

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS  
AMÉRICAS**

**CARRERA DE LICENCIATURA EN FARMACIA**

**ANÁLISIS DE LA CAPACIDAD FOTOPROTECTORA  
DEL EXTRACTO *PANAX GINSENG* EN  
COMPARACIÓN DEL EXTRACTO DE *POLYPODIUM  
LEUCOTOMOS*.**

**AUTOR:**

**BRAULIO VINICIO CHACÓN MADRIGAL**

**TUTOR: DR. ENRIQUE PACHECO OVARES**

**LECTOR: DRA. MELISSA MARTÍNEZ DOMINGUEZ**

**SAN JOSÉ, COSTA RICA, 2018**

## Contenido

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN .....	22
Planteamiento del Problema .....	22
Objetivo General .....	25
Objetivos específicos .....	25
Justificación.....	26
Antecedentes .....	29
<i>Panax Ginseng</i> .....	30
<i>Polypodium Leucotomos</i> .....	35
Nacionales .....	40
CAPITULO II. MARCO REFERENCIAL.....	42
Fotoprotección.....	42
Radiación Solar .....	42
Cresta:.....	43
Longitud de onda. ( $\lambda$ ) .....	43
Amplitud.....	43
Frecuencia.....	43
Tipos de Radiación Ultravioleta.....	45
Radiación Ultravioleta A.....	45
Radiación Ultravioleta B .....	45
Radiación UltravioletaC .....	46
Factores de los que depende la Intensidad de los Rayos Ultravioleta.....	46
Altura del Sol.....	47
Latitud y altitud .....	47
La Nubosidad.....	47

El ozono .....	48
La Reflexión por el suelo .....	48
Anatomía y Fisiología de la Piel .....	49
Protección: .....	51
La termorregulación:.....	51
Función metabólica:.....	51
Función Inmunológica: .....	51
Sensorial:.....	52
Epidermis .....	54
Queratinocitos.....	55
Melanocitos .....	56
Linfocitos.....	58
Células de Langerhans.....	58
Células de Merkel.....	59
Dermis: .....	59
Hipodermis .....	61
Estructuras Anexas de la Piel .....	62
Fenotipos de Piel.....	62
Escala de Fitzpatrick.....	62
Efectos de la Radiación ultravioleta en la Piel.....	64
Inflamación: .....	65
Eritema .....	67
Tratamiento .....	68
Determinación de los parámetros inflamatorios .....	69
Dosis eritomatosa mínima (DEM):.....	69

Factor de protección solar (FPS).....	69
Pruebas de colimetría:.....	70
Determinación por medio del Mexameter .....	70
Inmunotransferencia Western (análisis Western) .....	70
Reacción cadena polimerasa inversa.....	71
Ensayo de Inmunofluorescencia: .....	71
Generación de Radicales Libres .....	71
Cambios en la Estructura del ADN .....	73
Inmunosupresión .....	76
Fisiopatología del envejecimiento cutáneo: .....	78
Teoría Programática .....	78
Teoría estocástica .....	79
Fotoenvejecimiento .....	79
Signos clínicos del Fotoenvejecimiento .....	82
Diferencia entre envejecimiento, Cronoenvejecimiento y el fotoenvejecimiento: .....	84
Tratamiento.....	87
Determinación de parámetros del fotodaño.....	88
Cutometer:.....	88
Visiometer:.....	89
Cáncer Cutáneo .....	89
Ciclo celular.....	89
Diferenciación celular .....	91
Características de las células cancerosas .....	91
Patogénesis del cáncer cutáneo .....	92
Cáncer Basocelular .....	97

Tratamiento.....	100
Cáncer Epidermoide .....	100
Tratamiento.....	101
Diferencias entre el carcinoma basocelular y el epidermoide.....	102
Cáncer de Melanoma.....	103
Tratamiento: .....	107
Enfermedades causadas por Fotosensibilidad.....	109
Melasma .....	110
Patognesis .....	111
Tratamiento.....	111
Índice de área y severidad del Melasma (MASI).....	112
Queratosis actínica: .....	112
Patogénesis:.....	113
Tratamiento.....	113
Erupción Polimorfa Lumínica. ....	114
Patogénesis .....	115
Tratamiento.....	115
Mecanismos intrínsecos de protección de la piel frente a los RUV.....	116
Activación de Moléculas Antioxidantes.....	116
Sistemas de reparación del ADN:.....	117
Mecanismos extrínsecos de la piel frente a los RUV .....	120
Protectores Solares .....	120
Novedosos mecanismos extrínsecos de protección la piel a los RUV.....	124
<i>Poypodium Leucotomos</i> :.....	125
Composición química de PL: .....	126

Administración oral de PL.....	127
Usos medicinales de PL.....	127
<i>Panax Ginseng</i> .....	128
Composición química del PG .....	129
Administración oral de PG .....	132
Usos medicinales del PG .....	134
CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO .....	136
Método .....	136
Fuentes de información .....	137
Categorías de Análisis .....	146
Categoría I: Inflamación.....	146
Categoría II: Fotoenvejecimiento .....	146
Categoría III: Enfermedades promovidas por el Sol.....	146
Categoría IV: Reacción adversa .....	147
Capítulo IV: Análisis de Resultados .....	148
Manifestación de capacidad anti inflamatoria que poseen los extractos de PL y PG o sus principales componetes .....	148
Inhibición de la COX-2 generada por PL.....	150
Aumento de la dosis eritomatosa mínima por PL .....	151
Disminución de la intensidad del eritema por PL .....	153
Disminución de la COX-2 generada por el compuesto K (metabolito del PG) .....	155
Disminución de la COX-2 generada por el extracto de PG.....	156
Disminución de la producción óxido nítrico inducido generado por el extracto de PG.....	157
20 (S)- protopanaxatriol no genera cambios en la sobre la producción de oxido nítrico.- .....	158
Disminución del eritema en pacientes con melasma, por el PG.....	159

