

# La radiación solar y la fotoprotección

C. Sanz García<sup>1</sup>, M. Pérez Leal<sup>2</sup>, J. Cortijo Gimeno<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Ciencias de la Salud. Sección Predepartamental de Medicina. Universitat Jaume I de Castellón de la Plana.

<sup>2</sup>Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universitat de Valencia.

## Resumen

La atmósfera refleja y filtra solo una parte de la radiación solar que alcanza la superficie de la tierra. La piel juega un importante papel defensivo frente a los daños potenciales tanto físicos, químicos como biológicos que pueden ser dañinos para el ser humano. Entre los daños más agresivos que se producen sobre la piel se encuentra la acción de las radiaciones solares por exposición directa al sol, que contienen un amplio espectro electromagnético, luz ultravioleta, visible e infrarrojos. La radiación UV puede inducir efectos nocivos sobre la piel como quemaduras solares, inmunosupresión, envejecimiento de la piel y cáncer de piel. Se considera que las radiaciones ultravioleta de alta energía (UVB, 280-315 nm y UVA 316-400 nm) son las responsables de producir estos efectos adversos. Es necesario prevenir los efectos nocivos producidos por la exposición a la luz solar con productos protectores dermofarmacológicos. El uso indiscriminado de estos compuestos hace necesaria una revisión que diferencie los filtros solares químicos u orgánicos, físicos o inorgánicos y biológicos o naturales que permita conocer cuáles son los más adecuados para los distintos tipos de piel y para las diferentes radiaciones solares, así como su toxicidad y las nuevas perspectivas que se están estudiando.

## Palabras clave

Radiación solar, fotoprotección, ultravioleta.

## Conflicto de intereses

Este artículo no presenta conflicto de interés.

## Summary

The atmosphere reflects and filters only a part of the solar radiation that reaches the earth's surface. The skin plays an important defensive role against potential physical, chemical and biological damage that can be harmful to humans. Among the most aggressive damage to the skin is the action of solar radiation from direct exposure to the sun, which contains a broad electromagnetic spectrum, ultraviolet, visible and infrared light. UV radiation can induce harmful effects on the skin such as sunburn, immunosuppression, skin aging and skin cancer. High-energy ultraviolet radiation (UVB, 280-315 nm and UVA 316-400 nm) is considered to be responsible for these adverse effects. It is necessary to prevent the harmful effects produced by exposure to sunlight with dermopharmacological protective products. The indiscriminate use of these compounds calls for a review that differentiates between chemical or organic, physical or inorganic and biological or natural sunscreens to determine which are the most suitable for the different types of skin and for the different solar radiations, as well as their toxicity and the new perspectives that are being studied.

## Key words

Solar radiation, photoprotection, ultraviolet.

## Conflict of interests

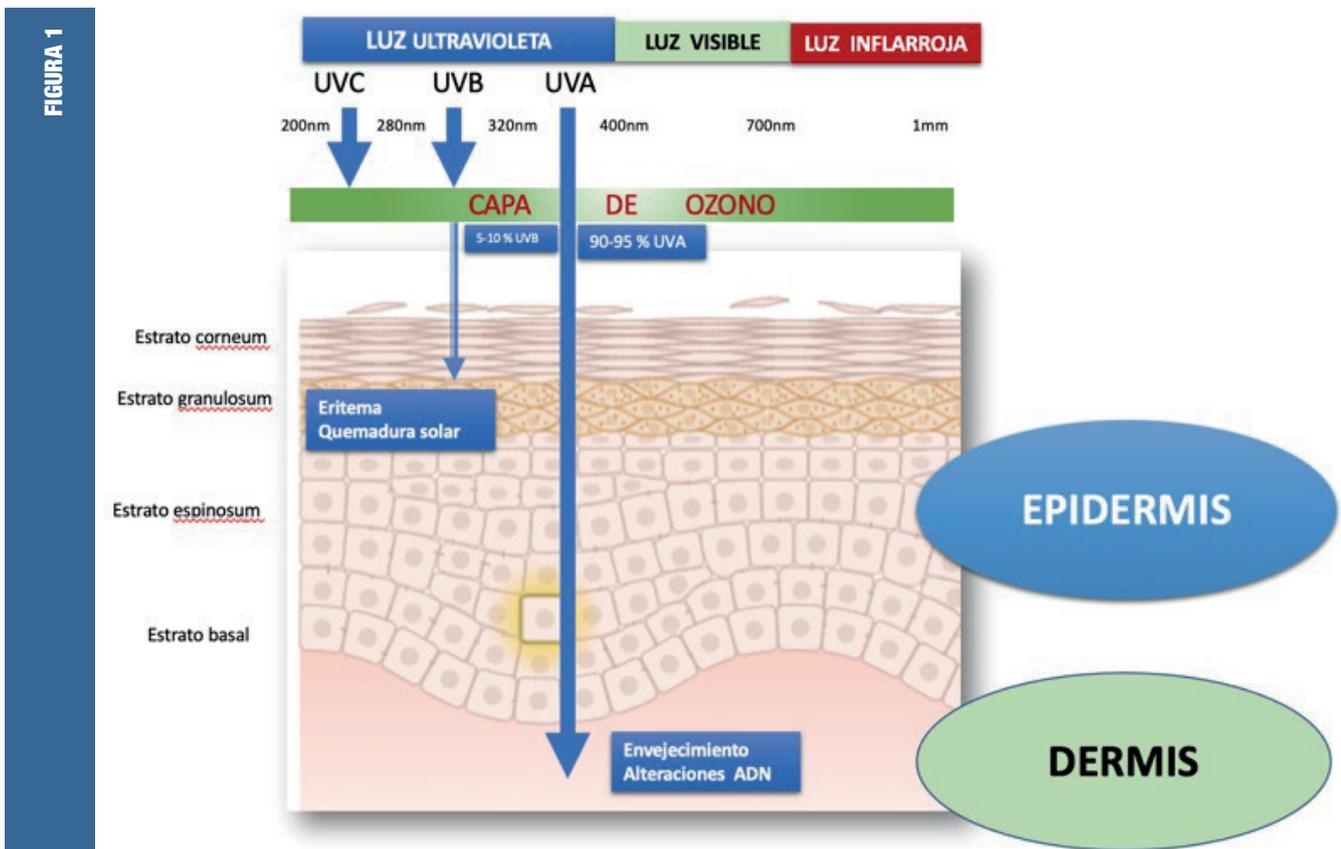
This article does not present a conflict of interest.

## 1. RADIACIÓN SOLAR

A la piel llegan tres tipos de radiaciones solares: infrarrojos, luz visible y luz ultravioleta. Cada uno de ellas tiene una acción diferente sobre la piel (Figura 1) (Tabla 1):

- La radiación infrarroja (IR) produce efectos caloríficos, provocando vasodilatación local y puede aumentar la sensibilidad de la piel a las radiaciones ultravioletas. Al mismo tiempo es responsable de las insolaciones y golpes de calor.
- La luz visible (VIS) modula funciones hormonales del organismo, el ritmo sueño-vigilia y el estado de ánimo, puede ser responsable de fenómenos de fotosensibilización, al estar expuestos a ella de forma crónica, puede participar en el envejecimiento cutáneo.
- La radiación ultravioleta se puede clasificar a su vez en ultravioleta A (UVA), ultravioleta B (UVB) y ultravioleta C (UVC).
  - La luz UVA se emite en una longitud de onda entre 320 a 400 nm, es la más penetrante y atraviesa incluso el vidrio. En la piel es capaz de llegar hasta la dermis media y provocar quemadura directa sin causar eritema. Puede alterar las fibras elásticas de la piel y, como consecuencia, provocar el envejecimiento prematuro. Por otro lado, puede disminuir la función inmunitaria y favorecer la producción de cataratas. Además, interviene en el desarrollo de algunos cánceres de piel.
  - La luz UVB se emite en una longitud de onda entre 290 a 320 nm, llega a la epidermis provocando en ella eritema y ocasionando una pigmentación indirecta y engrosamiento de la piel. A este bronceado se le llama tardío, puesto que aparece a partir de las 48 horas de recibir la radiación. Favorece también la síntesis de vitamina D.
  - La luz UVC se emite en una longitud de onda entre 220 a 290 nm, es absorbida casi completamente por la capa de ozono atmosférica y tiene pocos efectos sobre la salud humana, se utiliza como germicida. Si hay exposición accidental puede producir úlceras corneales, puede ser absorbida por la dermis de la piel y producir dolor que calma a los pocos días.

Figura 1. Radiaciones solares y su penetración en la piel.



	UVC	UVB	UVA	VISIBLE	IR
<b>LONGITUD DE ONDA (NM)</b>	200-290	290-320	UVA2 320-340 UVA1 340-400	400-700	IRA 700-1400 IRB 1400-3000 IRC 3000-10000
<b>ENERGÍA</b>	Muy alta	Alta	Media	Media/baja	Baja
<b>CANTIDAD QUE ALCANZA LA SUPERFICIE DE LA TIERRA</b>	Nada. La capa de ozono y la humedad la absorbe	4-5% del total de radiación solar UV. Más alta en verano y depende del momento del día	90% del total de radiación solar UV.	40% del total de radiación solar.	Casi 50% de la energía solar que alcanza la tierra.
<b>PENETRACIÓN EN LA PIEL</b>	No penetra la piel	Epidermis	Dermis y subdermis	Arriba y abajo de la dermis	Capas más profundas de la piel
<b>TIEMPO DE APARICIÓN DE EFECTOS SOBRE LA PIEL</b>	Ninguno (después de la exposición)	Inmediato, en horas	Efectos crónicos	Efectos Crónicos	Sensación de quemadura inmediata con IRB y C.
<b>DAÑO EN LA PIEL</b>	No daño <i>in vivo</i> , alta toxicidad celular y muerte de organismos con exposición <i>in vitro</i> .	Eritema y quemadura. Exposición crónica: carcinogénesis.	Exposición crónica: daño en la matriz dérmica. Elastosis solar y cáncer de piel.	Efectos similares a la radiación UVA.	Estrés oxidativo, aumenta la T <sup>a</sup> de la piel. Inducción de colagenasa y degradación de la matriz
<b>PIGMENTACIÓN DE LA PIEL</b>	Ninguna	Activa la melanogénesis y oscurece todo tipo de piel durante su exposición.	Pigmentación inmediata y persistente sobre todo en los tipos de piel oscura.	Aumenta la pigmentación inmediata de la piel en fototipos oscuros.	IRA, aumenta la pigmentación en fototipos oscuros.
<b>MECANISMO DE ACCIÓN SOBRE LA PIEL.</b>		Daño del ADN epidérmico. Disminución de antioxidantes epidérmicos. Activación de reacciones inflamatorias. Carcinogénesis.	Inducción de estrés oxidativo. Disminución de antioxidantes en dermis. Activación MMP. Degradación de colágeno. Llegada de células inflamatorias desde los vasos sanguíneos.	Estrés oxidativo. Dermatitis actínica. Fototoxicidad. Reacciones fotoalérgicas.	Estrés oxidativo. Degradación de la matriz extracelular en fototipos I a III.
<b>EFECTOS BENEFICIOSOS SOBRE LA PIEL</b>		Síntesis de vitamina D	Ciertos UVA se han utilizado para tratar arrugas.	Efectos terapéuticos de la luz azul y luz pulsada para estimular el colágeno.	Usada para tratamiento de algunas enfermedades de la piel.
<b>MEDIDAS PROTECTORAS TRADICIONALES</b>		Protectores solares para UVB.	Protectores solares suministran protección parcial.	Ropa, paraguas y protegerse directamente de la luz solar.	Ropa, paraguas y protegerse directamente de la luz solar.
<b>NUEVAS MEDIDAS Y TERAPÉUTICA</b>		Nuevos protectores solares con propiedades antioxidantes.	Nuevos antioxidantes tópicos y sistémicos para prevenir la generación de ROS	Nuevos antioxidantes tópicos y sistémicos para prevenir la generación de ROS	Nuevos antioxidantes tópicos y sistémicos para prevenir la generación de ROS

**Tabla 1.** Características de la radiación solar, propiedades y efectos sobre la piel.

## 2. EFECTOS DE LA RADIACIÓN SOLAR SOBRE LA PIEL

### 2.1. Radiación ultravioleta

La radiación ultravioleta es emitida por el sol de forma que todos los seres humanos estamos expuestos a recibirla. La exposición a la luz solar ultravioleta tiene consecuencias beneficiosas como la inducción de la síntesis de vitamina D, además es adecuado su uso en fototerapia para el tratamiento de diversas enfermedades dermatológicas, inflamatorias y neoplásicas.

La melanina que se sintetiza en los melanocitos, es un pigmento de la piel que se encarga de la primera línea de defensa frente al daño de las radiaciones UV absorbiendo la radiación y disipándola como calor. Las radiaciones UV que escapan a la absorción de la melanina producen daño del ADN, bien directamente mediante fragmentación por reacciones químicas induciendo ionización o formando dímeros de pirimidina ciclobutano (DPC) en el ADN, que induce la formación de 6-4 fotoproductos (6-4 FP), o bien produciendo especies reactivas de oxígeno (ROS). La formación de DPC y 6-4FP, induce alteración del ciclo celular y apoptosis (Mohania et al., 2017).

