

# **Farmacia clínica del daño actínico. Evolución conceptual en la prevención y tratamiento de las fotodermatosis. Presente y futuro\* .**

**DR. Q.F. COSME DE LOS SANTOS CARVALLIDO**

*Académico Correspondiente por Uruguay y  
Académico Delegado en Uruguay de la Real Academia  
Nacional de Farmacia, Instituto de España.*

## **RESUMEN**

Desde un punto de vista farmacéutico clínico, el daño actínico es definido como las lesiones cutáneas producidas por varias radiaciones electromagnéticas emitidas por el sol, capaces de atravesar la estratósfera, tales como UV-B (290-320nm), UV-A (320-400nm) y visible hasta 515 nm: daño agudo (quemadura solar); daño crónico, acumulativo (fotoenvejecimiento cutáneo); cáncer de la piel; dermatosis fotosensibles y reacciones cutáneas de fotosensibilidad. Las diferencias relativas entre el caudal electromagnético liberado por el sol; la energía total de cada rango ultravioleta; la energía transportada por los fotones de diferentes longitudes de onda y la penetración dentro de la piel, son considerados importantes parámetros implicados en la producción del fotodaño cutáneo.

Con el objetivo de comprender cómo los filtros solares atenúan la radiación ultravioleta, y de cómo optimizar la eficacia, son estudiados los más representativos de cada grupo.

La evaluación biológica de los fotoprotectores, es considerado un asunto muy importante en la prevención y tratamiento del daño actínico. El SPF (Factor de Protección Solar), es admitido como un estándar aceptado internacionalmente, no existiendo en la actualidad, diferencias significativas entre las Normativas FDA, COLIPA, Japonesa y Australiana. Por el contrario, los estándares para medir la protección contra el UV-A (320-400nm), no se encuentran armonizadas, existiendo varias metodologías *in vivo* e *in vitro*. Como estándares *in vivo*, son considerados: PPD (Permanent Pigment Darkening), que se corresponde con la normativa japonesa y UVA-PF (UV-A Protection Factor). Las metodologías *in vitro*, cada vez ganan más reconocimiento científico, como la Proposición de la CTFA (Cosmetic Toiletry & Fragrance Association) a la FDA, 1997, considerada una importante contribución, porque usando el Labsphere Ultraviolet Transmittance Analyzer, define una nueva magnitud, la  $\lambda_c$  or CW (Longitud de Onda Crítica), que provee información fotoprotectora cuantitativa en el UV-A; hacer una medida del SPF *in vitro*; y obtener también, relación de atenuaciones UV-A/UV-B, de acuerdo a la British Guidance.

La evolución conceptual de la prevención y tratamiento del daño actínico, su presente y futuro, es considerado una temática de gran interés farmacéutico clínico. El FDA Federal Register,

---

\* Conferencia pronunciada el 28 de Junio de 2002, Madrid

1978, basándose en evidencia fisicoquímica, decretó que los filtros solares con SPF 15, eran suficientes para ofrecer fotoprotección completa durante todo un día de verano con cielo sin nubes, mientras que la FDA Tentative Final Rule, 1993, aceptando que había condiciones especiales de uso y fotodermatitis que requerían factores de protección más altos, elevó el SPF máximo de 15 a 30. En el mismo Federal Register, fue definido el nuevo atributo B.S.P. (Protección de Amplio Espectro), cualidad de un fotoprotector en conferir atenuación ultravioleta en el UV-B (290-320nm), más en el UV-A (320-400nm), siendo la primera vez que una oficina gubernamental, reconoció la importancia que los fotoprotectores atenuaran en el rango UV-A.

Es asignado una gran significación teórica y práctica, cuando en los EE.UU. de Norte América, fue demostrado y hecho público en 1997-1999, que el 80-90% de los filtros solares, no satisfacían los requerimientos que la CTFA Proposición hiciera a la FDA, 1997, al demostrar que tenían  $\lambda_c$  or CW (Longitud de onda Crítica)  $\leq 370$  nm, denunciándose, que la población norteamericana no se encontraba bien fotoprotendida con los productos disponibles en el mercado americano. Además, fue considerada la necesidad de terminar definitivamente con la “carrera galopante de los SPFs” sin el correspondiente incremento de la atenuación en el UV-A (320-400nm). A continuación, es examinada en profundidad, la FDA Final Rule, May 21 1999, la que en cumplimiento a la disposición mandatoria del Congreso de los EE.UU., decretó utilizando solo los SPFs, tres niveles de protección a la quemadura solar, y como estrategia para frenar la denunciada “carrera galopante de los SPFs”, decretó que los filtros solares con SPFs más altos que 30, debían rotularse SPF 30+ o SPF 30 Plus, y que los productos que después del 21 Mayo 2001, todavía no hubieran hecho la sustitución de rotulación, debían ser considerados adulterados y decomisados. A pesar de que la Final Rule, mantiene el atributo B.S.P., omite cuantificar la fotoprotección en el UV-A (320-400 nm), lo que recibió fuertes críticas de la CTFA y de la comunidad científica, determinando una primera postergación al 31 Diciembre 2002, seguido de una segunda, a no antes del año 2005, como forma de instrumentar nueva metodología para cuantificar factores de protección UV-A (320-400 nm) y también, nueva metodología para determinar SPFs en filtros solares con SPFs significativamente mayores de 30. El estatus actual en la Comunidad Europea, se puede deducir de las dos sesiones programadas en la European Cosmetic, Toiletry and Perfumery Association, 40 years of COLIPA Commemoration: A Fresh Look at UV-A Testing y COLIPA Recommendation on SPF Labeling, que tuvo lugar en Venecia, Italia, el día anterior a nuestra conferencia en la Real Academia Nacional de Farmacia, Instituto de España.

En esta publicación,, son varias las conclusiones de interés farmacéutico clínico. En primer lugar, apreciar la evolución conceptual, que los filtros solares han tenido en los últimos veinticuatro años, como la evolución de cosméticos a “OTC-Drug Products”, y a medicamentos propiamente dichos, y la evolución de bronceadores, a fotoprotectores altamente eficaces contra diferentes clases de daño actínico.

Aceptar como un gran logro, que actualmente esté armonizada internacionalmente la metodología para determinar los SPFs, siendo oportuno señalar, que actualmente existe la necesidad de desarrollar nueva metodología para cuantificar los SPFs, cuando son significativamente más altos que 30, consecuencia de la creciente demanda de los mismos.

Considerar como muy importantes, los esfuerzos que se han hecho y se siguen haciendo, para desarrollar nuevas metodologías para cuantificar factores de protección UV-A (320-400nm), siendo recomendables las últimas tecnologías *in vitro*, ya que las *in vivo*, tienen limitaciones y pueden poner en riesgo la salud de los voluntarios sanos. La Spectroscopy Labsphere Transmittance Analyzer, debe ser considerada una metodología válida, por haber creado una

nueva magnitud, la  $\lambda_c$  or CW (Critical Wavelength), que no sólo cuantifica niveles de protección en el UV-A, sino que permite obtener SPF's y la relación de atenuaciones UV-A/UV-B, de acuerdo a la British Guidance.

Apreciar la Proposición de la CTFA (Cosmetic, Toiletry & Fragrance Association) a la FDA, condicionando la validez del atributo B.S.P. (Broad Spectrum Protection), a que la  $\lambda_c$  (CW)  $\geq$  370nm, con la recomendación de que no se permita elevar los SPF's, sin el correspondiente incremento de la protección en el UV-A (320-400 nm). Esta metodología que nosotros hemos usado y presentado en forma de posters, con el objetivo de evaluar fotoprotectores con SPF 30+ or SPF 30 Plus, caracterizados por mostrar amplia y equilibrada atenuación en todo el espectro ultravioleta, también la hemos usado, para definir el atributo F.S.P. (Full Spectrum Protection), particularmente aconsejado para las pieles extremadamente fotosensibles y para la prevención y tratamiento de fotodermatosis muy exigentes.

Finalmente, promover que la rotulación de todos los fotoprotectores, tenga clara y precisa información de los niveles de protección, no sólo contra la quemadura solar, contra la UV-B (290-320 nm), como muy bien lo hace el SPF, sino también, de los niveles de protección contra la UV-A (320-400 nm), siendo recomendable hacerlo por la magnitud  $\lambda_c$  o CW, complementando con la especificación de los atributos B.S.P. o F.S.P., según corresponda, con el objetivo de brindar calificada información a médicos, farmacéuticos y usuarios, y facilitar una mejor práctica farmacéutica clínica.

**Palabras clave:** Daño actínico.–Filtros solares.–Fotoprotectores.–Fotodermatosis.– Farmacia Clínica.

## SUMMARY

### **Clinical Pharmacy of Skin Photodamage. Conceptual evolution, prevention and treatment of photodermatoses. Present and future.**

From a clinical pharmaceutical point of view, skin photodamage is defined as the skin lesions produced by several sun emitted electromagnetic radiations that are able to cross the stratosphere, such as UV-B (290-320nm), UV-A (320-400nm) and visible until 515 nm: acute damage (sunburn); chronic accumulative damage (photoaging); skin cancer; photosensitive dermatoses and photosensitive skin reactions. The relative differences among the whole electromagnetic caudal released by the sun; the total energy of each ultraviolet range; the energy transported by photons of different wavelengths and penetration into skin, and through the glass, are considered important parameters implicated on skin photodamage production.

With the objective to understand how sunscreens work, and how to optimize photodamage prevention and treatment, are studied the currently more used sunscreens.

