos de avión tienen una incidencia mayor de melanoma, la suma de varias exposiciones como la RUVB que penetra por las ventanillas, la radiación cósmica, el estilo de vida y la disrupción del ciclo circadiano influyen en esta incidencia de melanoma.

Los bomberos también son un grupo con mayor incidencia de melanoma, ya que están expuestos a compuestos carcinógenos que se generan en los incendios como HAP y están relacionados con CCNM. ⁽¹¹⁾

- Microorganismos y microbiota.

El desarrollo y progresión del melanoma se ha asociado con los géneros *Fusobacterium* y *Trueperella*.

La presencia de *S.epidermidis* cutánea, que sintetiza 6-N-hidroxiaminopurina, en combinación con RUVB tuvo un papel preventivo en el desarrollo de tumores cutáneos en ratones sin pelo. Por el contrario, la colonización de *S.epidermidis* no productora de 6-N-hidroxiaminopurina no ejerció ningún efecto preventivo. Esto relaciona que este tipo de cepa natural de la microbiota de la piel podría ejercer un efecto protector del melanoma cuando se combinan con la RUV.⁽¹¹⁾

5. RECOMENDACIONES DE USO DE COSMÉTICOS

En base a la revisión realizada no cabe duda que el exposoma tiene un enorme impacto sobre la piel. Desde la Dermofarmacia y la cosmética existen herramientas para reducir ese impacto y mejorar la salud.

Una higiene correcta de nuestra piel a través de los cosméticos es fundamental para prevenir y tratar el efecto de la contaminación. Los protectores solares (con filtros físicos y químicos) son imprescindibles para protegernos de las radiaciones del sol⁽³¹⁾ y las formulaciones hidratantes y nutritivas con antioxidantes, vitaminas (como la melatonina, vitamina C y E)⁽²⁶⁾, alfa-hidroxiácidos (AHA)^(27,28,32) y retinol⁽²⁴⁾ permiten que la piel consiga la hidratación y los nutrientes necesarios para mantener su función barrera y su

aspecto sano. Para ello debemos seleccionar activos que sean adecuados para cada tipo de piel según sus necesidades.

Otras recomendaciones útiles para reducir el impacto del exposoma sobre la piel serían: evitar la exposición directa al sol, y evitar tomar el sol en las horas de máxima incidencia, realizar ejercicio físico, seguir una dieta rica en frutas, verduras y alimentos saludables, y evitar el consumo de alimentos con un alto índice glucémico.

6. CONCLUSIONES

Las principales conclusiones de este estudio son:

1.El exposoma está formado por factores externos a los que nuestra piel está expuesta a diario. Los factores que más afectan a la piel son la contaminación ambiental, el humo del tabaco, la nutrición, la falta de sueño, el estrés, la radiación solar entre otros.

2. Los mecanismos principales por los que actúan son: degradación de la matriz extracelular, activación de la cascada inflamatoria, inducción de estrés oxidativo y agotamiento de las reservas de antioxidantes, producción de daños en moléculas clave como el ADN, proteínas o lípidos de membrana, cambios en la permeabilidad epidérmica e inducción de crecimiento bacteriano.

3.El exposoma que afecta a la piel puede provocar patologías como el envejecimiento, acné, cáncer de piel y dermatitis atópica o un agravamiento de ellas. En concreto:

-El acné se ve agravado principalmente por la radiación ultravioleta y la contaminación ambiental.

-Los contaminantes producen radicales libres e inducen la cascada inflamatoria en la dermatitis atópica se produce un aumento de Th2, lo que conlleva a inflamación y prurito.

-Los mecanismos de aceleración del envejecimiento se ven impulsados por la RUV, la contaminación y el estrés.

- El cáncer de piel parece tener relación con la exposición a la RUV por el daño que causa en el ADN, así como con la contaminación y los pesticidas.

