

Fotoprotección

Yolanda Gilaberte^a, Carmen Coscojuela^a, M.^a Carmen Sáenz de Santamaría^b y Salvador González^c

Secciones de Dermatología. ^aHospital General San Jorge (Huesca) y ^bClínica Quirón (Zaragoza). España.

^cWellman Laboratories of Photomedicine, Department of Dermatology, Massachusetts General Hospital. Boston. Estados Unidos.

Resumen.—La fotoprotección tiene como objeto prevenir el daño que ocurre en nuestra piel como resultado de su exposición a la radiación ultravioleta. La piel posee unos mecanismos de adaptación y defensa para protegerse de esta agresión, cuya eficacia es variable según los individuos, y francamente insuficiente en aquellos con fototipos claros. Por ello se han desarrollado unas estrategias de fotoprotección basadas en reducir el tiempo de exposición solar, sobre todo durante las horas del mediodía, así como cubrirse con ropas y sombreros adecuados, llevar gafas y complementar lo anterior aplicando apropiadamente un fotoprotector de amplio espectro, con factor de protección solar (FPS) 15 o superior. De todos estos métodos, los fotoprotectores son los más utilizados por la población y, por otra parte, sobre los que existe más controversia.

Esta revisión profundiza en los distintos métodos de fotoprotección, especialmente en los fotoprotectores, tópicos y orales, sus tipos, características, efectos colaterales y controversias, así como en los mecanismos de disminución de su efectividad. Asimismo, se facilitan las guías y recomendaciones actuales de fotoprotección para la población en general, si bien, para que se cumplan, es necesario educar a la población. Estas intervenciones educativas deben iniciarse en la infancia, ya que es en esta etapa de la vida en la que la fotoprotección parece ser crucial.

Palabras clave: fotoprotección, fotoprotectores, prevención del cáncer cutáneo.

Gilaberte Y, Coscojuela C, Sáenz de Santamaría MC, González S. Fotoprotección. *Actas Dermosifiliogr* 2003;94(5):271-93.

INTRODUCCIÓN

La radiación solar es fuente de vida en la tierra, pero la exposición a ésta de forma incontrolada supone un riesgo ambiental para la salud, por sus posibles efectos perjudiciales en nuestra piel. Las quemaduras solares, la fotosensibilidad, las fotodermatosis, la inmunodepresión, el fotoenvejecimiento y la fotocarcinogénesis son algunos de los efectos adversos más importantes. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cáncer cutáneo es el tipo de cáncer más frecuente en el mundo y la incidencia de me-

Correspondencia:
Yolanda Gilaberte. Sección de Dermatología. Hospital General San Jorge. Avda. Martínez de Velasco, 34. 22004 Huesca. España.
Correo electrónico: med007195@saludalia.com

Aceptado el 17 de 03 de 2003.

SUN PROTECTION

Abstract.—Sun protection is aimed at preventing damage to our skin as the result of its exposure to solar ultraviolet radiation. The skin has some mechanisms to protect itself from this harm, whose efficacy varies from one person to the next and is clearly insufficient in fair-skinned people.

Current approaches to photoprotection focus on reducing overall exposure to sunlight, especially during peak sun hours; this includes wearing protective clothing, hats and sunglasses and regular use of broad-spectrum high SPF sunscreen (SPF 15 or higher). Using sunscreen is the most common practice for protecting the skin from the sun, although it is the most controversial.

This review summarizes the different approaches to sun protection, with special reference to sunscreens, either oral or topical: their types, main characteristics, side effects, controversies and mechanisms of failure.

Moreover, Public Health Guidelines and Recommendations from the International Agency for Research on Cancer are presented. Public education on sun protection must be aimed at multiple and diverse target populations and activities. Childhood interventions are very important, not only because behavioural changes are easier in children than adults, but also because ultraviolet damage is cumulative and sun protection strategies should start early in life.

Key words: sun protection, sunscreen, skin cancer prevention.

lanoma se está incrementando más rápidamente que cualquier otra neoplasia maligna^{1,2}. Aunque somos conscientes de que una proporción importante de la relación entre exposición solar y cáncer cutáneo permanece inexplicada, está fuera de duda la asociación causa-efecto entre ellos^{3,4}.

El aumento en la esperanza de vida, la excesiva exposición al sol debido a las actividades de ocio al aire libre o a la búsqueda del bronceado y, en algunas áreas terrestres, la depleción de la capa de ozono⁵ han contribuido al incremento de los problemas cutáneos y oculares fotoinducidos. Todo ello ha resultado en una creciente demanda de métodos para proteger la piel frente a los efectos adversos de la radiación solar.

La fotoprotección tiene como objetivo prevenir el daño que ocurre en nuestra piel como resultado de su exposición a la radiación ultravioleta (UV). Por tanto, las estrategias de fotoprotección se centran en la re-

ducción del tiempo global de exposición al sol, especialmente en las horas del mediodía (12:00 a 16:00 h), llevar ropas adecuadas, utilizar gorros y gafas y aplicar fotoprotectores. En esta revisión se expondrán en primer lugar los efectos nocivos del sol en la piel de forma resumida; en segundo lugar, trataremos, en profundidad, las distintas formas y métodos de fotoprotección, y finalizaremos pormenorizando las características de la fotoprotección en la etapa de la vida de mayor vulnerabilidad al sol: la infancia.

JUSTIFICACIÓN DE LA FOTOPROTECCIÓN: EFECTOS NOCIVOS DEL SOL EN LA PIEL

Las radiaciones más peligrosas del espectro solar electromagnético que alcanzan la superficie terrestre son la ultravioleta B (UVB, 290-320 nm) y la ultravioleta A (UVA, 320-400 nm). Ésta, a su vez, se divide en UVA corta o II (320-340 nm) y UVA larga o I (340-400 nm). La radiación UVA constituye el 5 % del perfil terrestre de la luz solar, mientras que la UVB sólo representa el 0,5 %. La radiación UVB, más energética, causa la mayoría de las reacciones fotobiológicas en la epidermis, y sólo el 10 % de ella pasa a la dermis. A diferencia de ésta, los rayos UVA no se filtran por el cristal, sufren poca fluctuación temporal, no se afectan apenas por la altitud ni por las condiciones atmosféricas y el 50 % penetran en la piel en profundidad, alcanzando la dermis⁶ e, incluso, afectando a las células sanguíneas circulantes⁷. La radiación infrarroja (> 760 nm) no parece peligrosa para la piel, aunque sí puede potenciar los efectos de las radiaciones UV, exacerbando especialmente el fotoenvejecimiento⁸.

De todos los efectos nocivos que producen las radiaciones solares sobre la piel el fotoenvejecimiento y, especialmente, la fotocarcinogénesis son quizá los que en este momento centran la mayoría de las investigaciones.

Fotocarcinogénesis

Los fotones de las radiaciones UV interactúan con numerosas estructuras, incluyendo el ADN, el ARN, las proteínas, los lípidos de las membranas y las organelas celulares.

La radiación UVB es la principal responsable del eritema y la quemadura solar, así como del cáncer cutáneo, sobre todo del carcinoma espinocelular⁹. Estos rayos son mayormente absorbidos en la epidermis, en particular por el ADN nuclear, principal cromóforo cutáneo, e incluyen la formación de dímeros de ciclobutano pirimidina y, con menor frecuencia, otros fotoproductos¹⁰. Los queratinocitos disponen de los mecanismos necesarios para reparar este daño, pero si lo hacen de forma incompleta aparecen mutaciones características del daño actínico¹¹. Si las alteraciones producidas en el genoma son importantes, la proteí-

na p53, cuya síntesis aumenta con la radiación UVB, y sus proteínas asociadas inducen la apoptosis de los queratinocitos irradiados¹². Cuando la mutación inducida por la radiación UV se produce en p53 se pierde el control del genoma, produciendo la aparición de queratosis actínicas, carcinomas espinocelulares o basocelulares¹³.

Si la radiación UVB es importante en la iniciación tumoral, la UVA lo es en la promoción del mismo¹⁴. Así, la radiación UVA produce hiperplasia epidérmica, aparición de células de quemadura o *sunburn cells* en la epidermis y aumento de la expresión de p53 en los queratinocitos^{15,16}. Los rayos UVA inducen más estrés oxidativo que los UVB, causando peroxidación lipídica¹⁷ y oxidación de ácidos nucleicos¹⁴. Además, un gran porcentaje de la transversión GC a TA, presente en el ADN de muchos tumores cutáneos en seres humanos, se asocia a la formación de 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina, la cual es a su vez inducida por las especies reactivas del oxígeno (ROS) generadas durante la radiación UVA^{18,19}. Por último, la radiación UVA inhibe la reparación del ADN²⁰ e induce la síntesis de metaloproteinasas, las cuales aumentan la agresividad biológica del tumor²¹. Parece que la radiación UVA desempeña un importante papel en la génesis del melanoma más que en cualquier otra forma de cáncer cutáneo⁶. Apoyando estas hipótesis varios estudios epidemiológicos han demostrado un aumento en la incidencia de este tipo de tumores en usuarios de lámparas de bronceado y en pacientes tratados con psoraleno y luz ultravioleta (PUVA) a largo plazo²². Sin embargo, por el momento los estudios epidemiológicos y las observaciones clínicas no permiten establecer si la contribución de la radiación UVA a la génesis del melanoma en la piel humana es poco relevante o esencial²³.

La radiación solar, tanto la UVB²⁴ como la UVA²⁵⁻²⁸, puede disminuir la inmunidad cutánea lo cual favorecería a su vez la formación de tumores²⁴.

Fotoenvejecimiento

El fotoenvejecimiento consiste en los cambios en apariencia y funciones de la piel como resultado de una exposición solar repetida, más que por el simple paso del tiempo. Este complejo proceso implica la interacción de muchos elementos, incluyendo metaloproteinasas, citocinas, ROS y otros mediadores de la inflamación sobre distintas estructuras celulares y extracelulares cutáneas.

Se estima que el 90 % de los cambios cutáneos asociados a la edad son consecuencia de la radiación UV crónicamente recibida, en particular por su acción sobre el ADN celular²⁹. En este sentido, aparecen mutaciones en genes reguladores, como el p53, con más frecuencia en la piel crónicamente fotoexpuesta que en la piel normal, lo que apoya el papel del daño acumulativo del ADN en el fotoenvejecimiento. Además, la capacidad de reparar el ADN disminuye con la edad,

lo que parece contribuir a la progresión del deterioro en la apariencia y en las funciones cutáneas.

Histológicamente, la epidermis fotoenvejecida se caracteriza por cambios en su espesor, alternando áreas atróficas con hiperplásicas y, a menudo, con algún grado de atipia nuclear en los queratinocitos^{30,31}. Esto podría estar mediado por la acción de diversas citocinas inducidas por la radiación UV y producidas por los propios queratinocitos, los fibroblastos, los mastocitos y otras células inflamatorias³². Por otro lado, existen marcadas alteraciones en el número, la distribución y la morfología de las células de Langerhans en la piel fotoenvejecida, que pueden estar condicionadas también por la acción de ciertas citocinas³³.

Los cambios más importantes del fotoenvejecimiento se producen en la dermis, y se caracterizan por la presencia de material basófilo en la dermis media y superficial, fenómeno conocido como elastosis. Estos cambios dérmicos requieren la movilización y el depósito de matriz extracelular, colágeno y elastina, lo que es realizado por las metaloproteinasas, cuya actividad se ve influida por la radiación UV³⁴. Los fibroblastos parecen ser las células clave en todos estos cambios dérmicos.

Por último, las ROS generadas durante la radiación solar, especialmente inducidas por UVA, pueden modificar proteínas, alterar lípidos, dañar el ADN, aumentar los depósitos de elastina en la dermis, inducir la síntesis de metaloproteinasas y, en general, dirigir las complejas interacciones biológicas que conducen al fotoenvejecimiento³⁵.

FOTOPROTECCIÓN INTRÍNSECA DE NUESTRA PIEL

Para protegerse de la agresión por parte de las radiaciones externas, la piel posee unos mecanismos de adaptación y de defensa, de los cuales los más importantes son el engrosamiento de la capa córnea, la producción de melanina, la activación de moléculas antioxidantes, los sistemas de reparación del ADN y la síntesis de citocinas³⁶. Estos mecanismos de fotoprotección natural tienen una eficacia variable según los individuos, siendo insuficientes especialmente en las personas de fototipo claro.

La teoría de la unidad melanoepidérmica para la pigmentación se refiere a los melanocitos como los actores clave en la producción de melanina y su distribución. Éstos sintetizan la melanina, pigmento marrón-negro que es distribuido a los queratinocitos circundantes a través de las prolongaciones dendríticas de los melanocitos. Este pigmento tiene una función fotoprotectora en la piel, mediante absorción directa de los fotones UV así como de las ROS generadas en la interacción de estos fotones con los lípidos de las membranas y otros cromóforos celulares. En las células, la melanina tiende a distribuirse encima del núcleo formando un *melanin cap*, para proteger al núcleo

de la radiación UV³⁷. No obstante, la pigmentación melánica epidérmica, variable según el fototipo, no es un filtro neutro. Así dicha pigmentación protege bien frente a radiaciones de 305 y 365 nm, ofrece menos protección frente a las de 295 nm y ésta es mínima a 315 nm³⁸.

La piel dispone de un sistema de antioxidantes que le protegen del estrés oxidativo generado por la luz solar y la polución³⁹. Este sistema se compone de antioxidantes enzimáticos, que actúan principalmente a nivel intracelular, y no enzimáticos. Los primeros incluyen la glutatión peroxidasa y reductasa, que reducen el peróxido de hidrógeno y los hidroperóxidos lipídicos utilizando el glutatión, la catalasa que detoxifica el peróxido de hidrógeno, la Cu-Zn-superóxido dismutasa y la Mn-superóxido dismutasa que protege a las células frente al radical superóxido y la superóxido dismutasa que protege el espacio extracelular⁴⁰. La actividad de estas enzimas es mayor en la epidermis que en la dermis, especialmente la catalasa⁴¹. Los antioxidantes no enzimáticos, de bajo peso molecular, incluyen el ácido L-ascórbico en el medio líquido, el glutatión en el compartimento celular, la vitamina E en las membranas y el ubiquinol en la mitocondria⁴⁰. El ácido L-ascórbico es el antioxidante predominante en la piel. Estos antioxidantes no enzimáticos trabajan como un grupo interactivo de sustancias con estructura química, posición tisular y potencial redox relacionados⁴².

FOTOPROTECCIÓN EXÓGENA

En sentido amplio puede decirse que la fotoprotección exógena incluye todos aquellos métodos y estrategias que el sujeto realiza para disminuir los efectos adversos de las radiaciones solares sobre la piel. Esto incluye desde evitar la exposición solar, ponerse a la sombra y utilizar gorros y ropas, hasta la aplicación o ingestión de sustancias destinadas a este fin, conocidas como fotoprotectores.

Ropas, sombreros, gafas y sombras como métodos de fotoprotección

Evitar el sol, estar en la sombra o utilizar ropas protectoras son las medidas básicas a tomar para la prevención del cáncer cutáneo⁴³.

Autier et al⁴⁴ han demostrado que llevar ropas protectoras puede disminuir el número de nevos melano-cíticos adquiridos. Sin embargo, no todos los tejidos proporcionan una adecuada fotoprotección^{45,46}. El *Australian/New Zealand Standard* fue la primera normativa publicada sobre los métodos para determinar el factor de protección UV (FPU) de la ropa, cuya medida puede realizarse por métodos *in vivo* o *in vitro*. El método *in vivo* está basado, al igual que en las cremas fotoprotectoras, en el tiempo necesario para desarrollar eritema sometiendo a seres humanos a radiación

TABLA 1. RESUMEN DE LOS FACTORES QUE AFECTAN SIGNIFICATIVAMENTE EL FPU DE LOS TEJIDOS

| | |
|--------------------------|---|
| Tipo de tejido | Algodón, viscosa, rayón y lino tienen menos FPU que nailon, lana, seda y poliéster |
| Porosidad, peso y grosor | El FPU aumenta cuanto menores son los espacios entre los hilos y cuanto mayor es el peso y el grosor del tejido |
| Color | Los colores oscuros poseen mayor FPU |
| Estiramiento | El FPU disminuye con el estiramiento del tejido |
| Humedad | El FPU disminuye cuando el algodón está húmedo |
| Lavado | El lavado aumenta el FPU en el algodón |

FPU: factor de protección ultravioleta. Modificada de Hoffman et al⁴⁸.