The biological evaluation on sunscreen products, it is take into account as a matter very important in the prevention and treatment of skin photodamage. The SPF (Sun Protection Factor), is accepted as a harmonized international standard, not having significant differences between FDA, COLIPA, Japanese and Australian Guidances. Conversely, the measurement standards for UV-A (320-400 nm) protection efficacy, is not harmonized, being used nowadays, several *in vivo* and *in vitro* methodologies. As *in vivo* testing, are considered the most representatives: PPD (Permanent Pigment Darkening), Japanese Guidance and UVA-PF (UV-A Protection Factor). The *in vitro* testing, are gaining scientific recognition, such as the CTFA (Cosmetic Toi-

lety & Fragrance Association) Proposition to FDA, 1997, which must be considered an important contribution, because using Labsphere Ultraviolet Transmittance Analyzer, it is possible to obtain  $\lambda_c$  or CW (Critical Wavelength), a new relative magnitude that provides quantitative photoprotective information on UV-A; *in vitro* SPF measurements, and UV-A/UV-B attenuation ratio in accordance with the British Guidance.

The conceptual skin photodamage prevention and treatment evolution, present and future, is considered a matter of great pharmaceutical clinical interest. The FDA Federal Register, 1978, based upon physicochemical evidence, ruled that sunscreens with SPF 15 were sufficient to offer full protection against sun damage during all a summer day without clouds, however the FDA Tentative Final Rule, 1993, accepting that there were special use conditions and photodermatoses requiring higher sun protection factors, raised maximum SPF, from 15 to 30. In the same Federal Register, the Agency, issued a new photoprotective attribute, the B.S.P. (Broad Spectrum Protection), qualifying a sunscreen with the feature of conferring ultraviolet attenuation on UV-B (290-320nm) plus UV-A (320-400 nm), being the first time that a Governmental Guidance, recognized the importance that a sunscreen had attenuation on UV-A range.

It is assigned a large theoretical and practical significance, when in USA was demonstrated and made public in 1997-1998, that 80-90% sunscreen didn't fulfill the CTFA Proposition to FDA requirements, because their  $\lambda_c$  (CW)  $\leq$  370nm and also stated, that it was necessary to avoid the uncontrollable called "SPFs horse race", without correspondence on UV-A (320-400nm) increased attenuation, revealing that the American population was not appropriately protected with the products available in the market. Next, it is examined in depth, the FDA Final Rule, May 21 1999, in order to overcome the situation previously denounced, using SPFs only, ruling three new categories based merely on sunburn protection levels, doing omission on quantitative UV-A (320-400 nm) protection, but maintaining B.S.P. attribute, tried to answer to the Congress mandatory issue, that gave origin to Final Rule. In addition, the Agency, as a means of controlling the called "SPF horse race", ruled that sunscreens with SPF higher than 30, should be labeled SPF 30+ or SPF 30 Plus, and that the product that after May 21, 2001, had not made the labeling substitution, will cause the product to be misbranded. Testing omission, received severe critics from CTFA and from scientific community, what determined a first postponement to December 31 2002, followed of a second one, until not before 2005, so the FDA could study new SPF testing for sunscreens with SPF higher than 30 and new methodology for UV-A protection factor assessment, what is a clear evidence of the importance that have sunscreens with SPF higher than 30, of the attenuation on UV-A (320-400nm) range, and that sunscreens have wide and balanced photoprotection all over ultraviolet range (200-400nm). The current European Community status is commented, because the day before to give this conference at Royal National Academy of Pharmacy, Spain, the European Cosmetic, Toiletry and Perfumery Association, 40 years of COLIPA Commemoration held at Venice, Italy, scheduled two sessions: A Fresh Look at UV-A Testing and COLIPA Recommendation on SPF Labeling.

In this paper, the conclusions are several. In first place, to appreciate the conceptual evolution that sunscreens have had throughout the latest twenty four years, from cosmetic to "OTC-Drug Product", to Drug strictly speaking, and from suntan to efficient sunscreens against different kinds of skin photodamage.

To accept as a great achievement that SPF (Sun Protection Factor) testing is internationally harmonized, but still remaining the necessity to develop new SPF testing for sunscreens with SPFs higher than 30, due to the increasing demand of sunscreens with higher SPFs than 30.

To consider very important the efforts that have been done and follow doing to develop new methodologies for measuring sunscreen ultraviolet A protection factors, specially the latest *in vitro* testing, since that *in vivo* methodologies have limitations and may endanger human volunteers health. The Spectroscopy Labsphere Transmittance Analyzer, is a very useful technology, due to have created a new photoprotective magnitude  $\lambda_c$  or CW (Critical Wavelength), that not only quantifies UV-A (320-400nm) protection levels, but that lets at the same time, to obtain SPF *in vitro*, and UV-A/UV-B attenuation ratios too, in accordance with British Guidance.

To appreciate the CTFA (Cosmetic, Toiletry & Fragrance Association) Proposition to FDA, 1997, conditioning as valid the attribute B.S.P. (Broad Spectrum Protection), when  $\lambda_c$  (CW)  $\geq 370$ nm, with the complementary recommendation avoiding to use higher SPF's without a equilibrated attenuation on UV-A spectrum. This methodology that we have used to evaluate sunscreens SPF 30+ or SPF 30 Plus, with broad and equilibrated attenuations all over the ultraviolet spectrum, also we have used it, to qualify F.S.P. (Full Spectrum Protection), a photoprotective attribute advised for extremely photosensitive skin and exigent photodermatoses to prevent and to treat.

Finally, to promote that all sunscreens labels, have clear information about the photoprotection level, not only against sunburn as SPF do it very well, but qualifying the photoprotective information on UV-A range, recommending to use  $\lambda_c$  or CW, in addition to the specification B.S.P. or F.S.P. as appropriate, in order to give information to physicians, pharmacists, users, and to encourage a better clinical pharmacy skin photodamage understanding.

**Key words:** Skin photodamage.—Sunscreens.—Photodermatoses.—Clinical pharmacy.

El sol es una fuente continua de emisión de radiaciones electromagnéticas, con diferentes longitudes de onda  $\lambda$ , lo que permite definir rangos de radiaciones, como el ultravioleta (200-400nm), el visible (400-800nm), el infrarrojo  $>800$  nm, y otros de menor interés fotobiológico.

No toda la radiación emitida por el sol, atraviesa la estratósfera, lo que determina que las radiaciones con longitud de onda menor de 200 nm, queden retenidas, como la radiación ultravioleta UV-C (200-290nm), y radiaciones más tóxicas, como RX, R $\gamma$ , Rcósmicos.

El espectro ultravioleta que atraviesa la estratósfera (290-400nm) es de gran interés farmacéutico clínico y en atención a sus efectos, se divide en dos grandes rangos UV-B (290-320nm) y UV-A (320-400nm), subdividido este último por razones biológicas, en UV-A II (320-340nm) y UV-A I (340–400nm).

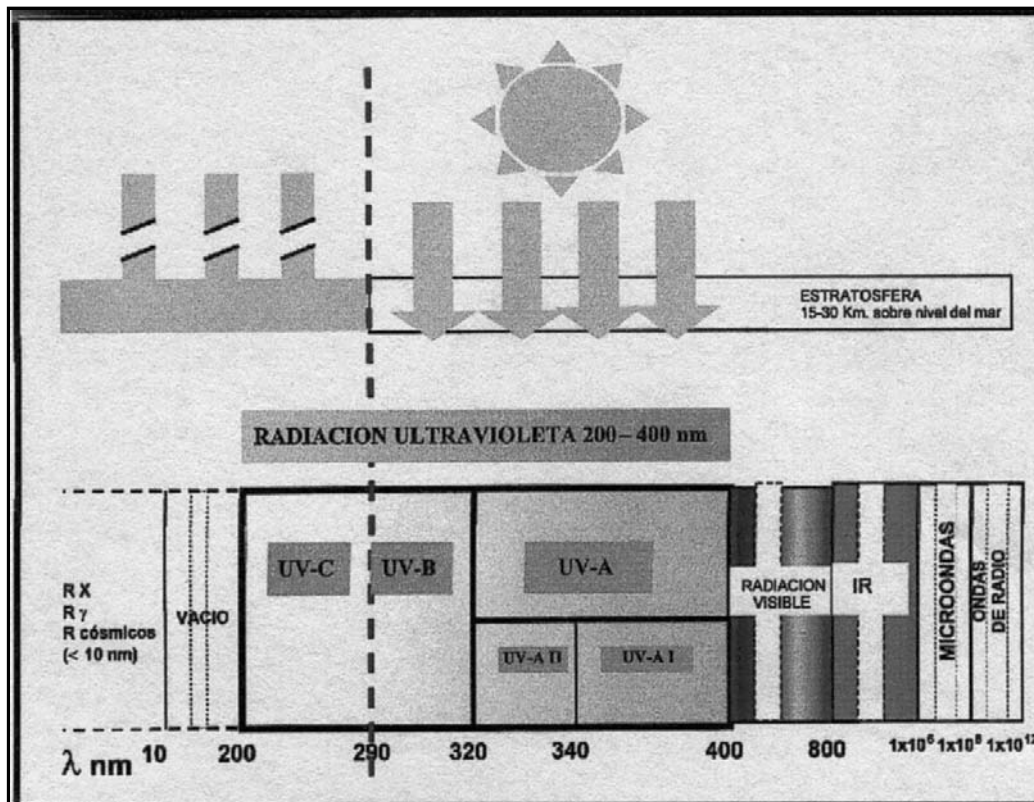


Fig.1: Radiaciones electromagnéticas emitidas por el sol.

**DAÑO ACTINICO:** entendemos las lesiones cutáneas producidas por las radiaciones que llegan a la superficie terrestre: UV-B (290-320nm), UV-A (320-400nm) y radiación visible hasta 515 nm. No es aceptado establecer correlaciones absolutas entre daño actínico y RUV, sí relativas, por lo que el fotodaño debe ser considerado en un marco de efectos aditivos.

Existen diferencias fotobiológicas relativas entre RUVs, que resultan ser de interés farmacéutico clínico: el caudal electromagnético emitido por el sol; la energía total transportada por cada rango ultravioleta, que llega a la superficie terrestre; la energía transportada por los fotones de cada radiación electromagnética; y el poder de penetración de la radiación.