4. La dermofarmacia y la cosmética proporcionan herramientas efectivas para paliar los efectos del exposoma en la piel, por ello se recomienda tener una rutina con productos de limpieza, protección solar y principios activos como el retinol, los AHA, antioxidantes, ácido salicílico o melatonina que nos ayuden a proteger y cuidar nuestra piel de las exposiciones externas.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Vicente-Herrero M.T, Ramírez M.V, Capdevila L.M, Terradillos M.J, Aguilar E et al. Exposome. A new concept in occupational and public health. *Rev Asoc Esp Med Trab.*2016;25(3).
2. Wild CP. The exposome: from concept to utility. *International Journal of Epidemiology.*2012;41(1):24-32.
3. Logan A.C, Prescott S.L, Haahtela T, Katz D.L. The importance of the exposome and allostatic load in the planetary health paradigm. *Journal of Physiological Anthropology.*2018;37(15).
4. Baccarelli A.A. The human exposome: a new “omic” ready for prime time. *Journal of the American College of Cardiology.*2019;74(10):1329-1331.
5. Krutmann J, Bouloc A, Sore G, Bernard B, Passeron T. The skin aging exposome. *Journal of Dermatological Science.* 2017.85(3);152-161.
6. Callen J.P, Cerroni L, Heymann W.R, Hruza G.J, Mancini A.J, Patterson J.W, Röcken M et al. *Dermatology.* 3ª ed. Elsevier Saunders,2012.
7. Grupo CTO. *Manual CTO de dermatología.* 9ª.ed.Madrid. CTO editorial,2014.
8. Serna J, Vitales M, Lopez M, Molina A. dermatologia [Internet]. sefh. 2002 [citado 5 noviembre 2020]. Disponible en: <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/ftomo2/CAP04.pdf>
9. Dréno B, Bettoli V, Sanchez M, Bouloc A. The influence of exposome on acne. *Journal of the European Academy of Dermatology and venereology.*2018;32(5):812-819.

10. Morita A, Torii K, Maeda A, Yamaguchi Y. Molecular basis of tobacco smoke-induced premature skin aging. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*. 2009;14(1):53-55.
Doi: 10.1038/jidsymp.2009.13
11. Gracia-Cazaña T, Gonzalez S, Parrado C, Juarranz A, Gilaberte Y. Influence of the exposome o skin cancer. *Actas Dermo-sifilográficas*.2020;111(6):460-470.
12. Vogeley C, Esser C, Tüting T, Krutmann J, Haarmann S. Role of the aryl hydrocarbon receptor in environmentally induced skin aging and skin carcinogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(23):6005.
13. Thompson C.A, Zhang Z.f, Arah O.A. Competing risk bias to explain the inverse relationship between smoking and malignant melanoma. *European Journal of epidemiology*.2013;28:557-567.
14. Jones M.S, Jones P.C, Stern S.L, Elashoff D.S, Hoon B, Thompson J, et al. The impacto of smoking on sentinel node metastasis of primary cutaneous melanoma. *Annals of Surgical Oncology*. 2017;24:2089-2094.
15. Song F, Qureshi A.A, Gao X, Li T, Han J. Smoking and risk of skin cancer: a prospective analysis and meta-analysis. *International Journal of Epidemiology*. 2012;41:1694-1705.
16. Dusingize J.C, Olsen C.M, Pandeya N, Thompson B.S, Webb P.M, Green A.C, et al. Smoking and cutaneous melanoma: finding from the Qskin sun and health cohort study. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*.2018;27:874-881.
17. Nagore E, Hueso L, Botella-Estrada R, Alfaro-Rubio A, Serna I, Guallar J, et al. Smoking, sun exposure, number of nevi and previous neoplasias are risk factors for melanoma in older patients (60 years and over). *Journal European Academy of Dermatology and Venereology*. 2010;24(1):50-57.
18. Espinosa P, Pfeiffer R.M, García-Casado Z, Requena C, Landi M.T, Kumar R, Nagore E. Risk factors for keratinocyte skin cancer in patients