UV. Este método es costoso y con muchas limitaciones, por lo que se prefieren los tests *in vitro*, de los cuales la espectrofotometría es el más utilizado^{47,48}.

La protección UV proporcionada por la ropa depende del tipo de tejido, el color, el diseño y los procedimientos de acabado de fábrica. De este modo, la presencia de tintes, sobre todo los de color oscuro, aumenta de tres a cinco veces el grado de protección de un tejido⁴⁹⁻⁵¹. Además, el FPU de la ropa está influido por el encogimiento, el estiramiento y el grado de humedad de las fibras (tabla 1)⁵². La European Standardization Commission en Europa y la American Association of Textile Chemists and Colorists junto a la American Society for Testing and Materials en Estados Unidos están estableciendo las normas para determinar y etiquetar las ropas con protección solar⁴⁸.

Los sombreros y las gorras proporcionan una buena pantalla física de fotoprotección para el rostro y el cuello. En este caso, los materiales, y sobre todo la anchura del ala, influyen en su capacidad fotoprotectora. Alas pequeñas, menores de 2,5 cm, proporcionan escasa protección y sólo en algunas áreas faciales, mientras que alas anchas, mayores de 7,5 cm, protegen la cara, los pabellones auriculares y el cuello⁵³.

Las gafas de sol protegen los ojos y áreas perioculares de los efectos dañinos de la radiación UV y el cáncer cutáneo. La American Academy of Ophthalmology recomienda que las gafas de sol bloqueen el 99 % de la radiación UVA y B. La protección se correlaciona con el color o la oscuridad de la lente⁵⁴.

Las sombras y los árboles pueden reducir la radiación UV directa pero no la indirecta emitida por las superficies circundantes (arena, agua, nieve, etc.)⁵⁵.

Fotoprotectores

Clásicamente, los fotoprotectores se han definido como sustancias, por lo general de aplicación tópica, con capacidad de absorber, reflejar o dispersar foto-

nes de la región ultravioleta, evitando la penetración cutánea de éstos e impidiendo así el daño actínico. Sin embargo, en la actualidad se están incorporando nuevas sustancias fotoprotectoras que actúan previniendo o reparando los daños inducidos por las radiaciones solares. Los fotoprotectores más utilizados son los preparados tópicos, aunque también existen sustancias con capacidad fotoprotectora que se administran por vía oral.

La atenuación de la radiación UV en la piel se obtiene mediante sustancias que cumplan los requisitos biofísicos siguientes:

1. Absorción y filtración de la radiación UV en la superficie del estrato córneo a fin de prevenir su penetración hacia la epidermis y la dermis.
2. Dispersión de las radiaciones.
3. Reflexión de las mismas mediante la aplicación de sustancias «barrera».
4. Inactivación o destrucción de los radicales libres y las ROS que se producen en la piel fotoexpuesta⁵⁶.

Además de estos mecanismos bien conocidos habría que añadir un quinto, más novedoso, que actúa mediante la reparación del daño celular cutáneo inducido por la radiación solar.

Los fotoprotectores son utilizados por millones de personas, aplicándolos sobre una gran parte de la superficie cutánea, varias veces al día, muchos días del año, por lo que deben ser, ante todo, seguros para la salud. La seguridad de los fotoprotectores está regulada por las autoridades sanitarias nacionales e internacionales^{57,58}. Estos requerimientos se recogen en la tabla 2.

Sin embargo, un fotoprotector no sólo debe ser seguro y proteger frente a los efectos agudos de la radiación UV, como la quemadura solar, sino también debe proporcionar unos beneficios a largo plazo en la prevención del cáncer cutáneo, las fotodermatitis y el fotoenvejecimiento cutáneo. Algunos de los efectos beneficiosos más relevantes y trascendentes de los fotoprotectores frente a la radiación UV son impedir la inmunosupresión local y sistémica inducida por ésta⁵⁹⁻⁶¹, prevenir las mutaciones en el gen supresor tumoral p53⁶² y, aplicados asiduamente, impedir la formación de dímeros de timina^{63,64}. Además, *in vitro*, impiden las alteraciones en los fibroblastos y reducen la formación de queratinocitos apoptóticos *sunburn cells*⁵⁸. Por último, el uso de fotoprotectores de amplio espectro parece ser eficaz en la prevención de algunas fotodermatitis, como la erupción solar polimorfa⁶⁵.

Finalmente, hay que tener en cuenta que el uso de fotoprotectores supone un gasto considerable, especialmente si se aplica la cantidad suficiente y con la frecuencia necesaria. No se dispone de datos individualizados en nuestro país, pero el mercado mundial de los fotoprotectores y productos relacionados (*sun-care products*) supuso 3,47 billones de dólares en 1998, de los cuales el 70 % pertenecían a tan sólo ocho paí-

TABLA 2. DOSSIER INTERNACIONAL DE SEGURIDAD DE LOS FOTOPROTECTORES DE ACUERDO CON LOS REQUERIMIENTOS DE LA UNIÓN EUROPEA, ESTADO UNIDOS Y JAPÓN

| <i>Prueba</i> | <i>Finalidad</i> |
|--|--|
| Toxicidad oral aguda y cutánea | Toxicidad de una dosis única oral y tópica |
| Irritación ocular y cutánea | Potencial irritativo |
| Fotoirritación | Potencial de producir irritación tras una dosis o dosis repetidas en presencia y ausencia de luz solar |
| Sensibilización y fotosensibilización | Potencial de una sustancia de producir alergia en presencia y ausencia de luz solar |
| Toxicidad subcrónica tópica y oral | Toxicidad de dosis diarias repetidas tópicas y orales |
| Teratogenicidad | Efectos adversos en el embrión o en el feto |
| Toxicidad peri o posnatal y fertilidad | Efectos adversos en los órganos reproductivos femeninos y masculinos. Efecto durante el embarazo avanzado o la lactancia |
| Toxicidad genética <i>in vitro</i> | Potencial de afectar el material genético |
| Fotogenotoxicidad <i>in vitro</i> | Potencial de afectar el material genético bajo irradiación UV |
| Toxicidad genética <i>in vivo</i> | Potencial de afectar el material genético <i>in vivo</i> |
| Toxicidad crónica, tópica u oral | Efectos adversos tras administración crónica (> 6 meses) |
| Carcinogenicidad tópica | Potencial de producir tumores |
| Penetración <i>in vitro</i> | Potencial de penetrar en la piel |
| Penetración <i>in vivo</i> | Penetración dentro de los organismos mamíferos |
| Farmacocinética <i>in vivo</i> y ADME | Absorción, distribución, metabolismo y excreción |
| Fotocarcinogenicidad | Potencial de aumentar la producción de tumores inducidos por la radiación UV |
| Seguridad en seres humanos | Sensibilización, irritación, fotoirritación, fotosensibilización |

ADME: absorción, distribución, metabolismo y excreción; UV: ultravioleta.

Tomada de SCCNFP, 1999; FDA, 1999; FDA, 2000; MHW, 1991; Yakuji Nippo, 1995⁵⁷.

ses: Estados Unidos, Canadá, Francia, Alemania, Japón, Italia, España y Reino Unido.

A continuación, hablaremos en primer lugar de los nuevos fotoprotectores orales y posteriormente, con mayor detalle, de los ampliamente utilizados fotoprotectores tópicos.

Fotoprotectores sistémicos (orales)

La fotoprotección sistémica tendría la ventaja de proteger la totalidad de la piel y no está sujeta a la forma de aplicación, la eliminación por el agua o el sudor, o la reaplicación. En la actualidad las sustancias más utilizadas como fotoprotectores administradas por vía oral* son⁶⁶:

β-carotenos. En dosis de 120 a 180 mg/día disminuyen la fotosensibilidad en enfermos con erupción solar polimorfa y urticaria solar⁶⁷. Sin embargo, no se ha demostrado que su administración oral prevenga la aparición de carcinomas cutáneos⁶⁸.

Polipodium leucotomos. Extracto de origen natural, rico en polifenoles, que le confieren actividad antioxidante. En dosis de 7,5 mg/kg protege la piel de los seres humanos frente a la radiación UV, con o sin la ingesta de psoralenos, reduciendo el eritema, los dímeros de timina y la depleción de células de Langerhans^{69,70}.

*Los antipalúdicos, sustancias con propiedades fotoprotectoras, se excluyen de esta lista, ya que sólo se utilizan como tratamiento de fotodermatitis.

Combinaciones de diversos antioxidantes. La combinación de vitaminas C y E administradas en dosis altas por vía oral a seres humanos proporciona protección frente al eritema inducido por la radiación UV, mientras que ninguna de ellas por separado es efectiva⁷¹.

Polifenoles del té verde. Están compuestos por siete tipos diferentes de catequinas, de las cuales la epigallocatecina-3-galato es la más activa. En animales de experimentación los polifenoles del té verde han demostrado tener un efecto fotoprotector actuando mediante diferentes mecanismos: antioxidante⁷², inmunoprotector⁷³ y protector del ADN celular⁷⁴. Su administración oral en animales de experimentación reduce el desarrollo de tumores cutáneos inducidos por la radiación UV⁷⁵.

Ácido grasos poliinsaturados ω-3. Parecen poseer efectos fotoprotectores, ya que han demostrado disminuir la incidencia de quemaduras solares.

Fotoprotectores tópicos

Las cremas protectoras solares están constituidas por unos principios activos y un excipiente. Éstas se formulan como compuestos que contienen de dos a seis filtros solares y se conocen como *fórmulas de filtros solares combinados*, con sustancias que protegen frente a la mayoría de las radiaciones del espectro ultravioleta que nos afectan⁵⁶.

En Estados Unidos, Australia, Canadá y Nueva Zelanda los fotoprotectores se consideran medicamen-

TABLA 3. PRINCIPALES SUSTANCIAS FOTOPROTECTORAS

| <i>Sustancia</i> | <i>Nomenclaturas</i> | <i>Concentraciones utilizadas (%)</i> | <i>Pico de absorción (nm)</i> |
|--|---|---------------------------------------|-------------------------------|
| Filtros químicos principalmente UVB | | | |
| <i>PABA y derivados</i> | | | |
| Ácido 4-aminobenzoico | PABA | 5 | 283-289 |
| Padimato O | Octil dimetil PABA | 1, 4-8 | |
| | | 0,5-5 | 290-310 |
| Padimato A | Amil dimetil PABA | 1-5 | |
| Etil 4[bis(hidroxiprolil)] aminobenzoato* | | 1-5 | 312 |
| Gliceril p-aminobenzoato* | | 2-3 | 297 |
| <i>Cinamatos</i> | | | |
| Cinoxato | 2-Etoxietil p-metoxi-cinamato | 1-3 | 310 |
| Octil-metoxicinamato | 2-Etil hexil p- metoxi-cinamato | | |
| | Parsol MCX | 6,5 | 311 |
| Isopentil-4-metoxicinamato* | Dietanolamina metoxicinamato | 8-10 | 288-290, 325 |
| <i>Salicilatos</i> | | | |
| Homosalato | Homomentil salicilato | 4-15 | 306 |
| Octil salicilato | 2-Etil-hexil salicilato | 3-5 | 307 |
| Trolamina salicilato | Salicilato de trietanolamina | 5-12 | 298 |
| <i>Otros</i> | | | |
| Trioleato de digaloilo* | | 2-5 | |
| Octocrileno | 2-etilhexil-2-ciano-3,3 difenilacrilato | 7-10 | 303 |
| Ácido 2-fenil-benzimidazol-5-sulfónico | Eusolex 232 | 4-8 | 310 |
| Filtros químicos UVB y menos UVA | | | |
| <i>Benzofenonas</i> | | | |
| Dioxibenzona | Benzofenona-8 | 3 | 288, 327 |
| 2-hidroxi-4-metoxi-benzofenona | Oxibenzona | 2-6 | 288, 325 |
| | Benzofenona-3 | 10 | |
| | Eusolex 4360 | | |
| Sulisobenzona | Benzofenona-4 | 5-10 | 288, 325 |
| <i>Antralinas</i> | | | |
| Mentil antralinato | | 3,5-5 | 286, 335 |
| Filtros químicos principalmente UVA | | | |
| Butil metoxi-dibenzoilmetano | Avobenzona | 2-3 | 358, 360 |
| | Parsol 1789 | 5 | |
| 3-(4-metilbencilideno) alcanfor | Eusolex 6300 | 4 | 345 |
| Ácido tereftalideno-dialcanfor sulfónico | Mexoryl SX | 10 | 345 |
| Filtros químicos de amplio espectro | | | |
| Drometrizol-trisiloxano | Silatrizol | | |
| | Mexoryl XL | 15 | 303, 344 |
| Metileno bis-benzotriazolil tetrametilbutilfenol | Dibenzotriazol | | |
| | Tinosorb M | 10 | 303, 368 |
| Bis-etilhexiloxifenol metoxifenil triazina | Anisotriazina | | |
| | Tinosorb S | 10 | 305, 340 |
| Filtros físicos o pantallas minerales | | | |
| Dióxido de titanio | | 2-25 | 400 |
| Óxido de cinc | | 20-25 | 400 |

*Eliminados como ingredientes activos y seguros por la Food and Drug Administration (Monografía, Mayo 1999).
UVB: rayos ultravioleta B; UVA: rayos ultravioleta A; PABA: ácido paraaminobenzoico.

tos. En Europa, los filtros se someten a un reglamento europeo que fija la lista de sustancias autorizadas y su concentración máxima, pero no se consideran medicamentos^{76,77}. En el momento actual, en la *Monografía final de fotoprotectores* de Estados Unidos se incluyen 16⁷⁸, mientras que la normativa europea admite 25. En la tabla 3 aparecen todos ellos con su

espectro de absorción y las concentraciones máximas permitidas.

A continuación se exponen los distintos tipos de sustancias fotoprotectoras y los excipientes.

Fotoprotectores químicos u orgánicos. Son sustancias de síntesis, generalmente compuestos aromáticos

conjugados con grupos carbonilo, que absorben la energía transportada por los fotones de las radiaciones UV y, por tanto, pueden considerarse cromóforos exógenos. Estas moléculas excitadas regresan a su estado inicial liberando el exceso de energía en forma de calor imperceptible, de fluorescencia o mediante transferencia a moléculas adyacentes. Si este traspaso de energía no se produce, la sustancia fotoprotectora puede romperse o remodelarse (fotoadición/sustitución, cicloadición, fotofragmentación)⁷⁷. Según su espectro de absorción pueden dividirse en:

Fotoprotectores UVB. Los fotoprotectores UVB incluyen el ácido paraaminobenzoico (PABA) y sus ésteres (padimato A y O), los cinamatos, los salicilatos y el octocrileno⁶⁶. Todos ellos bloquean de forma eficaz alrededor del 90 % de las radiaciones UVB en su espectro completo (290-320 nm) y, por tanto, ofrecen protección frente a la quemadura y el eritema inducidos por estas radiaciones. El PABA y sus derivados fueron los primeros en utilizarse de forma generalizada, pero pronto su uso se limitó debido a las frecuentes reacciones cutáneas adversas que provocaban⁷⁹. En la actualidad, los cinamatos se han convertido en el ingrediente más común de los fotoprotectores de UVB. Los salicilatos absorben menos la radiación UVB que los dos grupos anteriores, pero su perfil de seguridad es excelente y solubilizan otros ingredientes de los fotoprotectores, como la avobenzona y la oxibenzona⁶⁶. El octocrileno, químicamente emparentado con los cinamatos, es muy fotoestable y aumenta la resistencia del fotoprotector al agua. El fenilbenzimidazol es hidrosoluble, lo que permite así formulaciones menos grasas.