Manifestación de capacidad en contra del fotoenvejecimiento que poseen los extractos de PL y PG o sus principales componentes .....	161
Disminución en la producción de MMP-1, MMP-2, MMP-3 y MMP-9 en los fibroblastos por PL .....	164
Aumento en la producción de TIMP-1 y TIMP-2 en los fibroblastos por PL.....	165
Efecto del PL en la producción de MMP-1 en las células de melanoma .....	166
Aumento en la producción de TIMP-2 por PL, a nivel de las células de melanoma .....	166
Aumento en la producción de colágeno I, y V en los fibroblastos, por PL .....	167
Disminución de los niveles de MMP-1, por el ácido cafeico y el ácido ferúlico, a nivel de los fibroblastos .....	168
Efectos del PL en el aspecto de las fibras de elastina dérmicas. ....	169
Disminución de la expresión de MMP-2 y MMP-9 por 20 (S)- protopanaxatriol a nivel de los fibroblastos. ....	170
Disminución de la producción de MMP-1, por el compuesto K.....	170
Disminución de los niveles de MMP-1 por PG en ratones sin pelo .....	171
Disminución de los niveles de procolágeno tipo I, por PG .....	172
Aumento del Nivel de pro colágeno tipo I, por el compuesto K .....	173
Aumento de elasticidad por PG .....	174
Disminución del aumento de grosor causado por la RUVB en ratones, por PG.....	175
Disminución en la formación de arrugas generadas por la RUV, en ratones sin pelo, por PG .....	176
Disminución en la formación de arrugas generadas por la RUV, en mujeres sanas con fotodaño por el PG.....	177
Aumento en la elasticidad en mujeres con fotodaño, por PG.....	177
Manifestación de los efectos generados por la administración del PG o PL o sus principales componentes sobre distintas enfermedades cutáneas provocadas por la RUV .....	178
Efecto positivo de PL como tratamiento adjunto en el Melasma .....	180

Efecto positivo de PG como tratamiento en el Melasma .....	182
Efecto positivo en la disminución de la queratosis actínica del cuero cabelludo .....	184
Disminución, en la queratosis actínica por el PL, en ratones sin pelo irradiados de forma crónica .....	185
Efecto positivo del uso de PL en la disminución de la erupción polimorfa lumínica .....	185
Disminución de CPD, por PL .....	186
Disminución de CPD por el ginsenósido Rg2 .....	188
Disminución de CPD por el compuesto K. ....	189
Disminución de CPD por el ginsenósido Rb1 .....	190
Efecto del ginsenósido Rg2 sobre la apoptosis y la expresión de p53 .....	190
Efecto del componente K sobre el sistema NER de reparación del ADN y la apoptosis. ....	191
Efecto del ginsenósido Rb1 sobre la apoptosis y la expresión sobre el sistema NER .....	192
Aumento de la expresión de la proteína p53 y disminución de la apoptosis por PL .....	194
Disminución de los tumores tipo escamosos por el PL .....	194
Disminución del tamaño de los tumores tipo escamosos por el ginsenósido Rh2 .....	195
Disminución del tamaño de los tumores de Melanoma por el ginsenósido Rh2 .....	196
Manifestación de los efectos adversos generados por la administración oral de los extractos de PG y PL .....	197
Capítulo V .....	202
Conclusiones .....	202
Referencias .....	208

## Contenido de Figuras

<b>Figura 1: Principales características de las ondas.....</b>	<b>43</b>
<b>Figura 2: Esquema de la penetración de las distintas RUV .....</b>	<b>46</b>
<b>Figura3: Factores afectan la Intensidad de la Radiación ultra violeta .....</b>	<b>49</b>
<b>Figura 4: Clasificación de los epitelios, según la altura y los estratos del epitelio .....</b>	<b>53</b>
<b>Figura 5: Representación gráfica de los componentes de la piel. ....</b>	<b>54</b>
<b>Figura 6: Representación gráfica de los distintos estratos de la epidermis .....</b>	<b>56</b>
<b>Figura7: Síntesis y secreción de Melanina .....</b>	<b>57</b>
<b>Figura 8: Quemadura Solar Aguda .....</b>	<b>68</b>
<b>Figura 9: Fórmula matemática para determinar el factor de protección solar .....</b>	<b>69</b>
<b>Figura 10: Transferencia de la energía de activación de los cromóforos y las EROS por medio de la RUV.....</b>	<b>73</b>
<b>Figura 11: Formación de dímeros de timina inducidas por la RUV. (A): Dímero cis-syn ciclobutano (CPD). (B): Fotoproducto pirimidina(6-4) pirimidona (6-4PP). ....</b>	<b>75</b>
<b>Figura 12: Patogénesis de la Inmunosupresión causada por la RUV .....</b>	<b>77</b>
<b>Figura 13: Mecanismo de la degradación de colágeno y elastina. ....</b>	<b>80</b>
<b>Figura 14: Factores de riesgo de Cáncer de piel. ....</b>	<b>93</b>
<b>Figura 15: Proceso de iniciación, promoción y progresión de las células cancerosas.....</b>	<b>94</b>
<b>Figura 16: Distintos tipos de factores productores de carcinogénesis cutánea por RUV.....</b>	<b>95</b>
<b>Figura17: Diagrama de flujo que resume el desarrollo de las neoplasias.....</b>	<b>96</b>
<b>Figura 18: Carcinoma Basocelular.....</b>	<b>98</b>
<b>Figura 19: Cáncer epidermoide .....</b>	<b>101</b>
<b>Figura20: Cáncer maligno de Melanoma.....</b>	<b>104</b>
<b>Figura 21: Máculas hiperpigmentadas que caracterizan el cuadro clínico del Melasma. .</b>	<b>111</b>
<b>Figura 22: Queratosis actínica .....</b>	<b>113</b>
<b>Figura 23: Erupción Polimorfa lumínica .....</b>	<b>115</b>
<b>Figura 24: Sistema de escisión de bases (BER).....</b>	<b>118</b>
<b>Figura 25: Sistema de escisión de nucleótidos (NER) .....</b>	<b>119</b>
<b>Figura 26: Papel de la Gen Supresor de tumores P53 .....</b>	<b>120</b>

