

# REVISIÓN EL EXPOSOMA

ENTENDIENDO EL  
ENVEJECIMIENTO CUTÁNEO  
REVIEW THE EXPOSOME  
UNDERSTANDING SKIN AGING



Andrea Arias Argüello<sup>1</sup>

Fecha de Recepción: 01/11/2019  
Fecha de Aceptación: 02/12/2019

Arias-Argüello, A. Crónicas Científicas. Vol.14. No. 14. Pág. 48-59. ISSN:2215-4264

<sup>1</sup>Médico Cirujano General. Colorado. Estados Unidos. Consulta privada, trabajador independiente.  
Correspondencia: andreaariasarguello@gmail.com

## Resumen

En la actualidad, el concepto de “envejecimiento normal” ha caído en desuso surgiendo así el “envejecimiento óptimo”. Debido a la necesidad crítica de una evaluación más completa de la exposición ambiental en los estudios epidemiológicos, aparece el exposoma, influenciado por los efectos acumulativos y sinérgicos del total de exposiciones a las que una persona se enfrenta desde su concepción hasta su muerte. Comprende factores intrínsecos y extrínsecos, así como la respuesta corporal inducida ante estos factores.

Se realizó una revisión bibliográfica de la literatura existente utilizando PubMed. La búsqueda se restringió a los descriptores skin aging y exposome y al periodo 2014-2019; se localizaron 17 338 ítems, a partir de los cuales se incluyeron publicaciones relacionadas con elementos clave del exposoma que influyen en el envejecimiento de la piel y se excluyeron aquellas investigaciones donde el exposoma estuviese vinculado a patologías distintas al envejecimiento cutáneo.

## Palabras claves:

Envejecimiento, envejecimiento cutáneo, exposoma, manifestaciones cutáneas, estrés oxidativo, polución de aire, inflamación.

## Abstract

At present, the concept of "normal aging" has fallen into disuse, resulting in "optimal aging." Due to the critical need for a more complete assessment of environmental exposure in epidemiological studies, the exposure appears, influenced by the cumulative and synergistic effects of the total number of exposures that a person faces from conception until death. It includes intrinsic and extrinsic factors, as well as the induced body response to these factors. Given its dynamic nature: exposure - time, it presents a huge challenge for its characterization.

A review of the existing literature was performed using PubMed. The search was restricted to the descriptors "skin aging", "exposome", during the period of time covered by 2014-2019, is found in 17338 articles, applied as inclusion criteria, publications incorporating key elements of exposure that influence the aging of the skin and excluding those that were not relevant for the purpose of this review, in which the role of the exposure was affected by pathologies other than skin aging.

## Keywords:

Aging, skin aging, exposome, skin manifestations, oxidative stress, air pollution, inflammation.

## Introducción

La piel es el órgano de mayor extensión del cuerpo humano, cubre toda su superficie y cumple la función principal de separar y proteger la parte interna del cuerpo del ambiente externo. Las variaciones que experimenta la piel con el paso del tiempo están mucho más vinculadas con la interacción con el medio ambiente, sus efectos acumulativos y sinérgicos, que con la predisposición genética. Por lo tanto, en humanos, se puede decir que el envejecimiento de la piel está relacionado con el estilo de vida personal. Al enfrentarse a esta batalla contra el tiempo, las personas necesitan armarse contra dos procesos independientes que precipitan el envejecimiento de la piel: cronológico o intrínseco, y ambiental o extrínseco (Monteiro e Silva, Michniak y Leonardi, 2017; Rinnerthaler, Bischof, Streubel, Trost y Richter, 2015; Shoubing Zhang y Enkui Duan, 2018;8; Addor, 2018). Es a esta totalidad de exposiciones desde el nacimiento hasta la muerte que el individuo enfrenta lo que se denomina exposoma (Wild, 2005).