**Caudal electromagnético emitido por el sol**, es directamente proporcional a la energía total transportada por cada rango UV.

$\lambda$	290 nm	320 nm	400 nm	800 nm	$1 \times 10^6$ nm
	<b>UV-B</b>	<b>UV-A</b>	<b>VISIBLE</b>		
	<b>0.1 %</b>	<b>4.9 %</b>	<b>39.0 %</b>		<b>56.0 %</b>

Tabla 1: Caudal electromagnético emitido por el sol.

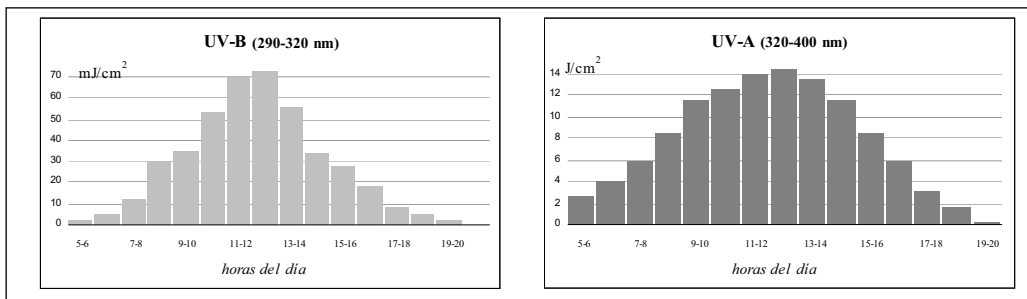


Fig. 2: Energía total transportada por cada rango UV, que llega a la superficie terrestre.

**La energía transportada por los fotones de cada radiación electromagnética**, es inversamente proporcional a la  $\lambda$  que la caracteriza:

$$E = h.c / \lambda$$

**Energía relativa de los fotones de cada rango UV**, resulta ser :

$$E_{UV-B (290-320nm)} > E_{UV-AII (320-340nm)} > E_{UV-AI (340-400nm)}$$

**Penetración de las radiaciones según  $\lambda$** , a través de la piel y el vidrio son de significación biológica.

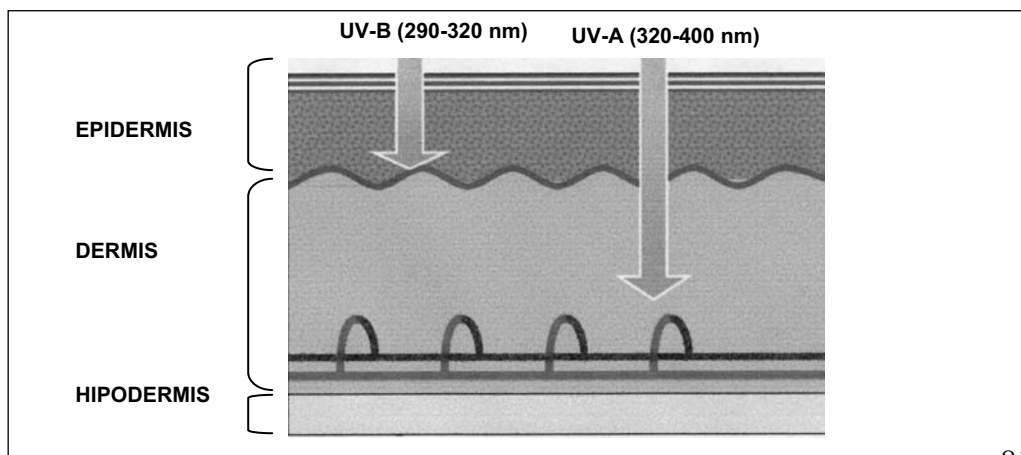


Fig. 3: Penetración de las radiaciones  $\lambda$  en los estratos cutáneos.

	UV-B (290-320 nm)	UV-A (320-400 nm)
VENTANA (3 mm)	3.5 %	85 %
PARABRISAS DE AUTO	9.8 %	70 %

Tabla 2: Transmisión porcentual de la radiación UV-A a través del vidrio.

Los parámetros fotobiológicos precedentes, son determinantes de tipo, intensidad y trascendencia del daño actínico resultante:

#### UV-B (290-320nm)

- quemadura (eritema) solar
- inmunosupresión
- cánceres cutáneos
- dermatosis actínicas en pieles fotosensibles
- reacciones fototóxicas y fotoalérgicas

#### UV-A (320-400 nm)

- fotoenvejecimiento cutáneo (heliosis)
- inmunosupresión
- cánceres cutáneos
- cataratas
- reacciones fototóxicas y fotoalérgicas
- dermatosis actínicas en pieles fotosensibles
- daño aditivo al producido por UV-B, especialmente por UV-AII (320-340nm)

**QUEMADURA (ERITEMA) SOLAR**, entendemos el proceso inflamatorio agudo producido por sobreexposición al sol (1-4). La quemadura solar alcanza su apex a las 24 hs., siendo uno de los estándares en las medidas del SPF.

#### SINTOMAS CUTANEOS

- enrojecimiento de la piel
- dolor
- edema
- vesiculación
- formación de ampollas
- necrosis, costras
- pigmentación desigual

#### SINTOMAS SISTEMICOS

#### “ENVENENAMIENTO SOLAR”

- fiebre
- náuseas
- vómitos
- severo dolor de cabeza
- postración
- shock
- muerte

#### ALTERACIONES MICROSCOPICAS

##### ➤ A NIVEL EPIDERMICO

- edema intracelular
- vacuolización e hinchamiento de los melanocitos
- queratinocitos disqueratósicos (sunburn cells)
- migración de células de Langerhans

##### ➤ A NIVEL DERMICO

- edema intersticial
- hinchamiento de las células endoteliales
- edema perivascular
- degranulación y pérdida de mastocitos (células cebadas)
- infiltración de polimorfonucleados y monocitos



**MED (Dosis eritematosa mínima)**, es la energía/tiempo requerido para desarrollar un eritema mínimo en piel no protegida, leído a las 24 horas después de la exposición.

MED es función de la fuente de emisión recibida: solar; simulador solar, usado para determinar *in vivo*, los factores de protección al UV-B y al UV-A; UV-A (PUVA terapia); UV-B (UVB-295 nm terapia); UV-A + UV-B (terapia de amplio espectro). También es función del lugar, estación del año, condiciones climáticas durante la exposición: altura sobre nivel del mar; primavera/verano/resto del año; nubosidad.

La respuesta inflamatoria cutánea producida por UV-B, es mucho mayor que la debida a UV-A, por ser mayor la energía transportada por sus fotones, aunque el caudal y el total de energía emitida por el sol en el rango UV-B, sea significativamente menor. Los MEDs recibidos durante todo un día en verano, con cielo despejado, se estiman en 15 para el UV-B (290-320 nm) y 2.5 para el UV-A (320-400 nm), habiendo sido el fundamento fisicoquímico que la Food & Drug Administration utilizó en el período 1978-1993, para justificar que un fotoprotector con SPF 15, fuera suficiente para dar protección durante un día entero de exposición solar. El MED es función según Fitzpatrick, del fototipo de piel: Tipo I, se quema intensamente y nunca se broncea, al Tipo VI, piel de la raza negra (5).

**DAÑO ACTINICO CRONICO, FOTOENVEJECIMIENTO CUTANEO (DERMATOHELIOSIS)**, es el daño actínico que se va desarrollando durante toda la vida, por prolongada exposición solar, sin racional fotoprotección, en pieles susceptibles. A la radiación UV-A (320-400nm), se le asigna principal responsabilidad, aunque no se minimiza la influencia de la UV-B (290-320nm) y para algunos autores, también de la RIR (>800 nm) (4, 6-8).

**Existen diferencias entre las pieles envejecida naturalmente y la fotoenvejecida.** La alteraciones superficiales son comunes: sequedad, rugosidad, pérdida de elasticidad, alteraciones de la coloración, arrugas, etc. En cambio, a nivel dermo-epidérmico, las diferencias son significativas. A nivel epidérmico, la piel envejecida naturalmente se muestra atrófica

(afinada), mientras que la fotoenvejecida se muestra acantótica (engrosada). A nivel dérmico, la piel envejecida fisiológicamente, se muestra hipocelular, con colágeno estable y matriz entrecruzada, mientras que en la piel fotoenvejecida, en la dermis, se observa proliferación de fibroblastos y mastocitos; vasos sanguíneos tortuosos y dilatados, y telangiectasias; degeneración de fibras elásticas, elastosis y significativo acortamiento del número de las divisiones en cultivo de queratinocitos y fibroblastos.

**SOL Y CANCER CUTANEO**, existe amplia evidencia científica, vinculante entre la inmunosupresión, las malignidades cutáneas y todo el espectro ultravioleta solar (9-10).

Se distinguen tres grupos: queratosis solar, lesiones premalignas superficiales, no invasivas; cánceres cutáneos no melanomas (NMSC), como el cáncer basocelular (BCC) y el espinocelular (SSC), intracutáneos, raramente metastásicos y el cáncer melanoma maligno (MM), intracutáneo, invasivo, metastásico, mortal.

Como referencia para enfatizar la importancia sanitaria de la interrelación sol-cáncer actínico, nos referiremos a las estadísticas norteamericanas del año 2001 (11). La incidencia de nuevos cánceres no melanoma (NMSC), es de 1.3 millones/año, equivalente a la incidencia de todos los otros cánceres del organismo combinados, estimándose que 1 de cada 5 americanos, desarrollarán por lo menos, 1 cáncer de piel en su vida. La incidencia del melanoma maligno (MM), es de 51.400 nuevos cánceres/año, con una incidencia que crece más rápidamente que cualquier otro tumor, resultando una mortalidad de 9.800 muertes en el año 2001 (11).

**DERMATITIS ACTINICAS EN PIELES FOTOSENSIBLES**, desórdenes cutáneos producidos o agravados por el sol en pieles fotosensibles (12-14).