<b>Figura 27: Atenuación de la radiación ultravioleta mediante disipación y reflexión. ....</b>	<b>123</b>
<b>Figura 28: Atenuación de la radiación ultravioleta mediante absorción. ....</b>	<b>123</b>
<b>Figura 29: Fotografía de la planta <i>Polypodium Leucotomos</i> .....</b>	<b>125</b>
<b>Figura 30: Principales componentes extraídos del PL ácido cafecico, ácido clorogénico, ácido p-cumárico , ácido Ferulico, ácido Vanílico.....</b>	<b>127</b>
<b>Figura 31: Imagen de las raíces de la planta <i>Panax Ginseng</i>.....</b>	<b>129</b>
<b>Figura 32: Estructura general de los ginsenósidos del grupo de los damaratos. A. protopanaxadiol, B. –protopanaxatriol. ....</b>	<b>130</b>
<b>Figura 33: Esquema resumen del metabolismo de los ginsenósidos.....</b>	<b>133</b>
<b>Figura 34: Análisis densiométrico de Cox-2 respecto al tiempo. ....</b>	<b>150</b>
<b>Figura 35: Cambio de la dosis eritomatosa mínima luego de la administración de PL ....</b>	<b>151</b>
<b>Figura 36: Cambio en la DEM, luego de la administración oral de extracto de PL durante .....</b>	<b>152</b>
<b>Figura 37: Cambio en la intensidad del eritema, luego de la administración oral del extracto de PL, durante 60 días. ....</b>	<b>154</b>
<b>Figura 38: Intensionalidad del eritema en función de la dosis de RUVB, antes y después del tratamiento de PL.....</b>	<b>155</b>
<b>Figura 39: Niveles de expresión del ARNm de COX -2 determinado por PCR en células irradiadas con RUV. ....</b>	<b>156</b>
<b>Figura 40: Efecto del PG en la expresión de COX-2 inducida por RUVB sobre queratinocitos humanos aislados .....</b>	<b>157</b>
<b>Figura 41: Efecto del PG en la producción óxido nítrico inducido por RUVB en A) queratinocitos y B) Fibroblastos .....</b>	<b>158</b>
<b>Figura 42: Efecto del 20(S)-ppt en la producción óxido nítrico en queratinocitos aislados con la RUVB (70 mJ / cm 2.....</b>	<b>159</b>
<b>Figura 43: Efecto del PG sobre el eritema del Melasma .....</b>	<b>160</b>
<b>Figura 44: Efecto directo de P.L en la actividad de MMP. (a)MMP-1, (b), MMP-2 (c) MMP-3 y (d) MMP-9.....</b>	<b>164</b>
<b>Figura 45: Efecto de PL sobre (a) TIMP-1 y (b) TIMP-2 de los fibroblastos irradiados con RUV .....</b>	<b>165</b>
<b>Figura 46: Efecto del PL sobre la generación de MMP-1 en las células de melanoma .....</b>	<b>166</b>

<b>Figura 47: Efecto del extracto de PL en la expresión de TIMP-2 en los melanocitos irradiados con RUV .....</b>	<b>167</b>
<b>Figura 48: Efectos del ácido cafeico y el ácido ferúlico sobre la actividad de MMP-1 inducida por la RUV a nivel intracelular .....</b>	<b>168</b>
<b>Figura 49: Análisis general de las fibras de elastina (marcadas con una flecha) .....</b>	<b>169</b>
<b>Figura 50: Efecto del compuesto K sobre la producción de MMP-1 inducido por RUVA .</b>	<b>171</b>
<b>Figura 51: Efecto del PG sobre el nivel de MMP-1 en ratones sin pelo .....</b>	<b>172</b>
<b>Figura 52: Efecto del PG sobre el nivel de pro colágeno tipo I en ratones sin pelo. ....</b>	<b>172</b>
<b>Figura 53: Efectos del compuesto K en la producción de pro colágeno I tipo .....</b>	<b>173</b>
<b>Figura 54: Efectos del extracto PG sobre la elasticidad de la piel en ratones irradiados con RUVB.....</b>	<b>175</b>
<b>Figura 55: Efectos del extracto PG sobre el grosor de la piel en ratones irradiados con RUVB.....</b>	<b>176</b>
<b>Figura 56: Promedio de la puntuación del índice MASI alcanzada por los grupos PL y placebo en cada visita.....</b>	<b>181</b>
<b>Figura 57: Fotografías clínicas del lado derecho de la cara de dos pacientes A.placebo, B. PL, en cada visita.....</b>	<b>182</b>
<b>Figura 58: Cambios en el índice MASI, luego de la administración oral de PG .....</b>	<b>183</b>
<b>Figura 59: Mejora clínica de dos pacientes con melasma en la visita inicial (Ay C) y 24 semanas después de la administración de PG (B y D) .....</b>	<b>183</b>
<b>Figura 60: Rango medio e intercuartílico de queratosis actínica en el cuello cabelludo, al inicio del tratamiento, a los dos meses y a los seis meses. (A) en el grupo de control, (B) en el grupo que recibió PL.....</b>	<b>184</b>
<b>Figura 61: Representación gráfica del porcentaje de CPD remanentes a las 0, 6, 24, 48 y 72h, luego de la exposición a la RUV en los animales alimentados con PL y el grupo de control.....</b>	<b>187</b>
<b>Figura 62: Cambios en los fotoproductos CPD inducidos por RUV antes y después de la administración de PL.....</b>	<b>188</b>
<b>Figura 63: Evaluación temporal del efecto del ginsenósido Rg2 sobre la formación y el aclaramiento de CPD .....</b>	<b>188</b>