Fotoprotectores UVA. La mayoría de los filtros de la radiación UVA absorben también algo de UVB. Incluyen las benzofenonas, las antralininas, la avobenzona y el ácido tereftalideno-dialcanfor sulfónico (Mexoryl SX)⁶⁶. La oxibenzona es la benzofenona más utilizada y absorbe los UVB y los UVA cortos. Sin embargo, la avobenzona y el Mexoryl SX absorben todo el espectro de radiación UVA, si bien la avobenzona es muy poco fotoestable y el Mexoryl SX mucho (hasta 3 h). Los derivados del alcanfor no están autorizados en Estados Unidos, pero sí en Europa.

Fotoprotectores UVB y UVA. Algunos filtros absorben tanto las radiaciones UVB como las UVA. El drometrizol trisiloxano (Mexoryl XL) absorbe los UVB y los UVA II, y formulado con el Mexoryl SX potencia su efecto fotoprotector. En los últimos años ha aparecido un filtro orgánico, el dibenzotriazol, que posee un espectro de absorción amplio (UVB, UVA cortos y UVA largos) y es muy fotoestable. Su peso molecular es elevado, por lo que no puede penetrar en la piel, de forma que sus mecanismos de acción son de dos tipos: absorción de energía por transferencia a los hidrógenos intramoleculares y desactivación térmica por reflexión gracias a las partículas sólidas insolubles⁸⁰.

Los fotoprotectores químicos son incoloros y cosméticamente muy aceptados, por lo que suelen añadirse a cosméticos⁸¹. Sin embargo, presentan un mayor riesgo de causar reacciones de contacto y fotocontacto que las pantallas minerales.

Fotoprotectores inorgánicos o pantallas minerales. Son polvos inertes constituidos por pequeñas partículas de 180 a 250 nm de dióxido de titanio (TiO₂), óxido de cinc (ZnO), óxido de hierro, óxido de magnesio, mica o talco. La capacidad de estos minerales de bloquear la radiación viene determinada por varias propiedades físicas que son el índice de refringencia, el tamaño de las partículas y la dispersión según el espesor de la película⁸². Sirven como barrera física que refleja y dispersa las radiaciones solares, cualquiera que sea su longitud de onda. Por esta propiedad también se les ha llamado filtros físicos. Sin embargo, algunos de ellos, como el TiO₂ y el ZnO, las dos sustancias más empleadas, pueden absorber *in vitro* la radiación UVA hasta 400 nm. Esto resulta en la movilización y transición de electrones de una parte de la molécula a otra, que pueden generar radicales libres, por lo que pueden considerarse también fotoprotectores químicos⁸³. El TiO₂ y el ZnO protegen eficientemente frente a UVB y UVA^{84,85}.

Debido a que se trata de polvos inertes, no son ni irritantes ni sensibilizantes, pero otorgan a la piel un aspecto blanquecino que los hace poco estéticos. Para mejorar este aspecto puede disminuirse su concentración, pero con ello también disminuye su factor de protección. Desde 1990 se utilizan el ZnO y el TiO₂ micronizados, constituidos por partículas de 20 a 150 nm para el TiO₂ y de 40 a 100 nm para el ZnO, que reflejan menos la luz visible y por tanto dan un aspecto más transparente, mejorando así sus propiedades estéticas^{86,87}. Por otro lado, añadiendo un pigmento absorbente como el óxido de hierro puede mejorarse también su potencial cosmético, además de reducir la transmisión de luz visible⁸⁸.

Antioxidantes e inmunofotoprotectores. Los antioxidantes contrarrestan el daño oxidativo que se produce en nuestra piel en la vida diaria. Dado el papel que las ROS y los radicales libres tienen en el daño actínico⁸⁹, su incorporación a los fotoprotectores aumenta la eficacia y seguridad de éstos⁹⁰. Los antioxidantes tópicos proporcionan varias ventajas para la fotoprotección frente a su administración oral, ya que actúan directamente sobre la piel, alcanzado concentraciones suficientes. Su presencia suplementaría la protección antioxidante natural de la piel, ya que el estrés oxidativo depleciona los antioxidantes naturales.

Las sustancias que hasta ahora se han investigado con éxito son las siguientes:

Vitamina C (ácido L-ascórbico). La aplicación tópica de ácido L-ascórbico en la piel humana previene los

efectos nocivos de la radiación UV sobre ésta, especialmente de la radiación UVA⁹¹, protegiendo frente a la peroxidación lipídica⁹² y aumentando el colágeno dérmico⁹³.

Vitamina E. Es una mezcla de sustancias relacionadas de las cuales el α -tocoferol es la de más potencia. La vitamina E es el antioxidante de fase lipídica más abundante en el organismo⁹⁹. Disminuye el estrés oxidativo celular inducido por la radiación UV, especialmente la UVB, protegiendo frente al eritema y disminuyendo la sensibilidad a ésta⁹⁴. Además, previene la inmunosupresión cutánea y la formación de dímeros de pirimidina inducidos por la radiación UV^{95,96}. El α -tocoferol es regenerado por la vitamina C, por lo que ambos son más efectivos si se administran juntos que por separado^{91,97}. Además de su efecto antioxidante, el α -tocoferol tiene un pequeño pico de absorción de radiación UV a 290 nm, lo cual aumenta la fotoprotección tópica⁹⁸.

Carotenoides. Son pigmentos liposolubles presentes en plantas, algas, algunas bacterias y animales. De ellos han mostrado eficacia fotoprotectora:

1. **β -caroteno.** Es un precursor de la vitamina A y el componente más importante de la familia de antioxidantes carotenoides. Los β -carotenos inhiben la producción de ROS generadas durante el proceso fotooxidativo, y protegen la piel frente al eritema inducido por la radiación UV. Además, parece tener una acción sinérgica con el α -tocoferol⁹⁹.

2. **Astaxantina.** Posee un poder antioxidante superior a β -caroteno y α -tocoferol y es muy efectiva en eliminar radicales peroxilipídicos¹⁰⁰. Este pigmento xantófilo tiene un fuerte poder inhibitorio sobre la concentración de poliaminas libres inducidas por la radiación UVA, por lo que protege eficazmente a los fibroblastos de lesiones fotoinducidas¹⁰¹.

Polifenoles del té verde. Administrados tópicamente en seres humanos reducen el eritema y el edema cutáneo, así como la hiperplasia, la hiperqueratosis, el número de *sunburn cells* y los dímeros de pirimidina inducidos por la radiación UV^{74,102}. Por estos efectos esta sustancia natural se está incorporando en muchos fotoprotectores¹⁰³.

Flavonoides. Las isoflavonas derivadas de distintas plantas poseen efectos antioxidantes, estrogénicos e inhibidores de la actividad tirosina-cinasa. Algunos de ellos han demostrado poseer propiedades fotoprotectoras:

1. **Genisteína.** Protege, tanto *in vitro* como *in vivo*, frente al daño oxidativo¹⁰⁴, la apoptosis¹⁰⁵ y la inmunosupresión¹⁰⁶ inducidos por la radiación UV.

2. **Silimarina.** Consiste en una mezcla de tres flavonoides: silibinina, silidianina y silicristina. Su aplicación tópica en animales previene la formación de dímeros de pirimidina tras la exposición a UVB y reduce en un 92 % los tumores cutáneos inducidos por ésta^{107,108}.

3. **Isoflavonoides del trébol rojo.** Protegen frente a la inmunosupresión inducida por la radiación UV, principalmente el equol¹⁰⁹.

4. **Apigenina.** Inhibe significativamente el efecto carcinogénico cutáneo de la radiación UV en el animal de experimentación¹¹⁰.

Polypodium leucotomos. El tratamiento tópico con el extracto hidrofílico de esta sustancia inhibe *in vivo* el eritema inducido por la radiación UVB y por PUVA⁶⁹. Este efecto parece estar mediado no sólo por su acción antioxidante, sino también por inhibir la producción de algunas citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleucina-6 (IL-6)¹¹¹. Además, preserva el número de células de Langerhans durante la radiación UV⁶⁹. En el animal de experimentación se ha observado que reduce, entre otros, la elastosis inducida tras exposición crónica a UVB.

Ácidos grasos poliinsaturados ω -3. Entre los posibles mecanismos fotoprotectores destacan su efecto antiinflamatorio, a través de la vía de las prostaglandinas, los leucotrienos y las citocinas, así como su acción antioxidante⁸⁸.

Los antioxidantes, que *a priori* poseen tan buenas cualidades para la fotoprotección, presentan el inconveniente de ser moléculas muy reactivas y, por tanto, muy inestables. Por esta razón, su formulación es difícil y, además, para que sean efectivos han de emplearse a concentraciones elevadas. Por último, si su función es la de barrer los radicales libres producidos en la piel durante la exposición al sol, deben penetrar en ella en profundidad y estar presentes en forma activa cuando sean generados dichos radicales.

Otros agentes fotoprotectores. Pueden mencionarse asimismo los siguientes:

Dihidroxiacetona. Comercialmente se vende como autobronceador sin sol, uniéndose a aminoácidos del estrato córneo y dando un color marrón-anaranjado a la piel, que no desaparece fácilmente con el lavado. A diferencia de la pigmentación melánica, no protege frente a la radiación UVB, pero sí proporciona protección frente a la radiación UVA y la luz visible¹¹³.

Enzimas reparadoras del ADN tópicos. En el momento actual los fotoprotectores tópicos son exclusivamente profilácticos. Sin embargo, es posible restaurar el ADN dañado por la radiación UVB mediante la aplicación tópica de enzimas reparadoras del ADN encapsuladas en liposomas¹¹⁴. Una de estas sustancias, la enzima fotoliasa, es capaz de revertir los dímeros de ciclobutano pirimidina inducidos por la radiación UVB. La fotoliasa se obtiene del *Anacystis nidulans* y se incorpora en los liposomas. Estos liposomas, aplicados sobre la piel inmediatamente después de haber sido irradiada con UVB y seguidos de una nueva exposición fotorreactivadora, disminuyen entre un 40 y un 45 % el número de dímeros inducidos por esta radiación^{115,116}. La T4 endonucleasa V es otra enzima reparadora del ADN bacteriano capaz de reconocer los dímeros de ciclobutano pirimidina inducidos por la radiación UV¹¹⁷. Esta enzima liposomada se ha aplica-

do diariamente de forma tópica, añadida a un fotoprotector convencional, a pacientes con xeroderma pigmentoso. Comparado con el fotoprotector convencional solo (grupo control), la enzima logró disminuir la incidencia de queratosis actínicas y carcinomas basocelulares en estos pacientes al cabo de un año¹¹⁸. Por otro lado, están en estudio nuevas sustancias, como la creatina, que ayudarán a prevenir o a reparar las mutaciones del ADN mitocondrial en la piel irradiada crónicamente con UVA¹¹⁶.

Interleucina-12 (IL-12). La IL-12 inhibe la apoptosis de los queratinocitos inducida por la radiación UVB, disminuyendo la formación de dímeros de ciclobutano pirimidina que se generan con esta radiación¹¹⁹. Además, esta citocina rompe la tolerancia inmunológica cutánea inducida por la radiación UV²⁶. Todo ello indica que las citocinas, en concreto la IL-12, podrían reducir el impacto negativo de la luz ultravioleta en la piel y, por tanto, debe valorarse su adición a los fotoprotectores convencionales.

Oligonucleótidos. La aplicación tópica de fragmentos de ADN (oligonucleótidos) simulan la señal de daño del ADN en las células y aumentan las respuestas protectoras innatas de la piel de animales en ausencia de daño real en el ADN¹²⁰. Así, en ratones y cobayas, estos oligonucleótidos estimulan la melanogénesis (el bronceado), aumentan de forma notable la capacidad reparadora del ADN, disminuyen la formación de dímeros de pirimidina, la tasa de mutaciones y reducen la presencia clínica e histológica de daño actínico crónico¹²¹. Lo más relevante es que este procedimiento permite a los usuarios desarrollar un bronceado natural en ausencia de una exposición UV dañina, reduciendo por tanto la motivación de realizar los poco saludables baños de sol. Combinados en las fórmulas de los fotoprotectores convencionales, es posible que estos prometedores productos biológicamente activos revolucionen el futuro de la fotoprotección.

Excipientes. Los excipientes no sólo permiten la aplicación de principios activos de forma uniforme, sino que desempeñan un papel capital en la actividad y la capacidad cosmética de éstos. La persistencia y la resistencia al agua de un fotoprotector dependen del vehículo elegido. La incorporación de aceites vegetales (coco, oliva, etc.) es frecuente, ya que aportan adherencia y viscosidad, así como la absorción de una parte de radiación UV. Los excipientes contienen los conservantes, colorantes y los perfumes, si los llevan.

Las cremas fotoprotectoras se presentan en distintas formas galénicas. Las soluciones y las emulsiones de aceite en agua son poco oleosas y más fáciles de aplicar, pero con menor poder de fotoprotección y, sobre todo, de permanencia, mientras que las emulsiones de agua en aceite y las cremas grasas son más resistentes al agua y al sudor. Los *sticks* proporcionan un factor de protección elevado debido a la gran cantidad de filtros físicos que contienen⁷⁷.

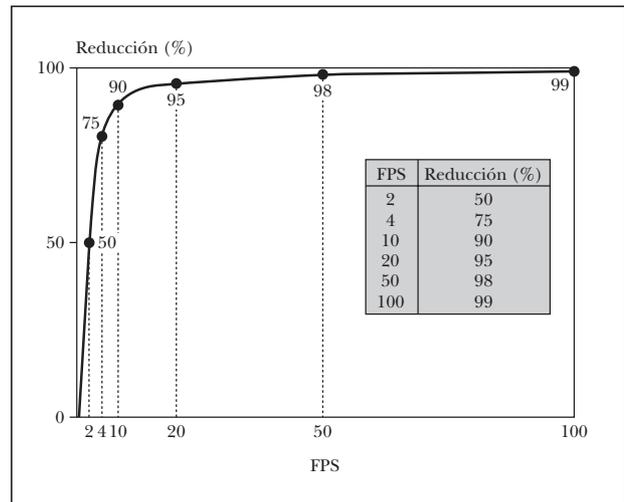


Fig. 1.—Curva del porcentaje de reducción de la radiación activa eritemática en función del factor de protección solar (FPS)¹²⁵.

Nuevas formulaciones, como las nanopartículas de lípidos sólidos, no sólo sirven de vehículo, sino que poseen en sí mismas propiedades fotoprotectoras, potenciando así la eficacia del producto final¹²². Otra nueva opción son los fotoprotectores microencapsulados cuyas ventajas son fotoestabilidad, sustantividad, fácil formulación, no absorción en profundidad y homogénea distribución en la superficie cutánea¹²³.

Métodos de evaluación del índice o factor de protección frente a la radiación UVB

El factor de protección solar (FPS) es un índice que nos da idea del tiempo que podremos permanecer expuestos al sol sin riesgo de sufrir una quemadura. La actual definición del FPS, en la que se basa la totalidad de los métodos de evaluación hoy conocidos, parte de los trabajos de Schultze¹²⁴. En 1956, este autor definió el FPS como el cociente entre la dosis eritematosa mínima (DEM) de la piel protegida con el producto y sin él, a las 24 h de la irradiación. Es más preciso utilizar el término «factor de protección eritematogénico» en vez de «factor de protección solar», debido a que en el cálculo y determinación del FPS sólo se considera la respuesta eritematosa a las 24 h. Existen diversos métodos para la determinación del FPS, todos ellos tests biológicos *in vivo*; los más utilizados son el de la Food and Drug Administration (FDA) americana, el AS/NZS 2604 australiano y el COLIPA de la Unión Europea¹²⁵.