El objetivo del presente artículo fue obtener una definición de la exposición ambiental asociada al envejecimiento cutáneo, el exposoma, su entendimiento y recomendaciones generales, que permitan atravesar estos cambios con un mínimo de limitaciones, puesto que, a pesar de ser ineludible, el envejecimiento es influenciado.

## Barrera Cutánea

La piel es una extraordinaria estructura de la que el ser humano depende por completo, una vasta barrera aproximadamente de 1,7 m<sup>2</sup>, con un peso alrededor de 4 kg, separa el medio externo

de la anatomía interior vulnerable. Por esto, mantener la integridad funcional y anatómica de la piel es esencial (Addor, 2017).

Constituida por varios compartimentos con funciones diversas, la epidermis, la capa más externa, se estratifica en cuatro subcapas (capa basal, espinosa, granular y córnea), en la cual los queratinocitos corresponden al tipo celular sobresaliente. Los melanocitos productores de pigmento se asientan dentro de la capa basal de la epidermis, determinan el color de la piel y participan, además, en la fotoprotección. La unión dérmica-epidérmica enlaza la epidermis con la dermis subyacente, la cual aloja fibroblastos dérmicos y estructuras anexas como folículos pilosos, glándulas sebáceas y glándulas sudoríparas. La vascularización reside en la dermis (Dyer y Miller, 2018).

El envejecimiento de la piel es un proceso multicausal que afecta a casi todos los aspectos de biología y función humana; asimismo, es impulsado por factores intrínsecos y extrínsecos como lo son la exposición a rayos UV y la polución (Krutmann, Bouloc, Sore, Bernard y Passeron, 2017). A raíz de este proceso, se evidencia una piel más delgada, rígida y seca, lo que disminuye sus funciones protectoras contra las lesiones mecánicas (Addor, 2017, Krutmann *et al.*, 2017; Parrado *et al.*, 2019).

Este adelgazamiento epidérmico es, en parte, causado por la disminución de la capacidad de proliferación y renovación de los queratinocitos basales y el número reducido de células madre epidérmicas. Además de la epidermis, tanto la unión dermo-epidérmica como la dermis también se vuelven más delgadas (Schuch, Moreno, Schuch, Menk y García, 2017; Shoubing

Zhang y Enkui Duan, 2018; Addor, 2018).

Los fibroblastos que residen dentro de la dermis generan una matriz extracelular que proporciona a la piel integridad estructural y elasticidad. Durante el envejecimiento, se produce adelgazamiento dérmico, aumento de arrugas y pérdida de elasticidad (Krutmann *et al.*, 2017; Addor, 2018; Shoubing *et al.*, 2018).

### Definición de exposoma en envejecimiento cutáneo

En el 2005, aparece por primera vez el término exposoma, en un artículo publicado por el epidemiólogo de origen inglés Christopher Wild, para describir la totalidad de las

exposiciones a las que está sujeto un individuo desde la concepción hasta la muerte. Más tarde, Krutmann *et al.* (2017) publicaron un artículo de revisión sobre este tema y definieron la exposición para el envejecimiento de la piel (Wild, 2005, 2012; Krutmann *et al.*, 2017; Addor, 2018).

La naturaleza dinámica de la exposición presenta una de las características más desafiantes de su descripción. Conforme a ello, sus innumerables componentes deben considerarse en relación con su variación temporal, pues, en cualquier momento dado, cierto individuo tendrá un perfil particular de exposiciones. Por lo tanto, para caracterizar completamente la exposición de un individuo se requerirían medidas secuenciales que

**Los factores ambientales que forman parte de la exposición al envejecimiento de la piel se dividen en las siguientes categorías principales (Wild, 2012; Addor, 2017, 2018; Krutmann *et al.*, 2017; Parrado *et al.*, 2019):**

1. Radiaciones solares: radiación ultravioleta, luz visible y radiación infrarroja.
2. Polución del aire.
3. Hábito tabáquico.
4. Nutrición.
5. Estrés y privación del sueño.