<b>Figura 64: Efecto del compuesto K sobre el daño inducido de la RUVB, a las 0,5 h y a las 12 h.....</b>	<b>190</b>
<b>Figura 65: Efecto del ginsenosido Rg2 sobre la apoptosis celular .....</b>	<b>191</b>
<b>Figura 66: Efecto del compuesto k sobre la expresión de XPC y ERCC1 .....</b>	<b>192</b>
<b>Figura 67: Disminución de la apoptosis generado por compuesto K .....</b>	<b>192</b>
<b>Figura 68: Efecto del ginsenosido Rb1 sobre la apoptosis inducida por RUVB .....</b>	<b>193</b>
<b>Figura 69 Efecto del ginsenosido Rb1 sobre A) XPC B) ERCC1 .....</b>	<b>193</b>
<b>Figura 70: Evolución temporal del desarrollo de tumores de la piel en ratones sin pelo, al ser irradiados con RUV de manera crónica.....</b>	<b>195</b>
<b>Figura 71: Efecto del Ginsenosido Rh2 sobre la viabilidad de las células .....</b>	<b>196</b>
<b>Figura 72: Efecto del ginsenosido Rh2 en el desarrollo de tumores de melanoma .....</b>	<b>197</b>

## Contenido de Tablas

<b>Tabla 1: Principales funciones de la Piel.....</b>	<b>52</b>
<b>Tabla 2: Principales diferencias entre dermis papilar y reticular: .....</b>	<b>60</b>
<b>Tabla 3: Clasificación de los prototipos cutáneos de Fitzpatrick .....</b>	<b>63</b>
<b>Tabla 4: Efectos nocivos de la luz RUV sobre la piel.....</b>	<b>65</b>
<b>Tabla 5: Principales Manifestaciones Clínicas del Fotoenvejecimiento. ....</b>	<b>82</b>
<b>Tabla 6: Principales diferencias entre el cronoenvejecimiento y fotoenvejecimiento .....</b>	<b>85</b>
<b>Tabla 7: Características de las células cancerosas .....</b>	<b>91</b>
<b>Tabla 8: Variedades clínicas del carcinoma Basocelular .....</b>	<b>98</b>
<b>Tabla 9: Variedades Clínicas del Carcinoma espinocelular .....</b>	<b>101</b>
<b>Tabla 10 Diferencias entre el carcinoma basocelular y elepidermoide.....</b>	<b>102</b>
<b>Tabla 11: Factores de riesgo vinculados con el desarrollo de Melanoma .....</b>	<b>103</b>
<b>Tabla 12: Variaciones clínicas del cáncer de Melanoma .....</b>	<b>105</b>
<b>Tabla 13: Tratamiento del cáncer de melanoma.....</b>	<b>107</b>
<b>Tabla 14: Clasificación de las enfermedades por fotosensibilidad .....</b>	<b>109</b>
<b>Tabla 15: Principios activos de los protectores solares aprobados por la FDA .....</b>	<b>122</b>
<b>Tabla 16 Clasificación Taxonómica del PL.....</b>	<b>126</b>
<b>Tabla 17: Clasificación taxonómica del PG .....</b>	<b>128</b>
<b>Tabla 18: Principales ginsenósidos y los grupos funcionales que exhiben en R1, R2 y R3.</b>	<b>131</b>
<b>Tabla 19: Principales usos medicinales del PG .....</b>	<b>135</b>
<b>Tabla 20: Artículos Seleccionados .....</b>	<b>137</b>
<b>Tabla 21: Efecto de la utilización de los extractos de PG y PL sobre la inflamación y el eritema .....</b>	<b>149</b>
<b>Tabla 22: Efecto de la administración de los extractos de PG, PL o sus principales componentes sobre el fotoenvejecimiento. ....</b>	<b>162</b>
<b>Tabla 23 Efecto de la administración de los extractos de PG, PL o sus principales componentes sobre las enfermedades cutáneas promovidas por la exposición a la RUV. ....</b>	<b>178</b>
<b>Tabla 24: Efecto adversos reportados después de la administración oral de los extractos PG y PL.....</b>	<b>198</b>

## Índice de abreviaturas

20(S)-PPT: 20(S) –protopanaxatriol

6-4 PP: dímero pirimidina (6-4) pirimidona

A: Adenina

AA: ácido araquidónico

ADN: ácido desoxirribonucleico

AP-1: factor proteico de activación

Arap:  $\alpha$ -L- arabinofuranosil

BER: sistema de escisión de bases

C: Citosina

CCSS: Caja Costarricense del Seguro Social

COX-2: Cicloxigenasda-2

CPA: Células presentadoras de antígenos.

CPD: Dímero de anillos ciclobutano de pirimidinas

DEM: Dosis eritomatosa mínima

EROS: Especies reactivas de oxígeno

FDA: Administración de alimentos y medicamentos.

FPS: Factor de protector solar.

G: Guanina

Gluc:  $\beta$ -D-glucopiranosil

IL: Interleucina

INOS: óxido nítrico sintasa inducible

MASI: índice del área de melasma y severidad

MINSA: Ministerio de Salud de Costa Rica

MMP-1: metaloproteinasas de matriz 1

MMP-10: metaloproteinasas de matriz 10

MMP-2: metaloproteinasas de matriz 2

MMP-9: metaloproteinasas de matriz 9

MMPs: metaloproteinasas de matriz

NER: Sistema de escisión de nucleótidos

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PCR: Reacción cadena polimerasa inversa.

PDT: Terapia fotodinamica.

PG: *Panax ginseng*

PL: *Polypodium leuconomos*

PPD: Protopanaxadiol.

PPT: protopanaxatriol

Prostaglandina E2: PGE2

Rha:  $\alpha$ -L-ramnopiranosido

RUV: Radiación Ultravioleta

RUVA: Radiación Ultravioleta A

RUVB: Radiación Ultravioleta B

RUVC: Radiación Ultravioleta C

T: Timina

TIMPS: inhibidores tisulares de las Metaloproteinasas.