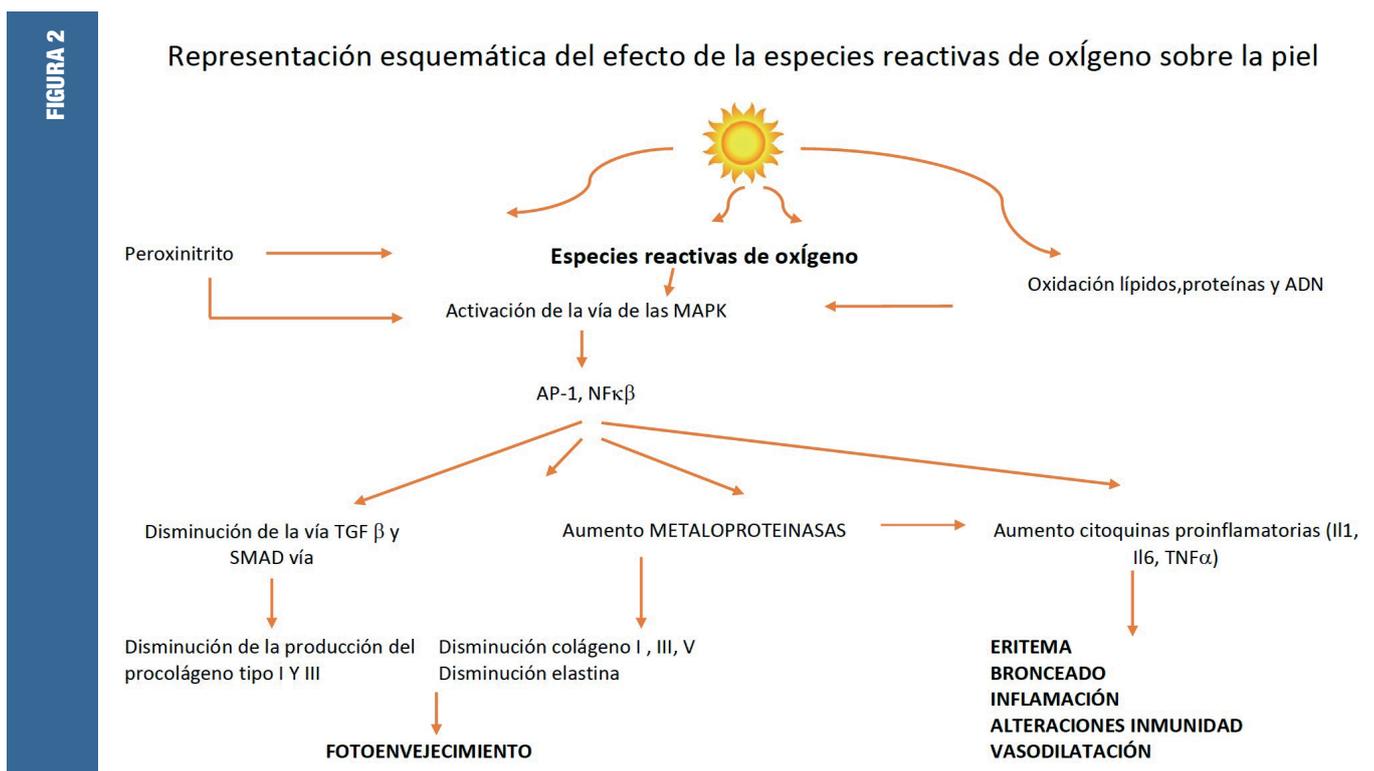
La absorción de las radiaciones UV puede inducir mutaciones del ADN cuyo resultado puede acabar en una transformación maligna. El sistema inmune

se activa para destruir esa transformación maligna inducida por la radiación UV que induce la respuesta inmune por diferentes mecanismos, entre ellos, la activación de queratinocitos y otras células como los mastocitos de la piel para liberar citoquinas y quimioquinas inflamatorias, como la IL8 y otras, liberación de autoantígenos de las células dañadas y facilitar su reorganización, aumentar la potencial inmunogenicidad de las proteínas así como de otras moléculas externas. Se ha visto que la mutación específica del gen p53 es un importante marcador del cáncer de piel inducido por UV. Los lugares de dipiridina en el DNA son propensos a la alteración por exposición UV donde se observan con frecuencia sustituciones de CC>TT y C>T (Mohania et al., 2017).

El receptor 1 de la melanocortina (RMC1) es un locus hereditario necesario para la adecuada pigmentación e influye en el bronceado adaptativo y la vulnerabilidad para sufrir cáncer de piel. Está presente en los melanocitos donde se une la hormona estimuladora de los melanocitos (MSH) que produce la señal para la activación de la adenilciclasa y generación de AMPc, lo que activa la proteínaquinasa A (PKA), aumentando los niveles y la actividad de la melanina (Mohania et al., 2017). Existen polimorfismos del (RMC1) que inducen la sensibilidad al sol y la propensión al cáncer de piel (Norte de Europa) (D’Orazio et al., 2013).

La luz UV induce la apoptosis de los queratinocitos que están en la superficie de la piel. Se liberan desde

Figura 2. Luz solar y especies reactivas de oxígeno.



las mitocondrias celulares citocromo C y otros factores proapoptóticos que permiten la formación de apoptosomas por la acción de la caspasa 9 y posterior acción de caspasas 3/7. Estos queratinocitos apoptóticos se conocen como “células bronceadas”. La apoptosis es la manera en que los queratinocitos escapan a la malignización cancerígena (Mohania et al., 2017).

Como se ha referido antes, la radiación UV (RUV) también produce mutaciones por la generación de ROS que incluye radical hidroxilo (HO), peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) y anión superóxido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>). Por ejemplo, es bien conocida la transversión de G-T (guanina a timina) debido a ROS. La maquinaria celular posee muchos antioxidantes para neutralizar el ROS y prevenir el daño de ADN como por ejemplo el glutatión que está presente de forma abundante en las células para neutralizar el ROS oxidándose él mismo al transferir un electrón a las especies reactivas. Durante este proceso el glutatión oxidado se recicla por la ganancia de un electrón del NADPH volviendo a su estado original (Wong et al., 2012) (Figura 2).

## 2.2. Radiación visible

La luz visible forma parte del espectro electromagnético con un rango entre 400 y 770 nm. Algunos estudios han comunicado un aumento de la formación de radicales libres en piel humana *ex vivo* tras la irradiación con la radiación visible (VIS). En modelos de epidermis humana, VIS es capaz de inducir la MMP-1 (metaloproteinasa 1) y TNF-alfa (factor de necrosis tumoral alfa) expresados en el ARNm de queratinocitos por un aumento de la producción de ROS, confirmado en estudios *in vivo* de piel humana. Se ha observado que la irradiación con VIS produce un aumento de la pigmentación en piel humana *in vivo*, lo que se confirma con recientes estudios que utilizan una longitud de onda entre 400 y 800 nm donde se observa un aumento de la pigmentación, sobre todo en fototipos de piel oscura de IV a VI según la clasificación de Fitzpatrick. Resultados similares se han observado utilizando luz azul violeta de forma dosis dependiente, mientras que la luz roja no induce hiperpigmentación. Comparada con la hiperpigmentación inducida por UVB, la luz azul induce mayor hiperpigmentación que dura hasta 3 meses y en tinciones histológicas se observa la disminución de los niveles de p53 (proteína supresora de tumores) y necrosis de queratinocitos. La ausencia de p53, sugiere que la luz azul induce un mecanismo diferente a la radiación UVB, ya que recientes estudios muestran que se afectan directamente los melanocitos aumentando la síntesis de melanina debido a la activación de receptores de la opsonina 3 situados en la superficie celular. Además, existen evidencias de que la luz (VIS) puede empeorar el melasma (Mohania et al., 2017).

## 2.3. Radiación infrarroja

Además de las alteraciones descritas que producen las radiaciones UV, se ha observado que la radiación por infrarrojos (IR) también puede producir daño sobre la piel que consiste en la alteración de la normal homeostasis de la matriz extracelular, degradando el tejido conectivo de la dermis y dando lugar a la formación de arrugas. Se han reportado 600 genes responsables de la respuesta de los fibroblastos de la dermis humana a los infrarrojos que están envueltos en la homeostasis de la matriz extracelular, apoptosis, crecimiento celular y respuesta al estrés celular (Calles et al., 2010; Robert et al., 2015).

Estudios adicionales muestran el aumento de la expresión de enzimas que alteran la matriz como MMP-1 y MMP-9 (metaloproteinasas de la matriz 1/9) con la consiguiente alteración en la producción de colágeno (Wong et al., 2012), no obstante, en estos estudios la dosis utilizada excede a la dosis a la que se expone normalmente el ser humano de forma natural, aunque en otros estudios en los que utilizan dosis bajas o moderadas de IR *in vitro*, se ha observado que al filtrar la luz del sol natural para dejar pasar solo a IR, se produce un aumento de la formación de arrugas y de la expresión de enzimas que degradan la matriz extracelular (Cho et al., 2008; Sondenheimer K., Krutmann J., 2018).

Estos resultados llevan a la conclusión de que se debe utilizar también una protección efectiva para los IR, no solo para las radiaciones UV, aunque los filtros solares clásicos químicos y físicos, no han mostrado una capacidad significativa para filtrarlos, mejores resultados se han observado con formulaciones que contienen sílice ahumado que dispersa y bloquea la radiación infrarroja (Cho et al., 2008). Por otro lado, hay evidencias de la producción de ROS (especies reactivas de oxígeno) (Sondenheimer et al., 2018) tras la exposición a IR, por lo que sería adecuado utilizar antioxidantes como polifenoles y vitaminas por vía tópica como se ha mostrado en estudios *in vitro* e *in vivo* (Sondenheimer et al., 2018), una alternativa sería utilizar antioxidantes por vía oral aunque es necesario realizar ensayos clínicos adicionales para corroborar esta afirmación.

## 3. FOTOPROTECCIÓN

La protección frente a la luz solar se debe al pigmento oscuro de la piel llamado eumelanina que no es suficiente para los fototipos de piel claros (I-III) que contienen sobre todo feomelanina, por ello es necesario complementarla con protectores solares sobre todo durante el verano (Geoffrey et al., 2019). Se asume que los filtros químicos protegen frente al daño de todo tipo de radiaciones UV, aunque se sospecha

que la protección frente al bronceado no se correlaciona directamente con la protección del cáncer de piel (Solano F., 2020).

La efectividad de los protectores solares se determina por dos parámetros principales: el factor de protección solar (FPS) y el grado de protección UVA (PA). El parámetro estándar utilizado por la industria es el FPS que mide directamente la protección solar frente al eritema inducido por UV sobre la piel en condiciones estandarizadas. El efecto de protección se debe sobre todo a la radiación UVB (Solano F., 2020). Las personas con fototipo de piel I necesitan alta protección (FPS 50), así como en el albinismo o vitíligo, debido al fallo en la producción de melanina. Fototipos IV a VI, requerirán baja protección (FPS 20). Los protectores solares deberían proteger no solo a las radiaciones UVB, que son la mayoría, sino también frente a UVA, luz azul e infrarrojos que también tienen riesgo de producir daño cutáneo. Hace 20 años la industria japonesa introdujo un método alternativo para medir la eficacia de UVA de los protectores solares (Solano F., 2020) basado en la persistencia *in vivo* del llamado pigmento oscuro (PPD) sobre la piel tratada con posibles productos fotoprotectores. Así, además del FPS, deberían estar etiquetados con PA+ y añadir positivos según sea el grado de protección de UVA (PA) obtenido por el test PPD (Wang et al., 2008)), a mayor positivos, mayor protección.

Adicionalmente, los fotoprotectores que absorben UV-VIS actualmente disponen de otras propiedades como resistencia al agua, fotoestabilidad, hidratación, lociones adherentes para evitar repetidas aplicaciones, etc. (De la Coba et al., 2019).

### 3.1. Protectores solares

Es esencial conocer el concepto de protector solar para distinguirlo del concepto de filtro ultravioleta. Protector solar es un producto comercial vendido a los consumidores para la protección de la piel humana de las radiaciones solares, generalmente UV que contienen uno o más filtros solares que pueden ser químicos u orgánicos, físicos o inorgánicos o ambos. Además, contienen otras sustancias que pueden ser emolientes, preservativos, emulsificadores, fragancias y compuestos colorantes. Protectores solares de amplio espectro son aquellos que proporcionan protección UVA y UVB (FDA US., 2019)

Un producto que incluye el término “protector solar” en su etiqueta sugiere que es con la intención de prevenir, curar, tratar o mitigar enfermedades. Los ingredientes activos que contiene afectan la estructura o función del organismo de forma que los rayos solares son absorbidos, reflejados o dispersados para evitar que produzcan daño en la piel como quemaduras solares, envejecimiento prematuro o incluso cáncer de piel.

“Filtro UV” se refiere a un compuesto específico que impide el paso de la luz UV y pueden ser químicos (absorben rayos UV y los convierten en energía térmica) y físicos (reflejan los rayos UV), también se pueden nombrar como orgánicos e inorgánicos o lipofílicos e hidrofílicos. Asimismo, se pueden encontrar en cosméticos como pintalabios, en la industria como en plásticos, pinturas, etc., para protegerlos de la fotodegradación.

Las familias de compuestos químicos más utilizados como protectores solares tópicos, dentro de los orgánicos, son: filtros UVA (benzofenonas, avobenzona, meradimato, bidisulizole disódico, dietil diaminohidroxiobenzóilo hexilbenzoato y ecamsule); filtros UVB (derivados de PABA, cinamatos, salicilatos, octocileno, ensulozole y etilexiltriazona; filtros de amplio espectro: (UVA y UVB) (ecamsule, silatriazol, bemotricinol y bisotrizol). Los protectores solares utilizados dentro de los inorgánicos son: óxido de zinc (micropartículas y nanopartículas) y dióxido de titanio (micropartículas y nanopartículas) (Fivenson., 2020))

#### 3.1.1. Filtros UV químicos u orgánicos

Como se describe anteriormente muchos protectores solares contienen sustancias químicas orgánicas llamados filtros UV cuyo mecanismo de acción es absorber RUV para que no alcancen la piel, lo que implica cambios conformacionales en sus moléculas. Estos filtros suelen ser compuestos aromáticos que contienen un grupo carbonilo como salicilatos, cinamatos y benzofenonas (Egambaram et al., 2020). Los filtros orgánicos reaccionan de tres formas diferentes cuando se ponen en contacto con RUV: liberando energía en forma de calor, produciendo cambios en su conformación molecular y emitiendo radiación a altas longitudes de onda.

