

## ACTUALIZACIONES EN DERMATOLOGÍA

DAÑOS INDUCIDOS POR EL SOL





**Stéphane FAUVERGHE**  
Director médico internacional de NAOS

Hola a todos:

Me complace presentarles la 7.ª edición de la serie de actualizaciones de BIODERMA dedicada a las novedades en dermatología.

BIODERMA lleva tres años organizando de manera periódica eventos internacionales dedicados a la dermatología para dermatólogos y cualquier profesional sanitario interesado en este campo, siempre con ponentes expertos y reconocidos en la materia.

En nuestra estrategia para fomentar el desarrollo de conocimientos en dermatología, tenemos el placer de ofrecerle esta nueva publicación, en la que se resume el simposio de BIODERMA celebrado durante el Congreso Mundial de Dermatología que tuvo lugar en julio de 2023 en Singapur: **Daños de la piel inducidos por el sol: ¿qué novedades hay para proteger a los pacientes?** con Thierry Passeron de Francia, Sergio Schalka de Brasil, Giovanni Leone de Italia y yo mismo como ponentes.

Durante este simposio, Thierry Passeron presentó la ponencia: «Hiperpigmentación: nuevos beneficios de la investigación para el paciente». Sergio Schalka expuso una charla sobre los efectos a largo plazo de la radiación UV sobre la piel. La ponencia de Giovanni Leone estaba dedicada al papel emergente de la fotoprotección secundaria. Por último, mi ponencia llevaba el título de: «Enfoque ecobiológico para la protección solar: refuerzo de los mecanismos naturales de la piel».

Les deseo a todos una lectura entretenida, enriquecedora e interesante.

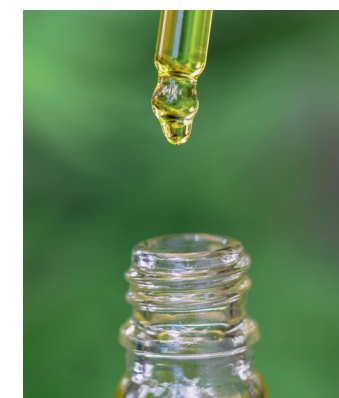
Biografía abreviada de los ponentes **4**

Hiperpigmentación: nuevos beneficios de la investigación para el paciente **8**  
**Thierry PASSERON (Francia)**

Efectos a largo plazo de la radiación UV sobre la piel **14**  
**Sergio SCHALKA (Brasil)**

El papel emergente de la fotoprotección secundaria **20**  
**Giovanni LEONE (Italia)**

Enfoque ecobiológico para la protección solar: refuerzo de los mecanismos naturales de la piel **27**  
**Stéphane FAUVERGHE (NAOS, Francia)**



## BIOGRAFÍA ABREVIADA DE LOS PONENTES



**Giovanni LEONE**  
Italia

Giovanni Leone, MD, es coordinador científico y director del Centro de Fotodermatología y Tratamiento del Vitíligo del Hospital Israelite en Roma, Italia. También es director de dos clínicas situadas en Milán y Roma. El Dr. Leone recibió su formación en fotodermatología en París, Francia, bajo la supervisión del Prof. Louis Dubertret en la Unidad de Fotodermatología del Hospital Saint Louis. Posteriormente recibió formación práctica en la realización de pruebas de protección solar en el Laboratorio de Investigación sobre Tumores Cutáneos (LRTPH) de la Rotschild Foundation, dirigido por el Prof. Jean Pierre Cesarini. Fue jefe de la Unidad de Fotodermatología del Instituto de Dermatología San Gallicano de Roma desde 2000 hasta 2015, y posteriormente fue jefe de la Unidad de Porfirias y Enfermedades Raras y de la Unidad de Trasplantes de Células para el Vitíligo en el mismo centro hasta junio de 2020. Fue fundador del laboratorio local para pruebas de protección solar *in vivo* y fue miembro activo del Grupo de Trabajo para la Medición de la Protección Solar de Cosmetics Europe (la asociación europea de la industria cosmética) desde 1997 hasta 2003.

Es cofundador y ha sido secretario general y presidente del Grupo Italiano de Fotodermatología, de la Asociación Italiana

de Dermatólogos (ADOI), la sociedad científica que agrupa a todos los dermatólogos que ejercen en hospitales públicos de Italia. En 2004 fue elegido miembro de la comisión de la European Society for Photodermatology (ESPD), de la que en 2016 fue elegido presidente, cargo que mantiene en la actualidad. También es miembro del Grupo de Trabajo Europeo sobre Vitíligo (ETFV), un grupo de expertos europeos que estudian los diferentes aspectos del vitíligo.

El Dr. Leone es miembro de la Sociedad Italiana de Dermatología y Enfermedades Venéreas (SIDEMAST), la American Society for Photobiology (ASP), la Société Française de Photodermatologie (SFPD) y la Photomedicine Society, y es miembro honorario de la Société Française de Dermatologie (SFD). También forma parte del consejo editorial de las publicaciones *Die Dermatologie* (anteriormente *Der Hautarzt*) y *Photodermatology, Photoimmunology and Photomedicine* (PPP). Como autor o coautor, el Dr. Leone ha publicado artículos en revistas científicas nacionales e internacionales, así como capítulos de varios libros. Sus principales áreas de interés incluyen la fotobiología cutánea, la fotoprotección, el tratamiento de las enfermedades cutáneas con fototerapia, las fotodermatosis, la psoriasis y el vitíligo.



**Thierry PASSERON**  
Francia

Al acabar la carrera de Medicina, Thierry PASSERON se especializó en Dermatología en el servicio dirigido por el Prof. Jean-Paul ORTONNE en el Hospital Universitario de Niza. También trabajó durante un año en el Principal Hospital de Dakar, Senegal. En 2003 publicó su tesis sobre el uso del láser de excímeros en dermatología.

Fue asistente clínico en el Departamento de Dermatología del Hospital Universitario de Niza entre 2003 y 2005, al mismo tiempo que llevaba a cabo trabajos de investigación fundamentales en el laboratorio del Dr. Robert BALLOTTI (INSERM U895).

Entre 2005 y 2007 trabajó en el laboratorio del Dr. Vincent J. HEARING en el National Institute

of Health, National Cancer Institute (Bethesda, EE. UU.) y describió el papel del SOX9 en los melanocitos y el melanoma. Se doctoró en 2008.

Desde 2010 es catedrático de dermatología en el Hospital Universitario de Niza. Dirige también el equipo 12 del laboratorio INSERM U1065, C3M, dedicado a la investigar la diferenciación melanocítica. Dirige el Centre Laser Universitaire de Niza. Cuenta con tres patentes internacionales y más de 120 publicaciones en revistas científicas (índice de Hirsch 28).

Su campo de investigación abarca los trastornos de la pigmentación (incluyendo vitíligo y cloasma), el melanoma y los láseres.

## BIOGRAFÍA ABREVIADA DE LOS PONENTES



**Sergio SCHALKA**  
*Brasil*

*El Dr. Sergio Schalka estudió Medicina y se especializó en Dermatología en la Facultad de Medicina de la Universidad de São Paulo, en Brasil. Posteriormente cursó un máster sobre fotoprotección en la Universidad de São Paulo, antes de trabajar como investigador invitado en esa misma Universidad.*

*El Dr. Schalka es coordinador del Consenso Brasileño sobre Fotoprotección y director del laboratorio de fotoprotección del Centro de Investigación sobre Medicina Cutánea en São Paulo.*

# HIPERPIGMENTACIÓN: NUEVOS BENEFICIOS DE LA INVESTIGACIÓN PARA EL PACIENTE

**THIERRY PASSERON, M.D., PH.D.**

Servicio de Dermatología, Hospital Universitario de Niza, Francia  
INSERM U1065, C3M, Niza, Francia

Los trastornos pigmentarios afectan hasta al 60 % de los sujetos, cifra que varía en función de los países y de los estudios. Se trata de los trastornos de la piel notificados con mayor frecuencia, y su prevalencia es mayor entre las personas de piel oscura<sup>(1-3)</sup>. Dado que alteran la calidad de vida, generan una importante demanda terapéutica, por lo que es necesario un diagnóstico adecuado, basado en si la hiperpigmentación es melánica o amelánica, para responder a esta demanda (Figura 1)<sup>(4)</sup>.

