



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**TÍTULO:**

**PROTECTORES SOLARES: PROBLEMAS  
ACAECIDOS POR EXCESO O DEFECTO DE USO.**

Autor: Isabel Naranjo Gil, Carolina Sánchez Aparicio

D.N.I.: 44748984T, 76124000A

Tutor: Felisa Repilado Grillo

Convocatoria: Junio 2016

# ÍNDICE

---

<b>1. RESUMEN .....</b>	<b>1</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.....</b>	<b>1</b>
2.1. ¿De qué depende la exposición solar?.....	2
2.2 Fotoprotección: Natural vs. Artificial Tópica .....	3
2.3 Fototipos de piel .....	6
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>6</b>
<b>4. METODOLOGÍA .....</b>	<b>7</b>
<b>5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....</b>	<b>7</b>
<b>5.1. Consecuencias por el excesivo uso de protectores solares .....</b>	<b>7</b>
5.1.1. Niveles de vitamina D.....	8
5.1.2. Consecuencias de la falta de vitamina D: Clásicos/No clásicos . .....	9
<b>5.2. Consecuencias por el defecto o mal uso de los protectores solares .....</b>	<b>11</b>
5.2.1. Etiopatogenia del cáncer. ....	12
5.2.2. Bases del cáncer de piel, tipos y principales características . .....	13
<b>5.3. ¿Cómo podemos proteger nuestro organismo antes ambos riesgos? ....</b>	<b>15</b>
<b>6. CONCLUSIONES.....</b>	<b>16</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>17</b>

# RESUMEN

La radiación solar es un tema de actualidad que ha enfrentado a diversos autores en los últimos años. La aplicación de fotoprotectores cutáneos como el método más utilizado para evitar los efectos dañinos de la radiación ultravioleta y los mensajes de las campañas de protección solar, están en el punto de mira a pesar de que existe una gran evidencia de que gracias a ellos, han disminuido las tasas de las diversas afecciones de piel por sobreexposición, puesto que se tiene la certeza de que la radiación ultravioleta es un carcinógeno cutáneo. Por otro lado, la insuficiencia de vitamina D sérica, obtenida partir de síntesis cutánea post-exposición solar, se asocia a diversos trastornos, con alta prevalencia a nivel regional y mundial. En la actualidad su deficiencia se considera un problema de salud pública. Por lo tanto, resulta conveniente valorar todas las evidencias y controversias sobre su uso excesivo y encontrar un punto de equilibrio que beneficie a toda la población.

***Palabras clave:*** radiación solar, protectores solares, vitamina D, cáncer de piel, melanoma.

# INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

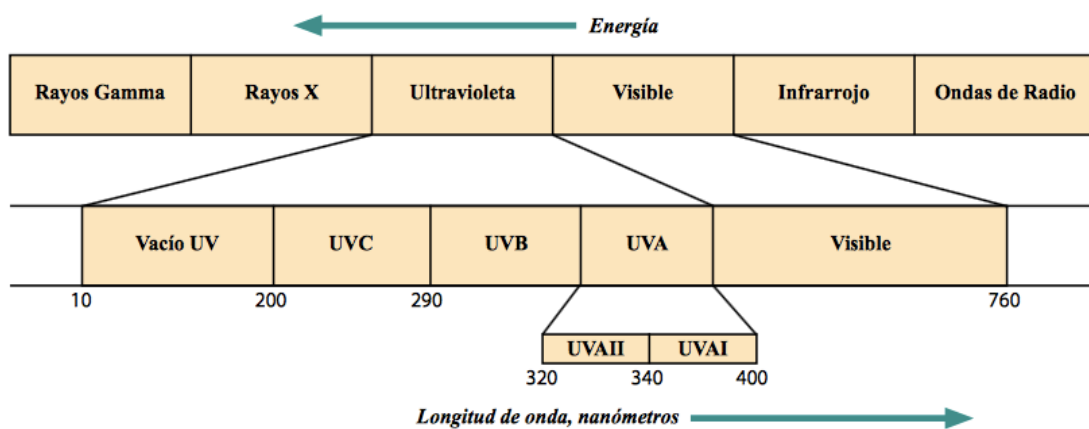
La luz es la radiación electromagnética que produce el Sol. La exposición al Sol en los últimos años se ha convertido en una de las actividades colectivas más frecuentes, muchas veces exagerada y sin las precauciones mínimas necesarias<sup>[1]</sup>. La luz está compuesta por diferentes radiaciones entre ellas la ultravioleta, la cual es tan energética que puede ionizar la materia. Existe también radiación infrarroja que interfiere con los electrones de los átomos promocionándolos a un nivel superior, produciendo la agitación de los átomos y de las moléculas que se traduce en calor.

Si bien los rayos solares tienen propiedades beneficiosas para el ser humano, como su papel en la síntesis de vitamina D y su acción terapéutica en diversas enfermedades, la luz solar también produce daño cutáneo ya que la radiación ultravioleta es absorbida y tiene acción sobre el ADN, ARN, proteínas, lípidos de membranas y órganos celulares

presentes en la epidermis y la dermis incluyendo el sistema vascular<sup>[2]</sup>. Esta controversia la expondremos a lo largo de nuestro trabajo.

Los principales causantes de ambos efectos, los beneficiosos y los perjudiciales para nuestro organismo, son las radiaciones ultravioleta (UV). Estas ondas son aquellas que se encuentran por debajo de la fracción visible (aquella que nuestros ojos pueden captar) y dentro de este grupo se encuentran subdivididas en tres grupos: UV de tipo A, B y C en función de su longitud de onda<sup>[3]</sup>.

FIGURA 1. Tomada de Fitzpatrick. Dermatología en Medicina General. 7ª Edición  
ESPECTRO ELECTROMAGNÉTICO DIVIDIDO EN LAS PRINCIPALES REGIONES DE LONGITUD DE ONDA



### ¿DE QUÉ DEPENDE LA EXPOSICION SOLAR?

Entre las radiaciones solares y nosotros existe una barrera física que nos protege, estamos hablando de la capa de ozono. Es una zona de la estratosfera terrestre que contiene una concentración relativamente alta de ozono. Esta capa, que se extiende aproximadamente de los 15 km a los 50 km de altitud, reúne el 90 % del ozono presente en la atmósfera.

La acción de la capa de ozono, es determinante para nuestra vida en la tierra y desempeña un papel importante ya que tiene la propiedad de absorber selectivamente longitudes de onda en el rango de la radiación ultravioleta. El ozono, O<sub>3</sub>, de la estratosfera absorbe 100% de UVC con lo cual no tiene efecto sobre la población, bloquea el paso de aproximadamente el 90% de UVB y no influye sobre la transmisión de UVA<sup>[4]</sup>. El deterioro de dicha capa comprometería la salud de los seres humanos, ya que se comporta como filtro ante las radiaciones nocivas para nuestro organismo.