**Los puntos clave relacionados con la luz solar y el envejecimiento son los siguientes (Monteiro e Silva *et al.*, 2017; Addor, 2017, 2018; Schuch *et al.*, 2017; Krutmann *et al.*, 2017; Parrado *et al.*, 2019):**

- 1.** El fotoenvejecimiento afecta los tres compartimentos de la piel: epidermis, dermis e hipodermis.
- 2.** Los cambios en el compartimento dérmico parecen ser de naturaleza primaria, mientras que los cambios en la epidermis, a menudo, son secundarios, es decir, los fibroblastos envejecidos propagan el envejecimiento epidérmico por mecanismos paracrinos.
- 3.** Todas las longitudes de onda UV (UVB, UVA2 y UVA1) contribuyen al fotoenvejecimiento de la piel humana.
- 4.** La susceptibilidad al fotoenvejecimiento está fuertemente influenciada por los sistemas de protección endógenos presentes en la piel humana: pigmentación de la piel, la reparación del ADN, la defensa antioxidante, que pueden diferir entre los diferentes grupos étnicos, de edad y debido a las diferencias genéticas dentro de estos grupos.
- 5.** Tanto las respuestas al estrés agudo (como la regulación positiva de las enzimas degradantes de la matriz extracelular, las citocinas proinflamatorias) como las respuestas al daño crónico, que son causadas por la acumulación de daño macromolecular en las células de la piel no proliferantes (como el daño del ADN mitocondrial), impulsan el proceso de envejecimiento de la piel.
- 6.** El fotoenvejecimiento de la piel humana se debe principalmente a la exposición diaria a dosis bajas, lo que no causa ningún cambio visible en ese momento, sin embargo, posteriormente provocará alteraciones biológicas. Los rayos UVA, particularmente el UVA1 de longitud de onda larga, es el mayor contribuyente.
- 7.** Existe evidencia clara de que el uso regular de protectores solares puede retrasar el fotoenvejecimiento de la piel humana.

abarcaran toda la vida o un número menor de medidas que capturaran la exposición durante una serie de períodos prolongados que, acumulativamente, representaría la exposición de la persona. Dentro de este continuo, habrá períodos con un único cambio gradual; algunos con cambios dramáticos en componentes específicos, como un nuevo empleo o un curso de tratamiento médico; y otros con un cambio radical en el perfil de exposición global en un período corto, por ejemplo, al nacimiento o al migrar (Wild, 2005, 2012; Krutmann *et al.*, 2014; Krutmann *et al.*, 2017).

## Radiación solar

A finales del siglo XIX, la asociación entre la exposición a la luz solar, el envejecimiento cutáneo prematuro y el cáncer de piel se estableció gracias a dos dermatólogos: Paul Gerson Unna, en Hamburgo, Alemania, y William Auguste Dubreuilh, en Bordeaux, Francia; ellos observaron de forma independiente cambios degenerativos en áreas fotoexpuestas, el primero en marineros y el segundo en trabajadores de viñedos. Sin embargo, Albert M. Kligman en 1969 sugirió y publicó que, además de los factores intrínsecos del envejecimiento, existían cambios estructurales que ocurrían en la piel humana como resultado de la exposición solar. Le otorgó el término fotoenvejecimiento, separando así este proceso de envejecimiento especial de la piel del envejecimiento cutáneo cronológico.

Asimismo, describe que la hiperplasia elástica inicia desde la primera década de vida y es claramente evidente en la mayoría de los adultos jóvenes antes de los treinta años. Más allá de la cuarta década, la mayoría de las personas tenían alteraciones graves en el tejido elástico. Los cambios elásticos estaban

bastante avanzados antes de que la extensión del daño se hiciera clínicamente visible. El grado de lesión del tejido elástico en diferentes regiones de la cara se relacionó con la cantidad de luz solar que recibieron, la mayor parte en el borde de la oreja y mejilla, y en menor grado debajo del mentón y las cejas. Por lo tanto, la luz solar, no el envejecimiento innato, es la principal responsable de la peor manifestación de la piel senil (Kligman, 1969).