## Agradecimientos

Primero que todo quiero a gracias a todos mis mentores que han aparecido a lo largo de mi vida, ya que este trabajo lleva impregnado de una o de otra forma, las más importantes de sus lecciones. Pero especialmente quiero agradecer profundamente a mi tutor el Dr. Enrique Pacheco Ovares, por aventurarse conmigo a pesar de las adversidades, por brindarme sabios consejos y comentarios que iluminaron mi camino, justo en mis días más oscuros. De igual manera agradecer y resaltar el gran aporte de las profesoras María Laura Zúñiga, Zoilamérica Ortega, quienes sin duda alguna fueron parte fundamental en este trabajo.

Asimismo deseo expresar mi agradecimiento y el inmenso aprecio que poseo por la Directora de Carrera Dra. Eva Diana Quirós Orozco y a la asistente de la carrera Natali Arias por su gran apoyo y consejos durante este difícil proceso.

Quisiera hacer extensiva mi gratitud a mi segunda familia Tía Julia, Jorge, Salomé y Cindy. Por brindarme un apoyo incondicional desde los primeros pasos de mi vida. Por permitirme encontrar en su maravillosa familia, un refugio lleno de aprendizaje y comprensión, en el cual nos mantenemos juntos en los momentos buenos y malos. Sin duda alguna me siento sumamente orgulloso de poder compartir con ustedes ya que han hecho de sus vidas modelos de los cuales me inspiro para ser mejor persona.

A Tía Herminia, por acogerme en su vida, durante un año. No solo por abrirme las puertas de su hogar, sino por recibirme con gran amor y calor humano del cual estaré eternamente agradecido.

De igual manera deseo agradecer, a quienes no solamente fueron mis compañeros de batalla, sino que también se robaron un gran trozo de mi corazón: Marcela Chavarría, Lizzy Matarrita (Chanel #2), Stephanie Gomez, Vanessa Mora, Dzin Men (Mei), Pamela León, Kimberly Feng, Cindy Rodríguez, Angélica Quesada, Valeria Delgado, Gabriela Fallas (Gabelyn

Pentina), Jéssica Valverde, Royran Palma, María Laura Clavo, Daniela Morales ,Andrea Castro, Karina Aymerich y Kimberly Marín, entre muchas personas más (sé que es una lista muy extensa, pero esto solamente representa lo inmensamente bendecido que soy).

Por hacer mis carcajadas más sonoras, mi sonrisa más brillante y mi vida mucho mejor. Realmente no hay maneras de demostrar, ni tampoco existen suficientes palabras, ni idiomas tan completos, para poder plasmar en un papel o en palabras, el inconmesurable aprecio y cariño que poseo por ustedes.

Quisiera hacer un agradecimiento muy especial a Mariamalia Zúñiga, por ser esa persona que sobresale entre las masas, por estar siempre dispuesta brindar una mano de ayuda con la mejor de las intenciones y por tan generosamente mostrarme su apoyo de manera incondicional durante el tiempo que compartimos como compañeros, y hoy a pesar de haber tomado caminos separados, seguimos teniendo una amistad y confianza que no es fácil de encontrar. Gracias por todo “Dra. Mallita “

Igualmente deseo agradecer a Silvia Fernández, mi ex compañera de pasantía, por encontrar en su presencia algo más que una simple compañera, por ser un refugio cálido de amistad verdadera que nace desde el alma. Gracias Ing Sil por las risas, el conocimiento, las angustias compartidas y sobre todo por permitirme depositarle tanta confianza.

De la misma manera quisieras agradecer a mis excompañeras laborales las Doctoras y especialmente mis amigas Esthefanie Jiménez y Maricruz Rojas, a las cuales les debo gratificar no solamente por el hecho de ser mentoras en temas meramente farmacéuticos, de los cuales son expertas, sino por dar cátedra y educar con el ejemplo en temas de la cordialidad y amabilidad. Realmente su inmenso calor humano y su gran conocimiento son dignos de admirar.

Una última expresión de gratitud a dos de las personas más maravillosas que he conocido, a lo largo de mi vida: Raquel Vega y a Estefany Chinchilla, por compartir una amistad tan inefable desde la escuela y el colegio. La culminación de este trabajo representa la conclusión de lo que fue un gran proyecto de mi vida, lleno de innumerables experiencias,

algunas buenas y otras realmente difíciles en las cuales pude contar con su comprensión, sinceridad y apoyo desinteresado en todo momento. Ustedes hacen el honor a la frase quien tiene un amigo ha encontrado un tesoro, pues el tesoro ustedes lo representan. Me hacen sentir la persona más afortunadas del mundo entero.

Seguramente este apartado haya resultado algo más extenso de lo que en principio pudiera esperarse, pero creo que es importante señalar que la gratitud lo cambia todo y más que eso, nos cambia a nosotros. Cuando contamos nuestras bendiciones *estas* se multiplican.

**Dios es maravilloso por poner a cada uno de ustedes en mi vida.**

## **Dedicatoria**

Primeramente dedicarle este trabajo a Dios, por ser mi fortaleza en mis momentos de debilidad, y brindarme la capacidad de levantarme cada vez que me derrumbaba. Por bendecirme día a día hasta donde he llegado, por haberme brindado el privilegio de poseer una cálida compañía de familiares, amigos y profesores que puso en mi camino y especialmente por permitirme una vida llena de aprendizajes, y concebirme hacer realidad este sueño tan anhelado.

Asimismo la concepción de este proyecto está dedicada con todo el amor y estima, a las que son sin duda alguna las personas más importantes en mi vida: mis padres Alcides y Haydeé. Por que sin ellos, jamás hubiese conseguido culminar este proyecto, ya que creyeron en mí hasta en los momentos que yo lo dejé de hacer. Por hacer de sus vidas un ejemplo lleno innumerables valores, y hacer de las mismas el espejo en el cual deseo reflejar mi vida, pues sus virtudes son infinitas.