El sistema de numeración de los FPS no es lineal. Así, para factores bajos de protección, la actividad real del producto (porcentaje de reducción de la radiación eritemática activa) se incrementa considerablemente. Sin embargo, en valores altos, los aumentos del FPS representan incrementos mínimos de reducción (fig. 1). Por esta razón, algunos países como Australia y Esta-

TABLA 4. CATEGORÍAS DE FACTOR DE PROTECCIÓN SOLAR¹²⁵

| | |
|---|---------------------------|
| Estados Unidos. Monografía final de Mayo de 1999 | |
| De 2 a 12 | Protección solar mínima |
| De 12 a 30 | Protección solar moderada |
| De 30 en adelante | Protección solar alta |
| Australia/Nueva Zelanda. AS/NZ 2604:1998 | |
| De por lo menos 2 pero menor de 4 | Protección solar muy baja |
| De por lo menos 4 pero menor de 8 | Protección solar baja |
| De por lo menos 8 pero menor de 15 | Protección solar moderada |
| De por lo menos 15 pero menor de 30 | Protección solar alta |
| De 30 o más | Protección solar muy alta |

dos Unidos etiquetan sus fotoprotectores como máximo con un FPS 30+⁷⁸. Además, al ser la determinación del FPS un test biológico, efectuado en seres humanos (un pequeño número de sujetos irradiados con un simulador solar), está sujeto a una gran variabilidad, en particular en los factores de protección más altos¹²⁶. Por esta razón, el uso de estos FPS numéricos exactos no tiene mucho sentido y se propone la utilización de medidas cualitativas de protección¹²⁷. Diffey propone clasificar los fotoprotectores según proporcionen protección baja, media, alta o ultraalta si el factor medido va de 4 a 7, 8 a 14, 14 a 24 o 25 o más, respectivamente. Según esta clasificación, aquellos productos con un FPS inferior a 4 no recibirían la denominación de fotoprotectores¹²⁷. En Estados Unidos y en Australia ya coexisten los FPS numéricos con las categorías de fotoprotección (tabla 4)¹²⁷.

Aunque el eritema es una forma sencilla y no invasiva de medir la eficacia del o los fotoprotectores, no está claro si el FPS predice de forma adecuada la capacidad de un fotoprotector de prevenir otros efectos adversos de las radiaciones UVB diferentes del eritema. De hecho, muchos de los efectos dañinos más significativos del sol en la piel ocurren antes de alcanzar el umbral del eritema, como por ejemplo la hiperplasia epidérmica, la inflamación o el daño de las fibras de colágeno y elásticas dérmicas asociados al fotoenvejecimiento¹²⁸. Los efectos inmunológicos suberitematogénos de las radiaciones UV en la piel también son significativos e incluyen la disminución de la respuesta antigénica y la depleción de las células de Langerhans¹²⁹. Por último, las dosis suberitematogénas son capaces de causar lesión en el ADN en forma de dímeros de pirimidina y 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina, así como inducción de p53^{18,130}.

En general, los fotoprotectores de amplio espectro, que contienen filtros frente a radiación UVA y UVB, con índices de FPS altos (30 o superior) proporcionan fotoprotección frente a la inmunosupresión¹³¹⁻¹³³. Sin embargo, lo que no está claro es si la protección inmune que proporcionan es igual a su FPS, es decir, si FPS y FPI (factor de protección inmune) son iguales^{65,134}.

Métodos de evaluación del índice o factor de protección frente a la radiación UVA

Cada vez existen más pruebas sobre los efectos de la radiación UVA en el daño cutáneo a largo plazo inducido por la exposición solar. Por ello, se considera indispensable que los fotoprotectores incluyan una adecuada fotoprotección frente a esta radiación^{25,28,132}. Sin embargo, siguen existiendo controversias acerca de cuánta protección UVA es necesaria y de cómo medirla.

Los métodos para medir la protección frente a la radiación UVA son varios. Los métodos *in vivo* incluyen el de oscurecimiento inmediato de pigmento (*immediate pigment darkening*, IPD), de pigmentación persistente (*persistent pigment darkening*, PPD) y el factor de protección UVA (PFA o APF). De los métodos *in vitro* destaca la determinación de la longitud de onda crítica.

1. *Método IPD*. Mide la coloración de la piel marrón-grisácea que ocurre entre 0 y 15 min después de la exposición a radiación UVA¹³⁵. Para su determinación se usan sujetos con fototipos III, IV y V. Su mayor inconveniente es la transitoriedad de la medida, pues su lectura se ha de hacer de inmediato.

2. *Método PPD*. Mide la fotooxidación de la melanina tras la exposición UVA¹³⁶. En este caso evalúa la pigmentación cutánea entre 2 y 24 después de la irradiación UVA. Para su determinación se usan sujetos con fototipos II, III y IV. Este método valora la fotoestabilidad del filtro, que proporciona índices de protección más reales que el anterior, por lo que resulta más fiable.

3. *Factor de protección UVA (PFA)*. Similar al método PPD. La lectura se hace a las 24 h. En este caso puede medirse el eritema o el bronceado¹³⁷. Para su determinación se usan sujetos con fototipos de I a IV.

4. *Método de determinación de la longitud de onda crítica*. Se define como la longitud de onda por debajo de la cual el fotoprotector absorbe el 90 % de la radiación desde 290 a 400 nm¹³⁸.

No existe una normativa acerca de cuál de estos métodos hay que utilizar para establecer el índice de protección frente a la radiación UVA de un determinado

fotoprotector. No obstante, el UVA Sunscreen Working Group de la American Academy of Dermatology ha establecido una serie de recomendaciones para determinar el índice de protección frente a la radiación UVA (IP UVA)⁶:

1. La protección frente a la radiación UVB, como se refleja en el FPS, debe ser la principal propiedad para determinar la potencia de un fotoprotector.
2. El método *in vitro* de la longitud de onda crítica es un criterio para considerar a un fotoprotector de amplio espectro. El umbral para esto debe ser 370 nm.
3. El método de longitud de onda crítica debe combinarse con un método *in vivo*, que podría ser tanto PPD como PFA. Se recomienda un mínimo de un aumento de cuatro veces en el valor de PPD o PFA al aplicar el fotoprotector.
4. Sólo los fotoprotectores que cumplan los criterios anteriores *in vitro* e *in vivo* pueden etiquetarse como de «amplio espectro».
5. Ningún fotoprotector que sólo tenga filtros UVA puede denominarse «de amplio espectro».
6. Un aumento en el FPS debe acompañarse de un aumento proporcional en el valor del IP UVA.

Medición de protección frente a la radiación infrarroja y visible

El conocimiento de los efectos biológicos de la radiación infrarroja es aún incompleto. Sin embargo, sus efectos agudos y crónicos, así como su interacción con la radiación UV, indican que los fotoprotectores deberían ofrecer una protección frente a la radiación infrarroja. Por lo general, la radiación infrarroja se suele combatir con filtros físicos, aunque no existe todavía ninguna metodología estándar para su evaluación. Trabajos recientes muestran que un método de determinación de la protección frente a la radiación infrarroja que tome como respuesta biológica la cuantificación del eritema medido mediante técnicas biofísicas no invasivas podría sentar los fundamentos de la futura evaluación de la protección frente a esta radiación¹²⁵.

En cuanto a la radiación visible, sobre todo la banda azul, en la actualidad sólo es problema para pacientes con determinadas fotodermatosis como las porfirias, la urticaria solar, la dermatitis actínica crónica o algunas erupciones polimorfos lumínicas. Un estudio reciente evalúa la eficacia de un determinado fotoprotector compuesto por filtros físicos en la banda de luz azul, tanto *in vitro* como *in vivo*, estableciendo un nuevo parámetro: el factor de protección de fotosensibilidad (PPF)¹³⁹.

Otros requisitos adicionales de los fotoprotectores tópicos

Además del espectro de absorción de las sustancias que los componen, los fotoprotectores poseen otras

características que condicionan su capacidad protectora frente a la radiación solar: la fotoestabilidad y la sustentividad o permanencia.

Fotoestabilidad

La fotoestabilidad de un filtro solar es la ausencia de degradación de la molécula durante la exposición solar, lo que permite gozar de una protección idéntica en el tiempo. La estabilidad fotoquímica es, por tanto, la característica más importante de un filtro UV efectivo, por dos motivos: por un lado, su descomposición, inducida por la luz, reduce su poder fotoprotector, pues se descompone en moléculas que no absorben la radiación UV; por otro, puede provocar fenómenos de fotoalergia y fototoxicidad, debido a la interacción de productos fotodegradados con excipientes del fotoprotector, componentes de la piel, formación de nuevas moléculas con propiedades toxicológicas desconocidas, etc.¹⁴⁰. Incluso la fotoinestabilidad de un fotoprotector puede producir la formación de radicales libres que pueden tener efectos tóxicos o mutagénicos sobre las células^{141,142}.

Se ha observado que el espectro de absorción UV de algunas sustancias fotoprotectoras se modifica con la exposición a la radiación UV, sobre todo con la UVA¹⁴². Así, mientras que la mayoría de las benzofenonas y el 3-(4-metilbenziliden)-alcanfor (Eusolex 6300) parecen ser bastante estables, el 2-etilhexil p-metoxicinamato (Parsol MCX) y el butilmetoxidibenzoilmetano (Parsol 1789) experimentan un rápido descenso en la absorción UVA con la exposición solar, por lo que no proporcionan una protección adecuada en esta banda^{143,144}. Pero además, ciertos filtros pueden ser o no fotoestables dependiendo del resto de los componentes utilizados en la formulación. Así, el Parsol 1789 se estabiliza con el octocrileno, el metilbenziliden alcanfor, el mexoryl SX o el tinosorb S^{77,145}. Por tanto, hay que tener en cuenta la fotoestabilidad del producto solar en su conjunto y no de cada uno de sus componentes aisladamente, ya que existen interacciones entre las diferentes sustancias contenidas en una crema solar.

En cuanto a los filtros físicos, son fotoestables y no se degradan con la exposición solar. Sin embargo, los elementos minerales que los componen tienden a agregarse entre ellos, con lo que su dispersión en la superficie de la piel es menor y, por consiguiente, disminuye la fotoprotección¹⁴⁶.

Permanencia o sustentividad

La permanencia evalúa la capacidad de un producto antisolar de conservar su eficacia en condiciones normales de utilización. La adherencia cutánea de un producto solar y, por tanto, su persistencia, dependen sobre todo de la galénica y, en particular, de su excipiente. Por ejemplo, los fotoprotectores con base de poliácridamida permanecen mucho en la piel y tienden a resistir el agua así como la sudoración⁶⁷. La

permanencia de un fotoprotector se mide por el estudio de la resistencia al agua y al sudor:

1. *Resistencia al agua.* Cuando los factores de protección iniciales (FPS e IP UVA) son similares (no existe valor definido) a los factores calculados después de varias inmersiones de 20 min en un baño de remolinos o una piscina, separados por un intervalo de secado de otros 20 min. Existen normas diferentes según los países. Así, mientras la FDA considera 2 o 4 baños de 40 min (*water resistant*) y de 80 minutos (*very water resistant*), la norma australiana va de 2 a 8 baños⁷⁷.

2. *Resistencia al sudor.* El FPS y el IP UVA se miden antes y después de 30 min de hipersudoración en una sauna. Los test «al aire libre» serían más cercanos a la realidad, pero de difícil reproducibilidad.

Efectos colaterales de los fotoprotectores

El aspecto más importante en el desarrollo de un filtro solar es la seguridad. Sin embargo, a pesar de los continuos avances en su formulación, todavía no se dispone del fotoprotector ideal. De esta forma, existen una serie de riesgos y preguntas sobre ellos, algunas de las cuales todavía no están resueltas.

Intolerancia cutánea

Como cualquier sustancia que se aplique en la piel, los fotoprotectores pueden producir principalmente cuatro tipos de reacciones cutáneas adversas:

1. *Dermatitis irritativa primaria.* Es la reacción cutánea más frecuente. Se manifiesta por síntomas subjetivos, como sensación de quemazón, picor o, más raramente, signos objetivos de dermatitis. Estas manifestaciones aparecen de 30 a 60 min después de la aplicación de la crema solar y duran minutos u horas. Este tipo de reacciones son más frecuentes, con fotoprotectores de alto índice de protección, dadas las altas concentraciones de los distintos filtros que contienen¹⁴⁷.

2. *Dermatitis alérgica de contacto.* Aparece entre 24 y 48 h después de la aplicación del fotoprotector y no está influida por la exposición solar. Las lesiones ecematosas aparecen, por lo tanto, en todas las zonas donde se ha aplicado la crema solar, incluso en las zonas no expuestas al sol. La dermatitis puede desencadenarse ante el contacto con mínimas cantidades del compuesto causal e, incluso, pueden producirse reacciones cruzadas a antígenos estructurales emparentados. Perfumes, conservantes y otros excipientes pueden ser también la sustancia causal¹⁴⁸. No se conocen ecemas de este tipo relacionados con pantallas minerales¹⁴⁹.

3. *Dermatitis alérgica de fotocontacto o fotoalergia.* Se producen por una reacción de hipersensibilidad retardada, en la que se requiere la presencia de radiación ultravioleta, generalmente UVA, para activar la sustan-

cia involucrada, el agente sensibilizante. Por tanto, las lesiones asientan sólo en las zonas en las que se ha aplicado el fotoprotector y, posteriormente, son expuestas al sol, apareciendo entre 24 y 48 h después de ésta. Las fotoalergias a los filtros solares, aunque raras, son algo más frecuentes que las dermatitis de contacto alérgicas¹⁵⁰ y el diagnóstico diferencial entre ambas se establece por las pruebas de fotoparche. En la tabla 5 se recogen las series publicadas de reacciones de hipersensibilidad retardada de contacto y fotocontacto a los distintos filtros solares. En la actualidad, la benzofenona-3 es el fotoalergeno de contacto más frecuente, seguido del PABA y el Eusolex 8020, presentes todos ellos en muchos fotoprotectores¹⁵⁰. Por otro lado, las sustancias incluidas como conservantes y perfumes también pueden originar reacciones de fotoalergia.

Absorción sistémica

La penetración cutánea de los filtros químicos, favorecida por la alteración de la barrera epidérmica seguida de la agresión solar, está poco estudiada. Se ha demostrado que algunas sustancias, como la oxibenzona, se absorben, ya que tras su aplicación tópica se excretan en orina¹⁵¹. Sin embargo, hay que considerar que estos estudios se han llevado a cabo aplicando sobre la piel una concentración de 12,4 mg/cm², en lugar de 2 mg/cm², que es la cantidad estándar recomendada.

En relación con la penetración percutánea de las pantallas minerales, algunos trabajos preconizaban la posible absorción de sus formas micronizadas¹⁵²⁻¹⁵⁴. Sin embargo, estudios más recientes han demostrado que estos óxidos metálicos, incluso micronizados, no penetran a través del estrato córneo y, por tanto, no causan ningún daño a las células epidérmicas¹⁵⁵.

Bloqueo de la síntesis de vitamina D

Una de las dudas que surgen acerca de los fotoprotectores es si pueden condicionar un déficit de los niveles de vitamina D y, por tanto, influir de manera negativa en el metabolismo óseo. Para aclarar este hecho se han llevado a cabo diversas investigaciones. Éstas no sólo han demostrado que el uso diario de fotoprotectores no influye sobre las concentraciones séricas de vitamina D¹⁵⁶ sino tampoco en la masa ósea y no incrementan, por tanto, el riesgo de osteoporosis¹⁵⁷. No se dispone de estudios en niños.