No todos los trastornos por hiperpigmentación se asocian a un aumento de la melanina, ya sea eumelanina o feomelanina. El color de la piel también está determinado por la hemoglobina y los carotenoides. La discromía también puede deberse a una acumulación anómala de otros pigmentos endógenos o exógenos, como bilirrubina o plata. Por tanto, hace falta un enfoque práctico para diferenciar entre los trastornos pigmentarios y determinar si se trata de:<sup>(1)</sup> un problema vascular, como en el caso de las máculas hipocrómicas de Bier, en las que el cambio de color desaparece con la presión;<sup>(2)</sup> una xantodermia, que incluye la ictericia (aumento de la bilirrubina) y la carotenodermia (aumento de carotenoides debido a una ingesta elevada, una disfunción en su eliminación o enfermedades sistémicas);<sup>(3)</sup> una ocronosis exógena, resultante del uso crónico de productos blanqueadores que contienen hidroquinonas;<sup>(4)</sup> una disqueratosis;<sup>(5)</sup> una cromhidrosis o pseudocromhidrosis (pigmentación anómala del sudor), causada por productos tópicos, prendas de vestir o proliferación bacteriana;<sup>(6)</sup> una dermatitis por suciedad/dermatitis terra firma-forme, que puede eliminarse

mediante frotamiento enérgico con alcohol;<sup>(7)</sup> un depósito de metales pesados, en cuyo caso hay que comprobar los antecedentes médicos y los signos extracutáneos, o<sup>(8)</sup> pigmentos exógenos secundarios a traumatismos, radioterapia o tatuajes.

La hiperpigmentación por melanina incluye la hipermelaninosis epidérmica, la hipermelanocitosis epidérmica, la hipermelanocitosis dérmica y la hipermelaninosis dérmica (incontinencia pigmentaria). Ante una hiperpigmentación melánica (Figura 1) se debe comprobar si las lesiones son congénitas o adquiridas, observar el patrón de las lesiones discrómicas, preguntar si se han aplicado productos tópicos y hacer una exploración con lámpara de Wood.

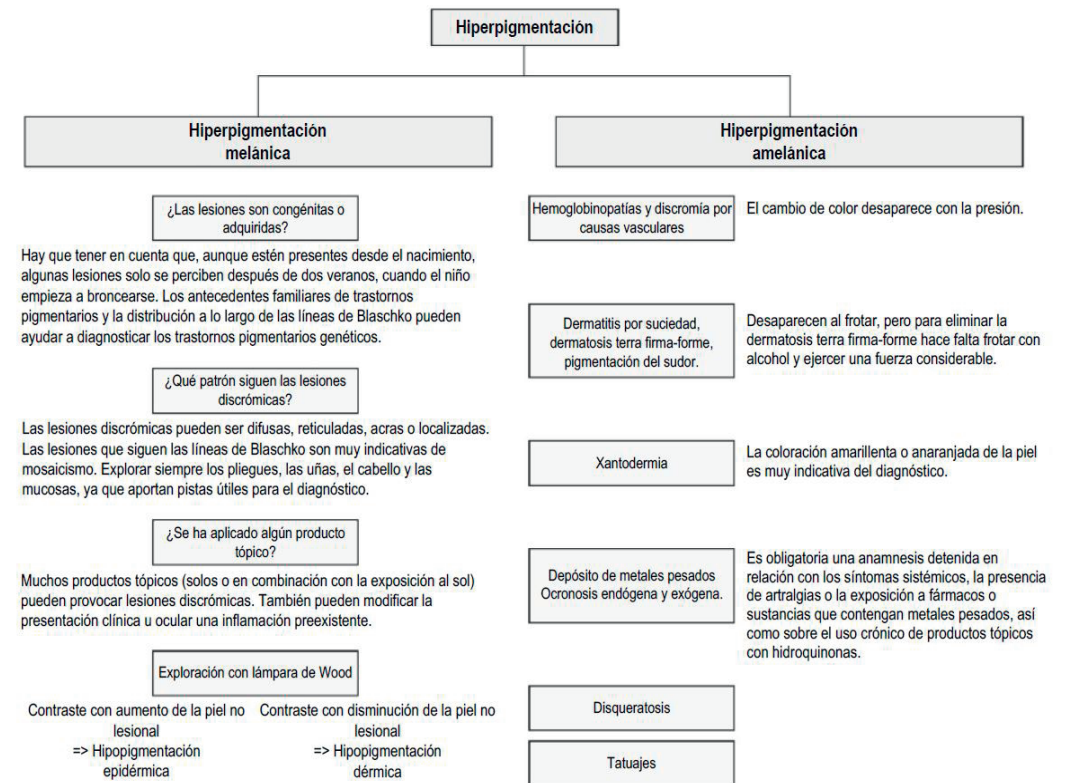
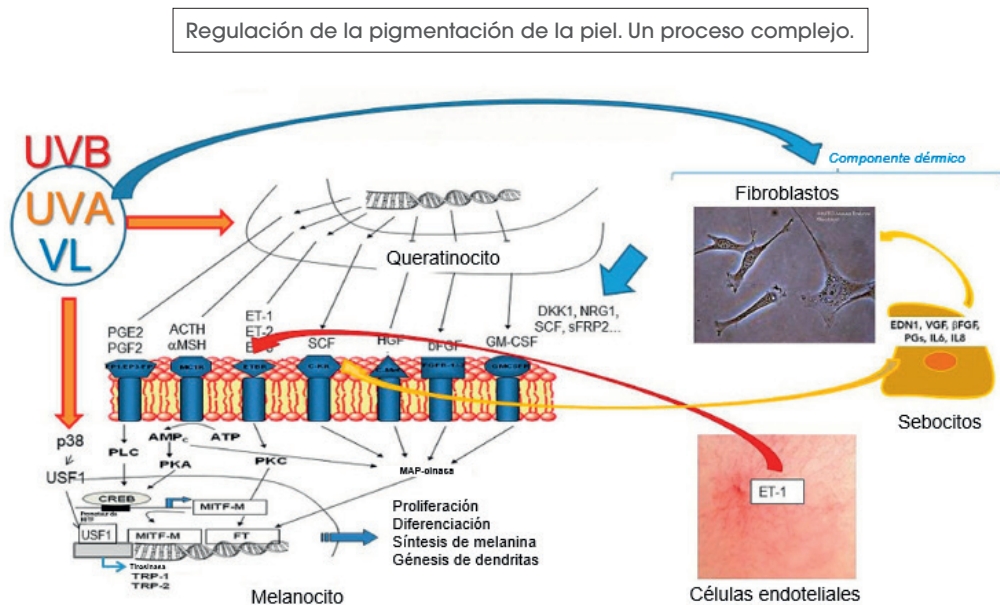


Figura 1. Enfoque práctico para diferenciar los trastornos pigmentarios<sup>(4)</sup>

En el control de la pigmentación por melanina de la piel humana se han implicado más de 170 genes (Figura 2). Los factores clave para la pigmentación de la piel son:<sup>(1)</sup> número de melanocitos;<sup>(2)</sup> cantidad y calidad de la melanina producida;<sup>(3)</sup> dendricidad;<sup>(4)</sup> transporte y transferencia de los melanosomas;<sup>(5)</sup> localización de los pigmentos dentro de la piel;<sup>(6)</sup> velocidad de eliminación y/o degradación de la melanina, y <sup>(7)</sup> pH de los melanosomas. La melanina es producida por los melanocitos dentro de unos orgánulos específicos, llamados melanosomas, desde donde se transfiere a los queratinocitos circundantes.