De igual manera este proyecto, también va dedicado a mis pilares: mis hermanas Rebeca, Paula, Natalia y Daniela y a mi hermano Alcides. Quienes realmente me ayudaron a mantener de pie y seguir con la frente en alto día con día. Sé que la vida me galardó al darme sus presencias, las cuales han sido el más claro ejemplo de esfuerzo y sacrificio, y agradezco a Dios día con día por concederme los mejores mentores.

Para todos ustedes, porque entiendo que ha sido un trabajo en equipo del cual he sido protagonista, pero estoy consciente que este logro pertenece a cada uno de ustedes.

**Pensamiento**

“Quería un final perfecto, ahora, he aprendido por la vía más ruda, que algunos poemas no riman y algunas historias no tienen un claro inicio, medio, final: La vida NO ES SABER, la vida

ES NO SABER, tener que cambiar, tomar el momento y hacer lo **mejor** de él”

Gilda Rodner

## **CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN**

### **Planteamiento del Problema**

La radiación solar es indudablemente la fuente de vida, para todos los organismos del planeta. Por ejemplo, algunas de los efectos a nivel metabólico son el estímulo de la vitamina A y D, la consolidación y formación de huesos y dientes, favorece la circulación sanguínea y modula la respuesta inmune. No obstante, los efectos perjudiciales de una exposición excesiva, son conocidos, alarmantes y su incidencia ha tenido aumento. (González, 2004, p.404)

La radiación ultravioleta (RUV) es la responsable de la mayoría de los efectos biológicos de la luz solar sobre la piel humana. La RUV como tal se divide en tres la Radiación Ultravioleta A (RUVA), la Radiación Ultravioleta (RUVB) y la Radiación Ultravioleta (RUVC). Estas distintas radiaciones son filtradas a través de distintas capas de la atmósfera. Sin embargo, en los últimos años se ha observado un aumento en la RUV que llega a la superficie terrestre, debido a la disminución de la capa de ozono. (Sierra, 2017, p.47)

Diversos cambios moleculares son producto de la RUV acumulada sobre la piel. La atrofia, alteraciones pigmentarias, desarreglo y degeneración de las fibras de colágeno, son solo algunas de las muchas transformaciones degenerativas que suceden por la exposición crónica a la RUV. Las cuales se consideran como factores de pre disposición para padecer cáncer de piel. (D'Orazio, Jarrett, Amaro y Scottt, 2013, p.1222)

Según los datos publicados por la Organización Mundial de la Salud (2005) el cáncer de piel es una de las neoplasias con mayor prevalencia a nivel mundial. A nivel de Estados Unidos de América, se diagnostican mayor cantidad de cáncer de piel, que todos los tipos de cáncer combinados. De igual manera en esta locación se incrementó en un 77 % en cánceres distintos al

melanoma, en el periodo comprendido entre los años 1994 y 2014, de estos diagnósticos se consideró que el estímulo principal para su desarrollo fue la sobreexposición a la RUV.

Costa Rica no es la excepción con respecto al aumento de la incidencia del cáncer de piel, ya que según la información recolectada por la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS), los diagnósticos de cáncer de piel aumentaron en un 25%, en la última década. Diariamente son diagnosticados 6 nuevos pacientes con cáncer de piel y al igual que en otros países la tendencia al desarrollo de estos, se encuentra íntimamente vinculada con la sobreexposición a la RUV. (Mairena, 2013, p.1)

De la misma manera, según los datos aportados por el Ministerio de Salud de Costa Rica (MINSa), el cáncer de piel para la primera década del presente siglo siempre se ha encontrado entre los mayores cánceres de incidencia y que a su vez este ha presentado un considerable aumento. De igual forma, el MINSa señala que ha sido el cáncer con mayor incidencia para la población femenina, alcanzando una tasa de 43,66 por cada 100 mil mujeres para el año 2012. Mientras que para la población masculina, los datos de la misma institución aportan que el cáncer de piel era el segundo más frecuente de esta población, precedido por el cáncer de próstata, sin embargo, para el año 2010 la incidencia aumentó de una forma considerable que hizo que este acabara en el primer puesto, el cual mantiene hasta los últimos datos recolectados en el año 2012 en donde alcanzó una incidencia de 49,48 por cada 100 mil hombres.

Por otra parte, el MINSa también señala que las provincias en donde se desarrolla esta patología se tratan de San José y Puntarenas, lo cual se correlaciona con los fenotipos de piel que presenta su población. Debido a que en provincias como Guanacaste y Limón donde la exposición a RUV es considerable, el número de casos reportados es menor, sin embargo, en estas provincias poseen fenotipos de piel de niveles más elevados, que en San José y Puntarenas, lo cual les otorga una mayor fotoprotección intrínseca mayor contra los efectos deletéreos del sol. Con respecto a la mortalidad que genera en el país las cifras que no son tan elevadas en comparación con otras neoplasias, ya que esta patología cobra la vida de alrededor de 6 personas al mes, sin embargo, estas cifras si son lo suficientemente importantes para recapacitar sobre las oportunidades olvidadas de la prevención. (Mairena, 2013, p. 1)

Igualmente es importante señalar que el problema no únicamente se reduce a los problemas de salud y mortalidad que causa, ya que la problemática también afecta de manera negativa las finanzas de los programas de salud pública y del estado. Esto debido a los costos implicados en el tratamiento de las patologías, a los cuales también se le suman otros los gastos significativos, como lo son asociados a los días de trabajo perdidos y días de actividad restringida. (US Department of Health and Human Services, 2014, p. 9)