Con frecuencia se combinan diferentes filtros orgánicos UV para alcanzar una protección UV de amplio espectro (UVA y UVB) y se requiere realizar el factor de protección solar (FPS) para la formulación de los protectores solares, aunque la fotoestabilidad disminuirá como han demostrado diferentes estudios en los que se ha observado que la combinación de algunos filtros produce un aumento del proceso de fotodegradación, este inconveniente puede dar lugar a reacciones alérgicas de la piel. Por ejemplo, Kim et al., (2015) observó que la asociación de octilmetoxicinamato (OMC) y avobenzona aumenta los niveles de degradación de forma competitiva y en otros estudios con combinaciones diferentes se han observado resultados parecidos, los niveles de degradación solo disminuyen cuando se incluyen antioxidantes en la formulación (Sayre et al., 2005; Freitas et al., 2005).

En la tabla 2 se han recogido los filtros UV orgánicos e inorgánicos permitidos en productos cosméticos de acuerdo con la legislación actual de la UE, CE 2009 (Egambaram et al., 2020)

**Tabla 2.-** Lista de filtros UV orgánicos e inorgánicos permitidos en productos cosméticos de acuerdo con la legislación actual de la UE, CE 2009.

NOMBRE	Otros nombres		RANGO	Concentración máxima permitida (%)
Metosulfato de alcanfor benzalconio	<i>CBM</i>		<b>UVB</b>	6 %
	<i>Mexoril SO</i>			
Salicilato de homometil	<i>Homosalate</i>	<i>Eusolex</i>	<b>UVB</b>	10 %
	<i>HMS</i>	<i>Heliopan</i>	<b>UVA2</b>	
Ácido fenil bencimidazol sulfónico	<i>Ensulizol</i>	<i>Eusolex 232</i>	<b>UVB</b>	8 % (como ácido)
	<i>Neo Heliopan Hydro</i>	<i>Parsol HS</i>	<b>UVA2</b>	
	<i>PBSA</i>	<i>Eusolex 6300</i>		
Ácido sulfónico de tereftalilideno dicamfor	<i>Ecamsule</i>		<b>UVA1</b>	10 % (como ácido)
	<i>Mexororyl SX</i>		<b>UVA2</b>	
	<i>TDSA</i>			
Butil metoxidibenzoilmetano	<i>Avobenzone</i>	<i>BMBM</i>	<b>UVA1</b>	5 %
	<i>Parsol 1789</i>	<i>M-MDM</i>		
	<i>Eusolex 9020</i>	<i>Neo Helioplan 357</i>		
	<i>Escalol 517</i>	<i>Milestab 1789</i>		
Ácido benciliden alcanfor sulfónico	<i>BCSA</i>		<b>UVB</b>	6 % (como ácido)
	<i>Ácido Benzensulfónico</i>			
Octocrileno	<i>Uvinul 539T</i>	<i>Neo Helioplan 303</i>	<b>UVB</b>	10 % (como ácido)
	<i>OCR</i>	<i>Aakosun OCR</i>	<b>UVA2</b>	
	<i>OC</i>	<i>Escalol 597UV</i>		
	<i>Eusolex OCR</i>	<i>Chem OCR</i>		
	<i>Parsol 340</i>	<i>FM-OCR</i>		
	<i>Octine B</i>			
Alcafor poliacrilamidometil bencilideno	<i>PBC</i>		<b>UVB</b>	6 %
Metoxicinamato de etilhexilo	<i>Octinaxate</i>	<i>Parsol MCX</i>	<b>UVAV</b>	10 %
	<i>OMC</i>	<i>Eusolex 2292</i>	<b>UVA2</b>	
	<i>EHMC</i>	<i>Tinosorb OMC</i>		
	<i>Escalol 557</i>	<i>Uvinul MC80</i>		
Etoxi etil 4-aminobenzoato	<i>PEG-25 PABA</i>		<b>UVB</b>	10 %
P-Metoxicinamato de isoamilo	<i>Amiloxate</i>	<i>Neo Helioplan E 1000</i>	<b>UVB</b>	10 %
	<i>IMC</i>		<b>UVA2</b>	
Etil hexil triazona	<i>Octiltriazona</i>	<i>EHT</i>	<b>UVB</b>	5 %
	<i>Uvinul T 150</i>	<i>OT</i>	<b>UVA2</b>	
Drometrizol trisiloxano	<i>Mexoryl XL</i>		<b>UVA1</b>	15 %
	<i>DRT</i>		<b>UVA2</b>	
Dietilhexil butamido triazona	<i>Uvasorb HEB</i>	<i>Iscotrizinol</i>	<b>UVB</b>	10 %
	<i>DBT</i>		<b>UVA1</b>	
			<b>UVA2</b>	

Alcanfor 4-metilbencilideno	<i>Enzacamene</i>	<i>Parsol 5000</i>	<b>UVB</b>	4 %
	<i>MBC</i>	<i>Eusolex 6300</i>	<b>UVA2</b>	
	<i>4.MBC</i>			
Salicilato de etilhexilo	<i>Octisalate</i>	<i>Escalol 587</i>	<b>UVB</b>	5 %
	<i>EHS</i>		<b>UVA2</b>	
Etilhexil dimetil PABA	<i>Padimate</i>	<i>Escalol 507</i>	<b>UVB</b>	8 %
	<i>OD-PABA</i>	<i>Sundown</i>		
	<i>EHDP</i>			
Benzofenona-1	<i>Dihidroxi benzofenona</i> <i>BP-1</i>	<i>Uvinul 400</i>	<b>UVB</b>	4 %
Benzofenona 2	<i>BP-2</i>		<b>UVA1</b>	10 %
	<i>Uvinul D-50</i>			
Benzofenona-3	<i>Oxibenzona</i>	<i>Escalol 567</i>	<b>UVB</b>	6 %
	<i>BP3</i>	<i>Milestab 9</i>	<b>UVA2</b>	
	<i>Uvinul M40</i>	<i>Kahscreen B2-3</i>		
	<i>Eusolex 4360</i>			
Benzofenona-4	<i>Sulisobenzona</i>	<i>MS40</i>	<b>UVB</b>	5 % (como ácido)
	<i>BP-4</i>	<i>Escalol 577</i>	<b>UVA2</b>	
Benzofenona-5	<i>BP-5</i>		<b>UVA1</b>	
Metileno bis-benzotriazolil	<i>Bisocotrizole</i>	<i>Tinosorb M</i>	<b>UVB</b>	10 %
tetrametilbutilfenol	<i>MBBT</i>	<i>Parsol Max</i>	<b>UVA1</b> <b>UVA2</b>	
Tetrasulfonato de fenil dibenzimidazol disódico	<i>Bisdiluzol disódico</i>		<b>UVA1</b>	10 % (como ácido)
	<i>Neo Heliopan AP</i>		<b>UVA2</b>	
Bis-etilhexiloxifenol metoxifenilo triazina	<i>Bemotrizinol</i>	<i>Escalol S</i>	<b>UVB</b>	10 %
	<i>BEMT</i>	<i>Parsol Shiel</i>	<b>UVA1</b>	
	<i>Anisotriazine</i>	<i>Tinosorb S aqua</i>	<b>UVA2</b>	
Polisilicona-15	<i>Parsol SLX</i>		<b>UVB</b>	10 %
	<i>PSL15</i>		<b>UVA2</b>	
Dietilamino hidroxibenzoil hexil benzoato	<i>Uvinul A plus</i>		<b>UVA1</b>	10 %
	<i>DHHB</i>		<b>UVA2</b>	
Salicilato de trietanolamina	<i>Salicilato de trolamina</i>		<b>UVB</b>	2.5 %
	<i>TEA salicylate</i>			
Tris-bifenil triazina	<i>Tinosorb A2B</i>	<i>TBPT</i>	<b>UVB</b>	10 %
	<i>TBT</i>		<b>UVA2</b>	
Dióxido de titanio	<i>Color index 77891</i>		<b>UVB</b>	25 % *
	<i>Color index withe 6</i>		<b>UVA2</b>	
Óxido de zinc	<i>Zinc gelatin</i>	<i>Color index 77947</i>	<b>UVB</b>	25 % *
Óxido de zinc (nano)	<i>Nogenol</i>		<b>UVA1</b> <b>UVA2</b>	

\* En caso de uso combinado de óxido de zinc y óxido de zinc (nano), la suma no excederá del 25%.

### 3.1.1.1. Riesgos de los filtros orgánicos para la salud humana

Los estudios científicos han revelado que las personas están expuestas a filtros UV orgánicos a través de tres vías: exposición cutánea, ingestión e inhalación (Huang et al., 2021).

- Exposición cutánea

Cuando los filtros orgánicos se aplican sobre la piel pueden llegar al estrato córneo, la parte superior y más externa de la piel, después se produce permeabilización pasando a un estrato más profundo y finalmente el filtro pasa a los vasos sanguíneos o linfáticos. Los filtros UV son bastante lipofílicos, los estudios de permeabilidad con piel porcina (células de Franz *in vitro*) descubrieron que las formulaciones que contienen OC, EHMC, BMDM y bemotrizinol; o IAMC, DHHB y bemotrizinol; o BP-3, EHMC y BMDM presentaban un riesgo bajo para la salud por absorción sistémica con la piel intacta (Freitas et al., 2015; Klimová et al., 2015; Haque et al., 2016). Sabiendo que muchos filtros UV orgánicos se someten a fotoisomerización cuando se exponen a la luz solar, se comparó la absorción cutánea entre EHMC trans y cis, y se observó que la mayoría de estas dos formas (con tendencias similares) no penetran en la piel de los voluntarios más allá de las 35  $\mu\text{m}$ . (Sharma et al., 2017).

Sin embargo, otras investigaciones sobre la biodisponibilidad de los filtros UV orgánicos han llegado a una conclusión diferente. Normalmente, estos estudios se realizan midiendo los compuestos relevantes en el plasma y la orina de voluntarios después de la aplicación tópica de un producto. La FDA de EE. UU, realizó dos estudios secuenciales en voluntarios sanos, donde se demuestra que los ingredientes activos del protector solar (BMDM, OC y EHS) se absorben sistémicamente (Matta et al., 2020). Estudios posteriores añadiendo otros tres compuestos, HMS, EHS y EHMC, tras una sola aplicación, indicaron que los seis ingredientes probados superaron el umbral de 0,5 ng/ml en plasma de más del 50% de los participantes y en otro estudio en voluntarios que usaban un protector solar comercial que contiene BMDM, OC y EHS en un escenario de exposición de la vida real, se consideraron no solo los compuestos sino también sus metabolitos en orina y plasma. BMDM, OC y CDAA (metabolito de OC) alcanzaron 11, 25 y 1352 ng/mL en plasma, respectivamente. Los autores enfatizaron que la absorción cutánea de los filtros UV orgánicos sería incluso mayor si se incluyeran sus principales metabolitos (Hiller et al., 2019a, 2019b).

Cuando los filtros orgánicos se enfrentan con la radiación UV liberan radicales libres y ROS, lo que produce daño en el colágeno, elastina y ADN (Matta et al., 2020). Por otro lado, su exposición a las radia-

ciones UV pueden degradarlos y perder su fotoestabilidad y por tanto su capacidad de fotoprotección (Hiller et al., 2019<sup>a</sup>). Tras la absorción de la radiación UV los filtros orgánicos modifican sus moléculas lo que induce a la formación de especies reactivas y conforme pasa el tiempo son incapaces de resistir los efectos permanentes de RUV en cuanto a su estructura y función. Se produce una fotooxidación que genera radicales libres lo que hace que disminuya el efecto fotoprotector. El octocrileno es uno de los filtros más fotoalérgicos, tiene bajo peso molecular y es muy lipofílico lo que le permite introducirse en los espacios intercelulares del estrato córneo, también genera ROS en el citoplasma de los queratinocitos humanos tras su exposición a RUV (Gilbert et al., 2013). La benzofenona-3 produce dermatitis de contacto y en estudios realizados en humanos, se ha detectado en muestras de orina y en sangre tras 4 días después de su aplicación (Gilbert et al., 2013) y se han encontrado trazas en la leche materna.

Se han descrito en varios estudios alteraciones del sistema endocrino, por la absorción de los filtros solares orgánicos, como: posibles efectos estrogénicos, retraso en la pubertad masculina, disminución de la próstata. Las benzofenonas en particular se han identificado como sustancias disruptoras endocrinas del eje hipotálamo hipofisario gonadal (Durrer et al., 2007). El octilmetoxicinamato (OC) ejerce actividad estrogénica, antiprogéstágena y antitiroidea en animales y humanos (Lorigo et al., 2018), produciendo infertilidad en estudios con animales (Egambaram et al., 2020)

- Ingestión

Los filtros UV orgánicos lipofílicos pueden acumularse en los seres humanos por ingestión oral de agua contaminada. Varios estudios han cuantificado la contaminación de los filtros UV orgánicos en el agua potable o fuentes de agua potable. El agua de la piscina es otra matriz que potencia la posible exposición a los humanos, tanto por ingestión como por absorción dérmica, especialmente para filtros UV orgánicos que pueden permanecer en el agua tras el baño. Se detectaron (Xue et al., 2017) varios tipos de BP (BP-3, BP-4, 4-HB) en el agua de 40 piscinas en cantidades que ascendían hasta 134 ng/L y se estimó la ingesta diaria de BP-3 a través de la deglución y la absorción dérmica de agua de piscina en nadadores atléticos/no atléticos con los siguientes rangos 2,77–3,19 y 1,62–2,10 ng/kg-pc/día respectivamente.