Los melanosomas viajan en dirección ascendente a través de las capas de la piel, liberando melanina. Se distinguen 4 tipos de melanosomas en función de su grado de maduración; los de tipo III son los mayoritarios en la piel

clara, y los de tipo IV en la piel oscura. Existen dos formas principales de melanina. La eumelanina puede ser negra y marrón y tiene una función fotoprotectora, mientras que la feomelanina confiere un color rojo, no es fotoprotectora y puede inducir radicales libres. El color de la piel se debe principalmente a la mezcla sutil de estos dos tipos de melaninas. Con la exposición al sol, el daño inducido en el ADN de los queratinocitos activa la proteína guardiana p53 que se une al promotor POMC, lo que desencadena la liberación de  $\alpha$ MSH, que se une al receptor MC1R del melanocito y activa una vía que provoca un aumento de la tirosinasa en los melanosomas. Estos melanosomas se transfieren a los extremos de las dendritas y de ahí a los queratinocitos circundantes, lo que da lugar al bronceado.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Halder RM, Nootheti PK. *Ethnic skin disorders overview*. J Am Acad Dermatol. 2003;48(6 Suppl):S143-8.
2. Ho SG, Chan HH. *The Asian dermatologic patient: review of common pigmentary disorders and cutaneous diseases*. Am J Clin Dermatol. 2009;10(3):153-68.
3. Davis EC, Callender VD. *Postinflammatory hyperpigmentation: a review of the epidemiology, clinical features, and treatment options in skin of color*. J Clin Aesthet Dermatol. 2010;3(7):20-31.
4. Passeron T, Genedy R, Salah L, Fusade T, Kositratna G, Laubach HJ, et al. *Laser treatment of hyperpigmented lesions: position statement of the European Society of Laser in Dermatology*. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019;33(6):987-1005.
5. Yamaguchi Y, Passeron T, Hoashi T, Watabe H, Rouzaud F, Yasumoto K, et al. *Dickkopf 1 (DKK1) regulates skin pigmentation and thickness by affecting Wnt/beta-catenin signaling in keratinocytes*. Faseb j. 2008;22(4):1009-20.
6. Yamaguchi Y, Passeron T, Watabe H, Yasumoto K, Rouzaud F, Hoashi T, et al. *The effects of dickkopf 1 on gene expression and Wnt signaling by melanocytes: mechanisms underlying its suppression of melanocyte function and proliferation*. J Invest Dermatol. 2007;127(5):1217-25.
7. Kim JY, Lee TR, Lee AY. *Reduced WIF-1 expression stimulates skin hyperpigmentation in patients with melasma*. J Invest Dermatol. 2013;133(1):191-200.
8. Kim M, Han JH, Kim JH, Park TJ, Kang HY. *Secreted Frizzled-Related Protein 2 (sFRP2) Functions as a Melanogenic Stimulator; the Role of sFRP2 in UV-Induced Hyperpigmentary Disorders*. J Invest Dermatol. 2016;136(1):236-44.
9. Plonka PM, Passeron T, Brenner M, Tobin DJ, Shibahara S, Thomas A, et al. *What are melanocytes really doing all day long...? Exp Dermatol*. 2009;18(9):799-819.
10. Regazzetti C, De Donatis GM, Ghorbel HH, Cardot-Leccia N, Ambrosetti D, Bahadoran P, et al. *Endothelial Cells Promote Pigmentation through Endothelin Receptor B Activation*. J Invest Dermatol. 2015;135(12):3096-104.
11. Flori E, Mastrofrancesco A, Mosca S, Ottaviani M, Briganti S, Cardinali G, et al. *Sebocytes contribute to melasma onset*. iScience. 2022;25(3):103871.

# EFFECTOS A LARGO PLAZO DE LA RADIACIÓN UV SOBRE LA PIEL

**SERGIO SCHALKA, M.D.**  
 Universidad de São Paulo, Brasil

Las radiaciones de luz visible, infrarroja y ultravioleta (UVA, UVB) comprenden la mayor parte de las radiaciones procedentes del sol<sup>(1)</sup>. La UVB representa el 0,5 % de las radiaciones solares, es de gran energía y fue el primer tipo de radiación UV (RUV) cuyos efectos perjudiciales se identificaron. La UVA (9,5 % de la RUV) tiene una disponibilidad 20 veces mayor que la UVB, se ve menos afectada por las condiciones atmosféricas y penetra en la piel a mayor profundidad. La luz visible (45 % de la RUV), cuyos efectos sobre la piel se descubrieron más recientemente, se relaciona con la hiperpigmentación y la generación de especies reactivas del oxígeno (ROS). La luz infrarroja (45 % de la RUV) es responsable de la sensación de calor y de la generación de ROS (Figura 1).

Desde la absorción de las radiaciones UV por los cromóforos hasta las manifestaciones clínicas más importantes, hay 3 acontecimientos que se consideran cruciales (Figura 2): generación de ROS, daño del ADN e inmunodepresión<sup>(1)</sup>. En cuanto al estrés oxidativo, la RUV induce la generación de ROS en la piel, causa daño oxidativo en los lípidos y proteínas del ADN y ocasiona importantes daños en la dermis, como la destrucción del colágeno, la elastina y los glucosaminoglicanos<sup>(2)</sup>. La UVB tiene un menor efecto en la producción de ROS. La generación máxima de ROS se da en la región UVA cerca de 350 nm, y más de la mitad de las ROS totales generadas por la luz solar se encuentran en la región de la luz visible<sup>(3)</sup>.

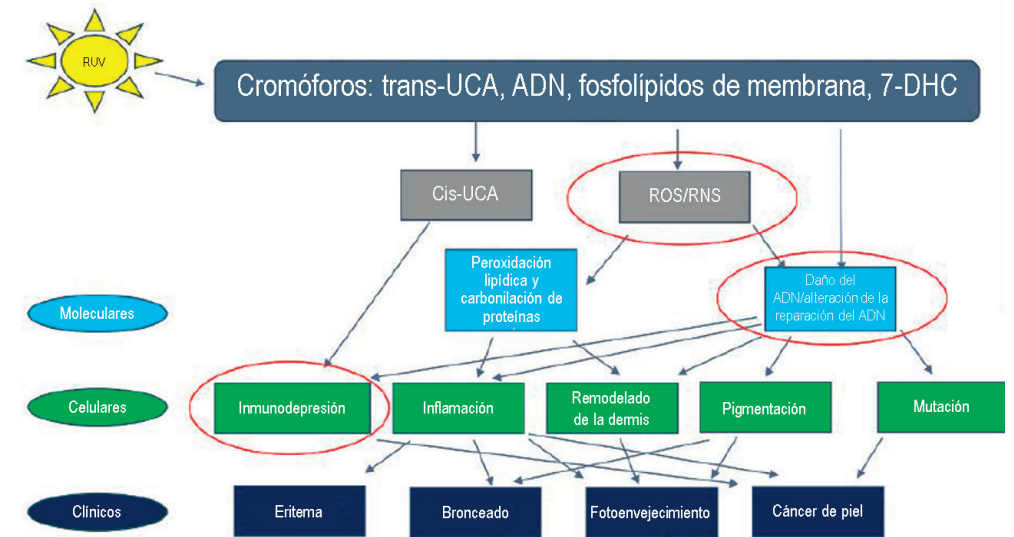


Figura 2. Radiación UV y piel: de los aspectos moleculares básicos a las manifestaciones clínicas<sup>(1)</sup>

El daño del ADN puede ser directo o indirecto<sup>(4)</sup>. El daño directo se produce por fotoexcitación de las bases del ADN, y existen dos tipos principales de daño del ADN inducido por la luz UV: dímeros de ciclobuteno pirimidina (90 %) and 6-4 fotoproductos (10 %). El daño indirecto se debe a la oxidación del ADN por las ROS, que da lugar a la formación de la molécula sumamente mutágena 8-oxoguanina. Las roturas monocatenarias se producen principalmente por degradación de las unidades glucídicas del ADN<sup>(4)</sup>. La inmunodepresión puede producirse antes de la aparición de eritema, con solo el 25-50 % de las dosis eritematosas mínimas (MED) en sujetos con piel de tipo I/II. A través de mecanismos no del todo conocidos, la RUV induce alteraciones de la morfología y reducción del número de células de Langerhans, mientras que la radiación UVA-1 induce la apoptosis de los linfocitos T<sup>(4, 5)</sup>.

Aproximadamente el 70 % de la radiación solar que una persona normal recibe a lo largo de la vida guarda relación con la exposición diaria, y no con actividades de ocio (playa, deportes al aire libre, etc.).

A diferencia de la radiación UVB, la radiación UVA está presente durante todo el día a lo largo de todo el año, y las nubes o las ventanas no la absorben por completo. Las radiaciones UVA se subclasifican en UVA corta (UVA II, 240-320 nm) y UVA larga (UVA I, 340-400 nm). La radiación UVA I representa alrededor del 80 % de la RUV total y penetra a mayor profundidad en la dermis que la UVA II<sup>(1, 4)</sup>. Los efectos de la radiación UVA en la piel incluyen:<sup>(1)</sup> estrés oxidativo, siendo la UVA I el principal responsable de generación oxidativa del espectro solar;<sup>(2)</sup> daño del ADN, que tiene lugar a través de la formación de 8-oxoguanina tras la oxidación del ADN por las ROS, la producción directa de dímeros de ciclobuteno pirimidina (CPD) y la formación de roturas monocatenarias. Los CPD oscuros se generan tras la exposición a la luz UV, y la presencia de CPD en la capa basal, en lugar de la parte superior de la epidermis, así como la alteración de la reparación de CPD, se ha observado con la radiación UVA I + UVB, lo que potencia el daño del ADN; también se produce<sup>(3)</sup> inmunodepresión, ya que la acción inmunodepresora de la radiación UVA I es 3 veces mayor que la de la UVB con las dosis recibidas durante las actividades cotidianas normales<sup>(4)</sup>.