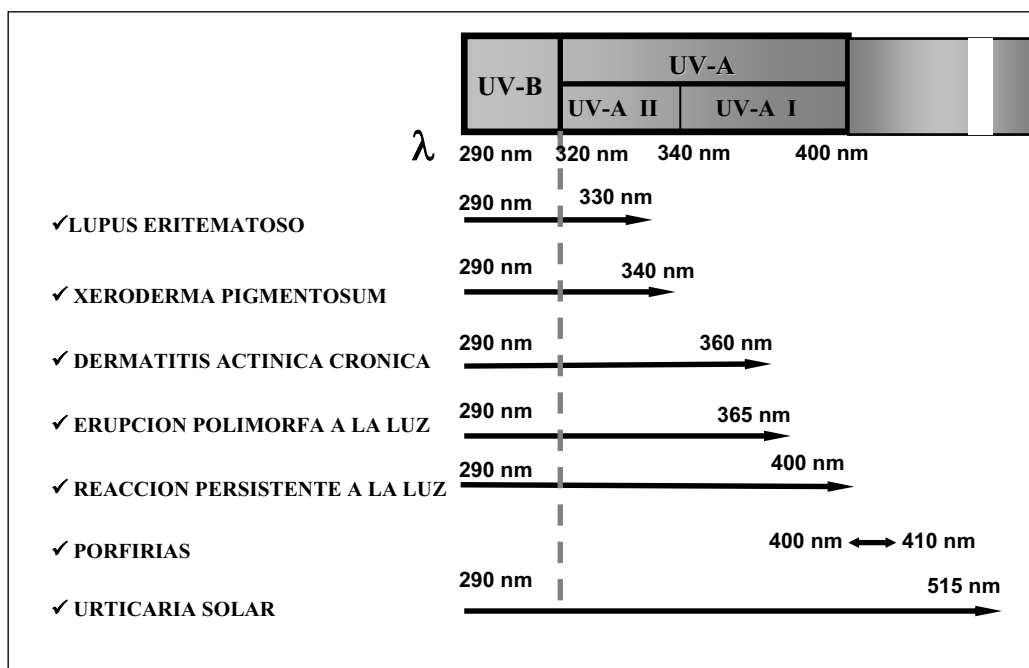


Tabla 3: Rango de radiaciones electromagnéticas que exacerbaban dermatitis actínicas en pieles fotosensibles.

**REACCIONES CUTANEAS DE FOTOSENSIBILIDAD**, producidas fundamentalmente por la radiación UV-A, se distinguen en dos grandes grupos, las reacciones fototóxicas, caracterizadas por tratarse de una reacción tóxica directa sobre la piel, sin participación del sistema inmunológico, producida por moléculas fotodegradadas: plantas, líquenes, esencias y perfumes, tretinoína, hidroquinona. El segundo grupo corresponde a las reacciones fotoalérgicas, caracterizadas por una reacción inmunológica retardada por medicamentos administrados sistémicamente, que se convierten en antígenos por la irradiación ultravioleta de la piel: citostáticos, antidepresivos, antihistamínicos, antimicrobianos, antiparasitarios, antiprocóticos, diuréticos, hipoglicemiantes, AINEs, filtros solares, otros varios

(12-15). Todo el espectro ultravioleta puede producir este tipo de reacciones, siendo la UV-A (320-400nm), de significativa importancia.

**DE ACUERDO AL TIPO DE DAÑO ACTINICO A EVITAR, LA SELECCION DEL NIVEL, AMPLITUD Y EQUILIBRIO DE LA FOTOPROTECCION EN TODO EL ESPECTRO ULTRAVIOLETA,** es de interés farmacéutico clínico, relacionar la patología actínica a proteger, con los rangos ultravioleta y visible que más específicamente son necesarios de atenuar (12-15).

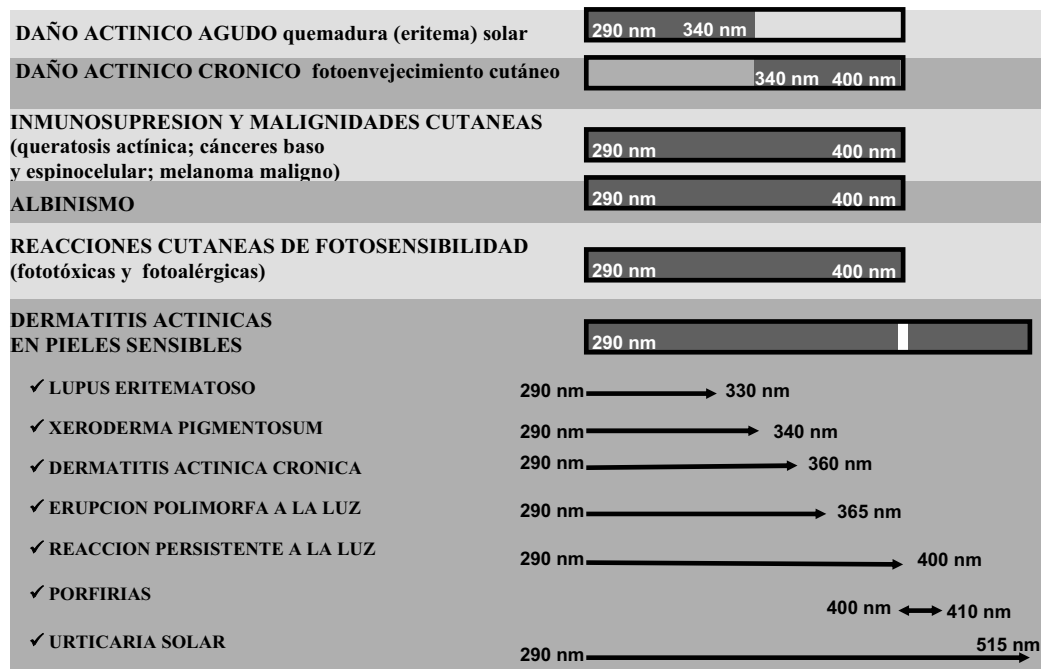
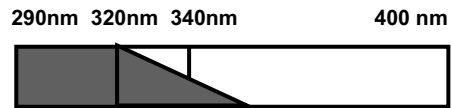


Tabla 4: Patología actínica y el rango UV más específicamente necesario de atenuar.

**SE DISTINGUEN TRES GRANDES GRUPOS DE FOTOPROTECTORES:**

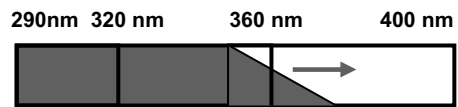
**FILTROS SOLARES DE RANGO ESTRECHO**

- atenuación reducida
- prototipo: PABA 5%



**FILTROS SOLARES DE AMPLIO ESPECTRO**

- atenuación extendida
- prototipo: oxibenzona



**BLOQUEADORES FISICOS Y PANTALLAS SOLARES**

- atenuación por pigmentos
- prototipo: petrolato rojo veterinario



**EVOLUCION DE LOS FILTROS SOLARES DE RANGO ESTRECHO**, ha constituido el primer gran progreso a nivel de la protección contra la quemadura solar (eritema), por UV-B (290-320nm) y parte de la UV-A II (320-400nm); en la prevención de la inmunosupresión y de los cánceres cutáneos por UV-B (290-320nm); y alcanzar filtros solares con altos SPFs.

- DERIVADOS DEL PABA  
PADIMATE O (Octyl Dimethyl PABA) (USP)
- DERIVADOS DE LOS CINAMATOS  
Octyl Methoxycinnamate (USP)
- DERIVADOS DE LOS SALICILATOS  
Octyl Salicylate (USP)
- OCTOCRYLENO (USP)
- DERIVADOS DEL ALCANFOR  
4-Methylbezylidene Camphor

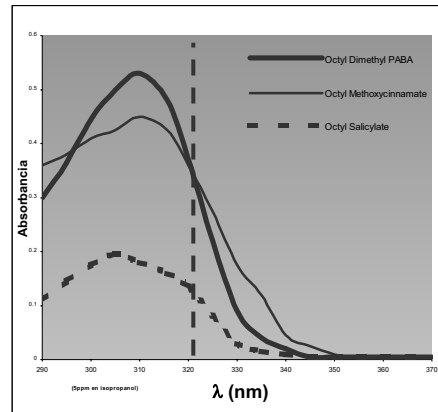


Fig. 4: Rango de atenuación de los filtros solares de rango estrecho.

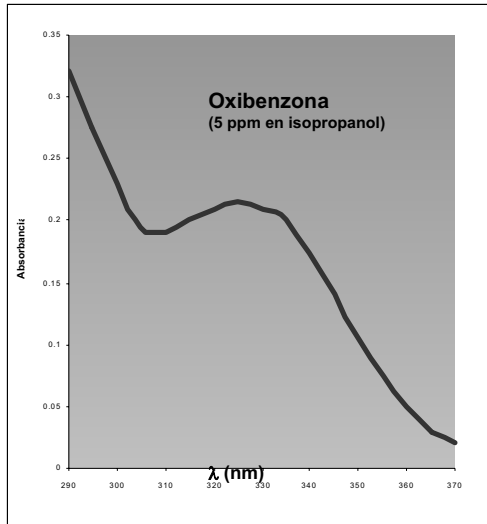


Fig. 5: Rango de atenuación ultravioleta de la benzofenona-3 (oxibenzona).

**EVOLUCION DE LOS FILTROS SOLARES DE AMPLIO RANGO,** con la introducción de la benzofenona-3 en la década de los años 60 (16-17), con la extensión de la curva de extinción hacia la derecha del espectro, se da un paso muy importante de interés farmacéutico clínico.

Con los filtros solares de amplio rango, se logra mejor y mas amplia fotoprotección, en una serie de fotorodermatitis que no quedaban protegidas con los de rango estrecho y también en la prevención de cáncer actínico (ver Tabla 4).