- Inhalación

El aire es una fuente importante de exposición humana a compuestos semivolátiles. productos químicos orgánicos, incluidos los filtros UV orgánicos. El valor estimado de BP-3 en los hogares osciló entre 0,51 y

1,83 ng/kg-pc/día en diferentes poblaciones y la contribución estimada en el aire espirado de BP-3 fue inferior al 5% (Huang et al., 2021). Se encontraron concentraciones superiores a 10,000 ng/g en el polvo doméstico (Dodson et al., 2019). Recientemente, un estudio que se centró en el polvo de las calles de Hefei, China, detectó la mayor parte de los ocho filtros UV orgánicos determinados en 50 ubicaciones, mientras que OC seguía siendo el dominante (medio: 15,2 ng/g), seguido de EHS (medio: 1,89 ng/g) y OD-PABA (medio: 1,16 ng/g) (Xing et al., 2020).

### 3.1.1.2. Marcadores específicos en sangre, orina y semen.

Como los filtros UV orgánicos tienen la propiedad de producir alteraciones endocrinas, se han utilizado los niveles de hormonas en sangre como marcadores en muchos estudios de seguimiento. Se informó que la concentración urinaria de BP-3 se correlaciona con la disminución de la triyodotironina total en mujeres embarazadas (Aker et al., 2018), disminución de la testosterona en varones adolescentes (Scinicariello et al., 2016) y estradiol reducido, hormona estimulante del folículo y hormona luteinizante en mujeres sanas, lo mismo ocurre con BP-1 (Pollack et al., 2016). Otros estudios encontraron que los niveles urinarios más altos de BP-1 y BP-3 se asociaron con niveles más altos de estradiol en hombres jóvenes daneses con mutación del gen de la filagrina (Joensen et al., 2018) y aumento del suero de hormona estimulante del folículo en hombres jóvenes. Se descubrió que BP-1 se asoció positivamente con testosterona/estradiol y negativamente con inhibina B/hormona estimulante folicular en el mismo estudio (Adoamnei et al., 2018). Los niveles hormonales se han relacionado con la calidad del semen, pero solo se ha informado en un estudio que BP-2 y BP-8 disminuyen varios parámetros de la calidad del esperma (Buck et al., 2015)

Los marcadores oxidativos son otro resultado comúnmente estudiado, como la asociación entre BP-3 urinaria y biomarcadores de estrés oxidativo urinario, observándose que BP-3 estaba correlacionado con un aumento del 9-10% en 8-hidroxidesoxiguanosina y 8- isoprostano (Ferguson et al., 2019). Otras correlaciones de marcadores específicos incluyeron BP-3 que se asoció negativamente con la proteína C reactiva en plasma, marcador de inflamación y BP-1 se asoció positivamente con el cociente albúmina/creatinina, marcador de la función renal (Kang et al., 2019).

### 3.1.1.3. Salud infantil

Los fetos y los bebés pueden estar expuestos a filtros UV orgánicos en el útero y también después del nacimiento tanto a través de la leche materna como

del medio ambiente circundante. Por tanto, a muchos investigadores les preocupan los posibles efectos de filtros UV orgánicos en nuestra próxima generación. Se ha informado que la BP-3 urinaria materna se asoció con niños de bajo peso al nacimiento (Phillipat et al., 2019)), siendo más acusado en niñas en las que existe menor grasa corporal) (42), además se observó retraso en el crecimiento fetal, que fue aún más pronunciado en niñas, con niveles urinarios de PA elevados en las primeras y últimas etapas del embarazo (Long et al., 2019).

### 3.1.1.4. Enfermedades específicas.

Se considera que algunas enfermedades específicas se correlacionan con la exposición a filtros UV orgánicos. Por eso se estudió la posibilidad de la asociación de diabetes con el uso de filtros orgánicos, investigando los datos de más de 8000 adultos según las encuestas nacionales de salud y nutrición de Estados Unidos entre los años 2005-2014, los resultados mostraron que la posibilidad de la aparición de diabetes con niveles altos de BP-3 era muy baja (Ward et al., 2020), aunque otro estudio de casos y controles confirmó que BP-1, BP-2 y BP-3 se asociaron significativamente con dicha enfermedad y además 4-HB que es el principal metabolito de BP-3, fue positivamente asociado con su prevalencia (Li et al., 2018).

Por otro lado, en un artículo se relaciona la exposición de BP con leiomioma uterino y refieren medias geométricas significativamente más altas de BP-1 y BP-3 en mujeres con fibromas de útero (Pollack et al., 2015). En relación con el síndrome de ovario poliquístico, un estudio demuestra que se asoció significativamente con la exposición a OC en mujeres con IMC  $\geq 24$ , posiblemente por alteración de la síntesis de esteroides y de la actividad estrogénica (Gu et al., 2019), esta publicación es una de las pocas que estudian filtros UV orgánicos (OC y HMS) distintos de los BP y sugiere que la exposición a OC puede ser un factor patógeno ambiental en el síndrome de ovario poliquístico en mujeres obesas.

La relación entre los filtros UV orgánicos y el cáncer de mama se plantea en otro estudio, donde los resultados mostraron que en las muestras de tejido canceroso de mama se detectaron BP-3, EHMC y 4-MBC en pacientes británicas sometidas a mastectomía (Barr et al., 2018)). EHMC se detectó con mayor frecuencia que BP-3 (74% vs.69%) mientras que 4-MBC se detectó en el 13% de las muestras, y el HMS no fue detectable.

Otras enfermedades que se han investigado incluyen: la enfermedad de Hirschsprung y osteoartritis donde se encontró que el nivel alto de exposición materna a BP-3 se asoció positivamente con la probabilidad de que la descendencia desarrollara enfermedad de Hir-

schsprung (Huo et al., 2016). También se ha informado de que BP-3 se asoció positivamente con la prevalencia de osteoartritis, enfermedad que está muy relacionada con el déficit de estrógenos, hormonas tiroideas, estrés oxidativo y obesidad. Considerando los efectos que BP-3 exhibe en estudios *in vitro* e *in vivo* (como efectos antiestrogénicos e interferencia con el tiroides), se puede decir que puede ejercer un importante impacto sobre la osteoartritis en la población general.

### 3.1.2. Filtros UV físicos o inorgánicos

Se llaman físicos por su mecanismo de acción que consiste en la dispersión y reflexión de la luz que es un fenómeno físico. Los más comunes son óxido de zinc (ZnO) que protege de UVA y dióxido de titanio (TiO<sub>2</sub>) que protege de la UVA y UVB, aunque también incluye caolín e ictamol.

Tienen ventajas sobre los orgánicos como la protección frente a UVA y UVB, por tanto, son de amplio espectro, son fotoestables, a diferencia de los orgánicos, ha aumentado su uso para niños y personas con piel sensible ya que tienen menor potencial para producir irritaciones o reacciones alérgicas en la piel (Egamberan 2020).

Uno de los inconvenientes del uso de estos filtros es que dejan residuos blancos sobre la piel, ya que el gran tamaño de sus partículas hace que la formulación sea opaca, pero actualmente se preparan las partículas en una nanoescala para que sean más pequeñas y así se convierten en transparentes, aunque siguen absorbiendo RUV y la fórmula aumenta su estética. No obstante, el pequeño tamaño de las partículas hace que pierdan eficacia y a veces son más fotorreactivas con mayor tendencia a penetrar la piel y causar efectos tóxicos, como han demostrado en diversos estudios que muestran como el TiO<sub>2</sub> es capaz de penetrar en los espacios intracelulares del estrato córneo y alcanzar el tejido hepático (Menzel et al., 2004). Sin embargo, los resultados son muy variables según los métodos y modelos utilizados.

#### 3.1.2.1. Riesgos de los filtros inorgánicos para la salud humana

Se han realizado numerosos estudios para determinar la eficacia de las formulaciones de los protectores solares, así como su posible citotoxicidad y fototoxicidad. En algunos casos la información obtenida indica que ZnO y TiO<sub>2</sub> podrían inducir la formación de radicales libres con la RUV, lo que se traduciría en daño celular y efectos mutágenos pero solo en el caso de nanopartículas que penetran en el estrato córneo y pueden alcanzar las células vivas, aunque los resultados manifiestan que las nanopartículas se quedan en la piel y no alcanzan dichas células por tanto serían seguras y más aún si se comparan con

los filtros orgánicos. (Fajzulin et al., 2004)

Estudios con micropartículas de TiO<sub>2</sub> realizados sobre la capa córnea de la piel revelan que al realizar biopsias para determinar la profundidad que alcanza dicho compuesto, no se encontró en las capas más profundas del estrato córneo y por tanto no llegó a las células vivas, aunque en otro estudio se encontraron trazas en los orificios foliculares, pero no en los tejidos adyacentes (Lademann et al., 2001).

Para estudiar la posible penetración de ZnO se utilizaron técnicas de imagen que permiten la visualización de la distribución de las nanopartículas en las estructuras de la piel, los resultados muestran que quedan entre los pliegues del estrato córneo y folículos pilosos y que no llegan a las células vivas de la piel, por tanto, si las nanopartículas de ZnO ni de TiO<sub>2</sub> no penetran a través de la epidermis, el beneficio de usarlas es mucho mayor que el riesgo (Smijts T G, Pavel S, 2011)

El grupo de óxidometales se valora por su actividad fotocatalítica, en el caso de los protectores solares es un efecto no deseado ya que pueden descomponer otros materiales. La fotoactividad de las nanopartículas de ZnO y TiO<sub>2</sub> está unida a su capacidad de producir cito y genotoxicidad, los efectos se caracterizan por la producción de especies de radicales libres como anión superóxido y aniones oxígeno, avalado por diferentes estudios (Smijts T G, Pavel S, 2011). Existen dos métodos importantes para prevenir la actividad fotocatalítica, uno de ellos es encapsular las nanopartículas con una capa estable químicamente y el otro se envuelven con otros elementos como manganeso, galio o cobalto que desactivan los electrones excitados con RUV. El método de encapsulación se basa en un film de un material orgánico o inorgánico, aunque este último es más resistente.

Por tanto, son necesarias las formulaciones, cubiertas y encapsulaciones especiales para disminuir la fotorreactividad de los filtros inorgánicos y prevenir efectos adversos, la formulación ideal sería aquella que previene la agregación de las nanopartículas, aumenta la fotoestabilidad y la eficacia del protector solar y disminuye su permeabilidad cutánea.

### 3.1.3. Fotoprotectores naturales

Diferentes estudios han mostrado que los protectores solares que contienen componentes naturales tienen efectos protectores sobre la piel no solo por la absorción directa de los RUV sino porque también pueden regular la expresión genética inducida por ellos, los efectos antioxidantes, la modulación de las señales que producen estrés y supresión de las respuestas inflamatorias en las células o en el tejido (He et al., 2021)).

Recientemente existe gran interés por este tipo de protectores naturales como antioxidantes que blo-

quean la luz solar, el mecanismo exacto aún no está dilucidado, sin embargo, se ha observado que sistemas  $\pi$  conjugados, (los sistemas conjugados forman la base de los cromóforos, que son partes de una molécula que absorben la luz, y pueden ser usadas para hacer que un compuesto sea coloreado) juegan un papel importante protegiendo el material genético de los organismos. Por ahora el mayor inconveniente es que, aunque tengan gran poder de absorción de la RUV, no se ha podido hacer una formulación que se pueda realizar a gran escala.

### 3.1.3.1. Productos naturales de plantas y hierbas

Las plantas producen muchos metabolitos secundarios para protegerse de las RUV, esto puede ser usado para proteger a la piel humana. Los mecanismos por los que inducen esta cualidad pueden ser: absorbiendo las RUV, inhibiendo la formación de radicales libres inducidos por la RUV en las células y modulando antioxidantes endógenos y sistemas inflamatorios. (Petruk et al., 2018)

Las plantas más utilizadas por su efecto protector son: *Angelica archangelica* L. (Angélica); *Aspalathus linearis* R. Dahlgren (Rooibos); *Camellia sinensis* (L.) (Té común); *Capsicum annuum* (L) (Pimentón); *Citrus bergamia* (Bergamota); *Citrus paradisi* (Pomelo); *Citrus sinensis* (L) (Naranja); *Coffea arabica* (Café); *Cyclopia spp.* (Arbusto de la miel); *Foeniculum vulgare* (Hinojo); *Glycine max* (L.) (Soja); *Panax ginseng* C.A. Meyer (Ginsen); *Passiflora edulis* (Maracuya); *Pinus densiflora* (Pino rojo japonés); *Punica granatum* L. (Granada); *Polypodium leucotomos* L. (Helecho palma), *Silybum marianum* L. (Cardo mariano); *Vaccinium myrtillus* L. (Arandano); *Lonicera caerulea* L. (Madreselva azul); *Thymus vulgaris* L. (Tomillo); *Opuntia ficus-indica* L. (Chumbera); *Morinda citrifolia* L. (Noni); *Aloe vera* (L) (Aloe vera); *Oenothera paradoxa* (Onagra) *Galinsoga parviflora* (Guasca); *Hippophae rhamnoides* L. (Espino amarillo); *Cola acuminata* (Nuez de cola); *Theobroma cacao* L. (Árbol cacao) y *Amaranthus cruentus* L. (Amaranto).