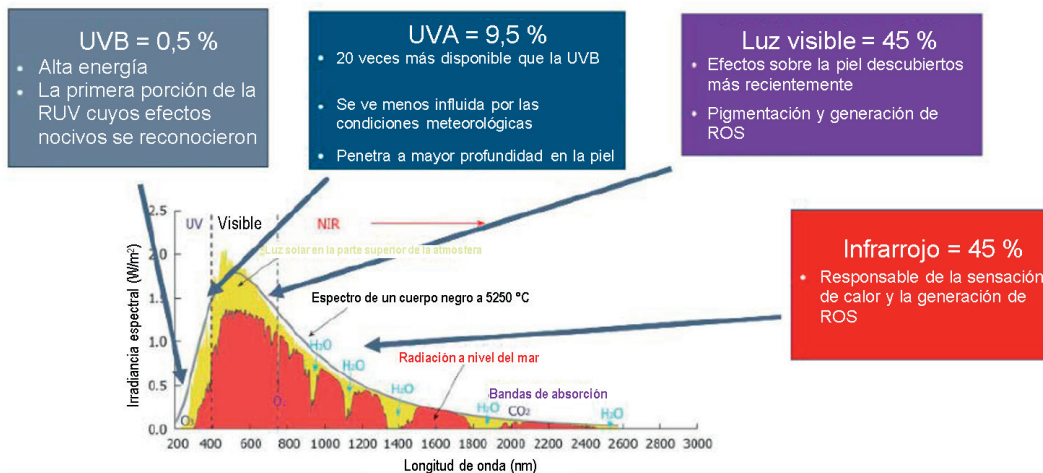


Figura 1. Espectro de la radiación solar<sup>(1)</sup>



Uno de los efectos a largo plazo de la radiación solar sobre la piel es el carcinoma de queratinocitos (CQ). Existe una relación entre la exposición anual acumulada y la incidencia de carcinoma epidermoide (CE). Cuanto más cerca está una región del ecuador, mayor es la incidencia de carcinoma basocelular (CBC) y de CE en hombres y mujeres. Las zonas más expuestas al sol (*cara y cuello*) presentan una mayor tasa de CBC, CE y lesiones por queratosis actínica (QA)<sup>(6)</sup>. Sin embargo, no existe una asociación clara entre la exposición al sol y la aparición de CQ en la piel de color<sup>(7)</sup>. En las personas del Sudeste Asiático, algunos factores de riesgo son los trabajos al aire libre, vivir en zonas de baja latitud y una mayor exposición acumulada al sol. Por este motivo, aunque se recomienda el uso de protector solar para prevenir el CQ en las poblaciones del Extremo Oriente, la literatura científica no respalda firmemente esta recomendación para otras personas con piel de color<sup>(7)</sup>. La exposición elevada intermitente al sol aumenta el riesgo de melanoma en un 60 %, la exposición intermitente aumenta el riesgo de melanoma de extensión superficial y la exposición crónica aumenta el riesgo de lentigo melanoma maligno<sup>(8)</sup>. Los antecedentes de quemaduras solares duplican el riesgo de melanoma, mientras que el bronceado en interiores aumenta ese riesgo en un 20 %, con un efecto dosis-respuesta. Los protectores solares con un factor de protección solar (FPS) alto reducen el riesgo en comparación con la ausencia de uso, pero el riesgo puede aumentar si el protector solar se utiliza para prolongar de manera intencional la exposición al sol<sup>(8)</sup>.

El sol siempre interviene en el fotoenvejecimiento. Aunque el exposoma es el factor desencadenante del fotoenvejecimiento, la generación de ROS desempeña un papel central, y la radiación solar (*en particular la UVA*) es el elemento más importante<sup>(9)</sup>. El proceso de aparición de arrugas se retrasa en los tipos de piel más oscuros, en comparación con los caucásicos, y también se ha observado un retraso de 10 años entre las poblaciones china y europea<sup>(10)</sup>.

La fotoprotección es un conjunto de medidas dirigidas a reducir la exposición al sol y prevenir la aparición de daños actínicos agudos y crónicos a través de la fotoprotección oral, el uso regular de protector solar y métodos de protección como prendas de vestir, gafas de sol, etc.<sup>(11)</sup>. Los primeros protectores solares se desarrollaron a principios del siglo xx para proteger a las personas de piel clara de las quemaduras solares. No fue hasta la década de 1980 cuando se comunicó por primera vez el efecto de la radiación UV sobre el cáncer de piel, y en la de 1990 se identificó el papel de la radiación UVA en el daño actínico agudo y crónico.

A finales del siglo xx, los protectores solares tenían un FPS comprendido entre 15 y 30, pero su protección frente a la radiación UVA era limitada<sup>(11)</sup>.



El protector solar ideal moderno debería aportar un perfil de absorción espectralmente equilibrado, en consonancia con las gafas de sol y muchos tipos de materiales utilizados en prendas de vestir. El objetivo es lograr la homeostasis espectral mediante el «efecto de filtro de densidad neutra»<sup>(12)</sup>. En la actualidad, el protector solar casi ideal tiene la máxima protección UVA posible, con un coeficiente de homeostasis espectral de 0,89. No obstante, aunque hay muchos filtros UVB eficaces disponibles, existe una carencia de filtros UVA

(especialmente UVA I), lo que requiere un aumento significativo de su valor de PF<sup>(13)</sup>. Para minimizar esta exposición excesiva a la radiación UVA, se podría considerar un enfoque biológico para reproducir los procesos naturales de la piel. Interactúa con los mecanismos intrínsecos de la piel y utiliza principios activos naturales, como antioxidantes, para contribuir al fortalecimiento de la piel.

## EN CONCLUSIÓN

En conclusión, hay pruebas suficientes de los efectos dañinos a largo plazo de la radiación UV sobre la piel, en especial del fotoenvejecimiento y el cáncer de piel. La radiación UVA desempeña un papel central en el daño actínico a través del estrés oxidativo, el daño directo e indirecto del ADN y la inmunodepresión.

Aunque los protectores solares actuales cada vez son más eficaces en cuanto a la protección frente a la radiación UVB, solo proporcionan una protección limitada frente a la radiación UVA. Las nuevas tecnologías con mecanismos ecobiológicos activos pueden amplificar la protección frente a los efectos perjudiciales de la radiación UVA.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schalka S, Steiner D, Ravelli FN, Steiner T, Terena AC, Marçon CR, et al. *Brazilian consensus on photoprotection. An Bras Dermatol.* 2014;89(6 Suppl 1):1-74.
2. Schalka S, Silva MS, Lopes LF, de Freitas LM, Baptista MS. *The skin redoxome. J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36(2):181-95.
3. Zastrow L, Groth N, Klein F, Kockott D, Lademann J, Ferrero L. [UV, visible and infrared light. Which wavelengths produce oxidative stress in human skin?]. *Hautarzt.* 2009;60(4):310-7.
4. Bernerd F, Passeron T, Castiel I, Marionnet C. *The Damaging Effects of Long UVA (UVA1) Rays: A Major Challenge to Preserve Skin Health and Integrity. Int J Mol Sci.* 2022;23(15).
5. Damian DL, Matthews YJ, Phan TA, Halliday GM. *An action spectrum for ultraviolet radiation-induced immunosuppression in humans. Br J Dermatol.* 2011;164(3):657-9.
6. Rigel DS. *Cutaneous ultraviolet exposure and its relationship to the development of skin cancer. J Am Acad Dermatol.* 2008;58 (5 Suppl 2):S129-32.
7. Kolitz E, Lopes F, Arffa M, Pineider J, Bogucka R, Adamson AS. *UV Exposure and the Risk of Keratinocyte Carcinoma in Skin of Color: A Systematic Review. JAMA Dermatol.* 2022;158(5):542-6.
8. Raimondi S, Suppa M, Gandini S. *Melanoma Epidemiology and Sun Exposure. Acta Derm Venereol.* 2020;100(11):adv00136.
9. Miri K, Hyun Jeong P. *Molecular Mechanisms of Skin Aging and Rejuvenation. In: Naofumi S, editor. Molecular Mechanisms of the Aging Process and Rejuvenation. Rijeka: IntechOpen; 2016. p. Ch. 4.*
10. Del Bino S, Duval C, Bernerd F. *Clinical and Biological Characterization of Skin Pigmentation Diversity and Its Consequences on UV Impact. Int J Mol Sci.* 2018;19(9).
11. Svarc F. *A brief illustrated history on sunscreens and sun protection. Pure and Applied Chemistry.* 2015;87(9-10):929-36.
12. Diffey BL, Brown MW. *The ideal spectral profile of topical sunscreens. Photochem Photobiol.* 2012;88(3):744-7.
13. Schalka S, Reis VM. *Sun protection factor: meaning and controversies. An Bras Dermatol.* 2011;86(3):507-15.