El espectro solar o la luz solar está compuesta por rayos electromagnéticos de diferentes longitudes de onda, que van desde los rayos de onda corta, radiación ultravioleta, hasta la luz visible y los rayos de radiación infrarroja de onda larga (Krutmann *et al.*, 2017).

La mayor parte del espectro solar llega a la piel. La radiación ultravioleta representa el 5 % del espectro solar total; esta se compone de tres grupos, en orden de longitud de onda más corta a más larga: UVC (100-280 nm) que no llega a la piel, ya que se filtra por ozono atmosférico, UVB (280-315 nm) y UVA (315-400 nm). Este último representa la mayor parte de la radiación UV que penetra en la piel (Schuch *et al.*, 2017).

La luz visible (400-740 nm) representa el 50 % del espectro solar total, mientras que la radiación infrarroja, el 45 % restante. Por lo tanto, UVR, la luz visible y la radiación infrarroja están presentes en diferentes cantidades, tienen diferentes valores de energía y penetran en diferentes niveles de la piel (Krutmann *et al.*, 2017; Parrado *et al.*, 2019).

La radiación UVB es la más energética, pero solo penetra en las capas superficiales de la piel hasta la capa basal epidérmica. La radiación UVA se subdivide en UVA2 (315-340 nm) y UVA1 (340-400 nm) y es menos energética, pero está presente en grandes cantidades. Particularmente, UVA1

penetra más profundamente en la piel hasta llegar a la dermis. La luz visible también entra profundamente en la piel y aproximadamente el 20 % llega a la hipodermis. Por último, la radiación infrarroja se divide en tres grupos: IRA, IRB, IRC; el 65 % de la IRA llega a la dermis, y el 10 %, a la hipodermis (Schuch *et al.*, 2017; Krutmann *et al.*, 2017).

## Polución del aire

La Agencia de Protección Ambiental (EPA) de Estados Unidos clasifica los contaminantes en seis categorías: plomo (plantas de procesamiento de metales e industriales), partículas (hollín, escape, industria), óxido de nitrógeno (escape de automóviles), óxido de azufre (plantas industriales), ozono (a nivel del suelo) (Ding *et al.*, 2017; Puri, Nandar, Kathuria y Ramesh, 2017; Krutmann *et al.*, 2017; Parrado *et al.*, 2019). La contaminación del aire se compone de dos tipos principales de contaminantes primarios: partículas (PM), comúnmente denominadas partículas finas (PM2.5, PM10) o gruesas, y gases (O<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>, CO, SO<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>) o compuestos orgánicos volátiles (Ding *et al.*, 2017; Puri *et al.*, 2017; Krutmann *et al.*, 2017). Las partículas pequeñas, generalmente, se producen por combustión, y las más grandes, por procesos mecánicos que crean y luego suspenden las partículas de polvo en el viento. Sin embargo, bajo ciertas condiciones atmosféricas, los contaminantes secundarios como el ozono y los nitratos de peroxiacetilo se forman a partir de reacciones fotoquímicas entre los contaminantes primarios, el calor y la radiación UV (Ding *et al.*, 2017; Krutmann *et al.*, 2017). Estos contaminantes permanecen bajos en la atmósfera terrestre que contacta la superficie de la Tierra (tropósfera) y se asientan en áreas urbanas y rurales formando lo que típicamente

se conoce como smog (Ding *et al.*, 2017; Puri *et al.*, 2017; Krutmann *et al.*, 2017; Addor, 2018; Parrado *et al.*, 2019).

Estas partículas ejercen sus efectos perjudiciales mediante la generación de radicales libres de oxígeno, además de actuar como portadoras de sustancias metálicas y químicas orgánicas que se internalizan en las mitocondrias, donde directamente generarán radicales libres de oxígeno. Otra vía descrita es mediante los hidrocarburos aromáticos policíclicos, los cuales, unidos a las partículas descritas previamente, podrían activar un metabolismo xenobiótico, induciendo así el envejecimiento cutáneo (Vierkötter y Krutmann, 2012; Ding *et al.*, 2017; Puri *et al.*, 2017; Krutmann *et al.*, 2017; Parrado *et al.*, 2019).