Respecto a la superficie, es importante conocer la cantidad de arena que posee el suelo y el agua. Ambos componentes son capaces de reflejar en un 85% la luz solar. Por tanto, existen lugares en los cuales la exposición se ve aumentada aunque la piel no se vea directamente expuesta, es decir, incluso estando en zonas de sombra es importante estar protegido ante estas radiaciones.<sup>[5]</sup>

El incremento de la esperanza de vida, la masiva exposición al Sol y la búsqueda de un bronceado excesivo, además de la depleción de la capa de ozono en algunas áreas terrestres, son los principales factores que han contribuido al incremento de los problemas cutáneos. Todo ello ha resultado en una creciente demanda de métodos para proteger la piel frente a los efectos adversos de la radiación solar<sup>[6]</sup>.

Muchos efectos de la radiación ultravioleta: el fotoenvejecimiento, queratosis solar, reacciones fototóxicas y fotoalérgicas, cataratas, inmunosupresión local o sistémica e incluso el cáncer de piel, son debidos a la UVB concretamente.<sup>[7]</sup> El 75% de los efectos carcinógenos están causados por esta radiación que además también es la responsable de las quemaduras solares.

Por otra parte la radiación UVA es capaz de penetrar hasta la dermis, provocando daños de mayor profundidad. Estos efectos nocivos no son tan conocidos, a pesar de su gravedad y deben tenerse en cuenta ya que este tipo de radiación atraviesa la capa de ozono prácticamente en su totalidad, produciendo un agravamiento de los efectos causados por el UVB. En primer lugar al llegar tan profundo produce daños en el DNA celular y además causa un daño oxidativo en la membrana celular que conforman la piel, debido a la formación de especies reactivas de oxígeno. A su vez, cabe destacar que las radiaciones UVA producen un efecto acumulativo y que su intervalo de radiación es donde los medicamentos fotosensibles se activan y producen reacciones fototóxicas y fotoalérgicas. Por otro lado es la responsable del bronceado.<sup>[8,9]</sup>

### **FOTOPROTECCIÓN: NATURAL vs. ARTIFICIAL TÓPICA.**

Los daños causados por la radiación solar son acumulativos e irreversibles, debemos tener muy presente que “la piel tiene memoria”. Las cremas de fotoprotección se han convertido en una arma para combatir y prevenir las consecuencias de la exposición prolongada a la luz solar. Aun así existe una fotoprotección natural, 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 activación de moléculas antioxidantes, los sistemas de reparación del ADN, la síntesis de citoquinas y la producción de melanina por parte de los melanocitos.

El grado de resistencia a la radiación es asociada directamente con la cantidad de melanina que produce el organismo. La melanina es un pigmento de color marrón-negro y cuanto más halla, más oscura será la piel. En realidad es incorrecto pensar que es una sustancia única ya que realmente se considera como un amplio grupo de sustancias que tienen propiedades similares<sup>[10]</sup>. Estas sustancias desempeñan un papel clave y tienen capacidad protectora mediante la absorción directa de la radiación ultravioleta y de las especies reactivas de oxígeno resultantes de la oxidación de los lípidos de membrana que conforman las células de la piel. La base bioquímica de estos compuestos consiste en la alternancia de dobles enlaces en la estructura la melanina siendo por lo tanto una excelente aceptora de electrones producidos por la radiación ultravioleta<sup>[11]</sup>. Estos mecanismos de fotoprotección natural tienen una eficacia variable según los individuos y depende directamente del fototipo de la persona:

Por otra parte, existen alternativas para combatir los daños de las radiaciones mediante filtros solares, que son sustancias que reducen los efectos de la radiación UV/ infrarroja sobre la piel y que actúan como fotoprotectores, al ser incorporados a formulaciones adecuadas.

Estos filtros solares los podemos clasificar en dos grandes grupos: Los filtros físicos o inorgánicos, son aquellos que mediante absorción, reflexión o dispersión evitan que la luz incida sobre la piel<sup>[12,13]</sup>. Por otro lado encontramos los filtros químicos u orgánicos, aquellos que absorben la radiación UV y por reacción fotoquímica, disminuyen sus niveles energéticos tornándola menos dañina para las estructuras celulares.

Un ejemplo de filtros solares físicos son el dióxido de titanio ( $\text{TiO}_2$ ) y el óxido de zinc ( $\text{ZnO}$ ), presentan como ventaja ante los filtros químicos que estos no producen reacciones de hipersensibilidad, pudiendo ser usados por niños y adultos.

A su vez existe otra clasificación de los filtros, la cual es usualmente realizada de acuerdo con su capacidad de protección solar en los espectros de luz ultravioleta UVA y UVB. Los filtros más utilizados son aquellos que combaten la radiación de UVB ya que

la UVA es muy poco eritematogena, lo cual no implica que no sea dañina tras una exposición prologada. En la última década se han desarrollado productos que protegen también para las bandas más largas de la radiación UV, es decir en el espectro de UVA, los llamados “filtros de amplio espectro”, que ahora son eficaces tanto en las longitudes de onda de la UVB como de la UVA<sup>[17-20, 21]</sup>.

Para determinar este parámetro se utiliza el Factor de Protección Solar (FPS) el cual se refiere a la capacidad de prevenir el eritema inducido por la radiación UVB. Hay cuatro métodos de determinación del FPS :

- FDA (estadounidense).
- DIN (alemán), en el que los valores resultantes son la mitad de los de la FDA.
- SAA (australiano), en el que los valores resultantes son intermedios entre los dos anteriores.
- **COLIPA / Asociación Europea de Cosméticos, Productos de Tocador y Perfumería (europeo).**

Más específicamente el FPS de un filtro se define como: La dosis de UVB requerida para inducir eritema (Dosis Mínima de Eritema - DME) en piel protegida con 2mg/cm<sup>2</sup> de filtro (que es lo recomendado internacionalmente) dividida por la DME en piel no protegida<sup>[14,15]</sup>.

$$\text{FPS} = \text{DME con filtro solar} / \text{DME sin filtro solar}$$

El factor de protección frente a UVB de un fotoprotector se determina en 1997 de acuerdo con el estándar de COLIPA. Esto permite una clasificación según el nivel de fotoprotección<sup>[16]</sup>:

- Protección baja (factores 6-10).
- Protección media (factores 15-25).
- Protección alta (factores 30-50).
- Protección muy alta (factor +50).