A la benzofenona, siguen nuevos absorbentes de amplio espectro:

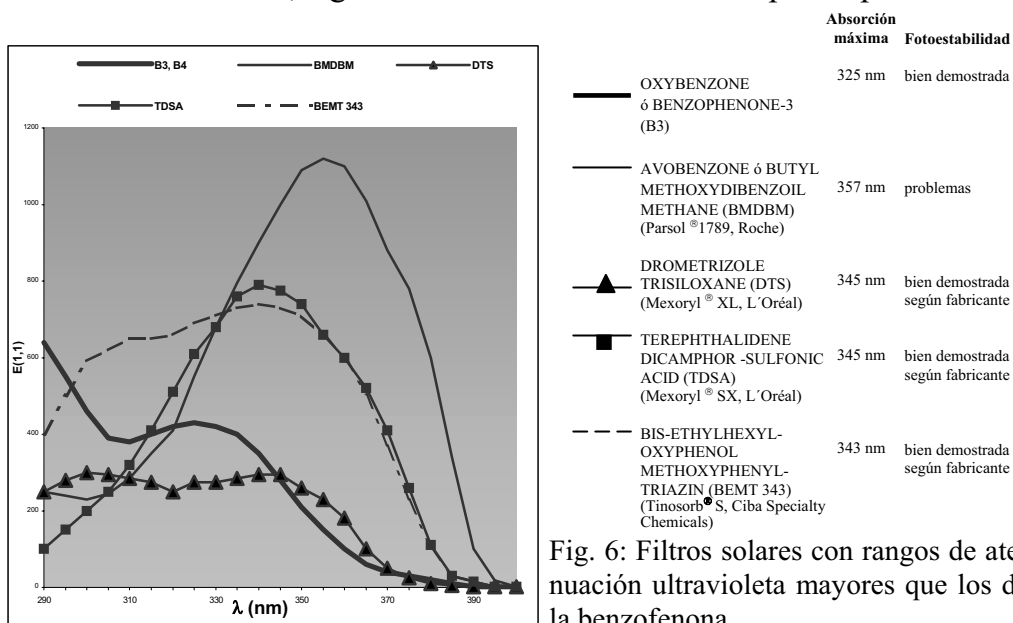


Fig. 6: Filtros solares con rangos de atenuación ultravioleta mayores que los de la benzofenona.

Los bloqueadores físicos y pantallas solares clásicos, producen la atenuación por pigmentos inorgánicos, como los óxidos de hierro, titanio y cinc. Es crítica la relación entre el tamaño de partícula de los pigmentos y los rangos ultravioleta que son atenuados (18), como se puede observar en la Fig.7, con el dióxido de titanio.

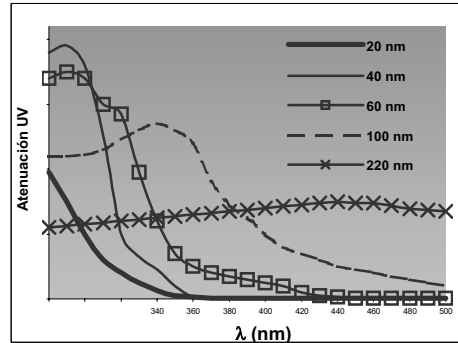


Fig. 7: Relación entre tamaños de partículas y rangos de atenuación del dióxido de titanio.

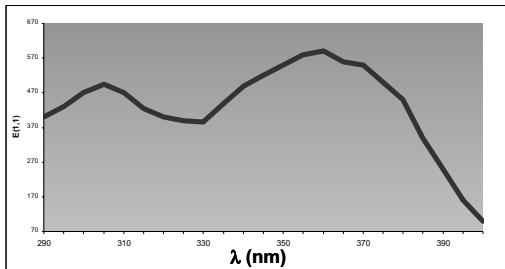


Fig. 8: Methylene Bis-Benzotriazolyl Tetramethylbutylphenol (BEMT 359) (Tinosorb® M, Ciba Specialty Chemicals).

Los pigmentos inorgánicos y orgánicos tienen aceptación cosmética variable (18).

Además de los pigmentos inorgánicos, debe considerarse un pigmento orgánico en partículas microfinas (19), con amplio rango de atenuación en todo el espectro ultravioleta, como el mostrado en la Fig.8.

Vale señalar, que los protectores solares que usan la calificación “pantalla solar” o “bloqueadores”, son cuestionados porque pueden inducir a falsas expectativas, razón por la que importantes legislaciones sanitarias, prohíben el uso de este tipo de calificativos.

### CUANTIFICACION DE LA FOTOPROTECCION EN EL RANGO UV-B (290-320nm).

El SPF (**Factor de Protección Solar**) es la magnitud más conocida para cuantificar la fotoprotección en el rango UV-B (290-320nm).

$$\text{SPF} = \frac{\text{energía necesaria para producir 1 MED en piel protegida}}{\text{energía necesaria para producir 1 MED en piel no protegida}}$$

SPF, es obtenido en condiciones rigurosamente estandarizadas, que han ido evolucionando con el tiempo y que en el momento actual, permiten afirmar que los resultados obtenidos por las metodologías: FDA (Food & Drug Administration) y la del COLIPA (The European Cosme-

tic, Toiletry and Perfumery Association), no presentan grandes diferencias estadísticas, que no era lo que sucedía con el SPF por la norma DIN (20). SPF obtenido *in vivo*, es una magnitud exacta y reproducible. Con los valores altos (SPF>30), hay pérdida de exactitud y reproducibilidad, lo que actualmente es una preocupación por resolver.

El valor del SPF, es particularmente valioso para cuantificar la atenuación en el UV-B (290-320nm) y parte de UV-A II (320-340nm), o sea la fotoprotección contra el daño actínico por esta radiación: quemadura solar; inmunosupresión; cánceres cutáneos; fotodermatosis inducidas o exacerbadas por el sol.

El SPF no tiene valor para cuantificar la atenuación en el UV-A (320-340nm), o sea la fotoprotección contra el daño actínico crónico: fotoenvejecimiento cutáneo; inmunosupresión; cánceres cutáneos; fotodermatitis en pieles sensibles; reacciones fototóxicas y fotoalérgicas y daño aditivo al producido por UV-B.

El SPF como único factor de protección, ha conducido y sigue dando lugar a grandes confusiones de médicos, farmacéuticos y usuarios, teniendo la farmacia clínica, la oportunidad de ayudar a aclarar.

**CUANTIFICACION DE LA FOTOPROTECCION EN EL UV-A (320-400nm)**, no se encuentra internacionalmente armonizada como con el SPF, aunque existen varias metodologías con diferente grado de aceptación y reproducibilidad.

La **metodología *in vivo*** (21), usa criterios semejantes a los practicados con el SPF, irradiando piel protegida y no protegida en el mismo sujeto, después de haber filtrado la UV-B (290-320nm) emitida por el simulador solar, y comparando puntos finales experimentales, como oscurecimiento y eritema cutáneo. Es una magnitud numérica, absoluta, no relacionada con el SPF, diferencia con la metodología *in vitro*.

Existen varias metodologías *in vivo* para cuantificar la fotoprotección en el UV-A (320-400nm): *PPD (Persistent Pigment Darkening)*, que es el estándar japonés desde 1984 y tiene la gran ventaja de mostrar un punto final estable; *UVA-PF (UV-A Protection Factor)*, se le critica por requerir mucha energía UV-A II (320-340nm) para producir eritema en piel Tipo I y que los resultados son difíciles de extrapolar al UV-A I (340-400nm);



*IPD (Immediate Pigment Darkening)*, adolece del defecto de mostrar un punto final inestable; *PPF (Phototoxic Protection Factor)*, si bien se requiere menor energía y tiempos de exposición más cortos, no es recomendado por poder comprometer la salud de los voluntarios sanos. La PPD, IPD y PPF, usan como punto final de comparación, el oscurecimiento de la piel, mientras que la UVA-PF, practica el eritema (quemadura).

La **metodología *in vitro***, es una tecnología espectrofotométrica adaptada a la cuantificación de la atenuación producida en todo el espectro ultravioleta (290-400nm). La cuantificación de la atenuación en el UV-A (320-400nm), no se expresa por un número absoluto, como resulta de las metodologías *in vivo*, sino que es una magnitud vinculada al SPF, ya que relacionando las atenuaciones UV-A (320-400nm)/UV-B (290-320nm), es posible cuantificar la amplitud y equilibrio de la atenuación en todo el espectro ultravioleta.

La *metodología espectrofotométrica diseñada por Boots The Chemical Ltd (22-23)*, ha permitido en base a la relación de atenuaciones UV-A(320-400nm)/UV-B(290-320nm), expresar cuantitativamente el nivel, amplitud y equilibrio de atenuación en el UV-A (320-400nm), con respecto al SPF que ostenta el fotoprotector. El sistema de estrellas de Boots, ha dado lugar a la normativa británica de las cuatro estrellas (22):

$R = \frac{A_{UV-A(320-400nm)}}{A_{UV-B(290-320nm)}}$	★	≥ 0.2	baja
	★★	≥ 0.4	mediana
	★★★	≥ 0.6	alta
	★★★★	≥ 0.8	muy alta

cuantifica el nivel de atenuación en el UV-A (320-400nm), y conociendo el SPF, obtenido por la tecnología usual, es posible expresar la fotoprotección en todo el espectro ultravioleta.

En 1993, usamos metodología espectrofotométrica comparativa de atenuación UV-A (320-400nm)/UV-B (290-320nm), para demostrar los riesgos farmacéuticos clínicos de usar sólo el SPF (16-17).