# EL PAPEL EMERGENTE DE LA FOTOPROTECCIÓN SECUNDARIA

**GIOVANNI LEONE, M.D.**

Hospital Israelite, Roma, Italia

Desde el año 4000 a. C., el ser humano siempre ha encontrado formas de lograr la fotoprotección<sup>(1)</sup>.

Aunque los protectores solares basados en la evidencia ya se desarrollaban a principios del siglo xx, la seguridad y la eficacia de los componentes de estos protectores se evaluaron por primera vez en la década de 1970<sup>(2)</sup>. Los primeros protectores solares estaban diseñados para proteger frente a la radiación UVB, y más tarde frente a la UVA. En la última década han aumentado las investigaciones sobre el efecto de la luz visible en la hiperpigmentación, que conlleva una mayor necesidad de fotoprotección más allá de la radiación UV<sup>(3)</sup>.

La fotoprotección puede ser:<sup>(1)</sup> primaria, que se basa en los mecanismos de acción de los protectores solares, es decir, filtros antiguos/nuevos;<sup>(2)</sup> secundaria, con activos distintos de filtros que aumentan la eficacia de los protectores solares, y<sup>(3)</sup> basada en sustancias naturales que actúan como filtros y posiblemente puedan sustituir a los filtros UV sintéticos.

Nuevos datos obtenidos recientemente respaldan la necesidad de fotoprotección frente a longitudes de onda más allá de la luz UV (*luz visible de alta energía, luz visible e infrarrojo A*) e indican que otros factores, como la contaminación atmosférica, podrían desempeñar un papel en el daño actínico y el fotoenvejecimiento<sup>(4)</sup>.

A esto se suma una mayor preocupación por la seguridad de los protectores solares (*propiedades de perturbación endocrina, penetración en la piel*)<sup>(5, 6)</sup>.

A medida que la contaminación ambiental se ha convertido en un foco de interés cada vez mayor, se ha planteado la preocupación por el impacto de los protectores solares por el medio marino (*biodegradabilidad, bioacumulación, cambios hormonales y perturbación endocrina en los peces y en la cadena alimentaria, impacto en la flora y la fauna*)<sup>(7, 8)</sup>.

Los protectores solares modernos a menudo combinan filtros UV con una o varias moléculas con actividad biológica, llamadas «activos», que proporcionan fotoprotección a través de mecanismos no basados en la absorción o la reflexión de los rayos UV y que actúan por medios distintos de los filtros UV<sup>(9)</sup>. La capacidad protectora de estos activos depende de su capacidad para prevenir algunas de las consecuencias bioquímicas y moleculares en la piel tras la exposición a la radiación UV y después de su absorción. Un conocido ejemplo de esta estrategia de protección secundaria es el uso de antioxidantes en los protectores solares<sup>(10, 11)</sup>.

A pesar de ser de uso común, el término «filtro biológico» es erróneo; en su lugar debería emplearse el término «fotoprotección secundaria», ya que es más correcto. Estas moléculas o mezclas biológicas, dotadas de capacidad protectora solar directa o indirecta, aportan beneficios adicionales (*p. ej., extractos botánicos que contienen fracciones antioxidantes*). No obstante, su eficacia aún no está bien documentada<sup>(12)</sup>. Algunas de ellas confieren cierta protección adicional frente a la fotoinmunodepresión, la carcinogénesis y la

erupción polimorfa lumínica, mientras que las enzimas reparadoras del ADN por vía tópica apenas protegen frente a las quemaduras solares<sup>(9, 13)</sup>. En la **Figura 1** se muestra un análisis general de las dianas de los componentes con actividad biológica.

Actualmente, parece que esta fotoprotección natural podría convertirse en una alternativa a los filtros UV sintéticos<sup>(14, 15)</sup>. La fotoestabilidad, la toxicidad y la capacidad destructiva de los protectores solares artificiales sobre los ecosistemas marinos ha generado controversia en cuanto a su seguridad. La selección natural y la evolución han permitido a las plantas desarrollar unos mecanismos de protección eficaces frente a las ROS y a la radiación UV, y los componentes naturales son cada vez más comunes en los protectores solares<sup>(14)</sup>. Pero, ¿qué productos se pueden usar para la fotoprotección, cuáles son eficaces y cuáles se están estudiando de cara al futuro? Los antioxidantes son un buen ejemplo, de los cuales las vitaminas C y E son los más populares. En 2023, Jesus et al.<sup>(16)</sup> llevaron a cabo una revisión

actualizada del uso de antioxidantes en los protectores solares comerciales para comprender mejor las ventajas asociadas a su uso en las formulaciones fotoprotectoras. Los organismos marinos cuentan con sus propios mecanismos eficaces de fotoprotección. Su estructura química, sus propiedades de absorción de la radiación UV y su función pleótrópica como moléculas bioactivas se están investigando<sup>(17)</sup>. Los productos naturales de origen marino, como los aminoácidos de tipo micosporina (*a pesar del escaso FPS observado tras añadirlos en concentraciones bajas como compuesto absorbente de la radiación UV en lociones*) y la escitonemina poseen actividad antioxidante, y podrían ser una alternativa ecológica para proteger a los humanos frente al daño de la piel inducido por la radiación UV<sup>(18-22)</sup>. Varios polifenoles y flavonoides aislados a partir de microalgas se están postulando como antioxidantes y fotoprotectores, y la luteolina tiene propiedades antimelanogénicas<sup>(23, 24)</sup>.

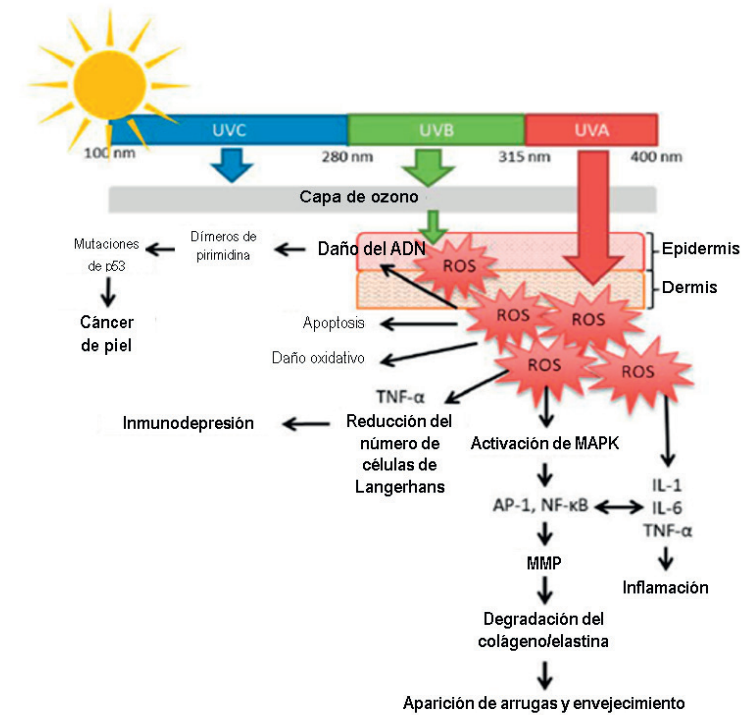
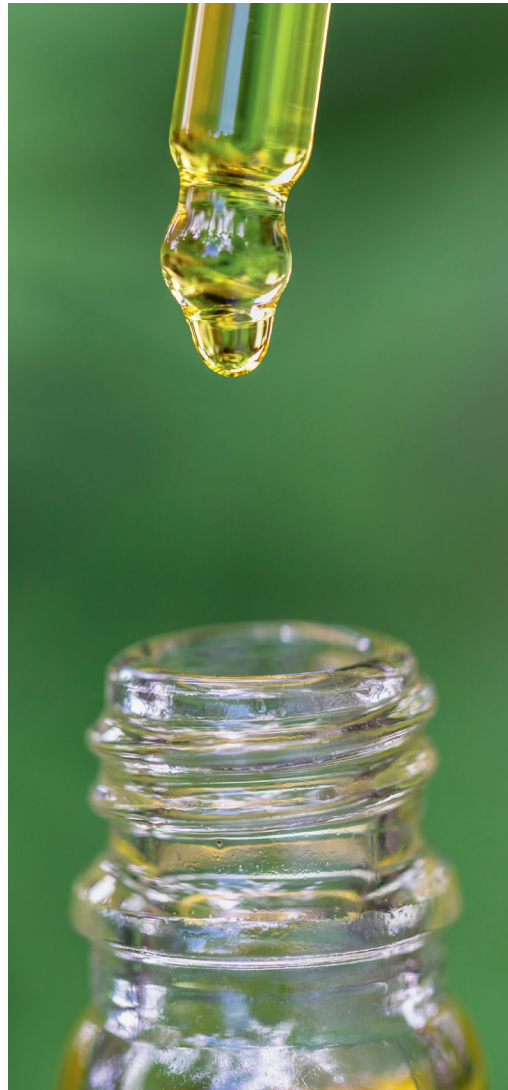