## **FOTOTIPOS DE PIEL**

Cada persona posee un fototipo de piel que lo caracteriza y no toda la población tiene el mismo riesgo de padecer cáncer de piel. Para determinar el fototipo de cada persona existe la clasificación de Fitzpatrick, esta permite categorizar a cada individuo de cualquier color o base étnica en seis fototipos, en función de la tendencia a la reacción de quemadura solar y la capacidad de broncearse. Esta clasificación estima el riesgo relativo de desarrollo de alteraciones agudas o crónicas relacionadas con la exposición a la radiación ultravioleta<sup>[22]</sup>. La siguiente tabla resume todos los fototipos existentes y sus características principales:

<b>Fototipo cutáneo</b>	<b>Color de piel</b>	<b>Sensibilidad a RUV</b>	<b>Quemadura solar</b>	<b>Bronceado</b>	<b>Fotoenvejecimiento</b>	<b>Riesgo de cáncer de piel</b>
I	Blanca marfil	Muy sensible	Se quema con facilidad	Nunca	Intenso, inicio temprano	Alto
II	Blanca	Muy sensible	Se quema moderadamente	Mínimo	Intenso, inicio temprano	Alto
III	Blanca	Bastante sensible	Se quema mínimamente	Moderado	Moderado a intenso	Moderado
IV	<i>Beige</i>	Moderada	Se quema mínimamente	Moderado	Moderado a poco	Bajo
V	Morena moderada	Mínima	Rara vez se quema	Intenso marrón oscuro	Lento, gradual poco	Mínimo
VI	Morena oscura o negra	Poco	Nunca se quema	Intenso marrón oscuro-negro	Lento, gradual mínimo	Sin riesgo

\*foto tomada de Cuadrado P, Gil M<sup>a</sup>, et al.

Cada fototipo posee una sensibilidad a los rayos ultravioleta diferente, siendo el fototipo VI, aquellos de raza negra las personas más resistentes a las radiaciones UV y aquellos de raza blanca, con tonalidades de piel marfil, serán el grupo con mayor riesgo a estas exposiciones prolongadas nocivas para la salud de la piel.

## **OBJETIVOS**

La finalidad de esta revisión bibliográfica, es ofrecer una visión general de la radiación ultravioleta y los protectores solares. Por otra parte, recogeremos las posibles consecuencias más significativas del uso por exceso o por defecto de dichos protectores, con sus respectivas evidencias y controversias.

# METODOLOGÍA

Para la realización de esta revisión, se ha recurrido a numerosos artículos científicos como bibliografía así como recursos electrónicos. La recopilación de las distintas fuentes bibliográficas utilizadas se ha realizado a través de servidores, como Google Académico, Scielo y Pubmed.

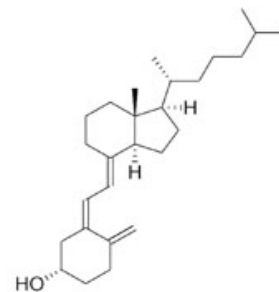
Tras la lectura de los títulos de todos aquellos artículos encontrados, se ha realizado una primera selección para desechar aquellos que no se relacionan con el objetivo de la revisión a tratar y escoger los más apropiados.

Posteriormente, se ha procedido a la lectura de los resúmenes y se han seleccionado los artículos definitivos para esta revisión crítica de los mismos.

# RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La majestuosa estrella que rige nuestro sistema solar es objeto de un singular debate sobre si es amigo o enemigo de nuestra salud.

Los que defienden el primer argumento, exponen que los rayos solares son necesarios para la adecuada absorción de la Vitamina D, mientras que los detractores afirman que es el principal factor de riesgo para desarrollar cáncer de piel. Ambas afirmaciones son ciertas, por lo que a lo largo de nuestro debate, trataremos en primer lugar de informar sobre estos riesgos y aportaremos recomendaciones sobre como prevenirlos.



Colecalciferol  
Vitamina D3

## CONSECUENCIAS POR EL EXCESIVO USO DE LOS PROTECTORES SOLARES.

El colecalciferol o vitamina D<sub>3</sub> es conocida como “la vitamina del sol”, pero no se considera estrictamente una vitamina. Los hallazgos más recientes coinciden en que realmente es una pro-hormona<sup>[23,24]</sup> ya que se sintetiza en la piel mediante la exposición a la luz UV. La deficiencia de vitamina D produce depresión, aumenta la presión sanguínea y el riesgo de enfermedad autoinmune<sup>[25]</sup>. El tipo de protector solar y/o de un factor de protección inadecuado puede conducir a la deficiencia de vitamina D. De

hecho algunos autores afirman que el uso de filtros solares de manera continuada puede comprometer la producción de vitamina D3 hasta en un 97,5%. [26,27]

En cambio tras la revisión de ciertos estudios [28,29,30] se demuestra que la mayoría de la población tiene concentraciones insuficientes de vitamina D antes de la intervención con la aplicación de fotoprotectores.

La vitamina D3 también puede ser obtenida gracias a la ingesta de determinados alimentos/suplementos, sobre todo en climas cuya exposición a la luz solar no es adecuada, aunque se encuentra en pequeñas cantidades [31,32].

Independientemente del origen de la vitamina D presente en el organismo, esta es hidroxilada en el hígado en posición 25. La 25-hidroxivitamina D o calcidiol (nanogramos/mililitro) pasa a nivel renal, donde por acción de la 1-alfa hidroxilasa, se convierte en 1 $\alpha$ -25-dihidroxivitamina D o calcitriol (picogramos/mililitro).

El calcitriol es la forma más activa de vitamina D, siendo fundamental en la regulación del metabolismo del P y Ca, y la mineralización ósea. A su vez, está asociado a la producción de insulina, modulación de las funciones presentes en los linfocitos B y T activados y prevención de enfermedades inflamatorias a nivel intestinal [31]. En cambio, el metabolito utilizado como marcador para evaluar el nivel de vitamina D corporal es el calcidiol, que es la forma circulante más abundante, ya que incluso en situaciones de una deficiencia severa, los niveles de calcitriol se mantienen dentro de los rangos de normalidad.

La vitamina D se almacena en distintos tejidos, principalmente en el hígado, los músculos y el tejido adiposo. El hecho de que el receptor de la vitamina D y la 1- $\alpha$  hidroxilasa estén expresados en casi todos los tejidos humanos, supone una posible relación de la vitamina D con efectos autocrinos y paracrinos [33].

### **NIVELES DE VITAMINA D. (IOM)**

El informe realizado por el IOM en 2011 (Institute Of Medicine) concluye que niveles de calcidiol de 20 ng/ml cubrirían los requerimientos del 97,5% de la población y señalan el valor de 50 ng/ml como límite para la aparición de potenciales efectos adversos. También se explica que atendiendo a estos niveles de corte, quizá se haya podido dar una sobreestimación de la prevalencia del déficit de vitamina D. Por último

actualiza los valores de la Cantidad Diaria Recomendada (CDR) de vitamina D cuyos valores oscilan entre:

- 400 UI/día para menores de 1 año.
- 600 UI/día para edades entre 1 y 70 años, incluidos embarazo y lactancia.
- 800 UI/día para adultos mayores de 70 años.