## Hábito Tabáquico

La piel del fumador se ha caracterizado por arrugas faciales prominentes, particularmente alrededor de la boca, el labio superior y los ojos. Se descubrió que los grandes fumadores tenían hiperpigmentación de la mucosa oral, llamada “melanosis del fumador”. Un estudio doble estimó que 10 años de fumar correspondían a una diferencia en la apariencia de aproximadamente 2,5 años mayor (Krutmann *et al.*, 2017; Addor, 2018; Parrado *et al.*, 2019).

Una inhalación de un cigarrillo contiene más de tres mil ochocientas sustancias químicas nocivas diferentes, especialmente nicotina, monóxido de carbono, alquitrán, formaldehído, ácido cianhídrico, amoníaco, mercurio, plomo y cadmio. Un efecto inmediato de la inhalación de humo es la reducción del flujo sanguíneo en la microcirculación con un efecto máximo después de los primeros dos minutos de consumo, independientemente de la

## Recomendaciones Generales: Medidas Generales

1. Evitar el tabaco
2. Evitar la exposición a UV artificial ( camas de bronceado)
3. Evitar la exposición intencional a rayos UV. Permanecer a la sombra, cuando sea posible, utilizar ropa que brinde protección solar.
4. Mantener estilo de vida saludable, dieta rica en frutas, vegetales, limitar la ingesta de alcohol y un horario de sueño apropiado.

## Régimen de Cuidado Diario

### Mañana

1. Evitar el exceso de lavado facial, podría dañar la función de barrera cutánea. Evite productos que contengan jabón.
2. Utilice productos para mejorar la función de barrera cutánea además de cosméticos que contengan antioxidantes tópicos para reducir los efectos dañinos del Ozono e IRA.
3. Utilice medidas fotoprotectoras, bloqueador solar de amplio espectro UVA- UVB.
4. Individuos con piel oscura considerar el uso de protector solar UVA-UVB además de luz visible de onda larga.

### Tarde

1. Utilice productos para retirar la polución de la superficie de la piel y reducir la carga de partículas.
2. Utilice productos cosméticos para mejorar la función de barrera cutánea y reparar los signos de envejecimiento.





concentración de nicotina contenida (Krutmann *et al.*, 2017; Addor, 2018; Parrado *et al.*, 2019). La N-nitrosornicotina, que se encuentra en niveles altos en el tabaco y el humo del cigarrillo, contribuye a una disminución en la migración de fibroblastos necesaria para la curación de heridas. El extracto de humo de cigarrillo perjudica el crecimiento y la proliferación de fibroblastos y conduce a características similares a las observadas en los fibroblastos senescentes. La lesión por estrés oxidativo y la inhibición de la actividad de defensa antioxidante pueden estar involucradas en este proceso de envejecimiento inducido por el humo del cigarrillo (Krutmann *et al.*, 2017; Parrado *et al.*, 2019).

## Nutrición

El proceso de glicación, en el que el azúcar en el torrente sanguíneo se une a las proteínas para formar nuevas moléculas dañinas, llamadas productos finales de glicación avanzada (AGE), ha sido vinculado al envejecimiento y estudiado en numerosas investigaciones (Gkogkolou y Böhm, 2012; Isami, West, Nakajima y Yamagishi, 2018; Mekic *et al.*, 2018). Cuanto más azúcar se consume, más AGE se desarrolla y se produce más glicación. En la piel, se han observado depósitos avanzados de producto final de glicación (AGE) en fibronectina, laminina, elastina y colágeno (Nguyen y Katta, 2015; Katta y Kramer, 2018). La glicación surge en la dermis después de los 35 años de edad y la exposición a los rayos UV aumenta la reticulación en la piel. La glicación endógena ocurre cuando los productos de azúcar consumidos se unen a proteínas y lípidos. La glicación exógena ocurre cuando se ingieren alimentos que contienen

AGE formados a altas temperaturas al asar a la parrilla o freír (Nguyen y Katta, 2015; Hew *et al.*, 2016; Pessanha *et al.*, 2017). Los AGE derivados de alimentos producidos al asar a la parrilla y freír pueden inducir inflamación y oxidación (Couppé *et al.*, 2014; Krutmann *et al.*, 2017; Addor, 2018; Parrado *et al.*, 2019).