Los compuestos derivados de las plantas tales como carotenoides y polifenoles presentan excelentes propiedades antioxidantes, estos compuestos pueden prevenir la penetración de las radiaciones solares en la piel y reducir la inflamación, el estrés oxidativo y activar diferentes rutas para proteger la piel del daño de las RUV. Los polifenoles incluyen taninos hidrolizables (azúcares y ésteres del ácido gálico) y fenilpropanoides como ligninas, flavonoides y taninos condensados. Los flavonoides a su vez incluyen miles de compuestos como flavonoles, flavones, catequinas flavanones, antocianidinas e isoflavonoides (Petruk et al., 2018) (Tabla 3). Una fórmula efectiva sería aquella que optimice la compatibilidad entre sus componentes incluyendo estabilidad, penetración y dosis. Por otro lado, se utilizan apropiados surfactantes, emolientes y solventes para aumentan

su la penetración sobre la piel. El pretratamiento con una mezcla de antioxidantes que contiene 10% de ácido L-ascórbico, 2% de floretina y 0.5% de ácido ferúlico, ha mostrado que inhibe el eritema inducido por 1-5MED de RUV.

Compuestos fenólicos como malvidina y cianidina extraídos del árbol de acai, una palma de Sudamérica, fueron capaces de contrarrestar el estrés oxidativo en cultivos de fibroblastos (Petruk et al., 2017a). Extractos de *Ficus opuntia* como los compuestos fenólicos ácido eucómico y ácido piscídico también fueron capaces de proteger los queratinocitos frente al estrés oxidativo y apoptosis inducidos por RUV. (Petruk et al., 2017b).

Se han descrito diferentes estudios sobre el efecto de la uva (*Vitis vinífera*) frente a las enfermedades asociadas al envejecimiento, ello es debido a su alto contenido en compuestos fenólicos, sus semillas y pieles tienen polifenoles como quercetina, catequina, epicatequina, ácido gálico y proantocianidinas (Smith C., 2018). Además, se ha visto que extractos fenólicos de los tallos, son capaces de reducir el daño oxidativo producido por las RUVB (Che et al., 2017). Estudios realizados en piel de ratón, el tratamiento con aplicación tópica de estos extractos antes de la exposición a UVB, fue capaz de prevenir la disminución de la epidermis, el eritema, la pigmentación y la infiltración de células inflamatorias como mastocitos y neutrófilos, la degradación de colágeno y la expresión de COX-2, Nrf-2 y genes HO-1 (58). La uva es rica en resveratrol fitoalexina, antioxidante polifenólico con potente actividad antiinflamatoria y antiproliferativa, en recientes estudios se ha visto que la piel humana tiene sitios de unión específicos para este compuesto (Davinelli et al., 2018) de forma que es capaz de bloquear eventos apoptóticos y disfunciones mitocondriales en queratinocitos, retrasando el envejecimiento de la piel. En queratinocitos humanos puede modular los niveles de las citoquinas IL6, IL8 y TNF-alfa y estimular la expresión de HSP70, un factor importante para la reparación celular y citoprotección.

En estudios en humanos la administración de 800 mg en una o dos dosis de gallate epigallocatequina extraída del té verde, disminuye el tamaño del eritema producido por la exposición solar (Chow et al., 2005). En otro estudio, la administración de flavonoides obtenidos de polvo de cacao produce los mismos resultados (Heinrich et al., 2006).

La lignina es un componente natural de las plantas que ha demostrado bloquear las RUV debido a sus propiedades antioxidantes ya que es capaz de capturar radicales libres (Li et al., 2019), su inconveniente es que presenta una baja estabilidad en la formulación de los protectores solares, pero se puede solucionar con nanocápsulas que le confieren estabilidad fototérmica. La silimarina se extrae de la planta *Si-*

**Tabla 3.** Principios activos de origen vegetal que han presentado evidencias como fotoprotectores, plantas que los contienen y acciones farmacológicas responsables de su efecto como protector solar.

<p><b>Resveratrol</b> Polifenol</p>	<p>Esta presente en uvas, con mayor cantidad en las variedades tintas. Otras fuentes vegetales incluyen maní, lúpulo, cacao y frutos rojos (arándanos, arándanos, y arándanos).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antioxidante, antiinflamatorio.</li> <li>• Inhibe la disminución provocada por los rayos UVA en la viabilidad celular, la generación de peróxido de hidrógeno intracelular y de COX-2.</li> <li>• Reduce la activación de ERK inducida por UVA, JNK y p38 quinasa.</li> <li>• Disminuye la generación de ROS y la peroxidación lipídica.</li> <li>• Por otro lado, resveratrol provocó un aumento masivo de oxidativo estrés en las mitocondrias, lo que lleva a una disminución en la mitocondria potencial de membrana y, en consecuencia, a apoptosis de los queratinocitos. Estos datos sugieren que podría tener un efecto potencialmente peligroso cuando aplicado tópicamente sobre la piel, especialmente en las regiones expuestas a la luz del sol.</li> </ul>
<p><b>Ácido Elágico</b> Polifenol</p>	<p>Esta presente en varias frutas, verduras, nueces y una amplia variedad de bayas, incluyendo moras, frambuesas, fresas, arándanos y granadas.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antioxidante, antiinflamatorio y antitumoral</li> <li>• Disminuye la generación de ROS y la peroxidación lipídica.</li> <li>• Reduce la apoptosis, la fragmentación del ADN, la disfunción mitocondrial, la tensión del retículo endoplásmico y la activación de caspasa-3 y regula la relación Bcl-2/Bax.</li> <li>• Peroduce una disminución de la expresión de Keap1 y aumenta la translocación nuclear Nrf2 la expresión de HO-1 y SOD.</li> </ul>
<p><b>Ácido carnósico</b> Diterpeno fenólico</p>	<p>Presente en salvia (<i>Salvia officinalis</i> L.) y romero (<i>Rosmarinus officinalis</i> L.) de la familia Lamiaceae.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antiinflamatorio, anticancerígeno, hepatoprotector y anti-adipogénicas.</li> <li>• Reduce la expresión de ARNm de MMP-1, MMP-3 y MMP-9</li> </ul>
<p><b>Ácido ursólico</b> Triterpeno</p>	<p>Presente en manzana, arándano, flor de brezo, té de labrador, olivo, pera, albahaca, tomillo, orégano, salvia o romero</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antiinflamatorio, anti-aterosclerosis y anti-cáncer.</li> <li>• Disminuye la producción de ROS, peroxidación lipídica, actividad y el nivel de proteína de MMP-2 y p53.</li> </ul>
<p><b>Ácido asiático</b> Triterpeno</p>	<p>Esta presente en la <i>Centella asiatica</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antioxidante, antiinflamatorio, nhepatoprotector, cardioprotector, neuroprotector y propiedades anticancerígenas</li> <li>• Inhibición de la producción de ROS, lípidos peroxidación, actividad de MMP-2 y p53 expresión, inducida por UVA.</li> </ul>
<p><b>Zerumbon</b> Sesquiterpeno</p>	<p>Es obtenida de <i>Zingiber zerumbet</i> Smith (Zingiberaceae).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antioxidante, antiinflamatorio, inmunomodulador, antimicrobiano y anticancerígeno.</li> <li>• Inhibe la muerte de células y liberación de LDH, producción de ROS inducidas por la UVA.</li> <li>• Disminuye la fragmentación de ADN y la anormal relación Bax / Bcl-2.</li> <li>• Aumento de la translocación nuclear de Nrf2, con un aumento de la actividad de ARE luciferasa.</li> </ul>

<b>β-Caroteno</b> Carotenoide Tetraterpeno	Esta presente en mango, papaya, naranja, albaricoque, sandía, melón, calabaza, zanahoria, pimiento rojo, tomate y boniato, espinaca, col rizada, lechuga, brócoli o repollo.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibe la activación de JNK y la expresión de ARNm y proteínas de TNF-α, IL-1β, e IL-10</li> <li>• Disminuye la cantidad de ARNm inducido por UVA de MMP-1, MMP-3 y MMP-10.</li> <li>• Suprime la activación transcripcional de HO-1 inducida por UVA e induce la expresión del ARNm y el nivel de proteína de IL-6 proinflamatoria, así como el nivel de proteína de HO-1.</li> <li>• Aumenta la actividad de CAT y SOD y reduce el nivel de TBARS.</li> <li>• Por otro lado también se ha descrito que el pretratamiento de fibroblastos con β-CAR aumenta el daño en el ADN inducido por UVA. También aumenta el daño de la membrana, la expresión de HO-1 y la actividad de caspasa-3. Estos efectos pueden estar asociados con la fotodescomposición de β-CAR por radiación UVA</li> </ul>
<b>Astaxantina</b> Carotenoide Terpeno	Lo contiene la microalga <i>Haematococcus pluvialis</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduce el nivel de intracelular de ROS, la cantidad de TBARS, el número de células apoptóticas así como la actividad de la caspasa-3.</li> <li>• Aumenta la actividad de CAT y SOD y reduce el ARNm y la proteína de HO-1.</li> <li>• Inhibe la deplección del GSH</li> <li>• Inhibe la producción de MMP-1 e IL6.</li> </ul>
<b>Licopeno</b> Carotenoide Tetraterpeno	Esta presente en tomate, aunque zanahoria roja, albaricoque, papaya, pomelo rosado, guayaba y sandía	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antioxidante</li> <li>• Induce la potenciación de los efectos de UVA: regulación al alza de HO-1, la ICAM-1 y el nivel de ARNm de MMP-1.</li> </ul>
<b>Luteína</b> Carotenoide Xantófilas	Lo contienen espinaca, lechuga y col rizada, pero también en albaricoque, pepino o pimiento rojo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Protege las células contra los rayos UVA aumentando la actividad de CAT y SOD y el nivel de TBARS.</li> <li>• Reduce el daño oxidativo del ADN</li> <li>• Indujo la regulación positiva del ARNm de HO-1, ICAM-1 y MMP-1.</li> </ul>
<b>Zeaxantina</b> Carotenoide Xantófilas	Lo contienen espinacas y col rizada, pimiento verde, maíz o bayas de lobo.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antioxidante</li> <li>• Reduce el daño oxidativo del ADN</li> <li>• Por otro lado indicar que la rápida descomposición de la zeaxantina por la radiación UVA es un hecho demostrado <i>in vitro</i>.</li> </ul>
<b>L-Ergotioneína</b> Derivado aminoácido histidina	Se puede encontrar en hongos, frijoles negros y rojos, carnes rojas, hígado, riñón y cereales.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antioxidante y citoprotector</li> <li>• Reduce los niveles de MMP-1, LDH, ROS.</li> <li>• Previene el daño oxidativo del ADN</li> <li>• Aumenta HO-1, NQO-1 y γ-GCL, y GSH reducido, con una regulación positiva Nrf2 y una negativa del Keap-1.</li> </ul>

**AKT**: proteína quinasa B; **CAT**: catalasa; **ERK**: extracelular quinasas reguladas por señal; **γ-GCL**: γ-glutamato-L-cisteína ligasa; **GPx**: glutatión peroxidasa; **GSH**: glutatión; **GSR**: glutatión reductasa; **GSSG**: glutatión oxidado; **GST**: glutatión S-transferasa; **HO-1**: hemo oxigenasa-1; **HPRT**: hipoxantina-guanina fosforribosil transferasa; **ICAM-1**: adhesión intercelular molécula 1; **IL-6**: interleucina-6; **JNK**: c-jun Quinasa N-terminal 1/2; **Keap1**: proteína 1 asociada a ECH tipo Kelch1; **Ki-67**: proteína asociada a la proliferación celular y transcripción de ARN ribosómico; **LDH**: lactato deshidrogenasa; **MMP**: metaloproteinasas de matriz; **MAPK**: Mitogena activado proteína quinasas; **MDA**: malondialdehído; **MeOEC**: 3'-O-metil epicatequina; **MMP-1**: colagenasa de fibroblastos; **MMP-3**: estromelisinina o metaloproteinasas de matriz 3; **MMP-9**: gelatinasa; **mTOR**: serina-treonina quinasa involucrada en el crecimiento celular; **NF-κB**: factor nuclear kappa B; **NQO1**: NADPH quinona oxidoreductasa-1; **NHEK**: queratinocitos epidérmicos humanos normales; **Nrf2**: factor nuclear eritroide-2 factor 2; **8-OH-dG**: 8-hidroxidesoxiguaninal; **PCNA**: antígeno nuclear de células proliferantes; **PKC**: proteína quinasa C; **RNS**: especies reactivas de nitrógeno; **ROS**: especies reactivas de oxígeno; **SOD**: superóxido dismutasa; **TBARS**: sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico; **TIMP-1**: inhibidores tisulares de MMP-1; **TIMP-2**: inhibidores de tejidos de MMP-2; **TNF-α**: factor de necrosis tumoral alfa; **TrxR**: trx reductasa.

*lybum marianum* y tiene propiedades antioxidantes conocidas, se ha utilizado con TiO<sub>2</sub> y ZnO en forma de nanopartículas aumentando el SPF de ambas formulaciones (He et al., 2021).

Los carotenoides son antioxidantes presentes en la dieta que han demostrado su actividad fotoprotectora como se observa en distintos estudios, que son capaces de disminuir el tamaño del eritema producido por la radiación solar (Petruk et al., 2018). Los más abundantes son los betacarotenos, licopenos, cantaxantinas y luteína derivados del tomate, zanahorias y algas. Otros como capsantina y capsorubina obtenidos del pimiento rojo han demostrado tener propiedades protectoras frente al daño del ADN inducido por UVB en fibroblastos, disminuyendo la fractura de cadenas de ADN y contrarrestando la activación de la caspasa (Fernandez-García et al., 2016; Cavinato et al., 2017).