Además, el IOM, la Sociedad de Endocrinología de los EEUU y la IOF, establecen una serie de suplementaciones de vitamina D para alcanzar los niveles deseados de calcidiol<sup>[34]</sup>.

### CONSECUENCIAS DE LA FALTA DE VITAMINA D: CLÁSICOS/ NO CLÁSICOS

Las acciones principales de la vitamina D conocida también como “la vitamina de los huesos”, se centran en el mantenimiento de la homeostasis osteocálcica. Si la concentración plasmática de calcio y fósforo caen, se produce la desmineralización del hueso, lo que resulta en raquitismo y osteomalacia (**consecuencias “clásicas”**)<sup>[35,36]</sup>. Las principales diferencias entre ambas enfermedades son que el raquitismo afecta a niños cuyos huesos están en crecimiento, mientras que la osteomalacia se produce en adultos cuyos huesos ya están formados, siendo más común en mujeres con varios embarazos sucesivos y lactancia.

Por otra parte la presencia de receptores de la vitamina D en una amplia variedad de células, sugiere que también juega un papel muy importante en diferentes procesos fisiológicos y de diferenciación y proliferación celular<sup>[37]</sup>.

Las consecuencias "**no clásicas**" de la vitamina D pueden tener efecto a nivel de:

- **regulación de la secreción hormonal**
- **regulación de la respuesta inmune**
- **regulación de la proliferación y diferenciación celular.**

Su capacidad para regular la **secreción hormonal** afecta tanto a la inhibición de la síntesis y secreción de parathormona (PTH), como a otras hormonas entre las que se incluyen la insulina, estimulando su secreción y también disminuyendo la apoptosis de la célula  $\beta$  mediada por citoquinas. Estos aspectos han hecho que su déficit se pueda asociar a la aparición de síndrome metabólico, diabetes tipo 2, diabetes gestacional.

Además determinados polimorfismos del gen del receptor de la vitamina D se han asociado a la diabetes tipo 1 <sup>[38-42]</sup>.

Su capacidad para modular la **respuesta inmune** se muestra con la presencia de su receptor en las células inflamatorias <sup>[43]</sup> y su capacidad para inhibir la proliferación de las células T <sup>[44]</sup>. Por lo tanto, puede jugar un papel importante en la inmunidad innata y adquirida <sup>[45]</sup>.

Las dianas más relevantes de los efectos de la vitamina D son precisamente algunas de las enfermedades autoinmunes más prevalentes <sup>[46]</sup>:

**Esclerosis múltiple (EM):** Existen diferentes estudios que sostienen que a mayor distancia del ecuador y menor exposición solar que pueda ser debida por ejemplo a la sobreprotección con protectores solares, se traduciría en niveles bajos de vitamina D y por lo tanto esto constituiría un factor de riesgo de desarrollar EM, aunque no son concluyentes <sup>[47,48]</sup>. Por otro lado se ha propuesto que la ingesta de suplementos de vitamina D en los periodos críticos (embarazo, infancia...), disminuyen el riesgo de desarrollar EM <sup>[49]</sup>.

En 2014, un estudio afirma que la vitamina D tiene un efecto inmunomodulador y que su deficiencia supone un factor de riesgo para desarrollar EM. Sin embargo, todavía no se conoce el mecanismo exacto por el cual ejerce un efecto protector sobre dicha enfermedad <sup>[50]</sup>.

La evidencia más firme de que la vitamina D puede ser un protector natural de la EM procede de datos obtenidos a partir de la encefalomiелitis experimental, un modelo murino de EM, en el cual la administración de calcitriol inhibe tanto su inicio como la progresión de la enfermedad <sup>[51]</sup>.

**Diabetes Mellitus tipo1 (DM):** Se han observado variaciones estacionales en los picos de incidencia de DM, que entre otras circunstancias, se han asociado a las oscilaciones periódicas en los niveles de vitamina D <sup>[52]</sup>. Esta asociación ha demostrado ser causal en la diabetes tipo 1 con el estudio de cohortes finlandés realizado durante 30 años, en el que se suministraron 20.000 UI de vitamina D a niños en riesgo de desarrollar diabetes tipo 1 en el primer año de vida y se redujo su incidencia en un 80% <sup>[53]</sup>.

Por último, su capacidad para **regular la proliferación y diferenciación celular** y sus posibles acciones anticancerígenas, han recibido especial atención recientemente sobre todo en casos de cáncer de colon, mama, próstata y linfoma <sup>[54-57]</sup>.

Actualmente, esta teniendo gran relevancia la relación entre las **enfermedades cardiovasculares** y el déficit de vitamina D, ya que en el músculo liso vascular, endotelio y cardiomiocitos, se encuentran receptores de esta vitamina. Por ello, niveles bajos, pueden tener impacto sobre esta patología. La vitamina D se encuentra implicada en el control de la tensión arterial a través de la inhibición del sistema renina-angiotensina. Una revisión de 2014, sobre la influencia de esta vitamina en la salud humana, confirma que el déficit de vitamina D junto con la baja exposición solar influye en la presión arterial aumentándola<sup>[58]</sup>. Hay numerosos estudios que corroboran esta afirmación pero detallan que la población diana serían solo pacientes hipertensos con deficiencia en vitamina D<sup>[59]</sup>.

En estos últimos años se ha visto una clara evidencia de que la vitamina D esta involucrada en el desarrollo del cerebro. Recientemente, se ha sugerido que su deficiencia puede conducir a un mayor riesgo de enfermedades del SNC, especialmente en el caso de la **esquizofrenia**. Uno de los metaanálisis mas recientes concluye que existe una fuerte asociación entre ambos, pero sugiere la necesidad de realizar ensayos clínicos aleatorios que confirmen los hallazgos encontrados<sup>[60]</sup>.

## **CONSECUENCIAS POR EL DEFECTO O MAL USO DE LOS PROTECTORES SOLARES.**

El cáncer de piel es el más frecuente en el ser humano. Bajo la denominación de cáncer de piel se incluye un conjunto de neoplasias malignas con características muy diferentes, tanto por su origen como por sus factores de riesgo y por su pronóstico.