## Estrés

El estrés psicológico crónico estimula el sistema nervioso autónomo, el sistema renina-angiotensina y el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal. Esta activación prolongada puede provocar disfunción inmune crónica, aumento de la producción de ROS y daño en el ADN, que son conocidos contribuyentes del envejecimiento de la piel, aunque los mecanismos subyacentes aún no se han definido claramente.

Además, hay algunos datos que respaldan que el estrés induce una disminución en la permeabilidad epidérmica y un deterioro en la interrupción y recuperación de la barrera (Krutmann *et al.*, 2017; Addor, 2018).

## La privación del sueño

En la piel, se ha demostrado que el sueño restringido afecta la apariencia facial física. Un estudio experimental encontró que los sujetos con trastornos del sueño parecían notablemente menos saludables, menos atractivos y más cansados con los cambios en varios parámetros del color de la piel (Schuch *et al.*, 2017). Los investigadores observaron párpados colgantes, ojos rojos e hinchados,

círculos oscuros debajo de los ojos, piel más pálida, más arrugas / líneas finas y esquinas caídas de la boca. Se advirtió una función reducida de la barrera de permeabilidad epidérmica durante los períodos de estrés psicológico, debido a la falta de sueño (Schuch *et al.*, 2017).

## Conclusiones

El envejecimiento se debe a factores extrínsecos e intrínsecos. Hasta la fecha, el énfasis se ha dirigido hacia los efectos nocivos de la radiación solar en la piel. Sin embargo, no solamente la radiación causa daños. La calidad del aire que se respira es una preocupación mundial y, según las estimaciones de la Organización Mundial de la Salud, nueve de cada diez personas respiran aire contaminado. Los factores ambientales asociados con el estilo de vida y las comorbilidades sistémicas merecen una mayor atención por parte de los dermatólogos al controlar el envejecimiento de la piel en los pacientes. La comprensión de estos factores relacionados con la esperanza de vida y la prevención de sus repercusiones en la piel son las nuevas misiones de los dermatólogos.

## Referencias bibliográficas

Addor, F. (2017). Antioxidants in dermatology. *Anais Brasileiros de dermatologia*, 92(3), 356-362. doi:10.1590/abd1806-4841.20175697

Addor, F. (2018). Beyond photoaging: additional factors involved in the process of skin aging. *Clinical, Cosmetic and Investigational*

Dermatology, 11, 437-443. doi:10.2147/CCID.S177448

Couppé, C., Svensson, R.B., Grosset, J.F., Konaven, V, Nielsen, R.H., Olsen, M.R., ..., Magnusson, S.P. (2014). Life-long endurance running is associated with reduced glycation and mechanical stress in connective tissue. *Age*, 36(4), 9665.

Ding, A., Yang, Y., Zhao, Z., Kanner, R., Lyon, J.L. y Zone, J.J. (2017). Indoor PM2.5 exposure affects skin aging manifestation in a Chinese population. *Scientific Reports*, 7(1) 1-7 e10.1038/s41598-017-15295-8

Dyer, J. y Miller, R. (2018). Chronic Skin Fragility of Aging: Current Concepts in the Pathogenesis, Recognition, and Management of Dermatoporosis. *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, 11(1), 13-18

Gkogkolou, P. y Böhm, M. (2012). Advanced glycation end products: Key players in skin aging? *Dermato-endocrinology*, 4(3), 259-270.