Acción hormonal

Debido al amplio uso de los fotoprotectores, incluso presentes en cosméticos de aplicación diaria, se ha estudiado su posible efecto en la reproducción y la ontogenia. En estudios *in vitro* y en animales algunos fotoprotectores, como el 4-metil-benziliden alcanfor, han mostrado actividad estrogénica¹⁵⁸. Ante hallazgos como

TABLA 5. FRECUENCIA DE LAS REACCIONES ALÉRGICAS DE CONTACTO Y FOTOCONTACTO A LOS DISTINTOS FILTROS SOLARES PUBLICADAS^{56,148,150,218-223}

| <i>Agente químico</i> | <i>Dermatitis alérgica de contacto (N.º de casos)</i> | <i>Fotoalergia (N.º de casos)</i> | <i>Total</i> |
|--|---|---------------------------------------|--------------|
| Oxibenzona | 41 | 163 | 204 |
| Benzofenona-3 | | | |
| Eusolex 8020 | 107 | 82 | 189 |
| Isopropil dibenzoilmetano | | | |
| PABA | 83 | 92 | 175 |
| Parsol 1789 | 40 | 60 | 100 |
| Butilmetoxidibenzoilmetano | | | |
| Eusolex 6300 | 56 | 18 | 74 |
| 3-(4'-metil-bencilideno) alcanfor | | | |
| Padimato O | 33 | 11 | 44 |
| Octil dimetil PABA | | | |
| Parsol MCX | 15 | 28 | 43 |
| 2-etilhexil-p-metoxicinamato | | | |
| Gliceril-PABA | 30 | 7 | 37 |
| Padimato A | 16 | 18 | 34 |
| Amil dimetil PABA | | | |
| Cinoxato | 10 | 17 | 27 |
| 2-etoxietil-p-metoxicinamato | | | |
| Eusolex 232 | 7 | 12 | 19 |
| Ácido 2-fenil bencimidazol-5-sulfónico | | | |
| Mexenona | 16 | 2 | 18 |
| Sulisobenzona | 3 | 4 | 7 |
| Bencilsalicilato | 6 | 0 | 6 |
| Homosalato | 2 | 2 | 4 |
| Dioxibenzona | 3 | 0 | 3 |
| Total | 468 | 516 | 984 |

PABA: ácido paraaminobenzoico.

éste, debería evaluarse la potencial actividad endocrina de los fotoprotectores, en previsión de posibles efectos a largo plazo en humanos y en el medio ambiente¹⁵⁹.

Capacidad mutagénica de los fotoprotectores

En trabajos *in vitro*, algunos filtros solares, como el padimato O, cuando son irradiados con luz solar artificial pueden causar daño en el ADN mediante la producción de radicales libres^{160,161}. El TiO₂ puede producir diversos cambios funcionales en las células, como alterar la permeabilidad de su membrana al calcio y al potasio o inducir fotooxidación y daño al ARN, el ADN y a diversas proteínas celulares. Sin embargo, esta fotorreactividad, así como su capacidad de reaccionar con otros compuestos del fotoprotector o con tejidos vivos es casi inexistente cuando estas micropartículas metálicas son recubiertas^{162,163}. Asimismo, existen trabajos contradictorios acerca del papel carcinogénico de algunos fotoprotectores, como el PABA, la oxibenzona o el Parsol MCX⁵⁶. Por el momento, todos estos efectos sólo se han demostrado *in vitro* o en el animal de experimentación y, además, para tener un papel mutagénico real, estas sustancias deberían penetrar en profundidad en la epidermis y liberar allí

los radicales libres, en la proximidad del ADN de los queratinocitos basales y los melanocitos⁷⁷.

Basado en estos trabajos surgió la controversia acerca de si los fotoprotectores podían favorecer, en vez de prevenir, el desarrollo de cáncer cutáneo. Para esclarecer esta duda se han realizado diferentes estudios epidemiológicos en los distintos tipos de tumores:

1. *Carcinoma basocelular*. Los estudios de casos y controles realizados para conocer la relación entre el uso de fotoprotectores y el desarrollo de carcinoma basocelular ofrecen resultados contradictorios¹⁶⁴⁻¹⁶⁶. El único ensayo clínico realizado no encuentra ningún efecto, protector ni favorecedor, si bien el tiempo de seguimiento fue de sólo 5 años, quizá demasiado corto para establecer una relación definitiva¹⁶⁷.

2. *Carcinoma espinocelular*. En este tipo de tumor y en las queratosis actínicas es donde los fotoprotectores han demostrado ejercer un efecto preventivo¹⁶⁷⁻¹⁶⁹. De hecho, la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) concluyó que los fotoprotectores previenen los carcinomas espinocelulares cuando se usan principalmente en las exposiciones solares diarias¹⁷⁰.

3. *Melanoma*. Tras analizar los 15 estudios de casos y controles analizados por la IARC en ocho de ellos, el

TABLA 6. FACTOR DE PROTECCIÓN SOLAR (FPS) REAL PROPORCIONADO POR EL FOTOPROTECTOR SEGÚN LA CANTIDAD APLICADA³⁹

| FPS | 2 mg/cm ² | 1,5 mg/cm ² | 1 mg/cm ² | 0,5 mg/cm ² |
|-----|----------------------|------------------------|----------------------|------------------------|
| 2 | 2 | 1,7 | 1,4 | 1,2 |
| 4 | 4 | 2,8 | 2 | 1,4 |
| 8 | 8 | 4,8 | 2,8 | 1,7 |
| 15 | 15 | 7,6 | 3,9 | 2 |
| 30 | 30 | 12,8 | 5,5 | 2,3 |
| 50 | 50 | 18,8 | 7,1 | 2,7 |

uso de fotoprotector se asoció a un aumento del riesgo de melanoma, en seis no se demostró una clara asociación, y en otros tres el uso de fotoprotector se asoció a una disminución del riesgo¹⁷⁰⁻¹⁷². Asimismo, un reciente metanálisis que incluye a 9.067 pacientes de once de estos estudios concluye que no existen datos epidemiológicos que apoyen la relación entre el uso de fotoprotectores y el aumento del riesgo de melanoma¹⁷³.

Respecto al número de nevos melanocíticos adquiridos, Autier et al¹⁷⁴ encuentran más nevos en los niños que utilizaban fotoprotectores frente a los que no, mientras que otros dos estudios no encuentran diferencias^{175,176}. El único ensayo clínico realizado sobre este tema concluye que los fotoprotectores de amplio espectro (FPS > 30) previenen modestamente la aparición de nevos melanocíticos adquiridos en los niños en general y, más notoriamente, en los niños con múltiples efélides¹⁷⁷.

Entre los factores que podrían ayudar a explicar por qué algunos estudios muestran una asociación entre el uso de fotoprotectores y la aparición de cáncer cutáneo, en particular de melanoma, se encuentra que hasta hace pocos años los fotoprotectores protegían escasamente frente a los rayos UVA, radiación que interviene en la génesis del melanoma¹⁷⁸, o bien la existencia de factores de confusión en estos estudios, como el fototipo de los individuos, la cantidad de exposición solar y el nivel socioeconómico, factores que se asocian tanto al uso de fotoprotector como al riesgo de melanoma¹⁷¹.

Por todo ello, el grupo de trabajo de la IARC concluye que, por el momento, no existen pruebas en seres humanos de que el uso tópico de fotoprotectores tenga un papel preventivo frente al melanoma y al carcinoma basocelular y que las pruebas son limitadas respecto al carcinoma espinocelular⁴³. En cualquier caso, el largo tiempo de latencia entre la exposición a la radiación UV y la aparición de estas neoplasias constituye una limitación para cualquier estudio poblacional que investigue esta relación.

Mecanismos por los que disminuye la efectividad de los fotoprotectores

Las cremas fotoprotectoras son el método más utilizado por la población para prevenir los efectos nocivos

del sol en la piel^{179,180}. Ello debería ser la consecuencia de que realmente fuera la forma de protección solar más efectiva y segura. Sin embargo, diversos estudios han demostrado diferencias entre la eficacia de un fotoprotector, determinada en el laboratorio, y su efectividad, evaluada en condiciones reales, las cuales pueden explicarse por las diferencias en la cantidad y la forma de aplicación de éste, por la variabilidad del espectro de radiación UV dependiente de la hora, la latitud, la altura y las superficies de reflexión, y por la evolución fotoquímica de los filtros en el transcurso de la exposición solar, entre otros factores. Además, influyen aspectos individuales dependientes de la respuesta de personas con fototipos extremos que no intervienen en la fase de evaluación del FPS. A continuación profundizamos en los fallos en su aplicación por los usuarios.

La protección que proporciona un fotoprotector viene indicada por el FPS, el cual se mide *in vivo* aplicando 2 mg/cm² sobre la piel de la espalda, 30 min antes de la irradiación. Sin embargo, diversos estudios han demostrado que en condiciones reales nos aplicamos mucho menos que esta cantidad^{181,182}, entre 0,5 y 1,3 mg/cm². Por tanto, el FPS alcanzado en la práctica es considerablemente menor que el esperado y en muchos casos corresponde al 20-50 % del indicado en la etiqueta del producto, como se refleja en la tabla 6¹⁸³. En consecuencia, aquellas personas que quieren una fotoprotección segura utilizan un FPS 30 o superior, mientras que el hecho es que si los fotoprotectores se aplicaran de manera adecuada, sólo en casos muy especiales se requeriría un FPS superior a 15.

También se ha comprobado que existen fallos en la aplicación del fotoprotector en determinadas zonas de la superficie cutánea expuesta. En este sentido, los hombres se ponen la crema protectora peor que las mujeres^{184,185}. En cuanto a la forma de aplicación de las pantallas minerales, hay que considerar que la dispersión de las partículas influye en su efectividad, de forma que una excesiva fricción del fotoprotector en la piel puede disgregar las partículas y disminuir su actividad fotoprotectora⁸².

Otro de los fallos viene dado por la necesidad de reaplicar el fotoprotector si la exposición solar es prolongada. La persistencia de un fotoprotector en nuestra piel se ve influida tanto por la sudoración, el baño

TABLA 7. CÓMO ELEGIR, APLICAR Y UTILIZAR CORRECTAMENTE LOS FOTOPROTECTORES**¿Cuándo aplicar el fotoprotector?**

Aplicar el fotoprotector 30 min antes de la exposición solar para su mejor permanencia en la piel

Reaplicar el fotoprotector tras el baño o ejercicio intenso

Aplicar el fotoprotector con frecuencia a lo largo del día, si se trabaja al aire libre, y llevar sombreros y ropas fotoprotectoras

¿Cómo aplicar el fotoprotector?

Agitar bien antes de su uso para mezclar las partículas que puedan haberse agregado. Considerar el uso de las nuevas presentaciones en aerosol o *sticks*

Asegúrese de aplicar suficiente fotoprotector. Como norma utilizar una onza (28,35 g) o la mano llena para cubrir todo el cuerpo

Aplicarlo en todas las zonas expuestas al sol, incluyendo pabellones auriculares, hombros, y la parte posterior de rodillas y piernas

Aplicar una capa gruesa por todo el tegumento

Cuidado al aplicar el fotoprotector alrededor de los ojos

¿Qué mirar cuando compramos un fotoprotector?

Elija un fotoprotector de amplio espectro que proteja frente a los rayos UVB y A y con un FPS 15 o superior

Lea las etiquetas. Busque la calificación de resistente al agua si suda o nada mucho. Si es Vd. «sensible» al PABA busque que en la etiqueta ponga *PABA-free* o libre de PABA

Pruebe un fotoprotector con diferentes filtros si su piel reacciona mal al que está usando. No todos los fotoprotectores tienen los mismos ingredientes

Utilice un fotoprotector de base acuosa si tiene piel grasa o con tendencia acnéica

Considere que más caro no significa mejor. Aunque una marca más cara pueda ser más agradable u oler mejor, no necesariamente es más efectiva que un producto más barato

Mire la fecha de caducidad ya que algunos ingredientes de los fotoprotectores pueden degradarse con el tiempo*

*En nuestro país los fotoprotectores no indican la fecha de caducidad.

UVB: rayos ultravioleta B; FPS: factor de protección solar; PABA: ácido paraaminobenzoico.

Recomendaciones de la IARC, 2001⁴³.

y el frotamiento, como por factores del individuo, y la resistencia al agua y al rozamiento, como propiedades del fotoprotector¹⁸⁶. Trabajos recientes concluyen que la mayor efectividad del fotoprotector, independientemente de sus características de remanencia y del FPS, se consigue¹⁸⁷ aplicándolo generosamente 15 o 30 min antes de la exposición solar y reaplicando el fotoprotector en las zonas fotoexpuestas entre 15 y 30 min tras comenzar la exposición solar mientras que sólo serán necesarias aplicaciones posteriores tras una intensa actividad física que pueda contribuir a eliminarlo de la piel, como nadar, sudar excesivamente, esquiar o frotarse con arena, toallas, etc.

La necesidad de aplicar de forma asidua y adecuada el fotoprotector cobra todavía más importancia tras el estudio de Al Mahroos et al⁶⁴, quienes demuestran que mientras el uso habitual de un fotoprotector de FPS 15 previene la formación de dímeros de timina en la epidermis, su uso irregular no. Por todo lo señalado anteriormente, la IARC ha editado unas guías para aplicarlos adecuadamente (tabla 7). No obstante, hay que tener en cuenta que los fotoprotectores, incluso utilizándolos de forma adecuada, no bloquean por completo todo el espectro de la radiación solar. Nomenclaturas como «pantalla total» o *all day protection*, o especificar el número de horas de protección que «teóricamente» proporcionan, deberían eliminarse de sus etiquetas, ya que dan la falsa seguridad al usuario de que simplemente por aplicarse estos productos puede estar expuesto al sol, sin riesgos, durante horas.

FOTOPROTECCIÓN EN LA INFANCIA

La prevención de los efectos nocivos del sol en nuestra piel es aconsejable a todas las edades, si bien es en la población infantil y en los adolescentes en quienes se debe hacer especial énfasis. Los niños se consideran más susceptibles a los efectos nocivos de las radiaciones UV que los adultos por varios motivos. Así, los episodios de quemaduras durante la infancia y la adolescencia han sido propuestos como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de melanoma en la vida adulta¹⁸⁸⁻¹⁹¹. Estudios en inmigrantes también avalan esta relación¹⁹². Además, existe una asociación entre la exposición solar en la infancia y el desarrollo de nevos melanocíticos^{193,194}. Por último, se ha comprobado que entre el 50 y el 80 % de la exposición solar que un individuo recibe a lo largo de toda la vida se realiza en los 18-21 primeros años¹⁹⁵. No obstante, tan importantes como estas justificaciones epidemiológicas son los aspectos pedagógicos. Es decir, aquellos comportamientos que se adquieren de forma temprana, en la infancia, tienden a perdurar a lo largo de la vida más que los que se adquieren tardíamente¹⁹⁶. Por otro lado, es más fácil adquirir unos comportamientos «fotoprotectores» antes que después de tener una opinión del bronceado como algo atractivo. La niñez es una etapa crucial en el desarrollo, en la que existe una gran receptividad y permeabilidad para el aprendizaje y la asimilación de hábitos saludables duraderos y actitudes positivas hacia la salud¹⁹⁷.