El pretratamiento tópico durante 5 días antes de la exposición a RUV de una mezcla de antioxidantes naturales que contienen vitamina C suprimió el eritema, la quemadura solar, la formación de dímeros de timina, la expresión de MMP-9 y la expresión de la proteína p53. (Valacchi et al., 2017). En otro estudio en el que se expusieron los antebrazos de los voluntarios a Ozono (O<sub>3</sub>, 0.8ppm), que produce los efectos oxidantes descritos anteriormente, durante 5 días, se observó que en los lugares en que se pretrataba el antebrazo con la mezcla de componentes antioxidantes y vitamina C, el daño producido por O<sub>3</sub> fue inhibido (Valacchi et al., 2017). Así mismo, el fotoenvejecimiento se podría prevenir con estas mezclas ya que se ha observado que también pueden prevenir el daño por IR y por tanto disminuye o inhibe la expresión de MMP-1 (McDanie et al., 2018), en un estudio en el que se empleó un protector solar con SPF30 con y sin coctel de antioxidantes que contenía extracto de semillas de uva, vitamina E, ubiquinona y vitamina C, se evaluó la protección frente a IR que induce la expresión de MMP-1, y la respuesta en aquellos que usaron el coctel fue la disminución significativa de la expresión de MMP-1. (Grether-Beck et al., 2015).

En la tabla 3 se han recogido los principios activos de origen vegetal que han presentado evidencias como fotoprotectores, así como las plantas que los contienen y las acciones farmacológicas responsables del efecto de protección solar.

### 3.1.3.2. Organismos marinos y microalgas

Los organismos marinos producen multitud de moléculas aún no del todo conocidas pero con efectos biológicos efectivos, siendo uno de los campos futuros para obtener nuevas moléculas con actividad antibacteriana, antitumoral y antiinflamatoria con aplicación en el cuidado de la piel, también contienen

antioxidantes y sustancias potencialmente fotoprotectoras (Solano F., 2020; Pallela R., 2012) que aún no han sido identificadas. Por ejemplo, la topsentina es un alcaloide aislado de la esponja marina *Spongosorites genitrix* que exhibe actividad antiinflamatoria en queratinocitos humanos HaCaT epidérmicos cuando son expuestos a RUVB que se confirma por estudios en un modelo de piel humana reconstruida (Hwang et al., 2020). Este compuesto suprime la expresión de dos objetivos clave para la prevención y tratamiento del daño de la piel y la inflamación tras la exposición al sol, como son la COX-2 y miR-4485. La COX-2 es un mediador inflamatorio y miR-4485 es un micro ARN nuclear que puede ser translocado a la mitocondria afectando su función en respuesta a condiciones de estrés, modulando el complejo mitocondrial, la producción de ATP, la activación de la caspasa-3/7, la producción del factor de necrosis tumoral alfa (TNFalfa), los niveles de ROS y la apoptosis (Sripada et al., 2017).

Las microalgas también poseen compuestos que podrían estar enfocados sobre la pigmentación de la piel (Zanella L., Alam MA., 2020), éstas se encuentran en multitud de hábitats incluyendo agua dulce y salada y medioambiente marino, con frecuencia asociadas a animales invertebrados como corales y esponjas. Así, se ha informado de la obtención de agentes antioxidantes del grupo de los polifenoles tales como ácido p-cumárico y apigenina (Goiris et al., 2014) en algunas microalgas como: *Phaeodactylum sp.*, *Nannochloropsis sp.*, *Chlorella sp.*, *Dunaliella sp.* y *Desmodesmus sp.* (Safafar et al., 2015)

Las microalgas también tienen compuestos que muestran inhibición de la melanogénesis como algunos carotenos como la fucoxantina que disminuye la actividad tirosinasa en cobayas irradiados con UVB y disminución de los niveles de ARNm de enzimas melanogénicas en ratones y células de la piel (Sathasivam R., Ki JS., 2018). Se están realizando estudios con extractos de microalgas usándolos como agentes despigmentantes tales como extractos hidroalcohólicos de *Chlamydomonas reinhardtii* que inhibe la melanogénesis en tejido humano en 3D (Lee et al., 2018) o extractos de *Nannochloropsis gaditana* que muestra inhibición de la tirosinasa *in vitro* (Letsiou et al., 2017).

Por último, hay sustancias obtenidas del metabolismo de los organismos marinos que se han propuesto como fotoprotectores ecológicos, son aminoácidos micosporina-like, se caracterizan por una ciclohexenona o ciclohexenimina cromóforo conjugadas con uno o dos aminoácidos. Una de las más estudiadas es la palitina extraída de corales y babosas marinas que muestra una alta estabilidad y fuerte absorción de la RUV sobre todo en el rango de la UVA luz azul entre 310-360 nm (Hartmann et al., 2015) por tanto efectiva frente a la exposición crónica a la luz solar además de poseer un potente efecto antioxidante,

lo que sugiere que tendrá una gran potencia como fotoprotector natural biocompatible con otros filtros solares.

### 3.1.3.3. Compuestos naturales relativos a la melanina animal

La eumelanina muestra propiedades fotoprotectoras debido tanto a su potente absorción de la luz UV y visible (VIS) como a su acción antioxidante (Wei et al., 2018). Es insoluble en agua aunque en combinación con otras moléculas se vuelve ligeramente soluble, forma emulsiones fácilmente con lípidos. Se extrae de diversos organismos como melanina de sepia, tinta de calamar, té verde, *pseudomonas maltophilia* y oxidación química de dopa y otros precursores de melanina, sin embargo, debido al color oscuro que deja en la piel al formar parte de protectores solares, no se ha explotado su uso comercial. Debido a este inconveniente se han tipificado nanopartículas de melanina extraídas de tinta de sepia reforzadas con nanofibras de celulosa que aumenta la estabilidad y la aceptación del color mientras sigue manteniendo su capacidad para bloquear la RUV y su actividad antioxidante (Solano F., 2020)

En los últimos años se ha observado que otros compuestos de melanina aumentan la absorción y propiedades generales de la melanina natural y que podrían ser apropiados como cosmecéuticos, el uso de DHICA metilester (polímero del grupo carboxilo de la melanina), aumenta la capacidad antioxidante y sobre todo la alta protección frente a la RUV de los polímeros finales (Solano F., 2020). La dopamina puede ser polimerizada fácilmente y dar polidopamina que bajo adecuadas condiciones puede producir nanopartículas melanina-like que parecen los gránulos de melanina extraídos de la tinta de sepia. Cuando se incubaba una suspensión de estas partículas con queratinocitos humanos, son absorbidas por las células y distribuidas alrededor del núcleo como la melanina natural (Huang et al., 2017) pareciendo melanosomas o gránulos de melanina que funcionan oscureciendo la piel y también protege el ADN de la RUV, lo que hace que la protección sea más permanente que con otros componentes de los protectores solares.

## 4. EFECTOS SOBRE EL MEDIOAMBIENTE DE LOS FOTOPROTECTORES SOLARES

Como se ha comentado anteriormente, las superficies de agua utilizadas por el hombre también se afectan por los filtros solares, los filtros orgánicos se encuentran en altas concentraciones en áreas urbanas que tienden a fluctuar relacionados con la época del año, aumentando cuando aumenta la actividad en

la playa (Tovar-Sanchez et al., 2019), además pueden persistir durante largos periodos de tiempo en el agua y sus sedimentos y llegar a otras áreas, por ejemplo, se han aislado filtros solares en aguas residuales de dos estaciones de investigación situadas en el océano antártico. (Emnet et al., 2014). Además, se han encontrado en superficies de agua natural y en aguas cloradas de uso habitual.

En diferentes estudios recientes se ha referido que los filtros solares pueden afectar a multitud de especies marinas que incluyen corales, crustáceos, moluscos, algas, bacterias, peces zebra, carpas, trucha arcoiris, etc., los que aportan mayor toxicidad son los que se encuentran en el rango de concentración entre 100  $\mu\text{g/L}$  a 5mg/L. Algunos filtros como BP-3, OMC, OC y sulisobenzona se consideran amenazas para los arrecifes de coral situados alrededor del planeta, se considera que los bañistas desprenden unas 14,000 toneladas de protectores solares que llegan a dichas zonas anualmente (Schneider SL., Lim HW., 2019<sup>a</sup>, 2019b), este impacto es debido a los programas de protección de la salud que llegan a la población general para prevenir el cáncer de piel.

La llegada de los filtros solares a los arrecifes de coral produce la pérdida de la simbiosis esencial unicelular del alga zooxanthellae (*Symbiodinium spp.*) que vive en los brotes de coral llamados pólipos, como consecuencia hay una pérdida de color o blanqueamiento en los márgenes externos. Los ecosistemas de los arrecifes de coral mantienen la biota marina, de forma que muchas especies pueden verse afectadas por este blanqueamiento que al final induce a la muerte del coral. Numerosos estudios han mostrado que los filtros solares están presentes en el mar y en la arena en un rango de concentraciones estables entre 10ng/L a 1  $\mu\text{g/L}$  relacionados con la actividad humana (Mitchelmore et al., 2019), por eso se han realizado estudios en diferentes zonas del planeta como playas de la Riviera Francesa, Hawaii, ríos y lagos cercanos a poblaciones que dan soporte a los riesgos de toxicidad. Además, se piensa que los filtros solares promueven infecciones virales latentes del alga zooxanthellae que entra en un ciclo lítico perjudicial para el coral (Giraldo et al., 2017). Tras estas observaciones se aconseja el uso de filtros protectores inorgánicos o físicos frente a los orgánicos o químicos. El calentamiento de la temperatura del agua de los océanos (tanto como el enfriamiento súbito) también puede afectar al blanqueamiento del coral, lo que viene ocurriendo durante el último siglo, tanto filtros inorgánicos como orgánicos pueden promover este efecto absorbiendo o refractando los rayos UV, de forma que la energía térmica transferida crea aumentos locales de la temperatura del agua. La transmisión de los bloqueadores UV a través del agua puede dañar indirectamente el coral inhibiendo la fotosíntesis del

alga zooxantellae, no obstante, estos efectos son menores que los que producen otros factores tóxicos.

Para resumir, la polución de los filtros solares parece que tienen un papel relevante sobre los efectos *in vitro* e *in vivo* sobre la biota marina, pero las implicaciones a largo plazo todavía están por dilucidar aunque distintos países ya han tomado cartas en el asunto y por ejemplo Hawái desde enero de 2021 ha prohibido la venta de protectores solares que contengan BP-3 o OMC sin prescripción facultativa. En las islas Vírgenes solo se permite el uso de fotoprotectores inorgánicos como ZnO y TiO<sub>2</sub>.

Teniendo en cuenta que los filtros UV orgánicos penetran en el medio ambiente principalmente a través de vías acuáticas, existen muchos estudios de investigación relacionados con su bioacumulación en organismos acuáticos debido a la importancia sobre alteración de la cadena alimentaria.

- Derivados de BP

Dentro de este grupo el BP-3 es el más estudiado y se ha observado que contamina gravemente no solo a bivalvos, sino también corales y peces. La mayor concentración de BP-3 (hasta 1037 ng/g peso seco) se encontró en 6 de 15 hígados de bacalao pescados en Oslofjord, Noruega (Langford et al., 2015). BP-1, BP-4, BP-6 y BP-8 también se detectaron con frecuencia en varias especies con concentraciones que oscilan entre 10 y 100 ng/g peso seco. BP-2 se detectó en todas las muestras de pescado obtenido en Grecia, con niveles que van desde 11,8 a 41,9 ng/g peso seco (Díaz-Cruz et al., 2019).

- Derivados del cinamato

EHMC se detectó con concentraciones aún más altas que BP-3 en bivalvos, peces y crustáceos, posiblemente debido a su mayor lipofilia en comparación con otras benzofenonas. Las concentraciones más altas (que van de 1048 a 3400 ng/g de lípidos de EHMC) se encontraron en doradas salvajes en España con una frecuencia de detección del 97,2% (Henríquez-Hernandez et al., 2017). Otros derivados del cinamato muestran generalmente una frecuencia de detección y niveles más bajos. Por ejemplo, CIN solo se detectó en 3 de 76 muestras de coral. hasta niveles de 4,1 ng/g peso seco en cambio IAMC se detectó en una amplia variedad de peces con niveles que van desde LOQ hasta 66,7 ng/g peso seco (Cunha et al., 2018).

- Derivados de crileno

OC es otro filtro orgánico UV que se encuentra en casi todo tipo de organismos marinos. También fue el

compuesto con mayor concentración (141 ng/g peso seco) entre 55 tipos de polutantes emergentes de bivalvos marinos en España (Rodil et al., 2019). Se observaron concentraciones que oscilaron entre 31,3 y 261,8 ng/g de peso seco de OC en más del 96% de los tejidos de coral estudiados en Hawaii (Mitchelmore et al., 2019) y en otro estudio se informó de la mayor concentración de OC con una frecuencia de detección del 80% y una concentración máxima de 11,875 ng/g de peso húmedo en hígados de bacalao pescados en Noruega (Langford et al., 2015).

- Derivados de alcanfor

Se detectaron 4-MBC y 3-BC con niveles relativamente bajos y baja frecuencia. Los niveles acumulados de 4-MBC variaron de <10 a 100 ng/g (Lindo-Atichati et al., 2019), excepto un estudio que informó que 4-MBC se detectó hasta una concentración de 102,1 ng/g de peso seco en tejido de coral en Hawaii (Mitchelmore et al., 2019).