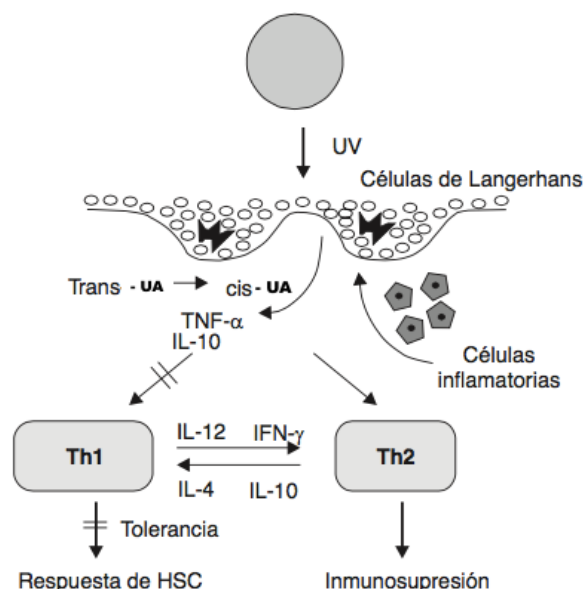
Cabe distinguir dos grandes grupos: el primer grupo es el del melanoma cutáneo y por otro lado encontramos el cáncer cutáneo no melanoma (CCNM), este último es el tipo de neoplasias malignas de diagnóstico más frecuente en la raza blanca <sup>[61]</sup>. Aunque la incidencia del melanoma es muy inferior a la del CCNM, es el causante de más del 90% de las muertes por cáncer de piel <sup>[62]</sup>.

## ETIOPATOGENIA DEL CÁNCER

La exposición a la radiación UV es el factor más importante involucrado en la patogénesis del cáncer de piel. El riesgo de desarrollar cáncer de piel aumenta, si se le une la presencia de otros factores o marcadores de riesgo, como fototipo cutáneo bajo, estados de inmunosupresión inducidos por la misma radiación UV o la predisposición genética.

La fotoinmunosupresión es producida mediante mecanismos complejos, los cuales explicaremos a continuación.

En primer lugar, tanto la UVA como la UVB provocan una disminución en el número de células de Langerhans, alterando además la función de presentación de antígenos ante estas células, permitiendo el flujo de células inflamatorias<sup>[63]</sup>. La radiación UV induce la conversión del isómero trans del ácido urocánico (UA), en su isómero cis, de forma que existe una correlación lineal entre la dosis de radiación UVA recibida y dicho fenómeno de isomerización. La concentración de dicho metabolito de isoforma alterada cis-UA, sirve para cuantificar la cantidad de radiación a la que ha estado expuesto nuestro organismo<sup>[64]</sup>.



Este ácido urocánico produce Factor alfa de Necrosis Tumoral (TNF- $\alpha$ ) e interleucina 10, (IL-10, por los queratinocitos. Este evento favorece el desarrollo de células Th2, las cuales intervienen en procesos de inmunosupresión y a su vez también inhibe la síntesis de células Th1. Ambos tipos de células son colaboradoras del sistema inmune y se inactivan mutuamente, de modo que los TH1 a través del interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) inhiben selectivamente la actividad de los TH2 y a su vez, los TH2 inhiben la proliferación de los TH1 mediante la IL-10 y la IL-4<sup>[65]</sup>.

Otro factor que interviene en la patogenia es la predisposición genética: Las mutaciones del gen que codifica para la proteína supresor de tumores, P-53, es la anomalía genética descrita con más frecuencia. La proteína P-53 es conocida como “el guardián del genoma” y se encuentra en el núcleo. Esta está implicada en varios procesos mediante la interacción con el DNA y regula la transcripción de numerosos genes, sobre todo relacionados con el ciclo celular. Las tres principales acciones de dicha proteína son:

- Mecanismo de reparación del DNA
- Bloqueo del ciclo celular hasta que el DNA esté reparado
- Activación del proceso de apoptosis, muerte celular programada, solo y cuando el daño en el DNA es muy amplio y complejo con imposibilidad de reparación.

El proceso es el siguiente: Inicialmente los rayos ultravioletas inciden sobre la piel produciendo un daño en el DNA de las células que la conforman. Entrarán en juego a continuación los mecanismos de reparación del ADN, mientras tanto la célula no se debe dividir para que no se propague la mutación y poder mantener la integridad del genoma de generación a generación. Todos estos mecanismos están regulados por la P-53.

La mutación del P-53 más usual es aquella que codifica para la región de unión de dicha proteína con el DNA. Esto conlleva a que la proteína pierda su acción supresora de tumores, además de aumentar la vida media de la célula afectada y producen incluso resistencia ante la quimioterapia.

## **BASES DEL CÁNCER DE PIEL, TIPOS Y PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS**

El cáncer de piel comienza en la epidermis que conforma la capa externa y se encuentra directamente en contacto con el medio ambiente. Esto conduce a que estas células que la componen, sean susceptibles a desencadenar tumores por la radiación UV y/u otros factores no menos importantes, los cuales hemos comentado anteriormente. Esta capa superficial se compone de células escamosas, células basales y melanocitos.

En el carcinoma cutáneo no-melanoma de piel, es muy importante el acúmulo de horas de exposición al sol a lo largo de la vida, más que la intensidad de la exposición a la luz solar, que en cambio es un factor más importante para el desarrollo del melanoma cutáneo.

El **melanoma cutáneo** constituye actualmente una epidemia en los países desarrollados, alrededor del 81% de los casos se localizan en países en los que disfrutan de un alto estándar de vida. Aunque la incidencia del melanoma es muy inferior a la del CCNM, es la patología con menor tasa de supervivencia. Además, el melanoma es una de las neoplasias que provocan una mayor cantidad de años de vida potencialmente perdidos (AVPP). Según la Asociación Española Contra El Cáncer o AECC, se trata del cáncer más frecuente en adultos de raza blanca y se registran casos prácticamente a cualquier edad, aunque la mayoría se diagnostican entre los 40 y los 70 años. Actualmente se diagnostican unos 160.000 casos al año en todo el mundo. En su estadio inicial pueden tener tasas de supervivencia del 95%. Pero cuando el melanoma se ha metastatizado, la enfermedad es más letal.

Los **carcinomas cutáneos no melanoma (CCNM)** son los tumores malignos de la piel diferentes a los melanomas. Los CCNM engloban dos tipos de tumores:

- Carcinomas de células escamosas o epidermoide.
- Carcinoma de células basales o basocelular.

Según la AECC, los carcinomas de células escamosas tienen capacidad para provocar metástasis sobre todo a nivel ganglionar, pero esto es infrecuente y solo ocurre en casos muy avanzados. Es un tumor muy común, aunque su incidencia es menor que el carcinoma de células basales.