TABLA 8. ALGUNAS DIRECCIONES ELECTRÓNICAS DE EDUCACIÓN SOBRE FOTOPROTECCIÓN

| |
|---|
| The Skin Cancer Fondation: http://www.skincancer.org |
| U.S. Environmental Protection Agency Sun Wise School Program: http://www.epa.gov/sunwise |
| Anti-Cancer Council of Victoria: http://www.sunsmart.com.au |
| The Sun Safe Project: http://dartmouth.edu/dms/sunSAFE |
| A.M.C. Cancer Research Center: http://www.amc.org |
| National Health Service Program SunSafe (United Kingdom): http://212.161.1.31/staysafe/ |
| UVIFAN. Red piloto Andaluza de Medida de Radiación UV y Fotosintética y Fotoprotección: http://uvifan.scai.uma.es |
| INTERSUN. The WHO global UV project: http://www.who.int/peh.uv |
| Fundación Sol y Salud: http://Solysalud.laturv.uva.es/ |
| Programa escolar para la fotoprotección infantil SolSano: http://www.aragob.es/san/sares/solsano/solsano.html |

Se sabe poco sobre la fotoprotección natural de la piel de los niños. En principio, no se han encontrado diferencias entre niños (edades 6 a 13 años) y adultos en cuanto a la DEM o la pigmentación de zonas fotoexpuestas y no fotoexpuestas¹⁹⁸. Tampoco existen diferencias entre la piel de adultos y niños en cuanto a la penetración de los fotoprotectores tópicos aplicados sobre la piel¹⁹⁹. Además, la piel de los niños no es más susceptible a irritarse por la aplicación externa de sustancias tóxicas que la de los adultos¹⁹⁹. La gran diferencia entre adultos y niños en cuanto a la aplicación de sustancias tóxicas se refiere es la mayor proporción de superficie cutánea/peso corporal de éstos. Por ello, la exposición sistémica a sustancias de aplicación tópica es superior en los niños que en los adultos. Esto justifica que se evite utilizar en los niños fotoprotectores potencialmente absorbibles, como la oxibenzona¹⁵⁰.

De acuerdo con las guías nacionales e internacionales, la primera y segunda líneas de la protección de los niños frente a la radiación UV son evitar la exposición solar, en particular entre las 12:00 y las 16:00 h, cubrirse con ropas y gorros adecuados y llevar gafas. Los fotoprotectores se consideran la tercera línea de fotoprotección^{200,201}. Hay que considerar que los niños que usan fotoprotector están el 22 % más de tiempo al sol que los niños que no lo usan y que, aunque protegen muy eficazmente frente a las quemaduras solares, todavía existen muchas dudas sobre su papel preventivo en el cáncer cutáneo^{170,202}. En cuanto al FPS recomendado, será igual al de los adultos 15 o superior²⁰³. Los fotoprotectores para los niños deben ser resistentes al agua, al sudor y al frotamiento²⁰³. Los niños por debajo de los 6 meses no deben exponerse directamente al sol sin ropas, ni se les debe aplicar crema fotoprotectora y deben limitarse las exposiciones en niños menores de 3 años²⁰³.

Si los padres desempeñan un papel fundamental en la fotoprotección de sus hijos^{204,205}, los colegios contri-

buyen a adquirir y mejorar sus hábitos y conocimientos. Recientemente, el National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion ha establecido unas recomendaciones para las actuaciones en los colegios destinadas a prevenir el cáncer cutáneo, que incluyen cambios en el entorno del colegio, trabajar unidades didácticas sobre el tema con los alumnos, participación de la familia, formación de los profesionales de la educación en el tema y colaboración del personal de salud escolar²⁰⁶. Campañas como *SunSmart* en Australia, *Sun Safe* o *Sunny days Healthy Ways* en Estados Unidos, *Safe in the Sun* en Reino Unido o «SolSano» en España han demostrado mejorar los conocimientos y modificar los hábitos de fotoprotección de los niños²⁰⁷⁻²¹⁰, reducir el desarrollo de nevos melanocíticos adquiridos en los niños²¹⁰⁻²¹¹ e, incluso, disminuir el deseo de estar bronceado en los adolescentes²¹². No obstante, habrá que esperar unos años para conocer la efectividad real de estos programas en la prevención de cáncer cutáneo.

CONCLUSIONES

La prevención del daño cutáneo inducido por el sol engloba diversas acciones basadas en reducir el tiempo de exposición al sol, especialmente en las horas del mediodía (12 a 16 h), usar ropas, sombreros y gafas adecuados, complementado esto con el uso de fotoprotectores de amplio espectro (UVA y UVB), de FPS igual o superior a 15, que garanticen una acción prolongada en condiciones reales (fotoestables y remanentes) y que sean estéticamente bien tolerados^{170,213}. Estas medidas son recomendables para toda la población, si bien, deben extremarse en las personas de fototipos claros, los individuos portadores de numerosos nevos melanocíticos o aquellos con antecedentes personales de cáncer cutáneo, los trabajadores y deportistas que por su ocupación están habitualmente al aire libre, y en aquellas situaciones donde la intensidad de la radiación UV es mayor como en zonas terrestres más próximas al ecuador, en la montaña, especialmente si hay nieve, y en la playa, durante los meses de verano. Además, es deseable que estas personas utilicen un FPS no inferior a 30²¹⁴.

La educación en materia de fotoprotección debe realizarse en todos los aspectos de la sociedad: la familia, los sistemas sanitarios, la escuela, los puestos de trabajo con riesgo de exposición solar crónica y los medios de comunicación (tabla 8). Esto debe ir acompañado de una serie de medidas de soporte destinadas a facilitar la fotoprotección como desterrar la aceptación social del bronceado, disponer de lugares con sombra, fotoprotectores con precios más asequibles o educar a la población en el uso del índice UV (<http://www.inm.es/uvi>) para planear sus actividades al aire libre²¹⁵. Todas estas acciones deben además tener una continuidad en el tiempo¹⁸⁰.

Por último, y aunque a tenor de lo expuesto la fotoprotección sea algo necesario y con claros beneficios para nuestra salud, hay que considerar que la radiación UVB es la fuente fundamental de vitamina D, cuyos metabolitos, podrían reducir el riesgo de cáncer de colon, mama, próstata y otros diez tipos de cánceres más según algunos autores²¹⁶; de hecho, Grant et al²¹⁷, en un estudio reciente, han detectado una mayor mortalidad por cáncer en aquellas áreas donde existe menos radiación UVB, si bien los autores reconocen que no han evaluado muchos posibles factores de confusión y que, por tanto, esta observación no deja de ser una nueva hipótesis²¹⁷. Probablemente en un país como España, con un gran número de días soleados, este aspecto no suponga un problema, ya que la vida media de la vitamina D es de 12-22 días y basta con 10-15 min de sol al día para mantener una síntesis adecuada de ésta. Por todo ello, una actitud equilibrada, disfrutando del sol con moderación, evitando las quemaduras y la búsqueda del bronceado permitirá disfrutar de los beneficios sin exponernos a los riesgos de las radiaciones solares.

BIBLIOGRAFÍA

- Jemal A, Devesa SS, Fears TR, Hartge P. Cancer surveillance series: Changing patterns of cutaneous malignant melanoma mortality rates among whites in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:811-8.
- Ginarte M, Toribio J. Epidemiología del melanoma cutáneo primario. *Piel* 2000;15:414-8.
- Armstrong BK, Kricger A. How much melanoma is caused by sun exposure? *Melanoma Res* 1993;3:395-401.
- Buendía-Eisman A, Muñoz Negro JE, Serrano Ortega S. Epidemiología del cáncer cutáneo no melanoma. *Piel* 2002;17:3-6.
- Abarca JF, Casiccia CC, Zamorano FD. Increase in sunburns and photosensitivity disorders at the edge of the Antarctic ozone hole, Southern Chile, 1986-2000. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:193-9.
- Lim Hw, Naylor M, Hönigsmann H, Gilchrest BA, Cooper K, Morison W, et al. American Academy of Dermatology Consensus Conference on UVA protection of sunscreens: summary and recommendations. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:505-8.
- Moller P, Wallin H, Holst E, Knudsen LE. Sunlight-induced DNA damage in human mononuclear cells *FASEB J* 2002;16:45-53.
- Sckieke S, Stege H, Kurten V, Grether-Beck S, Sies H, Krutmann J. Infrared-A radiation-induced matrix metalloproteinase 1 expression is mediated through extracellular signal-regulated kinase $1/2$ activation in human dermal fibroblasts. *J Invest Dermatol* 2002;119:1323-9.
- Black HS, De Grujil FR, Forbes PD, Cleaver JE. Photocarcinogenesis: an overview. *Photochem Photobiol* 1997;40:29-47.
- Kielbassa C, Epe B. DNA damage induced by ultraviolet and visible light and its wavelength dependence. *Methods Enzymol* 2000;319:436-45.
- Goukassian D, Gad F, Yaar M, Eller MS, Hehal US, Gilchrest BA. Thymidine dinucleotide mimics the effect of solar simulated irradiation on p53 and p53-regulated proteins. *J Invest Dermatol* 1999;112:25-31.
- Ziegler A, Jonason AS, Leffell DJ, Simon JA, Sharma HW, Kimmelman J, et al. Sunburn and p53 in the onset of skin cancer. *Nature* 1994;372:773-6.
- McNutt NS, Sáenz-Santamaría C, Volkenandt M, Shea CR, Albino AP. Abnormalities of p53 protein expression in cutaneous disorders. *Arch Dermatol* 1994;130:225-32.
- De Grujil FR. Photocarcinogenesis: UVA vs UVB. Singlet oxygen, and ozone. *Methods Enzymol* 2000;319:359-66.
- Kielbassa C, Roza L, Epe B. Wavelength dependence of oxidative DNA damage induced by UV and visible light. *Carcinogenesis* 1997;18:811-6.
- Sary A, Robert C, Sarasin A. Deleterious effects of ultraviolet A radiation in human cells. *Mutat Res* 1997;383:1-8.
- Morliere P, Moysan A, Tirache I. Action spectrum for UV-induced lipid peroxidation in cultured human skin fibroblasts. *Free Radic Biol Med* 1995;19:365-71.
- Liardet S, Scaletta C, Panizzon R, Hohlfeld P, Laurent-Applegate L. Protection against pyrimidine dimers, p53, and 8-hidroxi-2'-deoxiguanosina expression in ultraviolet-irradiated human skin by sunscreens: Difference between UVB plus UVA alone sunscreens. *J Invest Dermatol* 2001;117:1437-41.
- Kielbassa C, Roza K, Epe B. Wavelength dependence of oxidative DNA damage induced by UV and visible light. *Carcinogenesis* 1997;18:811-6.
- Parsons PF, Hayward IP. Inhibition of DNA repair synthesis by sunlight. *Photochem Photobiol* 1985;42:287-293.
- Fisher GJ, Choi HC, Bata-Csorgo Z, Shao Y, Datta S, Wang ZQ, et al. Ultraviolet irradiation increases matrix metalloproteinases matrix metalloproteinase-8 protein in human skin *in vivo*. *J Invest Dermatol* 2001;177:219-26.
- Stern RS. The risk of melanoma in association with long-term exposure to PUVA. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:755-61.
- Wang SQ, Setlow R, Berwick M, Polsky D, Marghoob AA, Kopf AW, et al. Ultraviolet A and melanoma: A review. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:837-46.
- Duthie MS, Kimber I, Norval M. The effects of ultraviolet radiation on the human immune system. *Br J Dermatol* 1999;140:995-1009.
- Nghiem DX, Kazimi N, Clydesdale G, Ananthaswamy HN, Kripke ML, Ullrich SE. Ultraviolet a radiation suppresses an established immune response: Implications for sunscreen design. *J Invest Dermatol* 2001;117:1193-9.
- Beissert S, Schwarz T. Mechanisms involved in ultraviolet light-induced immunosuppression. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1999;4:62-4.
- LeVee GJ, Oberhelman L, Anderson T, Karen H, Cooper KD. UVA II exposure of human skin results in decreased immunization capacity, increased induction of tolerance and a unique pattern of epidermal antigen-presenting cell alteration. *Photochem Photobiol* 1997;65:622-9.
- Dumay O, Karam A, Vian L, Moyal D, Hourseau C, Stoebner P, et al. Ultraviolet AI exposure of human skin results in Langerhans cell depletion and reduction of epidermal antigen-presenting cell function: Partial protection by a broad-spectrum sunscreen. *Br J Dermatol* 2001;144:1161-8.

29. Gilchrest BA. The UV-induced SOS response: Importance to aging skin. *J Dermatol* 1998;25:775-777.
30. Bisset DL, Hannon DP, Orr DV. Wavelength dependence of histological, physical and visible changes in chronically UV-irradiated hairless mouse skin. *Photochem Photobiol* 1989;50:763-9.
31. Krutman J. Ultraviolet A radiation-induced biological effects in human skin: Relevance for photoaging and photodermatitis. *J Dermatol Sci* 2000;23 (Suppl 1):22-6.
32. Kondo S. The role of cytokines in photoaging. *J Dermatol Sci* 2000;23:S30-S6.
33. Toyoda M, Bhawan J. Ultrastructural evidence for the participation of Langerhans cells in cutaneous photoaging processes: a quantitative comparative study. *J Dermatol Sci* 1997;14:87-100.
34. Wong WR, Kossodo S. Las metaloproteinasas de matriz en el fotoenvejecimiento. *Dermatol Cosmet* 1998;2:63-70.
35. Miyachi Y. Photoaging from an oxidative standpoint. *J Dermatol Sci* 1995;9:79-86.
36. Bech-Thomsen N, Wulf HC. Photoprotection due to pigmentation and epidermal thickness after repeated exposure to ultraviolet light and psoralen plus ultraviolet A therapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1995;11:213-8.
37. Gilchrest BA, Eller MS, Geller AC, Yaar M. The pathogenesis of melanoma induced by ultraviolet radiation. *N Engl J Med* 1999;340:1341-7.
38. Kollias N, Malallah YH, Al-Ajmi H, Bager A, Johnson BE, González S. Erythema and melanogenesis action spectra in heavily pigmented individuals as compared to fair-skinned caucasians. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1996;12:183-8.
39. Pinnell SR. Cutaneous photodamage, oxidative stress, and topical antioxidant protection. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:1-19.
40. Shindo Y, Witt E, Han D, Epstein W, Pacher L. Enzymic and nonenzymic antioxidants in epidermis a dermis of human skin. *J Invest Dermatol* 1994;102:122-4.
41. Bessou-Touya S, Picardo M, Maresca V, Surleve-Bazeille JE, Pain C, Taieb A. Chimeric human epidermal reconstructs to study the role of melanocytes and keratinocytes in pigmentation and photoprotection. *J Invest Dermatol* 1998;111:1103-8.
42. Podda M, Grundmann-Kollmann M. Low molecular weight antioxidants and their role in skin aging. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:578-82.
43. The International Agency for Research on Cancer Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Agents. Sunscreens. En: *IARC Handbooks of Cancer Prevention*. Vol 5. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2001.
44. Autier P, Dore JF, Shiffers E, Cesarini JP, Bollaerts A, Koelme KF, et al. Melanoma and use of sunscreens: An EORTC case-control study in Germany, Belgium, and France. The EORTC Melanoma Cooperative Group. *Int J Cancer* 1995;61:749-55.
45. Gies P, Roy C, Toomey S, Tomlinson D. Ambient solar UVR: Personal exposure and protection. *J Epidemiol* 1999;9:115-22.
46. Dummer R, Osterwalder U. UV transmission of summer clothing in Switzerland and Germany. *Dermatology* 2000;200:81-2.
47. Gies HP, Roy CR, McLennan A, Diffey BL, Pailthorpe M, Driscoll C, et al. UV protection by clothing: An intercomparison of measurements and methods. *Health Physics* 1997;73:456-64.
48. Hoffmann K, Laperre J, Avermaete A, Altmeyer P, Gambichler T. Defined UV protection by apparel textiles. *Arch Dermatol* 2001;137:1089-94.
49. Gies HP, Roy CR, Elliott G, Zongli W. Ultraviolet radiation protection factors (UPF) for clothing. *Health Physics* 1994;67:131-9.
50. Davis S, Capjack L, Kerr N, Fedosejevs R. Clothing as protection from ultraviolet radiation: Which fabric is most effective? *Int J Dermatol* 1997;37:4-9.
51. Wang SQ, Kopf AW, Marx J, Bogdan A, Polsky D, Bart RS. Reduction of ultraviolet transmission through cotton T-shirt fabrics with low ultraviolet protection by various laundering methods and dyeing: clinical implications. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:767-74.
52. Stanford DG, Georgouras KE, Pailthorpe MT. Sun protection by a summer-weight garment: the effect of washing and wearing. *Med J Aust* 1995;162:422-5.
53. Lyde R CB, Bergstresser PR. Ultraviolet protection from sun avoidance. *Dermatol Ther* 1997;4:72-8.
54. American Academy of Ophthalmology. *Sunglasses*. San Francisco, American Academy of Ophthalmology, 1995.
55. Parsons PG, Neale R, Wolski P, Green A. The shady side of solar protection. *Med J Aust* 1998;168:327-30.
56. Pathak MA, Fitzpatrick TB, Nghiem P, Aghassi DS. *Pantallas solares: fórmulas, efectos y efectos adversos*. En: *Fredberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB, editors. Dermatology in General Medicine*, 5th ed. New York: McGrawHill, 2001; p. 2913-38.
57. Nohynek GJ, Schaefer H. Benefit and risk of organic ultraviolet filters. *Regul Toxicol Pharmacol* 2001;33:285-99.
58. Bernerd F, Vioux C, Asselineau D. Evaluation of the protective effect of sunscreens on human skin reconstructed in vitro exposed to UVB or UVA irradiation. *Photochem Photobiol* 2000;71:314-20.
59. Moyal D. Immunosuppression induced by chronic ultraviolet radiation in humans and its prevention by sunscreens. *Eur J Dermatol* 1998;8:209-11.
60. Roberts LK, Beasley DG. Sunscreen lotions prevent ultraviolet radiation-induced suppression of antitumor immune responses. *Int J Cancer* 1997;71:94-102.
61. Duteil L, Queille-Roussel C, Loesche C, Verschoore M. Assessment of the effects of a sunblock stick in the prevention of solar-simulating ultraviolet light-induced herpes labialis. *J Dermatol* 1998;9:11-4.
62. Rosenstein BS, Phelps RG, Weinstock MA, Bernstein JL, Gordon ML, Rudikoff D, et al. P53 mutations in basal cell carcinomas arising in routine users of sunscreens. *Photochem Photobiol* 1999;70:798-806.
63. Ley RD, Fourtanier A. Sunscreen protection against ultraviolet radiation-induced pyrimidine dimers in mouse epidermal DNA. *Photochem Photobiol* 1997;65:1007-11.
64. Al Mahroos M, Yaar M, Phillips TJ, Bhawan J, Gilchrest. Effect of sunscreen application on UV-induced thymine dimers. *Arch Dermatol* 2002;138:1480-5.
65. Schaefer H, Moyal D, Fourtanier A. State of the art sunscreens for prevention of photodermatitis. *J Dermatol Sci* 2000;23(Suppl 2):62-74.