Como se mencionó anteriormente, para evitar cualquier enfermedad promocionada por la RUV es importante implementar la prevención, el cual proporciona el pilar más importante, en la disminución de las tasas de cánceres de piel. En primer lugar conoce que el evitar las radiaciones solares de manera crónica, así como el uso de protectores solares, con factores solares (FPS) mayores o iguales a 15, son efectivos en la prevención de muchos daños causados por la RUV. Sin embargo, numerosos estudios demuestran que la aplicación de los protectores solares no se da adecuadamente en la mayoría de la población, al no ser aplicados ni con la cantidad ni la continuidad adecuada. (Peterson y Wulf, 2013, p.96)

Por otra parte, productos naturales como el *Panax Ginseng* y el *Polypodium Leucotomos*, poseen metabolitos secundarios, los cuales son productos sub generados para sobrevivir un estrés en su entorno, como lo es una alta radiación solar. En los últimos años se han desarrollado investigaciones que demuestran que la administración de estos en humanos pueden llegar a tener propiedades que eviten, diversos efectos perjudiciales de la RUV en el organismo como la inflamación, el estrés oxidativo y daños sobre el ácido desoxirribonucleico (ADN). (Saewan y Jimtaisong, 2015, p. 49)

Dado las características de los fitofármacos descritas anteriormente y que estos se administran de manera primordial por medio de la vía oral, podrían llegar a tener una gran importancia en el ámbito del cuidado de la piel contra los efectos deletéreos que produce la exposición al Sol. De manera que sobresale la importancia de analizar por medio de una revisión bibliográfica ¿Cuál de los extractos del *Panax Ginseng* o *Polypodium Leucotomos* presenta una mayor ventaja en la fotoprotección?

## Objetivo General

Analizar la capacidad fotoprotectora en enfermedades dermatológicas del extracto de *Panax Ginseng* en comparación al extracto de *Polypodium Leucotomos*.

## Objetivos específicos

Contrastar la capacidad antiinflamatoria que poseen los extractos de *Panax Ginseng* como *Polypodium Leucotomos*, o sus principales componentes, frente a la inflamación inducida por la radiación ultravioleta en estudios realizados tanto in vivo como in vitro.

Comparar distintos parámetros asociados al fotoenvejecimiento en estudios realizados tanto in vivo como in vitro, al utilizar el extracto de *Panax Ginseng* como *Polypodium Leucotomos* sus principales componentes.

Distinguir los beneficios que proporcionan utilizar el extracto de *Panax Ginseng* como *Polypodium Leucotomos* o sus principales componentes en enfermedades dermatológicas derivadas a la fotoexposición.

Determinar según los estudios de seguridad, la aparición de efectos adversos, afines al uso farmacológico de cada extracto de *Panax Ginseng* como *Polypodium Leucotomos* y si su administración de forma oral se consideran seguras.

## Justificación

Si bien la exposición a los rayos del sol poseen incuestionables efectos positivos para la salud, conviene subrayar que esta no es una práctica que se encuentra exenta de riesgos, por el contrario, la RUV es un factor desencadenante de diversas enfermedades cutáneas, por ejemplo D'Orazio *et al.* (2013) señalan que

La RUV se clasifica como carcinógeno completo porque es tanto un mutágeno y un agente dañino no específico y tiene propiedades de un iniciador de tumor y un promotor tumoral. En la abundancia ambiental, la RUV es el factor de riesgo modificable más importante para el cáncer de piel y muchos otros trastornos de la piel con influencia ambiental. (p.1222)

En concordancia con lo anteriormente citado al ser la RUV el principal factor de riesgo modificable contra el cáncer de piel, toma notable importancia instruir a las personas sobre el cambio en los patrones de actividades en el exterior. Sin embargo, uno de los problemas radica, en lo difícil que resulta controlar el comportamiento humano, en consecuenciaa esto, existe una creciente cantidad de investigaciones enfocadas en la búsqueda de identificar nuevos y mejores agentes de protección contra los efectos degenerativos de la RUV.(Medrano, 2016, p. 8)

A nivel de Costa Rica, existe una gran diversidad social, que incluye personas de distintos fenotipos de piel. Por su parte, Álvarez y Gómez (2014), determinan que solamente para el sector de Cartago se encuentra un 59% de personas con fenotipos muy sensibles a los rayos del Sol (fenotipos menores de III en la escala de fitzpatrick). Al mismo tiempo que existe un gran porcentaje de la población, principalmente, el sector agrícola, que labora bajo exposición continúa de los rayos ultravioleta). (p. 13)

Asimismo evidencia reciente demuestra que la magnitud del problema se intensifica al indicar que en comunidades costarricenses las personas que trabajan bajo la exposición solar continua, solo una escasa parte de esa población utiliza alguna protección al sol. (Álvarez y Gómez, 2014, p.15) Sumado a esto diversos estudios señalan que la mayor parte de la población que utilizan

protectores solares, no lo utilizan de una manera apropiada. (Peterson y Wulf, 2013, p.96) Lo que hace esperar, que la incidencia de enfermedades causadas por la RUV continúe en incremento.

Igualmente, gracias a la creciente investigación científica en este campo, sabemos que la RUV se encuentra directamente relacionada con la formación de especies reactivas de oxígeno (EROS), las cuales son las principales precursor del daño oxidativo de la piel. Cabe mencionar que los fotoprotectores solares tópicos, no ofrecen mecanismos específicos contra la formación de especies reactivas de oxígeno. La última evidencia científica señala que extractos de distintas plantas, entre ellas *Polypodium Leucotomos* (PL) y el *Panax Ginseng*. (PG), presentan propiedades capaces de mitigar este daño (Peterson y Wulf, 2013, p.96). Por lo que resulta conveniente estudiar las distintas características fotoprotectoras que ofrecen estas especies para determinar cuál de ellas ofrece más características ventajosas para el cuidado y protección de la piel.