La *metodología espectrofotométrica del Labsphere (23-25)*, se practica con un equipo computarizado diseñado para evitar el scattering de la luz transmitida, en base a la tecnología DRS (Diffuse Reflectance Spectroscopy). Mimetiza la metodología *in vivo*, aplicando 2 mg/cm<sup>2</sup>, ya sea sobre un film hidrofílico, Transpore Film, 3M, o sobre un cultivo de piel artificial en marco apropiado a la lectura del equipo. Mediante el uso de

esta tecnología computarizada, se obtiene la curva de atenuación en todo el espectro ultravioleta (290-400nm), la que procesada por un software adecuado, permite calcular magnitudes de mucho interés en todo el espectro UV: una nueva magnitud,  $\lambda_c$  ó CW (Longitud de Onda Crítica), que corresponde a la longitud de onda  $\lambda$ , en que el 90% del área debajo de la curva de extinción (290-400nm), corta al eje de las abscisas correspondiente a  $\lambda$ ; SPF *in vitro*, equivalente al SPF obtenido *in vivo*, con un valor ligeramente superior, fácil de compensar y corregir y la relación de atenuaciones UV-A (320-400nm)/UV-B (290-320nm), de acuerdo a la British Guidance.

**CATEGORIZACION DE LA FOTOPROTECCION Y SU EVOLUCION HISTORICA. PRESENTE Y FUTURO**, muestra una evolución muy interesante desde un punto de vista fisicoquímico, fotobiológico y farmacéutico clínico.

1978 • *FDA FEDERAL REGISTER: SUNSCREEN PRODUCTS FOR OVER-THE-COUNTER* (26), donde por primera vez se definieron niveles de fotoprotección. El mayor, llamado Ultra Protección Solar, con SPF 15 máximo, estaba de acuerdo con el concepto de la época, de que con sólo SPF 15, la piel quedaba protegida contra todo el daño actínico que el sol podía producir, en un día completo de verano.

1984 • *METODOLOGIA DIN (ALEMANA), PARA DETERMINAR SPF* (19), fue la primera normativa europea, seguida por muchos países. No fue una normativa ampliamente usada, por falta de recomendación en el simulador solar usado (Osram Vitalux).

1990 • *COLIPA "TASK FORCE SUN PROTECTION MANAGEMENT"*, para normatizar la determinación del SPF (27), integrada por representantes de la mayoría de los fabricantes europeos de fotoprotectores y de laboratorios de ensayos para terceros.

1994 • *COLIPA SPF TEST METHOD* (28-29), define metodología europea para el SPF, con resultados que no muestran diferencias estadísticas significativas con los de la FDA, quedando en desuso la norma DIN.

1993 • *FDA FEDERAL REGISTER: TENTATIVE FINAL RULE* (30), con respecto al Federal Register de 1978 (26), el nivel más alto evoluciona de Ultra Protección SPF 15 a Ultra Alta Protección SPF 30, en coinci-

dencia con la evidencia de que existen pieles muy sensibles, patologías actínicas y condiciones especiales de uso, para las que el SPF 15 no era suficiente.

Lo que es interesante en la Tentative Final Rule, es la definición de un nuevo y valioso atributo para calificar la fotoprotección: *B.S.P. (Protección de Amplio Espectro)*, calidad adquirida por un fotoprotector, cuando contiene activos con amplio rango de protección (benzofenonas, pigmentos inorgánicos), dentro de los niveles de uso descritos en la Tentative Final Rule. El atributo B.S.P., está indicando que el fotoprotector da cobertura frente al daño actínico por UV-A (320-400nm), con la limitación de no hacerlo en forma cuantitativa, como lo hace el SPF.

B.S.P. (Amplio Espectro de Protección), es una creación compensatoria de las limitaciones inherentes a la metodología como se determina el SPF, la que prácticamente carece de alcance en el UV-A (320-400nm). B.S.P. es un atributo fomentado por la Skin Cancer Foundation, por el valor que representa en la protección del cáncer actínico (31). B.S.P., resulta ser un atributo cualitativo no vinculado al SPF que tenga el filtro solar, por lo que deja margen para que hayan en el mercado, productos con altos SPF e insuficiente amplitud de protección en el UV-A (320-400nm), lo que ha sido y no debe seguir siendo, mal aprovechado con fines de mercadeo cosmético.

El avance tecnológico, galénico, y la presión del marketing cosmético, no así el farmacéutico, condujo a que los SPF alcanzaran valores inimaginables -SPF 100 en Japón-, con la consecuencia de que los usuarios se sintieran extraordinariamente protegidos, cuando realmente podrían encontrarse: de sobreprotegidos frente a la UV-B (290-320nm), a indefinidamente desprotegidos frente a la UV-A (320-400nm), situación que ha dado lugar a un consenso cada vez mayor, de que no se puede continuar con este tipo de indefiniciones, que atentan contra la salud de la población.

1997• *CTFA (COSMETIC, TOILETRY & FRAGRANCE ASSOCIATION), PROPOSITION TO FDA*, conocida como CTFA Consensus Method (32), propone una novedosa metodología para cuantificar el atributo B.S.P. (Protección de Amplio Espectro). Valiéndose de la tecnología espectrofotométrica del Labsphere, descrita en la Cuantificación de la Fo-

toprotección en el UV-A (320-400nm), define el atributo B.S.P. (Protección de Amplio Espectro), cuando la  $\lambda_c$  (CW)  $\geq 370$  nm, la que por ser una magnitud relacionada al SPF, porque ambas magnitudes se obtienen de la misma curva de extinción (290-400nm), es posible: obtener una medición cuantitativa de la protección en el UV-A (320-400nm); obtener una cuantificación de la fotoprotección en todo el espectro ultravioleta (290-400nm); y determinar la relación de atenuaciones UV-A (320-400nm)/UV-B (290-320nm), según la normativa británica de las 4 estrellas, y así cuantificar la protección en el UV-A, que en la FDA Tentative Final Rule (30), no se había hecho, y hasta el presente sigue sin hacerse.

El uso de la normativa inglesa basada en la metodología de Boots, al igual que la Proposición de la CTFA a la FDA, son consideradas de gran valor para frenar la “carrera galopante” de los SPFs, sin la contrapartida del incremento de atenuación en el UV-A (320-400nm), lo que se pone en evidencia, cuando el número de estrellas es bajo, o el  $\lambda_c$  (CW) muestra valores menores de 370 nm.

*1997-1998 PROBLEMATICA DE LOS PROTECTORES BSP SIN CUANTIFICACION, HACE ECLOSION*, cuando la CTFA demuestra, y los resultados se hacen públicos (33), que los fotoprotectores disponibles en el mercado norteamericano, el 93% mostraron:  $\lambda_c$  (CW)  $\geq 340$  nm, evidenciando adecuada protección frente al daño actínico agudo (quemadura solar), pero el 80-90% mostraron:  $\lambda_c$  (CW)  $< 370$  nm, poniendo en evidencia, que de acuerdo a la propuesta de la CTFA, los fotoprotectores del mercado norteamericano, en su gran mayoría, no alcanzaban el atributo B.S.P., es decir, no ofrecían una amplia y equilibrada protección en todo el espectro ultravioleta.

Este cuestionamiento sobre la calidad de fotoprotección disponible, tuvo eco en el Congreso de los E.E. U.U., quien emitió un “issue” mandatorio a la FDA, para que con fecha límite 21 de mayo de 1999, publicara una FDA Monografía Final (34).

En marzo de 1999, tres meses antes de que la FDA emitiera la Final Rule, comenzamos a investigar los niveles de protección y el balance de atenuación entre los rangos UV-A (320-400nm) y UV-B (290-320nm), en fotoprotectores de alta performance, formulados por nosotros, utilizando la metodología precedente, propuesta por la CTFA a la FDA (32),

con el objetivo de formular y certificar en forma cuantitativa, productos con alto nivel de protección, que tuviesen el atributo de Amplio Espectro de Protección (B.S.P.), buscando superar una temática que en ese momento, no estaba bien difundida en Ibero-América, ni Europa, como lo pudimos apreciar en el ICE de Miami-FL-USA, 1999, y en el XIV Congreso Ibero-Latino Americano de Dermatólogos, Málaga-España, 1999.

Los estudios realizados con la tecnología de la Labsphere Ultraviolet Transmittance (24-25), con el apoyo del Dr. David Fairhurst (UK-USA) y del Sr. Steve Rogers (USA), nos ha permitido validar dos tipos de fotoprotectores de alta performance: Fotoprotector de Alto Nivel de Protección, con el atributo B.S.P: SPF 30+ ó 30 Plus y  $\lambda_c$  (CW) 375 nm, o sea un fotoprotector con Alto Nivel de Protección y Balanceada Atenuación entre los Rangos Ultravioleta UV-B (290-320nm) y UV-A (320-400nm) (35), y también fotoprotectores con el atributo F.S.P. (Full Spectrum Protection), caracterizado por SPF 60 y  $\lambda_c$  (CW) 385 nm (36-37), particularmente indicados para la prevención y tratamiento de las pieles extremadamente sensibles, en la prevención y tratamiento del cáncer actínico, fotodermatosis y dermatitis agravadas por el sol, que requieren extraordinaria y equilibrada fotoprotección. El valor de expresar la fotoprotección en el UV-A (320-400nm), mediante  $\lambda_c$  (CW), es respaldada por la American Academy of Dermatology (38).

*21/05/1999 FDA FEDERAL REGISTER: FINAL RULE. SUNSCREEN DRUG PRODUCTS FOR OVER-THE-COUNTER HUMAN USE, CONOCIDO TAMBIEN COMO FINAL MONOGRAPH* (34), en la que aparece nueva conceptualización, que como se expondrá, ha sido severamente cuestionada en muchos aspectos.

La primera innovación cuestionada, ha sido reducir y limitar los niveles de protección, a sólo tres, referenciados exclusivamente a la quemadura solar, en base nada más que al SPF: SPF 2 a < 12 (Mínima Protección a la Quemadura Solar); SPF 12 a < 30 (Moderada Protección a la Quemadura Solar); SPF 30 o > 30 (Alta Protección a la Quemadura Solar), criterio que ha sido severamente cuestionado, porque omite cuantificar la protección en el UV-A (320-400nm).