66. De Buys HV, Levy SB, Murray JC, Madey D, Pinnell SR. Modern approaches to photoprotection. *Dermatol Clin* 2000;18:577-90.
67. González E, González S. Drug photosensitivity, idiopathic photodermatoses, and sunscreens. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:871-85.
68. Green A, Williams G, Neale R, Hart V, Leslie D, Parsons P, et al. Daily sunscreen application and beta-carotene supplementation in prevention of basal-cell and squamous cell carcinomas of the skin: A randomized, controlled trial. *Lancet* 1999;354:723-9.
69. González S, Pathak MA, Cuevas J, Villarrubia VG, Fitzpatrick TB. Topical or oral administration with an extract of *Polypodium leucotomos* prevents acute sunburn and psoralen-induced phototoxic reactions as well as depletion of Langerhans cells in human skin. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1997;13:50-60.
70. Middelkamp-Hup, Pathak MA, Swindells K, Fitzpatrick TB, González S. *Polypodium leucotomos* extract protects human skin against UV-induced skin damage. *Ann Dermatol Venereol* 2002;129:1S729.
71. Fucks J, Kern H. Modulation of UV-light-induced skin inflammation by D- α -tocopherol and L-ascorbic acid: A clinical study using solar simulated radiation. *Free Radic Biol Med* 1998;25:1006-12.
72. Katiyar SK, Agarwal R, Mukhtar H. Inhibition of spontaneous and photo-enhanced lipid peroxidation in mouse epidermal microsomes by epicatechin derivatives from green tea. *Cancer Lett* 1994;29:61-6.
73. Katiyar SK, Challa A, Mc Cormick TS, Cooper KD, Mukhtar H. Prevention of UVB-induced immunosuppression in mice by the green tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate may be associated with alterations in IL-10 and IL-12 production. *Carcinogenesis* 1999;20:2117-24.
74. Katiyar SK, Pérez A, Mukhtar H. Green tea polyphenol treatment to human skin prevents formation of ultraviolet light B-induced pyrimidine dimers in DNA. *Clin Cancer Res* 2000;6:3864-9.
75. Wang ZY, Agarwal R, Bichers DR, Mukhtar H. Protection against ultraviolet B radiation-induced photocarcinogenesis in hairless mice by green tea polyphenols. *Carcinogenesis* 1991;12:1527-30.
76. Revuz J. Les anti-solaires doivent ils être évalués comme des médicaments. *Ann Dermatol Venereol* 1998;125:370-3.
77. Leroy D. Les crèmes solaires. *Ann Dermatol Venereol* 1999;126:357-62.
78. Draelos ZD. A dermatologist's perspective on the final sunscreen monograph. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:109-10.
79. Mackie BS, Mackie LE. The PABA story. *Australas J Dermatol* 1999;40:51-3.
80. Bordat P. Una nueva generación de fotoprotectores externos: MPI-SORB. *Réalités Therapeutiques Dermato-Vénérologie* 2000;95:3-5.
81. Scheman A. Adverse reactions to cosmetic ingredients. *Dermatol Clin* 2000;18:685-98.
82. Murphy GM. Sunblocks: mechanism of action. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1999;15:34-6.
83. Kollias N. The absorption properties of physical sunscreens. *Arch Dermatol* 1999;135:2009-210.
84. Pinnell SR, Fairhurst D, Gillies R, Mitchnick MA, Kollias N. Microfine zinc oxide is a superior sunscreen ingredient to microfine titanium dioxide. *Dermatol Surg* 2000;26:309-14.
85. Georgalas A, Kasprzyk E. Substantiation of broad spectrum & UVA radiation attenuation claims for titanium dioxide. *J Cosmet Sci* 2002;53:313-4.
86. Brown MW, Galley E. Testing UVA and UVB protection from microfine titanium dioxide. *Cosmet Toiletries* 1990;107:69-73.
87. Mitchnick M, Fairhurst D, Pinnell S. Microfine zinc oxide (Z-Cote) as a photostable UVA/UVB sunblock agent. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:85-90.
88. Rhodes LE. Topical and systemic approaches for protection against solar radiation-induced skin damage. *Clin Dermatol* 1998;16:75-82.
89. Emerit I. Free radicals and aging of the skin. *EXS* 1992;62:328-41.
90. Dreher F, Maibach H. Protective effects of topical antioxidants in humans. *Curr Probl Dermatol* 2001;29:157-64.
91. Darr D, Dunston S, Faust H, Pinnell S. Effectiveness of antioxidants (vitamin C and E) with and without sunscreens as topical photoprotectants. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1996;76:264-8.
92. Steenvoorden DPT, Beijersbergen van Henegouwen GMJ. Endogen antioxidant usage to improve sun protection. *Photochem Photobiol B: Biol* 1997;41:1-10.
93. Nusgens BV, Humbert P, Rougier A, Colige AC, Haftek M, Lamberte CA, et al. Topically applied vitamin C enhances the mRNA level of collagens I and III, their processing enzymes and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1 in the human dermis. *J Invest Dermatol* 2001;116:853-9.
94. Jones SA, McArdle F, Jack CI, Jackson MJ. Effect of antioxidant supplementation on the adaptive response of human skin fibroblasts to UV-induced oxidative stress. *Redox Rep* 1999;4:291-9.
95. Yuen KS, Halliday GM. α -tocopherol, an inhibitor of epidermal lipid peroxidation, prevents ultraviolet radiation from suppressing the skin immune system. *Photochem Photobiol* 1997;65:587-92.
96. McVean M, Liebler DC. Inhibition of UVB induced DNA photodamage in mouse epidermis by topically applied α -tocopherol. *Carcinogenesis* 1997;18:1617-22.
97. Eberlein Konig B, Placzek M, Przybilla B. Protective effect against sunburn of combined systemic ascorbic acid and alpha-tocopherol. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:45-8.
98. Sorg O, Tran C, Saurat JH. Cutaneous vitamins A and E in the context of ultraviolet or chemically-induced oxidative stress. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2001;14:363-72.
99. Stahl W, Heinrich U, Jungmann H, Sies H, Tronnier H. Carotenoids and carotenoids plus vitamin E protect against ultraviolet light-induced erythema in humans. *Am J Clin Nutr* 2000;71:795-8.
100. Goto S, Kogure K, Abe K, Kimata Y, Kitahama K, Yamashita E, et al. Efficient radical trapping at the surface and inside the phospholipid membrane in responsible for highly potent antiperoxidative activity of the carotenoid astaxanthin. *Biochim Biophys Acta* 2001;1512:251-8.
101. O'Connor I, O'Brien N. Modulation of UVA light-induced oxidative stress by β -carotene, lutein and astaxanthin in cultured fibroblasts. *J Dermatol Sci* 1998;16:226-30.

102. Zhao JF, Zhang YJ, Jin XH, Athar M, Santella RM, Bickers DR, et al. Green tea protects against psoralen plus ultraviolet A-induced photochemical damage to skin. *J Invest Dermatol* 1999;113:1070-5.
103. Elmets CA, Singh D, Tubesing K, Matsui M, Katiyar S, Mukhtar H. Cutaneous photoprotection from ultraviolet injury by green tea polyphenols. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:425-32.
104. Wang Y, Yaping E, Zhang X, Lebwohl M, De Leo V, Wei H. Inhibition of ultraviolet B (UVB)-induced c-fos and c-jun expression *in vivo* by a tyrosine kinase inhibitor genistein. *Carcinogenesis* 1998;19:649-54.
105. Chan WH, Yu JS. Inhibition of UV irradiation-induced oxidative stress and apoptotic biochemical changes in human epidermal carcinoma A431 cells by genistein. *J Cell Biochem Biophys Res Commun* 2001;289:573-9.
106. Widyarini S, Spinks N, Husband AJ, Reeve VE. Isoflavonoid compounds from clover protect from inflammation and immune suppression induced by UV radiation. *Photochem Photobiol* 2001;74:465-70.
107. Katiyar SK, Korman NJ, Mukhtar H, Agarwal R. Protective effects of silymarin against photocarcinogenesis in a mouse skin model. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:556-66.
108. Agarwal R, Mukhtar H. Chemoprevention of photocarcinogenesis. *Photochem Photobiol* 1996;63:440-6.
109. Widyarini S, Spinks N, Husband AJ, Reeve VE. Isoflavonoid compounds from red clover (*Trifolium pratense*) protect from inflammation and immune suppression induced by UV radiation. *Photochem Photobiol* 2001;74:465-70.
110. Lepley DM, Li B, Birt DF, Pelling JC. The chemopreventive flavonoid apigenin induces G2/M arrest in keratinocytes. *Carcinogenesis* 1996;17:2367-75.
111. Brieva A, Alonso-Lebrero JL, Tejedor R, Pivel JP. Antiinflammatory activity of a hydrophilic extract of polypodium leucotomos. *Ann Dermatol Venereol* 2002;129:1S716.
112. Alcaraz MV, Pathak MA, Rius F, Kollias N, González S. An extract of *Polypodium leucotomos* appears to prevent photoaging changes in a hairless albino mouse animal model. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1999;15:120-6.
113. Levy SB. Dihydroxyacetone-containing sunless or self-tanning lotions. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:989-93.
114. Kraemer KH, DiGiovanna JJ. Topical enzyme therapy for skin diseases. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:463-6.
115. Stege M, Roza L, Vink AA, Grewe M, Ruzicka T, Gretzher-Beck S, et al. Enzyme plus light therapy to repair DNA damage in ultraviolet-B-irradiated human skin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:1790-5.
116. Krutmann J. New developments in photoprotection of human skin. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2001;14:401-7.
117. Yarosh DB, O'Connor A, Alas L, Potten C, Wolf P. Photoprotection by topical DNA repair enzymes: Molecular correlates of clinical studies. *Photochem Photobiol* 1999;69:136-40.
118. Yarosh D, Klein J, O'Connor A, Hawk J, Rafal E, Wolf P. Effect of topically applied T4 endonuclease V in liposomes on skin cancer in xeroderma pigmentosum: A randomized study. *Lancet* 2001;357:926-9.
119. Senior K. Will the sunscreens of the future contain interleukin-12? *Lancet* 2001;358:1878.
120. Gilchrist BA, Eller MS. DNA photodamage stimulates melanogenesis and other photoprotective responses. *J Invest Dermatol Sympos Proc* 1999;4:35-40.
121. Goukassian DA, Helms E, Gilchrist BA. DNA oligonucleotide treatment protects murine skin from photodamage. *Ann Dermatol Venereol* 2002;129:1S723.
122. Wissing SA, Muller RH. Solid lipid nanoparticles – a novel carrier for UV blockers. *Pharmazie* 2001;56:783-6.
123. Anselmi C, Centini M, Rossi C, Ricci M, Rastrelli A, Andreassi M, et al. New microencapsulated sunscreens: Technology and comparative evaluation. *Int J Pharm* 2002;242:207-11.
124. Schultze R. Einige versuche und bemerkungen zum problem der handelsublichen lichtschutzmittel. *Parfüm und Kosmet* 1956;37:310-65.
125. Montero Querol J. Método de validación de fotoprotectores. *Piel* 2000;15:292-8.
126. Sayre RM, Stanfield J, Bush AJ, Lott DL. Sunscreen standards tested with differently filtered solar simulators. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2001;17:278-83.
127. Diffey B. Has the sun protection factor had its day? *BMJ* 2000;320:176-7.
128. Lavker RM, Gerberick GFD, Irwin CJ, Kaidbey KH. Cumulative effects from repeated exposures to suberythral doses of UVB and UVA in human skin. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:53-62.
129. Young AR, Walker SL. Sunscreens: Photoprotection of non-erythema endpoints relevant to skin cancer. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1999;15:221-5.
130. Naylor MF. Erythema, skin cancer risk, and sunscreens. *Arch Dermatol* 1997;133:373-5.
131. Whitmore SE, Morison W. Prevention of UVB-induced immunosuppression in humans by a high sun protection factor sunscreen. *Arch Dermatol* 1995;131:1128-32.
132. Ullrich SE, Kim TH, Ananthaswamy HA, Kripke ML. Sunscreen effects on UV-induced immune suppression. *J Invest Dermatol Symposium Proceedings* 1999;4:65-9.
133. Moyal D, Fourtanier AM. Broad-spectrum sunscreens provide better protection from the suppression of the elicitation phase of delayed-type hypersensitivity response in humans. *J Invest Dermatol* 2001;117:1186-92.
134. Baron ED, Stevens SR. Sunscreens and immune protection. *Br J Dermatol* 2002;146:933-7.
135. Kaidbey KH, Barnes A. Determination of UVA protection factors by means of immediate pigment darkening in normal skin. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:262-6.
136. Chardon A, Moyal D, Hourseau C. Persistent pigment darkening response as a method of evaluation of ultraviolet A protection assays. En: Lowe NJ, Shaath NA, Pathak MA, editors. *Sunscreens: Development, evaluation and regulatory aspects*. 2nd ed. New York: Marcel Dekke, 1997; p. 537-82.
137. Cole C. Multicenter evaluation of sunscreen UVA protectiveness with the protection factor test method. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:729-36.
138. Diffey BL, Tanner PR, Mats PJ, Nash JF. *In vitro* assessment of the broad-spectrum ultraviolet protection of sunscreen products. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:1024-35.
139. Moseley H, Cameron H, MacLeod T, Clark C, Dawe R, Ferguson J. New sunscreen confer improved protection for photosensitive patients in the blue light region. *Br J Dermatol* 2001;145:789-94.