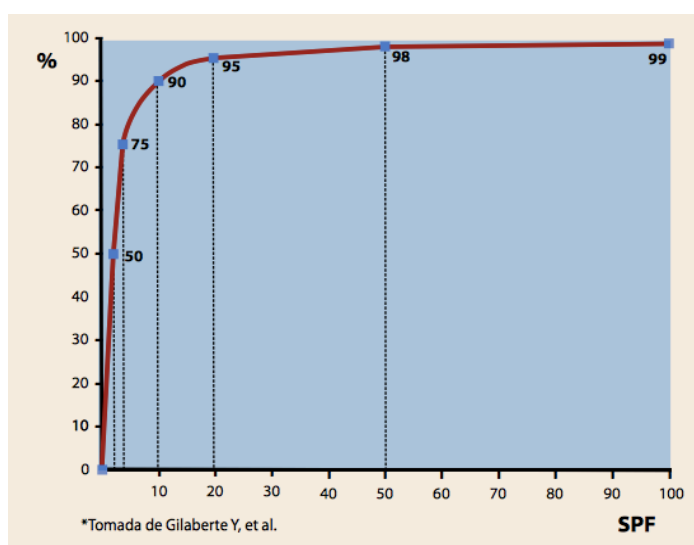
Por otro lado, el carcinoma de células basales procede de la capa más inferior de la epidermis. No tiene capacidad de provocar metástasis, aunque puede ser invasivo localmente por su crecimiento lento pero progresivo.

La incidencia del CCNM aumenta mucho con la edad, resultando muy raro antes de los 45 años. Su pronóstico es bueno en la mayoría de los casos. Sin embargo, son cánceres que debido al gran número de casos consumen un importante volumen de recursos intrahospitalarios y extrahospitalarios. Por otro lado, son cánceres curables cuando se tratan adecuadamente, e igualmente son susceptibles de prevención primaria<sup>[61]</sup>.

## ¿CÓMO PODEMOS PROTEGER NUESTRO ORGANISMO ANTE AMBOS RIESGOS?

Al analizar los riesgos a los que se ve sometido nuestro cuerpo diariamente es importante aportar información para que la población sea consciente de ellos y de como prevenirlos. Para ello es importante conocer la piel de cada persona, lo que permite elegir el factor de protección adecuado y aplicar la dosis diaria recomendada del producto.

El problema reside en que la población utiliza entre un 20%-50% menos de producto fotoprotector como demuestra un estudio australiano que analizó al azar la frecuencia de aplicación y la cantidad de protector solar aplicado por unidad de área de piel constatando que la cantidad media aplicada era de  $0.79 \text{ mg/cm}^2$ , con lo cual era muy inferior a la recomendada  $2\text{mg/cm}^2$  y justificaría la aparición ocasional de quemaduras<sup>[66]</sup>.



\*Foto tomada de <sup>[69]</sup>

En condiciones ideales, los filtros con FPS 2 absorben el 50% de la radiación UVB, y aquellos con FPS 20 el 95%. Las ventajas del uso de un protector solar con FPS > 15 son pequeñas, con aumento del costo y también incremento del riesgo de reacciones alérgicas por la utilización de productos con FPS superiores a 30 en adultos<sup>[67,68]</sup>. Se recomienda el uso de protectores solares con un FPS entorno a 20, ya que este cubriría las necesidades para la correcta protección de pieles normales, no atópicas ni alérgicas (ya que estas últimas deben supervisadas por un especialista) aunque sería adecuado aplicarlo en repetidas ocasiones a lo largo del día.

Ante la discordancia que presenta el uso de fotoprotectores cabe destacar que el principal daño a prevenir es el cáncer de piel. Según un estudio realizado por la Organización Mundial de la Salud, cada año se realizan alrededor de 5.000 nuevos diagnósticos de cáncer de piel en España. Esta patología avanza a pasos agigantados entre la población, además de tener un pronóstico mayoritariamente negativo para el

paciente. Todos los tumores de piel producidos por la luz solar son susceptibles a la prevención primaria. Se deben desarrollar programas de protección solar basados en la educación, iniciando desde edades muy tempranas, pues los efectos clínicos de la radiación UV son acumulativos. Se ha demostrado que la mayor parte de la dosis ultravioleta se recibe en la infancia<sup>[70]</sup>.

En contraposición la deficiencia de vitamina D representa un serio problema de salud pública, este déficit es uno de los factores de riesgo más frecuentes e importantes para la osteomalacia y la osteoporosis. Varios estudios realizados en las últimas décadas revelan que, aun siendo España un país soleado, las personas de edad avanzada padecen deficiencia de vitamina D, sobre todo al final del invierno<sup>[71,72]</sup>.

Para prevenir las patologías derivadas de este estado carencial, se recomienda aumentar la ingesta de dicha vitamina en la dieta, añadiendo suplementos de ella. Dada la escasez de efectos adversos de dichos suplementos de vitamina D en las dosis recomendadas, es adecuada la suplementación con vitamina D en niños que se exponen escasamente al Sol.

## CONCLUSIONES

Tras la revisión bibliográfica que este trabajo supone, podemos concluir:

- El filtro elegido debe abarcar los espectros de la radiación UVA y UVB, poseer FPS de por lo menos 15-20 y, principalmente, ser incorporados a la rutina diaria durante todo el año.
- El tipo de protector solar inadecuado puede conducir a la deficiencia de vitamina D, que puede ser factor de riesgo de la osteomalacia, el raquitismo, enfermedades autoinmunes y cardiovasculares, esquizofrenia y diversos cánceres.
- El cáncer de piel constituye el 40% de todos los cánceres y su incidencia sigue incrementándose. La radiación solar constituye el principal factor de riesgo ante esta patología, por lo que debemos de protegernos de este peligro mediante el uso adecuado de protectores solares.
- No se debe tomar el sol como fuente primordial de vitamina D, puesto que se tiene certeza de que la radiación ultravioleta es un carcinógeno cutáneo. Lo

saludable es combinar una exposición solar limitada junto a una adecuada alimentación y la administración de suplementos cuando sean necesarios.