Si bien la Final Rule reafirma el atributo de B.S.P., definido en la Tentative Final Rule de 1993 (30), sigue sin hacerlo en forma cuantitati-

va, lo que ha recibido múltiples cuestionamientos por no asegurar que la fotoprotección sea amplia y equilibrada en todo el espectro ultravioleta.

La segunda innovación cuestionada, ha sido hecha a la disposición de que la rotulación de los fotoprotectores con SPFs mayores que 30, quedase limitada a SPF 30+, SPF 30 Plus, criterio que fue severamente cuestionado por considerarse que no es una buena estrategia para controlar la “carrera galopante de los SPFs”, sin contrapartida de la fotoprotección en el UV-A (320-400nm). Además, la Final Rule especificó, que cualquier rotulación que estableciera numéricamente un SPF>30, determinaría que el producto fuera descalificado bajo la sección 502 de FDA, lo que recibió severos cuestionamientos, por considerar que es violatorio del derecho del ciudadano de disponer información calificada del producto que consume. Originalmente se establecía un plazo de 2 años para instrumentar la nueva rotulación, lo que también fue cuestionado, no sólo por los perjuicios de tener que rotular todos los envases, sino por la limitación informativa.

El criterio de resistencia al agua de un filtro solar: resistente y muy resistente al agua, ha tenido aceptación.

08/07/2000 *FDA POSPUSO LA ENTRADA EN VIGENCIA DE LAS NUEVAS NORMAS DE ROTULACION DEL 21/05/1999 AL 31/12/2002* (39), como consecuencia de la resistencia levantada por la comunidad científica a la Final Rule, sumada al cada vez mas desarrollado consenso internacional de que no se puede seguir siendo tolerantes con la inflación de los SPFs, es decir la protección contra la radiación fundamentalmente eritematogena UV-B (290-320nm), sin que se incremente paralelamente la atenuación sobre la radiación fototóxica UV-A (320-400nm) (33).

*FEBRERO 2002, LA FDA ANUNCIA LA EXTENSION DE LA FECHA LIMITE PARA REROTULAR LOS FILTROS, extendiendo la fecha límite de aplicación a “no antes del 2005”,* como consecuencia de la reclamación que la CTFA, hiciera frente a la justicia, reclamando protección por la Segunda Enmienda de la Constitución de los E.E. U.U. de Norteamérica, en defensa del derecho del ciudadano, de tener calificada fotoprotección. Esta segunda postergación, le permitirá a la FDA, desarrollar nueva metodología para cuantificar la fotoprotección frente al UV-A (320-400nm) y métodos precisos para determinar SPF en los productos

con SPF >30, lo que es un reconocimiento del valor de los mismos. Esta decisión de la FDA, es una demostración de la importancia que tiene no sólo la cuantificación en forma documentada de la fotoprotección en todo el espectro ultravioleta, sino la validez de los fotoprotectores con altos SPF.

Los fotoprotectores con SPF>30, con alta y equilibrada atenuación en el resto del espectro ultravioleta, tienen su justificación porque permiten contrarrestar la pérdida proporcional de efectividad, cuando sobre la piel se aplica menos de 2 mg/cm<sup>2</sup> de fotoprotector -estándar usado en la prueba de SPF y  $\lambda_c$  (CW)-, dando lugar a una situación que en la práctica es más frecuente de lo pensado, consecuencia de la moderna tecnología aplicada en los vehículos, que por ser más extensibles sobre la piel, dejan menos de 2 mg/cm<sup>2</sup>. Los fotoprotectores con altos SPFs, mayores de 30, permiten mayor tiempo de exposición, sin necesidad de tantas re-aplicaciones; ofrecen mayor protección contra el daño actínico agudo y contra el daño crónico, en las horas en que la exposición es menos recomendada (10:00 a 15:00 horas); mayor coeficiente de seguridad frente al cáncer actínico; y ser los más indicados en pieles extremadamente sensibles o con gran facilidad para desarrollar fotodermatitis producidas o inducidas por el sol y en condiciones extremadamente exigentes de uso.

27/06/2002 *SITUACION DE LA CATEGORIZACION DE LA FOTOPROTECCION, EN LA COMUNIDAD EUROPEA*. The European Cosmetic, Toiletry and Perfumery Association, 40 Years of Colipa, Venice, Italy, tenía en su programa dos sesiones referidas a la problemática que se le ha cuestionado a la Final Rule: A Fresh Look at UV-A Testing a las 12:30 hs., y Colipa Recommendation on SPF Labeling a las 14:30 hs., lo que es claro, que en la Comunidad Europea, la cuantificación y rotulación de la fotoprotección en todo el espectro ultravioleta, al igual que en los E.E. U.U., está por armonizarse.

## CONCLUSIONES

Valorar positivamente, la evolución conceptual que la fotoprotección ha tenido en los 24 años, desde 1978 a la fecha. En primer lugar, la transformación de categoría sanitaria que viene ocurriendo, de cosméticos a

OTC-Drug Products, y en casos más especializados, a medicamentos propiamente dichos. En segundo lugar, la evolución de los filtros solares con baja protección a la quemadura solar, más bronceadores que fotoprotectores, a productos con eficaces y altos niveles de protección, contra el daño actínico agudo (quemadura solar) fundamentalmente por UV-B (290-320nm); el daño actínico crónico (fotoenvejecimiento cutáneo) fundamentalmente por UV-A (320-400nm); el cáncer actínico tanto por UV-B (290-320nm), como por UV-A (320-400nm); las dermatitis actínicas en pieles fotosensibles; las reacciones de fototoxicidad y fotosensibilidad.

La cuantificación de los niveles de protección, si bien es una problemática que ha presentado muchos cambios y aportes en los últimos 24 años, todavía presenta muchos aspectos no resueltos, que hay que solucionar. El SPF (Factor de Protección Solar), si bien es una magnitud armonizada internacionalmente (FDA; COLIPA; Normativas Japonesa y Australiana), comienza a cuestionarse su exactitud y reproducibilidad con los SPF's más altos. Se debe tener bien claro, que el SPF, si bien es excelente para cuantificar protección frente a UV-B (290-320nm), resulta totalmente insuficiente para el UV-A (320-400nm), y que tratar de validar fotoprotectores con Alto Nivel de Protección Solar sólo con el SPF, no sólo es insuficiente, sino peligroso. Hoy existe consenso, que es necesaria una metodología armonizada para cuantificar la protección en el UV-A (320-400nm). Tanta metodología disponible,  $\lambda_c$  (CW); PPD; UVA-PF; IPD; PPF, es una demostración de la necesidad de que hay que armonizarlas. La metodología *in vitro* Labsphere, nos parece excelente por darnos la  $\lambda_c$  (CW), en forma relacionada con el SPF, mientras que las metodologías *in vivo*, son cuestionadas por la energía o el tiempo de exposición que tienen que recibir los voluntarios sanos, o el riesgo de que queden sensibilizados. El PPD validado por la normativa japonesa, parecería comparativamente el mejor, por usar la pigmentación permanente como punto final estable. El UVA-PF, que usa el eritema como punto final, da resultados cuestionables en su extrapolación al UV-A I, de longitud de onda larga (340-400nm).

Valorar la importancia y trascendencia de la evaluación que se hiciera a los productos del mercado norteamericano, entre 1997-1998, según metodología propuesta por CTFA a FDA, lo que diera lugar y sigue dando, a



cambios trascendentes en lo científico y lo jurídico, como ha sido la primera postergación del 21/05/2001 al 31/12/2002, en la obligación de rotular los fotoprotectores SPF>30, como SPF 30+ ó SPF 30 Plus, seguido de una segunda, para no antes del año 2005, con el reconocimiento explícito de la necesidad de validar los fotoprotectores con SPF significativamente mayor de 30 y también, nuevas metodologías para cuantificar la protección en el UV-A (320-400nm), y así poder calificar cuando un fotoprotector brinda atenuación amplia y equilibrada en todo el espectro ultravioleta.

No escatimar esfuerzos, para que la fotoprotección sea amplia y equilibrada en todo el espectro ultravioleta. El atributo B.S.P. (Protección de Amplio Espectro), según proposición de CTFA a la FDA en 1997, que fuere recomendado por la Asociación Dermatológica Americana en su Meeting Anual del 2000, debe ser considerado atributo mínimo de un fotoprotector, el que se alcanza cuando para el SPF característico del fotoprotector, la  $\lambda_c$  (CW)  $\geq 370$  nm. El atributo F.S.P. (Cuasi Total Protección en todo el Espectro Ultravioleta), que se logra con SPF 60 y  $\lambda_c$  (CW) 385 nm, es el aconsejable para condiciones muy exigentes de uso y para la prevención y tratamiento de las fotodermatosis producidas o inducidas por el sol.

Destacar las ventajas de los fotoprotectores con altos SPF, es decir SPF>30, complementados con alta, amplia y equilibrada atenuación en todo el espectro ultravioleta, frente a hechos prácticos, como que la cantidad de fotoprotector aplicado sobre la piel, suele ser menor que los usados para la determinación de los valores de SPF y  $\lambda_c$  (CW), y muchas ventajas de uso, como mayor tiempo de exposición sin reaplicación, más alto coeficiente de seguridad en las horas de exposición menos recomendadas (10:00 a 15:00 horas), frente al cáncer actínico, en la prevención del fotoenvejecimiento, y en la prevención y tratamiento de las fotodermatosis producidas y/o exacerbadas por el sol.

No escatimar esfuerzos para que en defensa de médicos, farmacéuticos y usuarios, los filtros solares tengan clara y precisa información sobre el nivel de fotoprotección. Considerar válidos, el SPF para la protección en el UV-B (290-320nm); la  $\lambda_c$  (CW) para la atenuación en el UV-A (320-

400nm); el B.S.P. como atributo mínimo de un fotoprotector, o el atributo F.S.P., cuando corresponda.