Figura 1. Dianas de los componentes con actividad biológica<sup>(9,13)</sup>



Algunas sustancias vegetales pueden actuar como absorbentes de radiación UV y como antioxidantes, y tendrían pocos efectos secundarios (Figura 2). Entre las sustancias vegetales más estudiadas con actividad fotoprotectora demostrada se encuentran el extracto de té verde, los carotenoides y el extracto de *Polypodium leucotomos* (PLE). Se ha demostrado que estas sustancias aumentan la dosis eritematosa mínima y mejoran los signos de daño actínico<sup>(25)</sup>. El PLE ha resultado útil para el tratamiento general de varios trastornos como la erupción polimorfa lumínica, la urticaria solar y el cloasma, y se ha

utilizado como adyuvante para el tratamiento del vitiligo con radiación UVB y de la queratosis actínica con terapia fotodinámica<sup>(25)</sup>. Se observó un efecto antioxidante sinérgico cuando se añadió un extracto de hollejos de uvas de *Vitis vinifera* L a un sistema de protección solar que contenía filtros UV<sup>(26)</sup>. La emulsión fue segura y más eficaz en la protección de la piel frente a la radiación UVB, y la inducción de eritema tardó aproximadamente un 21 % más de tiempo en comparación con la muestra sin el extracto<sup>(26)</sup>. El posible uso de extracto de *Bellis perennis* (BPE), también conocida como margarita común, se evaluó en productos cosmecéuticos como factor fotoprotector, para lo cual se utilizó un modelo *in vitro* de daño queratinocítico inducido por radiación UVA, y los resultados indicaron la presencia de efectos fotoprotectores e inmunomoduladores del BPE en los queratinocitos de la piel<sup>(27)</sup>. El extracto de hojas de olivo es un activo eficaz como fotoprotector, antimutágeno y antioxidante que ha demostrado un efecto sinérgico en asociación con los filtros UV y un aumento *in vitro* del FPS de las formulaciones de protectores solares<sup>(28)</sup>.

La ectoína es un soluto fijador de moléculas compatible con el agua (*osmoprotector*) producido por varias especies bacterianas como respuesta al estrés osmótico y a unas condiciones ambientales desfavorables. Este derivado de aminoácidos se puede acumular en el interior de las células en grandes concentraciones sin interferir con los procesos naturales y las protege frente a la radiación o el estrés osmótico<sup>(29)</sup>. Los protectores solares con ectoína han demostrado una prevención eficaz de las lesiones del ADN inducidas tanto por la radiación visible como UVA/visible<sup>(30)</sup>. También se ha demostrado que la ectoína tiene una influencia protectora del ADN durante la irradiación con electrones<sup>(31)</sup>.

En 2022, Resvende et al.<sup>(32)</sup> publicaron una revisión actualizada del mercado de los protectores solares en relación con el uso de componentes naturales en sus formulaciones, que ofrecen un gran potencial para la industria cosmética.

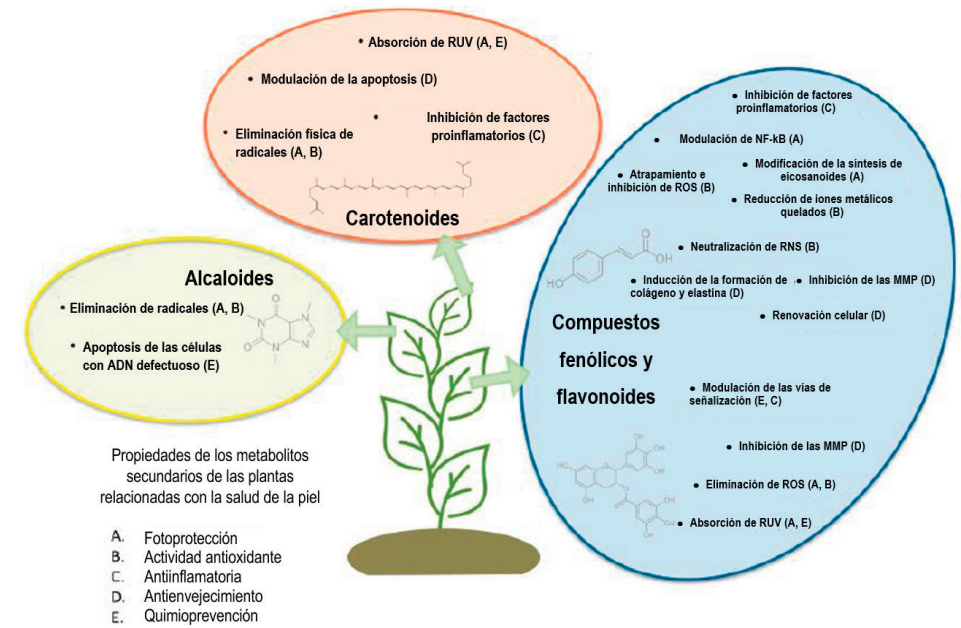


Figura 2. Sustancias vegetales que podrían conferir protección frente a la radiación UV<sup>(25)</sup>