Hew, J, et al. (2016) The Effects of Dietary Macronutrient Balance on Skin Structure in Aging Male and Female Mice. *PLOS one*. e0166175

Isami, F., West, B.J., Nakajima, S. y Yamagishi, S.I. (2018). Association of advanced glycation end products, evaluated by skin autofluorescence, with lifestyle habits in a general Japanese population. *Journal of International Medical Research*, 46(3), 1043-1051.

Katta, R. y Kramer, M.J. (2018). Skin and Diet: An Update on the Role of Dietary Change as a Treatment Strategy for Skin Disease. *Skin*

*Therapy Letter*, 23(1), 1-5.

Kligman, A. (1969). Early Destructive Effect of Sunlight on Human Skin. *Journal of the American Medical Association*, 210(13), 2377-2380

Krutmann, J., Liu, W., Li, L., Pan, X., Crawford, M., Sore, G. y Seite, S. (2014). Pollution and skin: from epidemiological and mechanistic studies to clinical implications. *Journal of Dermatological Science*, 76(3), 163-168.

Krutmann, J., Bouloc, A., Sore, G., Bernard, B.A., Passeron, T. (2017). The skin aging exposome. *Journal of Dermatological Science*, 85(3), 152-161.

Mekic, S., Jacobs, L.C., Hamer, M.A., Ikram, M.A., Schoufour, J.D., Gun, D.A., Kiefte-de Jong, J.C. y Nijsten, T. (2018). A healthy diet in women is associated with less facial wrinkles in a large Dutch population-based cohort. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 80(5), 1358-1363.

Monteiro e Silva, S.A., Michniak-Kohn, B. y Leonardi, G. R. (2017). An overview about oxidation in clinical practice of skin aging. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 92(3), 367-374.

Nguyen, H.P. y Katta, R. (2015). Sugar sag: glycation and the role of diet in aging skin. *Skin Therapy Letter*, 20(6), 1-5.

Parrado, C., Mercado-Saenz, S., Perez-Davo, A, Gilaberte, Y., Gonzalez, S y Juarranz, A. (2019). Environmental Stressors on Skin Aging. Mechanistic Insights. *Frontiers in Pharmacology*, 40(1), 17-

Pessanha, F.P., Lustosa, L.P., Carneiro, J.A., Pfrimer, K., Fassini, P.G., Alves, N.M., Moriguti, J.C., Lima, N.K. y Ferriolli, E. (2017). Body mass index and its relationship with disability, chronic diseases and frailty in older people: a comparison of the lipschitz and who classifications. *The Journal of Frailty and Aging*, 6(1), 24-28.

Puri, P., Nandar, S.K., Kathuria, S. y Ramesh, V. (2017). Effects of air pollution on the skin: A review. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, 83(4), 415-423.

Rinnerthaler, M., Bischof, J., Streubel, M.K., Trost, A. y Richter, K. (2015). Oxidative stress in aging human skin. *Biomolecules*, 5(2), 545-589.

Rittié, L. y Fisher, G.J. (2015). Natural and sun-induced aging of human skin. *Cold Spring Harb Perspect Med.*, 5(1), a015370.

Schuch, A P., Moreno, N.C., Schuch, N.J., Menck, C.F.M. y García, CCMM. (2017). Sunlight

damage to cellular DNA: Focus on oxidatively generated lesions. *Free Radical Biology and Medicine*, 107, 110-124.

Shoubing Zhang y Enkui Duan, (2018). Cell Transportation. 27 (5), 729-738.

Vierkötter, A. y Krutmann, J. (2012). Environmental influences on skin aging and ethnic-specific manifestations. *Dermato-Endocrinology*, 4(3), 227-231.

Wild, C.P. (2005). Complementing the genome with an "exposome": the outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, 14(8), 1847-1850.

Wild, C.P. (2012). The exposome: from concept to utility. *International Journal of Epidemiology*, 41(1), 24-32. Recuperado de [https://www.who.int/health-topics/air-pollution#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/air-pollution#tab=tab_1)