Finalmente, destacar que la interpretación farmacéutica clínica de la problemática fotoprotectora, acompañado del adecuado asesoramiento al equipo multidisciplinario de salud; al paciente con patología actínica; al usuario general; y la participación en campañas nacionales de educación frente al sol, entendemos que son de valor en la prevención y tratamiento del daño actínico.

## **BIBLIOGRAFIA**

- (1) American Academy of Dermatology Meeting, USA, 2002.
- (2) Boots The Chemistry Ltd. The Guide to Practical Measurement of UVA/UVB Ratios. The Boots Co. PLC, Nottingham, England.
- (3) BROWN M.W. (2002) The COLIPA SPF Test Method. The Devil is in the Detail. and European Trends. 8<sup>th</sup> Florida Sunscreen Symposium, SCC, 28<sup>th</sup> April.
- (4) COLIPA Sun Protection Factor Test Method, published by the European Cosmetic, Toiletry and Perfumery Association (COLIPA), Brussels, Belgium, October 1994.
- (5) CRAIG E. (2002) Green Tea Polyphenols, 8<sup>th</sup> Florida Sunscreen Symposium, SCC, 28<sup>th</sup> April.
- (6) CTFA Consensus Method. Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association Proposition to Food and Drug Administration, August, 1997.
- (7) DE LOS SANTOS,C.; SALDOMBIDE,C. (2000) Alta Fotoprotección (SPF 30+ ó 30 plus) con Balanceada Atenuación entre los Rangos Ultravioleta UV-B (290-320 nm) y UV-A (320-400 nm). VI Congreso FeFaS (Federación Farmacéutica Sudamericana). Poster # 94, Montevideo – Uruguay, Abril.
- (8) DE LOS SANTOS,C.; SALDOMBIDE,C. (2000) Fotodermatitis y Dermatitis Agravadas por el Sol, que Requieren Extraordinaria y Equilibrada Fotoprotección. VI Congreso FeFaS (Federación Farmacéutica Sudamericana). Poster # 95, Montevideo – Uruguay, Abril.
- (9) DE LOS SANTOS,C.; SALDOMBIDE,C. (2001) The Full Spectrum Protectors (FSPs) for Extremely Sensitive Skin and Photodermatoses, Minimizing Very High Free Organic Sunscreen Concentrations. Pharmaceutical Congress of the Americas. Poster # 2413, Orlando FL-USA, Marzo.
- (10) DE LOS SANTOS-CARVALLIDO C. (1993) Fotoprotección de Subrangos Ultravioletas. Simposio: Fotobiología. IV Encuentro de Dermatólogos del Interior. Las Cañas, Río Negro-Uruguay.

- (11) DE LOS SANTOS-CARVALLIDO C. (1993) Lo Básico-Práctico y Real de las Pantallas Solares. XV Reunión Anual de Dermatólogos Latinoamericanos del Cono Sur. Buenos Aires.
- (12) Deutsches Institut für Normung: Experimentelle dermatologische Bewertung des Erythem-schutzes von externen Sonnenschutzmitteln für die menschliche Haut. DIN 65701, 1984
- (13) DIFFEY B.L., ROBSON J. (1989) A New Substrate to Measure Sunscreen Protection Factors Throughout the Ultraviolet Spectrum. *J. Soc. Cosmet. Chem.* 40:127-133.
- (14) EPSTEIN J.H. (1990) Biologic Effect of Sunlight. En: (eds.) Lowe N.J. and Shaath N.A., *Sunscreens-Development, Evaluation and Regulatory Aspects*, 2<sup>nd</sup> edn., M. Dekker Inc., New York, págs. 43-54.
- (15) FAIRHURST D. (1999) Microfine Zinc Oxide in Sunscreens. International Cosmetic Expo'99. Miami, FL-USA.
- (16) FDA, Federal Register, Vol 43: 28269, Sunscreen Drug Products For Over-The-Counter Human Use, 1978.
- (17) FDA, Final Monograph, July 8, 2000, Sunscreen Drug Products For Over-The-Counter Human Use: Extension of Effective Date; Reopening of Administration Record.
- (18) FDA, Final Rule, Federal Register, Vol 64 N°98, May 21, 1999, Sunscreen Drug Products For Over-The-Counter Human Use; Final Monograph.  
<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/98fr/052199b.pdf> pág. 1 a 28.  
<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/98fr/052199b.txt> pág. 1 a 56.
- (19) FDA, Tentative Final Rule, Federal Register, Vol 58 N° 90, May 12, 1993, págs. 28194-28302.
- (20) FERGUSON J. (1997) European Guidelines (COLIPA) for Evaluation of Sun Protection Factors. En: (eds.) Lowe N.J., Shaath N.A., Pathak, M.A., *Sunscreens-Development, Evaluation and Regulatory Aspects*, 2<sup>nd</sup> edn., M. Dekker Inc., New York, págs. 513-525.
- (21) FITZPATRICK T.B. (1988) The Validity and Practicality of Sunreactive Skin Types I Trough VI. *Arch. Dermatol.*, 124:869-71.
- (22) GRANSTEIN R.D. (1999) Photoinmunology. En: (eds.) Freedberg I.M., Eisen A.Z., Wolff K. et al., *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, Mc-Graw Hill, New York, págs. 1562-1569.
- (23) HAWK J.L.M. (1998) Cutaneous Photobiology. En: (eds.) Champion R.H., Burton J.L., Burns D.A. and Breathnach, *Rook/Wilkinson/Ebling Textbook of Dermatology, Blackwell Science*, Oxford, UK, págs. 973-993.
- (24) HAWK J.L.M., NORRIS P.G. (1998) Abnormal Responses to Ultraviolet Radiation: Idiopathic. En: (eds.) Champion R.H., Burton J.L., Burns D.A. and Breathnach. *Rook/Wilkinson/Ebling Textbook of Dermatology, Blackwell Science*, Oxford, UK, págs. 1573-1386.
- (25) HEWITT, J.P. (2002) Formulating Strategies for UV Protection in Prestige Suncare and Skincare Products. 8<sup>th</sup> Florida Sunscreen Symposium, SCC, 28<sup>th</sup> April.
- (26) <http://www.labsphere.com>

- (27) KLIGMAN L.H., KLIGMAN A.H. (1997) Ultraviolet Radiation-Induced Skin Aging. En: (eds.) Lowe N.J., Shaath N.A., Pathak M.A., Sunscreens-Development, Evaluation and Regulatory Aspects, 2<sup>nd</sup> edn., M. Dekker Inc., New York, págs. 117-137.
- (28) KLIGMAN L.H., KLIGMAN A.H. (1999) Photoaging. En: (eds.) Freedberg I.M., Eisen A.Z., Wolff K. et al., Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, Mc-Graw Hill, New York, págs. 1717-1721.
- (29) KRAEMER K.H. (1987) Heritable Diseases With Incremented Sensitivity to Cellular Injury. En: (eds.) Fitzpatrick T.B. et al., Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 3<sup>rd</sup> edn., Mc-Graw Hill, New York, 1987, págs. 1791-1811.
- (30) Labsphere Ultraviolet Transmittance Analyzer. Fairhurst D., Rogers S., sunSmart, Inc. & Particle Sciences, Inc., USA.
- (31) LOWE N.J., FRIEDLANDER J. (1997) Sunscreen: Rationale for Use to Reduce Photodamage and Phototoxicity. En: (eds.) Lowe N.J., Shaath N.A., Pathak M.A., Sunscreens-Development, Evaluation and Regulatory Aspects, 2<sup>nd</sup> edn., M. Dekker Inc., New York, págs. 35-58.
- (32) LOWE N.J., FRIEDLANDER J. (1999) Abnormal Responses to Ultraviolet Radiation: Photosensitivity Induced by Exogenous Agents. En: (eds.) Freedberg I.M., Eisen A.Z., Wolff K. et al., Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, Mc-Graw Hill, New York, págs. 1589-1596.
- (33) LOWE, N.J. (1997) Ultraviolet-A Claims and Testing Procedures for OTC Sunscreens. A Summary and Review. En: (eds.) Lowe N.J., Shaath N.A., Pathak, M.A., Sunscreens-Development, Evaluation and Regulatory Aspects, 2<sup>nd</sup> edn., M. Dekker Inc., New York, págs. 527-535.
- (34) LUPIA J.A. (2002) Sun Protection Via Three Novel Chemistries and New Mode of Application, 8<sup>th</sup> Florida Sunscreen Symposium, SCC, 28<sup>th</sup> April.
- (35) MACKIE R.M. (1998) Epidermal Skin Tumor. En: (eds.) Champion R.H., Burton J.L., Burns D.A. and Breathnach S.M., Rook/Wilkinson/Ebling Textbook of Dermatology, Blackwell Science, London, UK, págs. 1651-1693.
- (36) MC-GREGOR J.M. (1999) Acute Effects of Ultraviolet Radiation on the Skin. En: (eds.) Freedberg I.M., Eisen A.Z., Wolff K. et al., Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, Mc-Graw Hill, New York, págs. 1555-1561.
- (37) PATHAK M.A.; NGHIEM P., FITZPATRICK T.B. (1999) Acute and Chronic Effects of the Sun. En: (eds.) Freedberg I.M., Eisen A.Z., Wolff K. et al., Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, Mc-Graw Hill, New York, págs. 1598-1606.
- (38) ROBERTS J. (1989) Exposure to the Sun. En: (ed.) Auerbach P., Management of Wilderness and Environmental Emergencies, 2<sup>nd</sup> edn., Mosby, St-Louis.
- (39) Skin Cancer Foundation  
<http://www.skincancer.org> pág. 1 a 2  
<http://www.skincancer.org/prevention/index.html> pág. 1 a 2.  
<http://www.skincancer.org/prevention/spf.html> pág. 1 a 2.