## EN CONCLUSIÓN

En conclusión, es preciso investigar más a fondo la eficacia y la seguridad de las sustancias naturales con capacidad de conferir fotoprotección. Su FPS es bastante bajo, por lo que nunca deben utilizarse solas, sino en sinergia con filtros químicos. Hasta la fecha, no se ha aprobado oficialmente ningún filtro UV totalmente natural en el mercado de la UE. La fotoprotección secundaria, basada en componentes distintos de los filtros, puede aumentar la eficacia fotoprotectora global de un protector solar. Para concluir, el mejor objetivo al que se puede aspirar en este momento es combinar filtros químicos/físicos con compuestos activos naturales, que funcionan mediante mecanismos diferentes en la cascada de acontecimientos que siguen a la exposición.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ma Y, Yoo J. *History of sunscreen: An updated view*. J Cosmet Dermatol. 2021;20(4):1044-9.
2. Svarc F. *A brief illustrated history on sunscreens and sun protection*. Pure and Applied Chemistry. 2015;87(9-10):929-36.
3. Verschooten L, Claerhout S, Van Laethem A, Agostinis P, Garmyn M. *New strategies of photoprotection*. Photochem Photobiol. 2006;82(4):1016-23.
4. McDaniel D, Farris P, Valacchi G. *Atmospheric skin aging-Contributors and inhibitors*. J Cosmet Dermatol. 2018;17(2):124-37.
5. Paiva JP, Diniz RR, Leitão AC, Cabral LM, Fortunato RS, Santos B, et al. *Insights and controversies on sunscreen safety*. Crit Rev Toxicol. 2020;50(8):707-23.
6. Narla S, Lim HW. *Sunscreen: FDA regulation, and environmental and health impact*. Photochem Photobiol Sci. 2020;19(1):66-70.
7. Renegar A, Dudley DK. *Interpreting Risk from Sunscreens in the Marine Environment*. Curr Probl Dermatol. 2021;55:259-65.
8. Lebaron P. *UV filters and their impact on marine life: state of the science, data gaps, and next steps*. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022;36 Suppl 6:22-8.
9. Megna M, Lembo S, Balato N, Monfrecola G. *"Active" photoprotection: sunscreens with DNA repair enzymes*. G Ital Dermatol Venereol. 2017;152(3):302-7.
10. Krutmann J, Schalka S, Watson REB, Wei L, Morita A. *Daily photoprotection to prevent photoaging*. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2021;37(6):482-9.
11. Lyons AB, Zubair R, Kohli I, Nahhas AF, Braunberger TL, Mokhtari M, et al. *Mitigating Visible Light and Long Wavelength UVA1-induced Effects with Topical Antioxidants*. Photochem Photobiol. 2022;98(2):455-60.
12. Yap FH, Chua HC, Tait CP. *Active sunscreen ingredients in Australia*. Australas J Dermatol. 2017;58(4):e160-e70.
13. González S, Aguilera J, Berman B, Calzavara-Pinton P, Gilaberte Y, Goh CL, et al. *Expert Recommendations on the Evaluation of Sunscreen Efficacy and the Beneficial Role of Non-filtering Ingredients*. Front Med (Lausanne). 2022;9:790207.
14. He H, Li A, Li S, Tang J, Li L, Xiong L. *Natural components in sunscreens: Topical formulations with sun protection factor (SPF)*. Biomed Pharmacother. 2021;134:111161.
15. Saewan N, Jimtaisong A. *Natural products as photoprotection*. J Cosmet Dermatol. 2015;14(1):47-63.
16. Jesus A, Mota S, Torres A, Cruz MT, Sousa E, Almeida IF, et al. *Antioxidants in Sunscreens: Which and What For?* Antioxidants (Basel). 2023;12(1).
17. Milito A, Castellano I, Damiani E. *From Sea to Skin: Is There a Future for Natural Photoprotectants?* Mar Drugs. 2021;19(7).
18. Amador-Castro F, Rodriguez-Martinez V, Carrillo-Nieves D. *Robust natural ultraviolet filters from marine ecosystems for the formulation of environmental friendlier bio-sunscreens*. Sci Total Environ. 2020;749:141576.
19. Geraldes V, Pinto E. *Mycosporine-Like Amino Acids (MAAs): Biology, Chemistry and Identification Features*. Pharmaceuticals (Basel). 2021;14(1).
20. Vega J, Bonomi-Barufi J, Gómez-Pinchetti JL, Figueroa FL. *Cyanobacteria and Red Macroalgae as Potential Sources of Antioxidants and UV Radiation-Absorbing Compounds for Cosmeceutical Applications*. Mar Drugs. 2020;18(12).
21. Lawrence KP, Long PF, Young AR. *Mycosporine-Like Amino Acids for Skin Photoprotection*. Curr Med Chem. 2018;25(40):5512-27.
22. Lawrence KP, Gacesa R, Long PF, Young AR. *Molecular photoprotection of human keratinocytes in vitro by the naturally occurring mycosporine-like amino acid palythine*. Br J Dermatol. 2018;178(6):1353-63.
23. Kwak JY, Seok JK, Suh HJ, Choi YH, Hong SS, Kim DS, et al. *Antimelanogenic effects of luteolin 7-sulfate isolated from Phyllospadix iwatensis Makino*. Br J Dermatol. 2016;175(3):501-11.
24. Brunt EG, Burgess JG. *The promise of marine molecules as cosmetic active ingredients*. Int J Cosmet Sci. 2018;40(1):1-15.
25. Rabinovich L, Kazlouskaya V. *Herbal Sun Protection Agents: Human Studies*. Clinics in Dermatology. 2018;36.
26. Hübner AA, Sarruf FD, Oliveira CA, Neto AV, Fischer DCH, Kato ETM, et al. *Safety and Photoprotective Efficacy of a Sunscreen System Based on Grape Pomace (Vitis vinifera L.) Phenolics from Winemaking*. Pharmaceuticals. 2020;12(12).
27. Souza de Carvalho VM, Covre JL, Correia-Silva RD, Lice I, Corrêa MP, Leopoldino AM, et al. *Bellis perennis extract mitigates UVA-induced keratinocyte damage: Photoprotective and immunomodulatory effects*. J Photochem Photobiol B. 2021;221:112247.
28. da Silva ACP, Paiva JP, Diniz RR, Dos Anjos VM, Silva A, Pinto AV, et al. *Photoprotection assessment of olive (Olea europaea L.) leaves extract standardized to oleuropein: In vitro and in silico approach for improved sunscreens*. J Photochem Photobiol B. 2019;193:162-71.
29. Bownik A, Stępniewska Z. *Ectoine as a promising protective agent in humans and animals*. Arh Hig Rada Toksikol. 2016;67(4):260-5.
30. Botta C, Di Giorgio C, Sabatier AS, De Méo M. *Genotoxicity of visible light (400-800 nm) and photoprotection assessment of ectoin, L-ergothioneine and mannitol and four sunscreens*. J Photochem Photobiol B. 2008;91(1):24-34.
31. Schröter MA, Meyer S, Hahn MB, Solomun T, Sturm H, Kunte HJ. *Ectoine protects DNA from damage by ionizing radiation*. Scientific Reports. 2017;7(1):15272.
32. Resende D, Jesus A, Sousa Lobo JM, Sousa E, Cruz MT, Cidade H, et al. *Up-to-Date Overview of the Use of Natural Ingredients in Sunscreens*. Pharmaceuticals (Basel). 2022;15(3).

# ENFOQUE ECOBIOLÓGICO PARA LA PROTECCIÓN SOLAR: REFUERZO DE LOS MECANISMOS NATURALES DE LA PIEL

**STÉPHANE FAUVERGHE, M.D.**

Director Médico de NAOS, Lyon, Francia

Desde sus inicios, BIODERMA ha optado por un enfoque ecobiológico para desarrollar productos, dando preferencia a los componentes biomiméticos que responden a los mecanismos y causas propios de la piel en lugar de únicamente a los signos clínicos.

El espectro UV consta principalmente de la radiación UVA, en especial de la radiación UVA larga, que es responsable del fotoenvejecimiento y los cánceres de piel. Los protectores solares actuales son más eficaces frente a la radiación UVB que frente a la UVA. Aunque un protector solar con un FPS superior a 50 detiene el efecto directo de la radiación UVB a corto plazo, el 11-15 % de la radiación UVA sigue llegando a la piel y produce efectos a largo plazo a través de las especies reactivas del oxígeno (ROS). Debido a este desequilibrio en el sistema de defensa de la piel, es importante conservar la homeostasis de la piel.

El enfoque Sun Active Defense de BIODERMA incluye la gama Photoderm®, una combinación patentada de filtros UV y protección biológica (ectoína y manitol) dirigida a compensar el daño del ADN intracelular inducido por los ROS y a mantener la vigilancia del sistema inmunitario de la piel. En cuanto a la protección externa, queda cubierto el 90 % del área bajo la curva de longitudes de onda (290-400 nm). En estudios *in vitro* se demostró que una combinación de ectoína y manitol tenía un efecto protector de la funcionalidad de las células de Langerhans de la epidermis<sup>(1)</sup>. La adición de ectoína y manitol inhibió más aún el estrés oxidativo generado por la radiación UVA<sup>(2)</sup>.

En estudios *in vivo*, la protección conferida por el trans-UCA aumentó un 24 % ( $p < 0,05$ ) cuando se añadió ectoína y manitol en combinación con protección externa (filtros) tras la irradiación UV, y la actividad de la catalasa se conservó en un 31 %<sup>(3)</sup>. La tecnología Sun Active Defense confiere una potente fotoprotección del ADN frente a la radiación UVA<sup>(4)</sup>.

Durante muchos años, el tratamiento dermatológico de referencia para la hiperpigmentación ha sido la tríada de Kligman, consistente en 3 componentes (hidrocortisona, ácido retinoico e hidroquinona)<sup>(5)</sup>. Esta tríada ha demostrado su eficacia a lo largo del tiempo, pero solo puede utilizarse durante 2 meses al año dos veces al año como máximo, por lo que los pacientes quedan sin tratamiento durante dos terceras partes del año. Además, tras el tratamiento con la tríada de Kligman pueden observarse recidivas y efectos de hipersensibilidad, como irritación o hiperpigmentación.



El enfoque ecobiológico de BIODERMA para el tratamiento de la hiperpigmentación pretende ampliar y mejorar la eficacia del tratamiento de la hiperpigmentación para que dure todo el año. La gama de productos Pigmentbio® contiene dos tipos de componentes: los que son eficaces frente a las manchas oscuras, es decir, la tecnología Lumireveal™ inspirada en la tríada de Kligman, y una combinación de vitaminas que actúan como soporte de la barrera cutánea para optimizar la recuperación de la piel. En lo que se refiere al tratamiento de las manchas oscuras, la tecnología Lumireveal™ imita el mecanismo de acción de la tríada de Kligman, con glabridina como antiinflamatorio, Epidermactiv™ acelera la renovación celular, y la combinación de andrografólido más ácido azelaico reduce el nivel de melanina en la epidermis.