140. Rieger MM. Photostability of cosmetic ingredients on the skin. *Cosmet Toil* 1997;112:65-72.
141. Allen JM, Gosset CJ, Allen SF. Photochemical formation of singlet molecular oxygen in illuminated aqueous solutions of several commercially available sunscreen active ingredients. *Chem Res Toxicol* 1996;9:605-9.
142. Maier H, Schauburger G, Brunnhofer K, Hönigsmann H. Change of ultraviolet absorbance of sunscreens by exposure to solar-simulated radiation. *J Invest Dermatol* 2001; 117:256-62.
143. Tarras-Wahlberg N, Stenhagen G, Larkö O, Rosen A, Wennberg AM, Wennerstrom O. Changes in ultraviolet absorption of sunscreen after ultraviolet irradiation. *J Invest Dermatol* 1999;113:547-53.
144. Schallreuter KU, Wood JM, Farwell DW, Moore J, Edwards HG. Oxibenzone oxidation following solar irradiation of skin: Photoprotection versus antioxidant inactivation. *J Invest Dermatol* 1996;106:583-6.
145. Chatelain E, Gabard B. Photostabilization of butyl methoxydibenzoylmethane (Avobenzone) and ethylhexyl methoxycinnamate by bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine (Tinosorb S), a new UV broadband filter. *Photochem Photobiol* 2001;74:401-6.
146. Fairhurst D. Surface coating and the optimization of microfine oxides in sunscreen formulations. *Cosmet Toiletries* 1997;112:81-8.
147. Foley P, Nixon R, Marks R, Frowen K, Thompson S. The frequency of reactions to sunscreens: Results of a longitudinal population-based study on the regular use of sunscreens in Australia. *Br J Dermatol* 1993;128:512-8.
148. Schauder S, Ippen H. Contact and photocontact sensitivity to sunscreens: Review of a 15-year experience and of the literature. *Contact Derm* 1997;37:221-32.
149. Dromgoole SH, Maibach HI. Sunscreening agent intolerance: contact and photocontact sensitization and contact urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:1068-78.
150. Darvay A, White IR, Rycroft RJ, Jones AB, Hawk JL, McCadden JP. Photoallergic contact dermatitis is uncommon. *Br J Dermatol* 2001;145:597-601.
151. Hayden CGJ, Roberts MS, Benson HAE. Systemic absorption of sunscreen after topical application. *Lancet* 1997; 350:863-4.
152. Tan MH, Commens CA, Burnett L, Snitch PJ. A pilot study on the percutaneous absorption of microfine titanium dioxide from sunscreens. *Australasian J Dermatol* 1996;37: 185-7.
153. Agren MS. Percutaneous absorption of zinc from zinc oxide applied topically to intact skin in man. *Dermatologica* 1995;180:36-9.
154. Cai R, Kubota Y, Shuin T, Sakai H, Hashimoto K, Fujishima A. Induction of cytotoxicity by photoexcited TiO₂ particles. *Cancer Res* 1992;52:2346-8.
155. Pflücker F, Wendel V, Hohenberg H, Gartner E, Will T, Pfeiffer S, et al. The human stratum corneum layer: An effective barrier against dermal uptake of different forms of topically applied micronised titanium dioxide. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2001;14(Suppl 1):92-7.
156. Sollitto RB, Kraemer KH, DiGiovanna JJ. Normal vitamin D levels can be maintained despite rigorous photoprotection: six years' experience with xeroderma pigmentosum *J Am Acad Dermatol* 1997;37:942-7.
157. Farrerons J, Barnadas M, López-Navidad A, Renau A, Rodríguez J, Yoldi B, et al. Sunscreen and risk of osteoporosis in the elderly: A two-year follow-up. *Dermatology* 2001; 202:27-30.
158. Schlumpf M, Cotton B, Conscience M, Haller V, Steinmann B, Lichtesteiger W. *In vitro* and *in vivo* estrogenicity of UV screens. *Environ Health Perspect* 2001;109:239-44.
159. Ashby J, Tinwell H, Plautz J, Twomey K, Lefevre PA. Lack of binding to isolated estrogen or androgen receptors, and inactivity in the immature rat uterotrophic assay, of the ultraviolet sunscreen filters tinosorb m-active and tinosorb. *Regul Toxicol Pharmacol* 2001;34:287-91.
160. McHugh PJ, Knowland J. Characterization of DNA damage inflicted by free radicals from a mutagenic sunscreen ingredient and its location using an *in vitro* genetic reversion assay. *Photochem Photobiol* 1997;66:276-81.
161. Dunford R, Salinaro A, Cai L, Serpone N, Horikoshi S, Hidaka H, et al. Chemical oxidation and DNA damage catalysed by inorganic sunscreen ingredients. *FEBS Lett* 1997;418:87-90.
162. Wamer W, Yi J, Wei R. Oxidative damage to nucleic acids photosensitized by titanium dioxide. *Free Rad Biol Med* 1997;23:851-8.
163. Maness P, Smolinski S, Blake D, Huang Z, Wolfum EJ, Jacoby WA. Bactericidal activity of photocatalytic TiO₂ reaction: Toward an understanding of its killing mechanism. *App Environ Microbiol* 1999;65:4094-8.
164. Krickler A, Armstrong BD, English DR, Heenan PJ. Does intermittent sun exposure cause basal cell carcinoma? A case-control study in Western Australia. *Int J Cancer* 1995; 60:489-94.
165. Suárez-Varela MM, Llopis-González A, Ferré-Caraco E. Non-melanoma skin cancer: A case-control study on risk factors and protective measures. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 1996;15:255-61.
166. Corona R, Dogliotti E, D'Errico M, Sera F, Iavarone I, Baliva G, et al. Risk factors for basal cell carcinoma in a mediterranean population. *Arch Dermatol* 2001;137:1162-8.
167. Green A, Williams G, Neale R, Hart V, Leslie D, Parsons P, et al. Daily sunscreen application and beta-carotene supplementation in prevention of basal-cell and squamous cell carcinomas of the skin: A randomized controlled trial. *Lancet* 1999;354:723-9.
168. Thompson SC, Jolley D, Marks R. Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use. *N Engl J Med* 1993;329: 1147-51.
169. Naylor MF, Boyd A, Smith DW, Cameron GS, Hubbard D, Neldner KH. High sunprotection factor sunscreens in the suppression of actinic neoplasia. *Arch Dermatol* 1995;131: 170-5.
170. Vainio H, Miller AB, Bianchini F. An international evaluation of the cancer preventive potential of sunscreens. *Int J Cancer* 2000;88:838-42.
171. Weinstock MA. Do sunscreens increase or decrease melanoma risk: An epidemiologic evaluation. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1999;3:97-100.
172. Wolf R, Wolf D, Morganti P, Ruocco V. Sunscreens. *Clin Dermatol* 2001;19:452-9.
173. Huncharek M, Kupeinick B. Use of topical sunscreens and the risk of malignant melanoma: A meta-analysis of 9067 patients from 11 case-control studies. *Am J Public Health* 2002;92:1173-7.

174. Severi G, Cattaruzza MS, Baglietto L, Boniol M, Dore JF, Grivegnee AR, et al. Sun exposure and sun protection in young European children: An EORT multicentric study. *Eur J Cancer* 2002;38:820-6.
175. Harrison SL, MacLennan R, Speare R, Wronski I. Sun exposure and melanocytic naevi in young Australian children. *Lancet* 1994;1529-32.
176. Luther H, Altmeyer P, Garbe C, Ellwanger U, Jahn S, Hoffmann K, et al. Increase of melanocytic nevus counts in children during 5 years of follow-up and analysis of associated factors. *Arch Dermatol* 1996;132:1473-8.
177. Gallagher RP, River JK, Lee TK, Bajdik CD, McLean DI, Coldman AJ. Broad-spectrum sunscreen use and the development of new nevi in white children. *JAMA* 2000;283:2955-69.
178. Morison WL, Baughman RD, Day RM, Forbes PD, Hoenigsmann H, Kmegeer GG, et al. Consensus workshop on the toxic effects of long-term PUVA therapy. *Arch Dermatol* 1998;134:595-8.
179. Diffey B. Sunscreen isn't enough. *J Photochem Photobiol* 2001;64:105-8.
180. Jorgensen CM. Scientific recommendations and human behaviour: Sitting out in the sun. *Lancet* 2002;360:351-2.
181. Neale R, Williams G, Green A. Application patterns among participants randomized to daily sunscreen use in a skin cancer prevention trial. *Arch Dermatol* 2002;138:1319-25.
182. Bech-Thomsen, Wulf HC. Sunbathers' application of sunscreen is probably inadequate to obtain the sun protection factor assigned to the preparation. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1992;9:242-4.
183. Stokes R, Diffey B. How well are sunscreen users protected? *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1997;13:186-8.
184. Gaughan MD, Padilla RS. Use of a topical fluorescent dye to evaluate effectiveness of sunscreen application. *Arch Dermatol* 1998;134:515-7.
185. Wright MW, Wright ST, Wagner RF. Mechanism of sunscreen failure. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:781-4.
186. Odio MR, Veres DA, Goodman JJ, Irwin C, Robinson LR, Martínez J, et al. Comparative efficacy of sunscreen reapplication regimens in children exposed to ambient sunlight. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1994;10:118-25.
187. Diffey BL. When should sunscreen be reapplied? *J Am Acad Dermatol* 2001;45:882-5.
188. Marks R. Prevention and control of melanoma: The public health approach. *CA Cancer J Clin* 1996;46:199-216.
189. Gallagher RP, Hill GB, Bajdik CD, Fincham S, Coldman AJ, McLean DI, et al. Sunlight exposure, pigmentation factors, and risk of nonmelanocytic skin cancer: Basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 1995;131:157-63.
190. MacKie RM, Aitchison F, Severe Marks R, Whiteman D. Sunburn and melanoma: How strong is the evidence? *Br Med J* 1994;308:75-6.
191. Steptoe A, Wardle J. Health behaviour, risk awareness and emotional well-being in students Eastern Europe and Western Europe. *Soc Sci Med* 2001;53:1621-30.
192. Khlal M, Vail A, Parkin M, Green A. Mortality from melanoma in migrants to Australia: Variation by age at arrival and duration of stay. *Am J Epidemiol* 1992;135:1103-13.
193. Fritschi L, McHenry P, Green A, Mackie R, Green L, Siskind J, et al. Naevi in schoolchildren in Scotland and Australia. *Br J Dermatol* 1994;130:599-603.
194. Enta T, Kwan TY. Melanocytic nevi in sun-protected Canadian Hutterite children. *Arch Dermatol* 1998;134:379-81.
195. Rossi JS, Blais LM, Redding CA, Weinstock MA. Preventing skin cancer through behaviour change: implications for interventions. *Dermatol Clin* 1995;13:613-22.
196. Girgis A, Sanson-Fisher RW, Tripodi DA, Golding T. Evaluation of interventions to improve solar protection in primary schools. *Health Edu Quaterly* 1993;20:275-87.
197. García García A. Promoción de la salud en el medio escolar. *Rev Esp Salud Pública* 1998;72:285-7.
198. De Fine Olivarius F, Wulf HC, Crosby J, Norval M. Urocanic acid isomers and photosensitivity in health children. *Br J Dermatol* 1998;139:605-9.
199. Jiang R, Roberts MS, Collins DM, Benson HA. Absorption of sunscreens across human skin: An evaluation of commercial products for children and adults. *Br J Clin Pharmacol* 1999;48:635-7.
200. Weltfriend S, Bason M, Lammitausta K, Maibach HI. Irritant dermatitis (irritation). En: Marzulli FN, Maibach HI, editors. *Dermatotoxicology*. London, Taylor and Francis, 1996:97-100.
201. WHO. INTERSUN, The global UV project, protection against exposure to ultraviolet radiation. World Health Organisation, Genève, Switzerland. <http://www.who.org/>.
202. Etzel RA, Balk SJ, Bearer CF. Ultraviolet light: A hazard to children. *Pediatrics* 1999;104:328-33.
203. Autier P. What is the role of currently available sunscreens in the prevention of melanoma? *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2001;17:239-40.
204. Robinson JK, Rigel DS, Amonette RA. Summertime sun protection used by adults for their children. *J Am Acad Dermatol* 2000;44:746-53.
205. Gilaberte Calzada Y, Aguarales Piraces MJ, Coscojela Santaliesra C, Doste Larrull D, Fajó Rivas J, Pardos Martínez C, et al. Factores asociados a la fotoprotección de los niños: una encuesta realizada a los padres. *Actas Dermosifiliogr* 2000;92:81-7.
206. Glanz K, Saraiya M, Wechsler H. Guidelines for school programs to prevent skin cancer. *MMWR Recomm Rep* 2002;51:1-18.
207. Sinclair C, Broland R, Davidson M, Noy S. From Slip; Slap; Slap; to sunsmart: A profile of a health education campaign. *Cancer Forum* 1994;18:183-7.
208. Buller D, Buller MK, Beach B, Ertl G. Sunny days, healthy ways: Evaluation of a skin cancer prevention curriculum for elementary school-aged children. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:911-22.
209. McWhirter JM, Collins M, Bryant I, Wetton NM, Newton-Bishop J. Evaluating «Safe in the Sun», a curriculum programme for primary schools. *Health Edu Res* 2000;15:203-17.
210. Gilaberte Calzada Y, Teruel Melero MP, Pardos Martínez C, Pueyo Ascaso A, Doste Larrull D, Coscojuela Santaliesra C, et al. Efectividad del programa educativo escolar para la prevención del cáncer de piel «SolSano». *Actas Dermosifiliogr* 2002;93:313-9.
211. Milne E, Johnston R, Cross D, Giles-Corti B, English DR. Effect of a school-based sun-protection intervention on the development of melanocytic nevi in children. *Am J Epidemiol* 2002;155:739-45.

212. Livingston PM, White VM, Ugoni AM, Borland R. Knowledge, attitudes and self-care practices related to sun protection among secondary school students in Australia. *Health Educ Res* 2001;16:269-78.
213. Lim WL, Cooper K. The health impact of solar radiation and prevention strategies. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:81-93.
214. Weinstock MA. Don't drop the Slop! *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2001;17:238-9.
215. Cesarini P. Dress up for sun protection /reaction of public awareness. *Recent Results Cancer Res* 2002;160:70-2.
216. Grant WB, Garland CF. Evidence supporting the role of vitamin D in reducing the risk of cancer. *J Intern Med* 2002;252:178-9.
217. Grant WB. An estimate of premature cancer mortality in the U.S. due to inadequate doses of solar ultraviolet-B radiation. *Cancer* 2002;94:1867-75.
218. Nixon RL, Frowen KE, Lewis AE. Skin reactions to sunscreens. *Australas J Dermatol* 1997;38(Suppl):83-5.
219. Cook N, Freeman S. Report of 19 cases of photoallergic contact dermatitis to sunscreens seen at the skin and cancer fundation. *Australas J Dermatol* 2001;42:257-9.
220. Crouch RB, Foley PA, Baker CS. The results of photopatch testing 172 patients to suncreening agents at the photobiology clinic, St. Vicent's hospital, Melbourne. *Australas J Dermatol* 2002;43:74-8.
221. Journe F, Marguery MC, Rakitondrazafy J, El Sayed F, Bazex J, et al. Sunscreen sensitization: a 5-year study. *Acta Derm Venerol* 1999;79:211-3.
222. Berne B, Ros AM. 7 years experience of photopatch testing with sunscreen allergens in Sweden. *Contact Dermatitis* 1998;38:61-4.
223. Bakkum RSLA, Heule F. Results of photopatch testing in Rotterdam during a 10-year period. *Br J Dermatol* 2002;146:275-9.