- Derivados del salicilato

Se descubrieron concentraciones relativamente altas de derivados de salicilato en bivalvos y tejidos de coral (Cunha et al., 2018). Por ejemplo, HMS estaba presente en concentraciones altas 158,3 ng/g en tejido de ostras de la bahía de Chesapeake, mientras que HMS y EHS fueron los más abundantes entre los 13 filtros orgánicos UV detectados en tejidos de coral en Hawaii, con concentraciones que van desde 188,7 a 441,1 ng/g peso seco y 210,4 a 491,0 ng/g peso seco de diferentes sitios (Mitchelmore et al., 2019) (He et al., 2019). En otra investigación que se centró en peces y otros organismos acuáticos, las concentraciones de derivados de salicilato oscilaron entre 10 y 100 ng/g.

- Otros filtros UV orgánicos

Entre otros tipos de filtros orgánicos UV, OD-PABA fue el más estudiado con concentraciones máximas inferiores a 100 ng/g en bivalvos, peces y plancton, mientras que BMDM se detectó con concentraciones de 291,3 ng/g en tejidos de coral (Mitchelmore et al., 2019). También se detectaron PBSA y drometrizol en algunos organismos marinos. con concentraciones inferiores a 10 ng/g (Yang et al., 2020).

## 5. PERSPECTIVAS DE FUTURO

Teniendo en cuenta las lagunas científicas actuales sobre los fotoprotectores, se podrían destacar varias necesidades y novedades para el futuro (Sondenheimer et al., 2018):

- Es fundamental el establecimiento de biomarcadores fiables de exposición para el estudio de la bioacumulación de los fotoprotectores. La mayoría de los filtros UV se metabolizan rápidamente después de tomar contacto con los organismos vivos, por lo tanto, también se deberían incluir estudios que analicen los metabolitos de dichos compuestos.
- Son necesarios estudios epidemiológicos que incluyendo genómica, metabolómica y proteómica, realicen estudios de casos y controles.
- Los estudios epidemiológicos y de toxicidad de los filtros orgánicos UV deben realizarse en mezclas ya que se usan combinados normalmente.
- La oxidación del tejido es la que produce en su mayor parte el daño celular, por lo que son necesarios los antioxidantes como agentes principales que participan en su defensa. En adición al tratamiento con antioxidantes tópicos, son necesarios estudios que demuestren la efectividad de la terapia oral sobre la fotoprotección de estos agentes.
- Finalmente, las células madre de plantas presentan un nuevo enfoque y pueden ser una promesa para futuras formulaciones de protectores solares. Actualmente se utilizan antioxidantes conjugados con péptidos antienvjecimiento, pero el futuro está sujeto a nuevas formulaciones y nuevas opciones de liberación de sustancias en el punto diana como iontoforesis o moléculas transportadoras para realizar una terapia dirigida.

## Referencias

1. Adoamnei E, Mendiola J, Moñino-García M, Vela-Soria F, Iribarne-Durán LM, Fernández MF, Olea N, Jørgensen N, Swan SH, Torres-Cantero AM. Urinary concentrations of benzophenone-type ultra violet light filters and reproductive parameters in young men. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 2018; 221: 531–540.
2. Aker AM, Johns L, McElrath TF, Cantonwine DE, Mukherjee B, Meeker JD. Associations between maternal phenol and paraben urinary biomarkers and maternal hormones during pregnancy: a repeated measures study. *Environ. Int.* 2018; 113: 341–349.
3. Barr L, Alamer M, Darbre PD. Measurement of concentrations of four chemical ultraviolet filters in human breast tissue at serial locations across the breast. *J. Appl. Toxicol.* 2018; 38: 1112–1120.
4. Buck Louis GM, Chen Z, Kim S, Sapra KJ, Bae J, Kannan K. Urinary concentrations of benzophenone-type ultraviolet light filters and semen quality. *Fertil. Steril.* 2015; 104: 989–996.
5. Calles C, Schneider M, Macaluso F, Benesova T, Krutmann J, Schroeder P. Infrared A radiation influences the skin fibroblast transcriptome: mechanisms and consequences. *J Invest Dermatol.* 2010; 130:1524–36.
6. Cavinato M, Waltenberger B, Baraldo G, Grade CVC, Stupner H, Jansen-Dürr P. Plant extracts and natural compounds used against UVB-induced photoaging. *Biogerontology.* 2017; 18(4):499-516.
7. Che DN, Xie GH, Cho BO, Shin JY, Kang HJ, Jang SI. Protective effects of grape stem extract against UVB-induced damage in C57BL mice skin, *Journal of Photochemistry and Photobiology Biology.* 2017; 173: 551–559.
8. Cho S, Lee MJ, Kim MS, Lee S, Kim YK, Lee DH, et al. Infrared plus visible light and heat from natural sunlight participate in the expression of MMPs and type I procollagen as well as infiltration of inflammatory cell in human skin in vivo. *J Dermatol Sci.* 2008; 50:123–33.
9. Chow HH, Hakim IA, Vining DR. Effects of dosing condition on the oral bioavailability of green tea catechins after single-dose administration of polyphenon E in healthy individuals. *Clinical Cancer Research.* 2005; 11 (12): 4627–4633.
10. Cunha SC, Trabalón L, Jacobs S, Castro M, Fernandez-Tejedor M, Granby K, Verbeke W, Kwadijk C, Ferrari F, Robbins J, Sioen I, Pocurull E, Marques A, Fernandes .O, Domingo JL. UV-filters and musk fragrances in seafood commercialized in Europe Union: occurrence, risk and exposure assessment. *Environ. Res.* 2018; 161: 399–408.
11. D'Orazio J, Jarrett S, Amaro-Ortiz A, Scott T. UV radiation and the skin. *Int J Mol Sci.* 2013; 14:12222–12248.
12. Davinelli S, Bertoglio JC, Polimeni A, Scapagnini G. Cytoprotective polyphenols against chronological skin aging and cutaneous photodamage. *Current Pharmaceutical Design.* 2018; 24 (2): 99–105.
13. De la Coba F, Aguilera J, Korbee N, deGálvez MV, Herrera-Ceballos E, Álvarez-Gómez F., Figueroa FL. UVA and UVB Photoprotective Capabilities of Topical Formulations Containing Mycosporine-like AminoAcids (MAAs) through Different Biological Effective Protection Factors (BEPFs). *Marine Drugs.* 2019; 14: 17.
14. Díaz-Cruz MS, Molins-Delgado D, Serra-Roig MP, Kalogianni E, Skoulikidis NT, Barceló D. Personal care products reconnaissance in EVROTAS river (Greece): water-sediment partition and bioaccumulation in fish. *Sci. Total Environ.* 2019; 651: 3079–3089.
15. Dodson R, Bessonneau V, Udesky JO, Nishioka M, McCauley M, Rudel RA. Passive indoor air sampling for consumer product chemicals: a field evaluation study. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.* 2019; 29: 95–108.
16. Durrer S, Ehnes C, Fuetsch M, Maerkel K, Schlumpf M, Lichtensteiger W. Estrogen sensitivity of target genes and expression of nuclear receptor co-regulators in rat prostate after pre and postnatal exposure to the ultraviolet filter 4-methylbenzylidene camphor. *Environ. Health Perspect.* 2007; 115: 42–50.
17. Egambaram OP, Kesavan-Pillai S, Ray SS. Materials Science Challenges in Skin UV Protection: A Review. *Photochemistry Photobiology.* 2020; 96(4):779-797.
18. Emnet P, Gaw S, Northcott G, Storey B, Graham L. Personal care products and steroid hormones in the Antarctic coastal environment associated with two Antarctic research stations, McMurdo Station and Scott Base. *Environ Res.* 2014; 136: 331-42.
19. Fajzulin I, Zhu X, McEoller M. Nanoparticulate inorganic UV absorbers: a review. *J. Coatings Technol. Res.* 2015; 12: 617–632.
20. Ferguson KK, Lan Z, Yu Y, Mukherjee B, McElrath TF, Meeker JD. Urinary concentrations of phenols in association with biomarkers of oxidative stress in pregnancy: assessment of effects independent of phthalates. *Environ. Int.* 2019; 131: 104903
21. Fernández-García E, Carvajal-Lérida I, Pérez-Gálvez A. Carotenoids exclusively synthesized in red pepper (capsanthin and capsorubin) protect human dermal fibroblasts against UVB induced DNA damage. *Photochemical & Photobiological Sciences.* 2016; 15 (9): 1204–1211.
22. Fivenson D, Sabzevari N, Qiblawi S., Blitz J, Norton BB, Norton SA. Sunscreens: UV filters to protect us: Part 2-Increasing awareness of UV filters and their potential toxicities to us and our environment. *International Journal of Women's Dermatology.* 2020; 7(1):45-69.
23. Food and Drug Administration (US). FDA advances new proposed regulation to make sure that sunscreens are safe and effective. *Federal Register* 84FR6204, 2019-03019. 2019.
24. Freitas J V, Lopes NP, Gaspar LR. Photostability evaluation of five UV-filters, trans resveratrol and beta-carotene in sunscreens. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2015; 78: 79–89.
25. Freitas JV, Praça FSG, Bentley MVLB, Gaspar LR. Trans-resveratrol and betacarotene from sunscreens penetrate viable skin layers and reduce cutaneous penetration of UV-filters. *Int. J. Pharm.* 2015; 484: 131–137.
26. Geoffre K, Mwangi AN, Maru SM. Sunscreen products: Rationale for use, formulation development and regulatory considerations. *Saudi Pharm. J.* 2019; 27:1009–1018.
27. Gilbert E, Pirot F, Bertholle V, Roussel L, Falson F, Padois K. Commonly used UV filter toxicity on biological functions: Review of last decade studies. *Int. J. Cosmet. Sci.* 2013; 35: 208–219.
28. Giraldo A, Montes R, Rodil R, Quintana JB, Vidal-Linan L, Beiras R. Ecotoxicological evaluation of the UV filters ethylhexyl dimethyl p-aminobenzoic acid and octocrylene using marine organisms *isochrysis galbana*, *mytilus galloprovincialis* and *paracentrotus lividus*. *Arch Environ Contam Toxicol.* 2017; 72(4):606–11
29. Goiris K, Muylaert K, Voorspoels S, Noten B, De Paepe D, Baart GJE, De Cooman L. Detection of flavonoids in microalgae from different evolutionary lineages. *J. Phycol.* 2014; 50: 483–492.
30. Grether-Beck S, Marini A, Jaenicke T, Krutmann J. Effective photoprotection of human skin against infrared A radiation by topically applied antioxidants: results from a vehicle controlled, double-blind, randomized study. *Photochem Photobiol.* 2015; 91:248-250.
31. Gu J, Yuan T, Ni N, Ma Y, Shen Z, Yu X, Shi R, Tian Y, Zhou W, Zhang J. Urinary concentration of personal care products and polycystic ovary syndrome: a casecontrol study. *Environ. Res.* 2019; 168: 48–53.
32. Haque T, Crowther JM, Lane ME, Moore DJ. Chemical ultraviolet absorbers topically applied in a skin barrier mimetic formulation remain in the outer stratum corneum of porcine skin. *Int. J. Pharm.* 2016; 510: 250–254.
33. Hartmann KB, Karsten U, Remias B, Ganzera M. Analysis of mycosporine-like amino acids in selected algae and cyanobacteria by hydrophilic interaction liquid chromatography and a novel MAA from the red alga *Catenella repens*. *Mar. Drugs.* 2015; 13: 6291–6305.
34. He H, Li A, Li S, Tang J, Li L, Xiong L. Natural components in sunscreens: Topical formulations with sun protection factor (SPF). *Biomedicine Pharmacotherapy.* 2021; 134:111-161.