## BIBLIOGRAFÍA

- [1] Weinstein JM, Yarnold PR, Hornung RL. Parental knowledge and practice of primary skin cancer prevention: gaps and solutions. *Pediatr Dermatol.*2001;18(6):473-7.
- [2] Sánchez L, Lanchita P, Pancorbo J, Regis A, Sánchez E. Fotoprotectores tópicos. *Dermatología Peruana.*2002;12(2):12-20.
- [3] Martínez G, Caicedo B. Efecto de la radiación ultravioleta en el envejecimiento de ligantes y mezclas asfálticas. *Rev Ingeniería e investigación.*2008;28(3):22-27.
- [4] De Gruijl FR, van der Leun JC. Environment and health: Ozone depletion and ultraviolet radiation. McCally M, ed. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal.* 2000;163(7):851-855.
- [5] Freer-Bustamante E. El uso adecuado de protectores solares en Costa Rica. *Rev. costarric. cienc. méd.*1999;20(1-2):103-111.
- [6] Gilaberte Y, Coscojuela C, Sáenz de Santamaría MC, González S. Fotoprotección. *Actas Dermosifiliogr.*2003;94(5):271-93.
- [7] Madhu A. Symposium 10 Sunscreens: Progress and Perspectives on Photoprotection of Human Skin against INB and UVA Radiation. *The Journal of Dermatology.* 1996.23(11):783-800.
- [8] Mora M, Olivares R, González M, Castro I. El sol: ¿enemigo de nuestra piel?. *2010;14(6):825-837.*
- [9] Lim HW, Naylor M, Honigsmann H, Gilchrist 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(3):505-8.PMID:11209123
- [10] Urán M, Cano L. Melanina: implicaciones en la patogénesis de algunas enfermedades y su capacidad de evadir la respuesta inmune del hospedero. *Infect* 2008;12(2):128-148. ISSN 0123-9392.
- [11] Gan EV, Haberman HF, Menon IA. Electron transfer properties of melanin. *Archives of Biochemistry and Biophysics.*1976;173(2):666-672.DOI:10.1016/0003-9861(76)90304-0Clinical.
- [12] Pruijm B, Green A. Photobiological aspects of sunscreen re-application. *Australas J Dermatol.*1999;40:14-8.DOI: 10.1046/j.1440-0960.1999.00309.x
- [13] Rigel DS. Photoprotection: a 21st century perspective. *Br J Dermatol.* 2002; 146:34-7. DOI: 10.1046/j.1365-2133.146.s61.8.x
- [14] Rosen CF. Topical and systemic photoprotection. *Dermatol Ther.* 2003; 16(1):8-15. PMID: 12919121
- [15] Diffey BL. People do not apply enough sunscreen for protection. *BMJ.* 1996; 313:942.
- [16] De la Torre Iglesias P, Álvarez Álvarez C. Consejo farmacéutico en dermoprotección solar infantil. 2(2):67-73 [Internet]. [www. farmaceuticoscomunitarios.org](http://www.farmaceuticoscomunitarios.org). 2010. Available from: <http://www.farmaceuticoscomunitarios.org/system/files/journals/79/articles/02-2-67-73.pdf>.
- [17] Gil E, Kim T. UV-induced immune suppression and sunscreen. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.*2000;16(3):101-10.PMID:10885438

- [18] Gasparro F. Sunscreens, skin photobiology, and skin cancer: the need for UVA protection and evaluation of efficacy. *Environmental Health Perspectives*. 2000; 108(Suppl 1):71-8.
- [19] Kelly D, Seed P, Young A, Walker S. A commercial sunscreen's protection against ultraviolet radiation-induced immunosuppression is more than 50% lower than protection against sunburn in humans. *J Invest Dermatol*. 2003; 120:65-71. PMID: 12535199
- [20] Bastuji-Garin S, Diepgen TL. Cutaneous malignant melanoma, sun exposure, and sunscreen use: epidemiological evidence. *Br J Dermatol*. 2002; 146:24-30. PMID: 11966729
- [21] Lim HW, Naylor M, Honigsmann H, Gilchrist BA, Cooper K, Morison W, et al. American Academy of Dermatology Consensus Conference on UVA protection of sunscreens: summary and recommendations. Washington, DC, Feb 4, 2000. *J Am Acad Dermatol*. 2001; 44:505-8. PMID:11209123.
- [22] Cuadrado P, Gil M<sup>a</sup>, Balaguer A. Protección solar: ¿cuál es el factor óptimo?. *Más Dermatol*.2008;5:21-24.ISSN1887-5181.
- [23] Araújo F,Carvalho D, Farias, AT, Rocha JA, Dos Santos E.Epidemiologia da deficiência de vitamina D. *Rev Cient ITPAC* 2011;4(3)Pub.2.
- [24] Norman AW. The history of the discovery of vitamin D and its daughter steroid hormone. *Ann Nutr Metab*. 2012; 61(3):199-206. PMID: 23183289
- [25] Boland R. Role of vitamin D in skeletal muscle function. *Endocr Rev* 1986;7:434-48.
- [26] Matsuoka L, Ide L, Wortsman J, MacLaughlin J, Holick MF. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D synthesis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*.1987;64(6):1165-1168. PMID: 3033008
- [27] Debska O, Kamińska-Winciorek G, Spiewak R. Does sunscreen use influence the level of vitamin D in the body?. *Pol Merkur Lekarski*. 2013; 34(204):368-370. PMID: 23882939.
- [28] Al-Mutari N, Issa BI, Nair V. Photoprotection and vitamin D status: A study on awareness, knowledge and attitude towards sun protection in general population from Kuwait, and its relation with vitamin D levels. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2012;78(3):342-349. PMID: 22565435
- [29] DeLong L, Wetherington S, Hill N, Kumari M, Gammon B, Dunbar S et al. Vitamin D levels, dietary intake, and photoprotective behaviors among patients with skin cancer. *Seminars in Cutaneous Medicine Surgery* 2010;29(3):185-189.
- [30] Linos E, Keiser E, Kanzler M, Sainani KL, Lee W, Vittinghoff E et al. Sun protective behaviors and vitamin D levels in the US population: NHANES 2003-2006. *Cancer Causes & Control* 2011;23(1):133-140. PMID: 22045154
- [31] Murray RK, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Rodwell VW, Weil PA. Harper. *Bioquímica Ilustrada*. 29a ed. México: McGraw-Hill; 2010. 44:470-471
- [32] Alonso C, Ureta N, Pallás CR, Grupo PrevInfad . Vitamina D profiláctica. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2010;12:495-510.
- [33] Sánchez A, Oliveri B, Mansur JL, Fradinger E. Diagnóstico, prevención y tratamiento de la hipovitaminosis D. *Rev Argentina Endocrinología y Metabolismo (Buenos Aires)*. 2013; 50(2): 140-56.
- [34] How the RDA for Vitamin D Was Determined : Health and Medicine Division [Internet]. Nationalacademies.org. 2016. Available from: <http://nationalacademies.org/hmd/global/news%20announcements/how-the-rda-for-vitamin-d-was-determined.aspx#sthash.WG9jVnMl>
- [35] Koo W, Walyat N. Vitamin D and skeletal growth and development. *Curr Osteoporos Rep*. 2013;11(3):188-93. PMID: 23881647
- [36] Reid IR, Bolland MJ, Grey A Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2014 January; 383:9912:146-55. PMID: 24119980