- diagnosed with melanoma, a large retrospective study. *European Journal of Cancer*. 2016;53:115-124.
19. Stefanovic N, Flohr C, Irvine A.D. The exposome in atopic dermatitis. *European Journal of Allergy and Clinical Immunology*.2019;75(1):63-74.
 20. Mancebo S.E, Wang S.Q. Recognizing the impact of ambient air pollution on skin health. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*.2015;29(12):2326-2332.
 21. Ngoc T.N, Park D, Lee Y, Lee Y.C. Systematic review and meta-analysis of human skin diseases due to particulate matter. *International Journal of Environmental Research and Public Health*.2017;14(12):1458.
 22. Ahn K. The role of air pollutants in atopic dermatitis. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2014;134(5):993-999.
 23. Kim J, Kim E.H, Oh I, Jung K, Han Y.S, Cheong H.K, Ahn K. Symptoms of atopic dermatitis are influenced by outdoor air pollution. *Journal Allergy Clin. Immunol*. 2013;1332:495–498. doi: 10.1016/j.jaci.2013.04.019.
 24. Zasada M, Budzisz E. Retinoids: active molecules influencing skin structure formation in cosmetic and dermatological treatments. *Advances in Dermatology and Allergology*. 2019;36(4):392-397. doi:10.5114/ada.2019.87443.
 25. Parrado C, Mercado-Saenz S, Perez-Davo A, Gilaberte Y, Gonzalez S. Environmental Stressors on Skin Aging: Mechanistic Insights. *Front Pharmacol*. 2019 Jul;10:759.
 26. Milani M, Hashtroody B, Piacentini M, Celleno L. Skin protective effects of antipollution, antioxidant serum containing deschampsia antarctica extract, ferulic acid and vitamin C: a controlled single-blind, prospective trial in women living in urbanized high air pollution area. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*.2019;12:393-399.
 27. Babilas P, Krie U, Abels C. Cosmetic and dermatologic use of alpha hydroxy acids. *Journal of the German Society of Dermatology*.2012;10(7):488-491.
 28. Tang S.C, Yang J.H. Dual effects of alpha-hydroxy acids on the skin. *Molecules*.2018;23(4):863.

29. Liu W, Pan X, Vierkötter A, Guo Q, Wan X, Wan 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.
30. 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.
31. Shanbhag S, Nayak A, Narayan R, Nayan U.Y. Anti-aging and sunscreens: Paradigm shift in cosmetics. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*.2019;9(3):348-359.
32. Kornhauser A, Coelho S.G, Hearing V.J. Applications of hydroxy acids: classification, mechanisms, and photoactivity. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 2010;3:135-142.
33. Vierkötter A, Schikowski T, Ranft U, Sugiri D, Matsui M, Krämer U, Krutman J. Airborne particle exposure and extrinsic skin aging. *Journal Investigation of Dermatology*. 2010;130(12):2719-2726.
34. Park S.Y, Byun E.J, Lee J.D, Kim S, Kim H.S. Air pollution, autophagy, and skin aging impact of particulate matter (PM10) on human dermal fibroblast. *International Journal of Molecular Sciences*.2018;19(9):2727.
35. Tsakok T, Marrs T, Mohsin M, et al. Does atopic dermatitis cause food allergy? A systematic review. *European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016;137(4):1071-1078.

8. ANEXO I: ABREVIATURAS

RUV: Radiación ultravioleta

MP: Material particulado

NOx: Óxidos de nitrógeno

SO₂: Óxido de azufre

O₃: Ozono

CO₂: Dióxido de carbono

COV: Compuestos orgánicos volátiles

COP: Compuestos orgánicos persistentes

LV: Luz visible

IR: Infrarrojos
MMP: Metaloproteinasas
AGE: Productos finales de glicación avanzada
NMF: Factor hidratante natural
FLG: Filagrina
COX: Ciclooxygenasa
PG: Prostaglandinas
ROS: Especies reactivas de oxígeno
TNF-alfa: Factor de necrosis tumoral alfa
NF-kB: Factor nuclear kappa B
VEFG: Factor de crecimiento endotelial vascular
MAPK: Proteínas quinasas activadas por mitógenos
IL-1: Interleucina 1
EPR: Resonancia paramagnética electrónica
H₂O₂: peróxido de hidrógeno
SCS: Colesteril sulfato de sodio
SQ: Escualeno
AhR: Receptor de aril hidrocarburos
TRP: Contaminantes relacionados con el tráfico
CCNM: Cáncer cutáneo no melanoma
SIRT-1: Sirtuina-1
CXCL5: Quimiocina 5
BaP: Benzo-alfa-pireno
GST: Glutation s-transferasa
TCDD: 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina
IFN-gamma: Interferón gamma
IDO: Indolamina-2,3-dioxigenasa
TDO: Triptófano-2,3-dioxigenasa
MEC: Matriz extracelular
FGF: Factor básico de crecimiento de fibroblastos
MCP: Proteína quimiotáctica de monocitos
BPC: Bifenilos policlorados

PTEN: Gen supresor tumoral con función dual de fosfatasa

TPA: Tetradecanoilforbol-acetato

AHA: alfa-hidroxiácidos