35. He T, Tsui MMP, Tan CJ, Ng KY, Guo FW, Wang LH, Chen TH, Fan TY, Lam PKS, Murphy MB. Comparative toxicities of four benzophenone ultraviolet filters to two life stages of two coral species. *Sci. Total Environ.* 2019b; 651: 2391–2399.
36. Heinrich U, Neukam K, Tronnier H, Sies H, Stahl W. Long-term ingestion of high flavanol cocoa provides photoprotection against UV-induced erythema and improves skin condition in women. *The Journal of Nutrition.* 2006; 136 (6): 1565–1569.
37. Henríquez-Hernández LA, Montero D, Camacho M, Ginés R, Boada LD, Ramírez Bordón B, Valerón PF, Almeida-González M, Zumbado M, Haroun R, Luzardo OP. Comparative analysis of selected semi-persistent and emerging pollutants in wild-caught fish and aquaculture associated fish using Bogue (Boops boops) as sentinel species. *Sci. Total Environ.* 2017; 581–582, 199–208.
38. Hiller J, Klotz K, Meyer S, Uter W, Hof K, Greiner A, Göen T, Drexler H. Systemic availability of lipophilic organic UV filters through dermal sunscreen exposure. *Environ. Int.* 2019a; 132: 105068.
39. Hiller J, Klotz K, Meyer S, Uter W, Hof K, Greiner A, Göen T, Drexler H. Toxicokinetics of urinary 2-ethylhexyl salicylate and its metabolite 2-ethylhydroxyhexyl salicylate in humans after simulating real-life dermal sunscreen exposure. *Arch. Toxicol.* 2019b; 93: 2565–2574.
40. Huang Y, Law JC, Lam TK, Leung KS. Risks of organic UV filters: a review of environmental and human health concern studies. *Science of the Total Environment.* 2021; 10:755(Pt 1):142486.
41. Huang Y, Li Y, Hu Z, Yue X, Proetto MT, Jones Y, Gianneschi NC. Mimicking melanosomes: Polydopamine nanoparticles as artificial microparasols. *ACS Cent. Sci.* 2017; 3: 564–569.
42. Huo W, Cai P, Chen M, Li H, Tang J, Xu C, Zhu D, Tang W, Xia Y. The relationship between prenatal exposure to BP-3 and Hirschsprung's disease. *Chemosphere* 2016; 144: 1091–1097.
43. Hwang J, Kim D, Park JS, Park HJ, Shin J, Lee SK. Photoprotective Activity of Topsentin, A Bis(Indole) Alkaloid from the Marine Sponge *Spongosorites genitrix*, by Regulation of COX-2 and Mir-4485 Expression in UVB-Irradiated Human Keratinocyte Cells. *Marine Drugs.* 2020; 18 (2): 87.
44. Joensen UN, Jørgensen N, Thyssen JP, Szececi PB, Stender S, Petersen JH, Andersson AM, Frederiksen H. Urinary excretion of phenols, parabens and benzophenones in young men: associations to reproductive hormones and semen quality are modified by mutations in the Filaggrin gene. *Environ. Int.* 2018; 121: 365–374.
45. Kang H, Kim Sunmi Lee G, Lee I, Lee JP, Lee J, Park H, Moon HB, Park J, Kim Sungkyoon, Choi G, Choi K. Urinary metabolites of dibutyl phthalate and benzophenone-3 are potential chemical risk factors of chronic kidney function markers among healthy women. *Environ. Int.* 2019; 124: 354–360.
46. Kim E.J, Kim MJ, Im N. R, Park SN. Photolysis of the organic UV filter, avobenzene, combined with octyl methoxycinnamate by nano-TiO<sub>2</sub> composites. *J. Photochem. Photobiol. B Biol.* 2015; 149: 196–203.
47. Klimová Z, Hojerová J, Beránková M. Skin absorption and human exposure estimation of three widely discussed UV filters in sunscreens - invitro study mimicking real-life consumer habits. *Food Chem. Toxicol.* 2015; 83: 237–2.
48. Lademann J, Otberg N, Richter H, Weigmann H-J, Lindemann U, Schaefer H, Sterry W. Investigation of follicular penetration of topically applied substances. *Skin Pharmacol. Physiol.* 2001; 14(1): 17–22.
49. Langford KH, Reid MJ, Fjeld E, Øxnevad S, Thomas KV. Environmental occurrence and risk of organic UV filters and stabilizers in multiple matrices in Norway. *Environ. Int.* 2015; 80: 1–7.
50. Lee A, Kim JY, Heo J, Cho D-H, Kim H-S, An I-S, An S, Bae S. The inhibition of melanogenesis via the PKA and ERK signaling pathways by *Chlamydomonas reinhardtii* extract in B16F10 melanoma cells and artificial human skin equivalents. *J. Microbiol. Biotechnol.* 2018; 28: 2121–2132.
51. Letsiou S, Kalliampakou K, Gardikis K, Mantecon L, Infante C, Chatzikonstantinou M, Labrou NE, Fliemetakis E. Skin protective effects of *Nannochloropsis gaditana* extract on H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-stressed human dermal fibroblasts. *Front. Mar. Sci.* 2017; 4: 221.
52. Li AJ, Xue J, Lin S, Al-Malki AL, Al-Ghamdi MA, Kumosani TA, Kannan K. Urinary concentrations of environmental phenols and their association with type 2 diabetes in a population in Jeddah, Saudi Arabia. *Environ. Res.* 2018b; 166: 544–552.
53. Li SX, Bian MF, Wu XF, Peng F, Ma MG. Preparation of organic acid lignin submicrometer particle as a natural broad spectrum photoprotection agent. *Int. J. Biol. Macromol.* 2019; 132: 836-843.
54. Lindo-Atchati D, Montero P, Rodil R, Quintana JB, Miró M. Modeling dispersal of UV filters in estuaries. *Environ. Sci. Technol.* 2019; 53: 1353–1363.
55. Long J, Xia W, Li J, Zhou Y, Zhao H, Wu C, Liao J, Jiang Y, Li C, Li Y, Li X, Sun X, Huang S, Cai Z, Xu S. Maternal urinary benzophenones and infant birth size: identifying critical windows of exposure. *Chemosphere* 2019; 219: 655–661.
56. Lorigo M, Mariana M, Cairrao E. Photoprotection of Ultraviolet-B filters: Updated review of endocrine disrupting properties. *Steroids* 2018; 131: 46–58.
57. Matta MK, Florian J, Zusterzeel R, Pilli NR, Patel V, Volpe DA, Yang Y, Oh L, Bashaw E, Zineh I, Sanabria C, Kemp S, Godfrey A, Adah S, Coelho S, Wang J, Furlong LA, Ganley C, Michele T, Strauss DG. Effect of sunscreen application on plasma concentration of sunscreen active ingredients: a randomized clinical trial. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* 2020; 323: 256–267.
58. McDanie D, Farris P, Valacchi G. Atmospheric skin aging—Contributors and inhibitors. *J Cosmet Dermatol.* 2018; 17:124–137.
59. Menzel F, Reinert T, Vogt J, Butz Y. Investigations of percutaneous uptake of ultrafine TiO<sub>2</sub> particles at the high energy ion nanoprobe LIPSION. *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. B.* 2004; 219: 82–86.
60. Mitchelmore CL, He K, Gonsior M, Hain E, Heyes A, Clark C, Younger R, Schmitt-Kopplin P, Feerick A, Conway A, Blaney L. Occurrence and distribution of UV filters and other anthropogenic contaminants in coastal surface water, sediment, and coral tissue from Hawaii. *Sci Total Environ.* 2019; 670:398–410.
61. Mohania D, Chandel S, Kumar P, Verma V, Digvijay K, Tripathi D, Choudhury K, Mitten SK, Shah D. Ultraviolet Radiations: Skin Defense-Damage Mechanism. *Advances in Experimental Medicine and Biology.* 2017; 996:71-87.
62. Pallela, R. Antioxidants from Marine Organisms and Skin Care. In *Systems Biology of Free Radicals and Antioxidants*; Springer-Verlag: Berlin, Germany. 2012; 3771–3783.
63. Petruk G, Del Giudice R, Rigano MM, Monti DM. Antioxidants from Plants Protect against Skin Photoaging. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2018; 2:1454-936.
64. Petruk G, Di Lorenzo F, Imbimbo P, et al. Protective effect of *Opuntia ficus-indica* L. cladodes against UVA-induced oxidative stress in normal human keratinocytes. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* 2017b; 27 (24): 5485–5489.
65. Petruk G, Illiano A, Del Giudice R. Malvidin and cyaniding derivatives from açai fruit (*Euterpe oleracea* Mart.) counteract UV-A-induced oxidative stress in immortalized fibroblasts. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology.* 2017a; 172: 42–51.
66. Philippat C, Heude B, Botton J, Alfaidy N, Calafat AM, Slama R, Annesi-Maesano I, Bernard J, Botton J, Charles MA, Dargent-Molina P, De Lauzon-Guillan B, Ducimetière P, De Agostini M, Foliguet B, Forhan A, Fritel X, Germa A, Goua V, Hankard R, Heude B, Kaminski M, Larroque B, Lelong N, Lepeule J, Pierre F, Marchand L, Nabet C, Slama R, Sauerel-Cubizolles MJ, Schweitzer M, Thiébaud-George O. Prenatal exposure to select phthalates and phenols and associations with fetal and placental weight among male births in the EDEN Cohort (France). *Environ. Health Perspect.* 2019; 127: 1–8.
67. Pollack AZ, Buck Louis GM, Chen Z, Sun L, Trabert B, Guo Y, Kannan K. Bisphenol A, benzophenone-type ultraviolet filters, and phthalates in relation to uterine leiomyoma. *Environ.*

- Res. 2015; 137: 101–107.
68. Pollack AZ, Mumford SL, Krall JR, Carmichael AE, Sjaarda LA, Perkins NJ, Kannan K, Schisterman EF. Exposure to bisphenol A, chlorophenols, benzophenones, and parabens in relation to reproductive hormones in healthy women: a chemical mixture approach. *Environ. Int.* 2018; 120: 137–144.
  69. Robert C, Bonnet M, Marques S, Numa M, Doucet O. Low to moderate doses of infrared A irradiation impair extracellular matrix homeostasis of the skin and contribute to skin photodamage. *Skin Pharmacol Physiol.* 2015; 28:196–204.
  70. Rodil R, Villaverde-de-Sáa E, Cobas J, Quintana JB, Cela R, Carro N. Legacy and emerging pollutants in marine bivalves from the Galician coast (NWSpain). *Environ. Int.* 2019; 129: 364–375.
  71. Safadar H, Van Wageningen J, Moller P, Jacobsen C. Carotenoids, phenolic compounds and tocopherols contribute to the antioxidative properties of some microalgae species grown on industrial wastewater. *Marine Drugs* 2015; 13: 7339–7356.
  72. Sathasivam R, Ki J-S. A review of the biological activities of microalgal carotenoids and their potential use in healthcare and cosmetic industries. *Marine Drugs.* 2018; 16 (1): 26.
  73. Sayre R M, Dowdy JC, Gerwig AJ, ShieldsWJ, Lloyd RV. Unexpected photolysis of the sunscreen octinoxate in the presence of the sunscreen avobenzene. *Photochem. Photobiol.* 2005; 81: 452–456.
  74. Schneider SL, Lim HW. A review of inorganic UV filters zinc oxide and titanium dioxide. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2019b;35(6):442–6.
  75. Schneider SL, Lim HW. Review of environmental effects of oxybenzone and other sunscreen active ingredients. *J Am Acad Dermatol.* 2019a; 80(1):266–71.
  76. Scinicariello F, Buser MC. Serum testosterone concentrations and urinary bisphenol A, benzophenone-3, triclosan, and paraben levels in male and female children and adolescents: NHANES 2011-2012. *Environ. Health Perspect.* 2016; 124:1898–1904.
  77. Sharma A, Bányiová K, Vrana B, Justan I, Čupr P. Investigation of cis-trans isomer dependent dermatotoxicokinetics of UV filter ethylhexyl methoxycinnamate through stratum corneum in vivo. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 2017; 24: 25061–25070.
  78. Smijs TG, Pavel S. Titanium dioxide and zinc oxide nanoparticles in sunscreens: Focus on their safety and effectiveness. *Nanotechnol. Sci. Appl.* 2011; 4: 95–112.
  79. Smith C. Natural antioxidants in prevention of accelerated ageing: a departure from conventional paradigms required. *Journal of Physiology and Biochemistry.* 2018; 74(4): 549-558.
  80. Solano, F. Photoprotection and Skin Pigmentation: Melanin-Related Molecules and Some Other New Agents Obtained from Natural Sources. *Molecules* 2020, 25, 1537.
  81. Sondenheimer K, Krutmann J. Novel Means for Photoprotection. *Frontiers in Medicine.* 2018; 5:162.
  82. Sripada L, Singh K, Lipatova AV, Singh A, Prajapati P, Tomar D, Bhatelia K, Roy M, Singh R, Godbole MM, Chumakov PM, Singh R. Hsa-miR-4485 regulates mitochondrial functions and inhibits the tumorigenicity of breast cancer cells. *J. Mol. Med.* 2017; 95: 641–651.
  83. Tovar-Sanchez A, Sanchez-Quiles D, Rodríguez-Romero A. Massive coastal tourism influx to the Mediterranean Sea: the environmental risk of sunscreens. *Sci Total Environ.* 2019; 656:316–21.
  84. Valacchi G, Pecorelli A, Belmonte G, Pambianchi E, Cervellati F, Lynch S, Krol Y, Oresajo C. Protective effects of topical vitamin C compounds mixtures against ozone induced damage in human skin. *J Investig Dermatol.* 2017; 137:1373-1375.
  85. Wang SQ, Stanfield, JW, Osterwalder, U. In vitro assessments of UVA protection by popular sunscreens available in the United States. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2008; 59: 934–942.
  86. Ward JB, Casagrande SS, Cowie CC. Urinary phenols and parabens and diabetes among US adults, NHANES 2005–2014. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2020; 30: 768–776.
  87. Wei MX, Weiyao C, Zhao LJ, Hong Y-L, Nishiyama Y, Miyoshi T, Shawkey MD, Dhinojwala A. Elucidation of the hierarchical structure of natural eumelanins. *J. R. Soc. Interface.* 2018; 15.
  88. Wong SS, Ainger SA, Leonard JH, Sturm RA. MC1R variant allele effects on UVR-induced phosphorylation of p38, p53, and DDB2 repair protein responses in melanocytic cells in culture. *J Invest Dermatol.* 2012; 132:1452–1461.
  89. Xin, X, Han X, He L, Cheng J, Zhong F, Sun J, Tang Z. Organic ultravioletabsorbing materials in street dust from Hefei, China: concentrations, profiles, and human health risks. *Process. Saf. Environ. Prot.* 2020; 135: 228–235.
  90. Xue J, Liu W, Kannan K. Bisphenols, benzophenones, and bisphenol A diglycidyl ethers in textiles and infant clothing. *Environ. Sci. Technol.* 2017; 51: 5279–5286.
  91. Yang H, Lu G, Yan Z, Liu J, Dong H, Bao X, Zhang X, Sun Y. Residues, bioaccumulation, and trophic transfer of pharmaceuticals and personal care products in highly urbanized rivers affected by water diversion. *J. Hazard. Mater.* 2020; 391: 122245.
  92. Zanella L, Alam MA. Extracts and Bioactives from Microalgae (Sensu Stricto): Opportunities and Challenges for a New Generation of Cosmetics. In *Microalgae Biotechnology for Food, Health and High Value Products.* Alam, M., Xu, J.L., Wang, Z., Eds. Springer: Singapore. 2020; 295–349.