El respaldo a la barrera protectora de la piel lo aporta una combinación de vitamina C y vitamina E, cuyas propiedades antioxidantes ayudan a impedir que la piel envejezca y que la melanina se oscurezca, y nicotinamida, que la refuerza. Pigmentbio® C-concentrate es un ejemplo excelente de la línea Pigmentbio®. Además de la tecnología Lumireveal™ y un 2 % de vitamina C natural para reducir las manchas oscuras, el C-concentrate contiene un 2 % de ácido salicílico y un 8 % de ácido glicólico, para un «efecto *peeling*», y un 2 % nicotinamida más un 0,5 % de vitamina E para hidratar la piel y evitar los signos visibles del envejecimiento.

En un estudio se trató a 34 mujeres que tenían cloasma y unos fototipos cutáneos de III a IV con hidroquinona al 4 % y Pigmentbio® Daily Care SPF 50+ durante 2 meses<sup>(6)</sup>. Al cabo de 2 meses, se retiró la hidroquinona, se mantuvo Pigmentbio® Daily Care SPF 50+ y se añadió Pigmentbio® C-concentrate durante 3 meses como tratamiento de relevo<sup>(6)</sup>. La puntuación del índice de área y gravedad del cloasma (MASI) se redujo un 10 % al final del periodo de tratamiento de 2 meses y siguió disminuyendo mientras las mujeres solo usaban Pigmentbio® Daily-care SPF 50+ más Pigmentbio® C-Concentrate. A los 5 meses, la puntuación MASI se redujo en un

25 %, en comparación con la situación basal<sup>(6)</sup>. En otro estudio en el que participaron 41 sujetos con cloasma, la puntuación MASI se dividió por 2 después de 3 meses de uso de protección solar y Pigmentbio® C-Concentrate<sup>(7)</sup>. Cuando se utilizó como monoterapia en estudios clínicos, Pigmentbio® C-Concentrate proporcionó hidratación de la piel al 90 % de los pacientes<sup>(7)</sup>, actuó como hidratante durante 8 horas<sup>(8)</sup> y mostró una tolerabilidad del 100 %<sup>(9)</sup>.

La luz azul está directamente implicada en la aparición del cloasma. La luz visible de alta energía activa directamente los melanocitos e induce pigmentación persistente. Sin embargo, en la naturaleza hay pigmentos amarillos, como la luteína y el betacaroteno, que se distribuyen a los órganos más expuestos a la luz azul. Por tanto, los pigmentos amarillos son protectores solares de inspiración biológica. La exposición al sol durante 2 horas es suficiente para empeorar el cloasma, por lo que el cumplimiento es fundamental para prevenir su recurrencia. El reto consiste en encontrar un producto galénico que se ajuste a las necesidades del consumidor para garantizar su uso diario. BIODERMA ha desarrollado Photoderm® M SPF50+, un protector solar que incorpora protección frente a la luz azul, con eficacia antirrecidiva, alta cobertura y un acabado mate para las manchas oscuras y el cloasma. La tecnología Sun Active Defense de Photoderm® M SPF50+ se basa en los efectos combinados de un FPS 50+, UVA39 y una asociación de filtrado limpio. Al combinar pigmentos (10,7 %) y óxido de hierro, se bloquea entre el 61 % y el 66 % de la luz azul que llega a la piel (Figura 1)<sup>(10)</sup>. Se observó una disminución significativa del índice MASI (-31,8 %) ( $p < 0,001$ ) en sujetos con cloasma después de 4,5 meses de uso de Photoderm® M SPF50+<sup>(11)</sup>. Además, las características cosméticas de Photoderm® M SPF50+ favorecen la adhesión al tratamiento. En un estudio, el 97 % de los pacientes percibieron mejoría día a día gracias al alto grado de cobertura de las manchas pigmentadas<sup>(12)</sup>. Según el 89 % de los pacientes, Photoderm® M SPF50+ deja una agradable sensación aterciopelada, y el 93 % afirmaron que se mantenía durante todo el día<sup>(13, 14)</sup>.

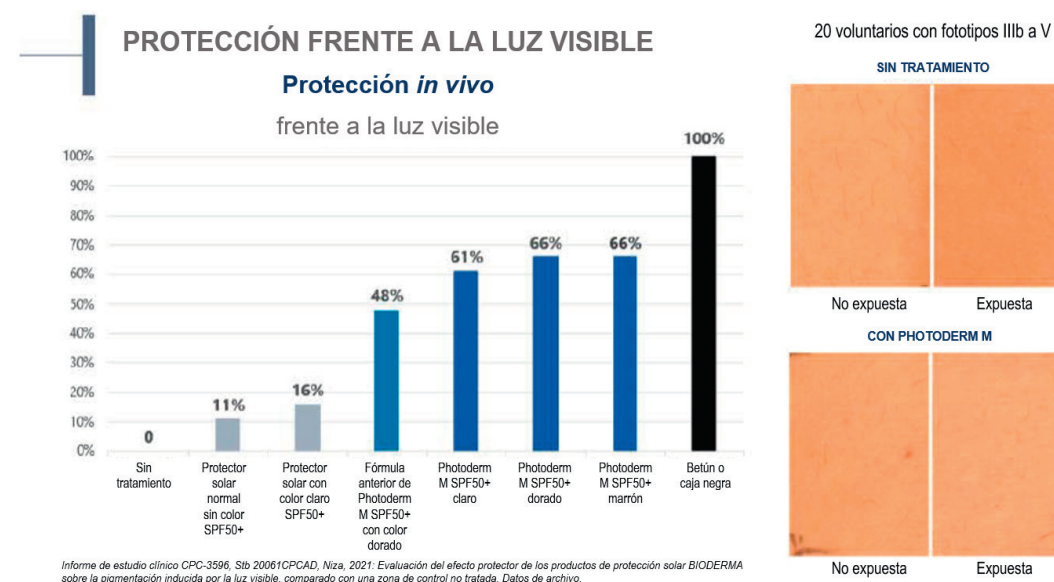


Figura 1. Protección *in vivo* frente a la luz visible: Photoderm M SPF50+

## EN CONCLUSIÓN

En conclusión, la gama Photoderm®, Photoderm® M SPF50+ y Pigmentbio® C-Concentrate proponen un enfoque ecobiológico combinado con un alto grado de eficacia, tolerabilidad y cumplimiento para el bienestar de la piel y del paciente. La combinación de alta tecnología y una aplicación agradable promueve el uso diario, lo que aumenta las posibilidades de éxito en la prevención de la hiperpigmentación y su recidiva.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schmitt D. *Protective effect of ectoine and mannitol on epidermal Langerhans cell functionality (in vitro)*. INSERM U346. 2004.
2. bioalternatives. *Protective effect of ectoine and mannitol with sun filters against UV-induced intracellular oxidative stress (in vitro)*. 2021.
3. Eurofins-DermScan. *In vivo protective effect provided by internal protection (ectoine and mannitol) combined with external protection (filters) after UV irradiation*. Poland. 2021;20E0976.
4. LBME/De Méo. *Analysis of DNA protection after UVA irradiation provided by internal protection (ectoine and mannitol) combined with external protection (filters)*. 2005.
5. Kligman AM, Willis I. *A new formula for depigmenting human skin*. Arch Dermatol. 1975;111(1):40-8.
6. Study Pharmascan, July 2017, Mauritius 34 women, phototype III to IV with melasma - data on file.
7. Clinical study on melasma patients during 5 months - Modified MASI scores (surface and intensity parameters) - Brazil- 41 subjects- data on file.
8. CIREC study Lb17025-May 2017- data on file.
9. Use test under dermatological supervision, on 20 subjects, during 4 weeks - data on file.
10. Clinical study report CPC-3596, STb20061 CPCAD, Nice, 2021. *Assessment of the protective effect of Bioderma sunscreen products on visible light-induced pigmentation compared with an untreated control zone*. Data on file.
11. Clinical study, Bioderma, France, 2013. *Evaluation and comparison of the prevention of melasma relapses during summer season*, Data on file.
12. *Evaluation of the homogeneity of the complexion after a single application of Photoderm M SPF50+ (golden tinted), VISIA 7 + self-assessment, 10 women 34 to 68 years old – data on file.*
13. Consumers agreement - Consumer test (106 subjects, 14 days) South Africa, 2021.
14. Patient assessment – Clinical study to evaluate the efficacy to prevent worsening of melasma, Brazil 2021.





## ECOBIOLOGÍA AL SERVICIO DE LA DERMATOLOGÍA.

*Más información sobre NAOS, la empresa francesa de ecobiología  
fundadora de BIODERMA, en [www.naos.com](http://www.naos.com)*