- [37] Rosen, Clifford J. «Clinical practice. Vitamin D insufficiency». *N Engl J Med*. 2011;364:248-254.DOI:10.1056/NEJMcp1009570
- [38] Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:2017-2029. PMID:17389701
- [39] Mathieu C, Gysemans C, Giuletti A, Bouillon R. Vitamin D and diabetes. *Diabetologia*. 2005;48:1247-1257.PMID:15971062
- [40] Liu S, Song Y, Ford ES, Manson JE, Buring JE, Ridker PM. Dietary calcium, vitamin D, and the prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and older U.S. women. *Diabetes Care*.2005;28:2926-2932.PMID:16306556
- [41] Knekt P, Laaksonen M, Mattila C, et al. Serum vitamin D and subsequent occurrence of type 2 diabetes. *Epidemiology*. 2008;19:666-671. PMID: 18496468
- [42] Pérez-Ferre N, Torrejón MJ, Fuentes M, Fernández MD, Ramos A, Bordiu E, del Valle L, Rubio MA, Bedia AR, Montañez C, Calle-Pascual AL. Association of low serum 25-Hydroxyvitamin D levels in pregnancy with glucose homeostasis and obstetric and newborn outcomes. *Endocr Pract*. 2012 (in press) (doi:10.4158/EP12025.OR).
- [43] Provvedini DM, Tsoukas CD, Deftos LJ, Manolagas SC 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors in human leukocytes. *Science*. 1983;221:1181-1183. PMID: 6310748
- [44] Rigby WF, Stacy T, Fanger MW. Inhibition of T lymphocyte mitogenesis by 1,25 dihydroxyvitamin D (calcitriol). *J Clin Invest*. 1984;74:1451-1455. PMID: 6332829
- [45] Cabezuelo Huerta G, Vidal Mico S, Abeledo Gomez A, Frontera Izquierdo P. 25-Hydroxyvitamin D levels in infants. Relation with breast-feeding. *Anales de Pediatría*. 2007;66(5):491-5. DOI: 10.1157/13102514
- [46] Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin Proc*. 2011;86:50-60. PMID: 21193656
- [47] Costanzo P, Salerni H. Hipovitaminosis D: afectaciones no clásicas. *Rev Argent Endocrinol Metab (Buenos Aires)*. 2009; 46(1): 3-23.
- [48] Pozuelo-Moyano B, Benito-León J. Vitamina D y esclerosis múltiple. *Rev Neurol*. 2013; 56(4): 243-51.
- [49] Hollis W B. Vitamin D Requirement During Pregnancy and Lactation. *J Bone Miner Res*. 2007; 22 suppl 2: v39-v44. PMID: 18290720
- [50] Toro Jaime, Reyes Saúl, Zamora Adrián. Controversias en Neurología: Esclerosis Múltiple. *Acta Neurol Colomb*. [Internet]. 2014 Jan; 30(1): 32-48. Available from: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-87482014000100007&lng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-87482014000100007&lng=en).
- [51] Morales C, Perkal G. Detecció, prevenció i tractament del raquitisme carencial a una població de risc. *Pediatría Catalana*. 2005;65:182-7.
- [52] Yeste D, Carrascosa A. Nutritional rickets in childhood: analysis of 62 cases. *Med Clin*. 2003; 121:23-7.
- [53] Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet*. 2001;358(9292):1500-1503. PMID: 11705562
- [54] Eisman JA, Martin TJ, MacIntyre I, Moseley JM. 1,25 dyhydroxyvitamin-D-receptor in breast cancer cells. *Lancet*. 1979;2:1335-1336. PMID: 92676
- [55] Ingranham BA, Bragdon B, Nohe A. Molecular basis of the potential of vitamin D to prevent cancer. *Current Med Res Opin*. 2008;24:139-149. DOI: 10.1185/030079908X253519
- [56] Yin L, GrandiN, Raum E, Haug U, Arndt V Brenner H. Meta-analysis: longitudinal studies of serum vitamin D and colorectal cancer risk. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009; 30(2):113-125.

PMID:19392870

- [57] Mohr SB, Gorham ED, Alcaraz JE, et al. Does the evidence for an inverse relationship between serum vitamin D status and breast cancer risk satisfy the Hill criteria? *Dermato-endocrinology*.2012;4(2):152-157.doi:10.4161/derm.20449.
- [58] De Oliveira V, Muller Lara G, Dutra Lourenco E, Daniele Boff B, Zirbes Stauder G. Influencia de la vitamina D en salud humana. *Acta Bioquim Clin Latinoam (La Plata)*. 2014; 48(3):329-37.
- [59] Brehm JM, Schuemann B, Fuhlbrigge AL, Hollis BW, Strunk RC, Zeiger RS, et al. Serum vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the Childhood Asthma Management Program study. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(1):52-8. PMID: 20538327
- [60] Valipor G, Saneei P, Esmailzadeh A. Serum vitamin D levels in relation to schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Clin Endocrin Metab*. 2014; 99(10): 3863-72. PMID: 25050991
- [61] Buendía A, Rodríguez M, Sánchez MJ, Ortega R, Serrano S, Martínez C. El cáncer de piel en la provincia de Granada. *Actas Dermosifiliograf* 2000;91: 435-441
- [62] De Vries E, Coebergh JW. Cutaneous malignant melanoma in Europe. *Eur J Cancer*. 2004;40(16):2355-2366.
- [63] Gutiérrez RM. Cáncer de piel. *Revista de la Facultad de Medicina UNAM*. Julio-Agosto, 2003. Vol.46 No.4:166-171.
- [64] Rougier A. UVA y fotoinmunosupresión: nuestra experiencia - Simposio La Roche Posay. Congreso Mundial sobre Cáncer de la Piel. Madrid 2010; 38(4):170-171. PMID: 15519506
- [65] Serrano A. Helper (TH1, TH2, TH17) and regulatory cells (Treg, TH3, NKT) in rheumatoid arthritis. *Reumatología Clínica*. 2009; 5 Supl 1:1-5 - Vol. 5. DOI: 10.1016/j.reuma.2008.11.012.
- [66] 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
- [67] Marks R. Summer in Australia. Skin cancer and the great SPF debate. *Arch Dermatol*. 1995; 131:462-4.
- [68] Apgar B. Sunscreens: are they safe and effective? *Med Lett Drugs Ther*. 1999; 41:43-4.
- [69] Gilaberte Y, Coscojuela C, Sáenz de Santamaría MC, González S. Fotoprotección. *Actas Dermosifiliogr* 2003; 94(5):271-293.
- [70] Roelandts R. Avances en la tecnología de la protección solar: selección de la protección adecuada. *Current Opinion in Dermatology* 1995;2:1733-177.
- [71] Beltrán de Miguel B, Cuadrado C, Moreiras O, Quintanilla L, Rodríguez M. Contribución de la dieta y la exposición solar al estatus nutricional de vitamina D en españolas de edad avanzada; Estudio de los Cinco Países ( Proyecto OPTIFORD). *Nutr Hosp*. 2008;23(6):567-576.
- [72] Quesada JM, Sosa M. Nutrición y osteoporosis. Calcio y vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2011 3;4:165-182.