Por otra parte, al ser la mayoría de formulaciones de ambos extractos, se administran de forma oral, lo cual resulta de gran utilidad, ya que a pesar de no sustituir los protectores solares comunes, de uso tópico, la forma oral presenta beneficios adicionales que las terapias actuales no desempeñan. Primeramente debido a que la terapia oral consiste en una forma de administración más sencilla, ya que por ejemplo, resulta más sencillo a un paciente tomar una píldora, una vez al día en lugar de aplicar protector solar tópico cada 2-3 h. De igual manera los fotoprotectores orales no se ven afectados por las condiciones externas, tales como natación, tipos de prendas de vestir o sudoración que sí afectan los fotoprotectores tópicos. Más importante aún, la terapia oral es eficaz proporcionar protección a la totalidad cuerpo, que no realizan los fotoprotectores tópicos. (Sonthalia, 2015, p. 104)

Por otra parte, Quevedo (2016) señala que “estimular la adopción de conductas de fotoprotectoras es la medida de salud pública más efectiva para reducir la incidencia de cáncer cutáneo, así como las manifestaciones clínicas de la exposición a la RUV” (p. 28). Por su parte, al ser el profesional farmacéutico encargado de velar y aconsejar a la población con respecto a la salud, este debe de ofrecer intervenciones para alentar a los pacientes a tomar las medidas adecuadas para mejorar sus estilos de vida, lo que incluye consejos relaciones a la

fotoprotección.(Alpízar, 2010, p.2). De manera que se deja en manifiesto que al exponer los resultados de la presente investigación a futuros profesionales del ámbito, contribuirá a suministrar una futura mejorar atención farmacéutica y por ende disminuir la magnitud de algunas de las patologías causadas por el sol.

Por último, la relevancia metodológica de la presente investigación se basa en que esta podría guiar posibles investigaciones respecto al tema del uso de extractos naturales con características de antioxidantes para formulaciones fotoprotectoras. Asimismo este trabajo podría resultar trascendental para la generación de nuevos estudios de formulaciones orales con propiedades fotoprotectores que resultarían novedosas en el campo farmacéutico.

## Antecedentes

En el presente apartado se exponen los distintos antecedentes que se lograron recopilar, mediante la búsqueda en diferentes bases de datos como JAMA dermatology, Elsevier, EBSCO, Pubmed, entre otros, asimismo se incluyeron trabajos finales de graduación de distintas universidades como la Universidad Internacional de las Américas, Instituto Tecnológico de Costa Rica, entre otras. Iniciando con una breve reseña histórica de la fotoprotección, continuando de manera más amplia con los antecedentes internacionales, seguido por los antecedentes de las investigaciones que se han realizado en el país.

La fotoprotección es la herramienta principal tanto de manera preventiva y terapéutica frente a las distintas efectos de la RUV que incluyen el fotoenvejecimiento y el cáncer de piel. Los primeros datos históricos de fotoprotección se localizan en la cultura Egipcia, en donde se utilizaban productos naturales como el salvado de arroz y jazmín: En esta cultura a pesar de no conocer precisamente qué genera el daño solar, el concepto del bronceado sí era conocido, y al ser culturalmente las pieles de tonos claros más apreciadas, estos productos eran ampliamente utilizados. Además se han registrado culturas antiguas como la griega y los nativos americanos que también utilizaban productos naturales como el aceite de oliva y la aguja de pino contra las quemaduras solares. (Aldahan, Shah, Mlacker y Nouri 2010, p.1316)

Los descubrimientos científicos respecto a la RUV se podría decir que comenzaron en el año 1801, en donde el físico y filósofo alemán Wilhelm Ritter describió los Rayos Ultravioleta (RUV). Posteriormente para el año 1878, el científico Otto Veiel describió el uso de los taninos como forma de protección contra la luz ultravioleta. Sin embargo, fue hasta 1920 en donde se comprendió el mecanismo de daño solar, una vez que el científico Wilhelm Vahle, describió a cuales longitudes de onda del espectro ultravioleta sucede el daño epitelial. Este conocimiento funcionó para tomar medidas de fotoprotección y formular protectores solares, que utilizan los mismos prototipos de hoy en día. Fue en el año de 1978, donde la comercialización de los protectores solares llegó a su apogeo, por lo que la organización de alimentos y bebidas de los Estados Unidos de Norteamérica (FDA por sus siglas en inglés) decidió regularlo. (Aldahan *et al.*, 2010, p. 1316)

A lo largo de estos años, solo se han visto dos principales modificaciones a los fotoprotectores: la primera la adición de nuevos ingredientes a las convencionales formas tópicas y en segundo lugar la aún más novedosas, la creación de formulaciones orales que otorgan fotoprotección sistémica.(Gilaberte y González, 2010,p. 659).

Igualmente compuestos derivados de orígenes naturales, han ganado una alta popularidad en el uso de la fotoprotección, por sus propiedades antioxidantes y que su administración se da primordialmente de manera oral. Por lo que sería importante realizar una comparación de las propiedades fotoprotectoras de dos de las plantas estudiadas con estos fines.

### **Internacionales**

En lo que se refiere a antecedentes internacionales, se va a subdividir la sección en dos categorías: la primera que menciona a *Panax Ginseng*, seguido de la segunda que se refiere a *Polypodium Leucotomos*.

*Panax Ginseng* es una de las plantas más ampliamente utilizada en la medicina tradicional asiática, esta ha ganado gran popularidad en las últimas décadas a nivel occidental. Medicinalmente la planta ha sido utilizada de manera oral para el tratamiento de patologías como hipertensión, diabetes mellitus, disfunciones hepáticas y renales, trastornos mentales y trastornos postmenopáusicos y en aplicación tópica también se ha utilizado para curar heridas y reducir la inflamación de la piel. La especie posee dentro de sus principales componentes, cerca de 40 tipos de ginsenósidos, o saponinas esteroideas, así como polisacáridos, fitoesteroles, péptidos, poliacetilenos, ácidos grasos y alcoholes poliacetilénicos. (Kim, 2015, p.2).

Primeramente Kim, Sumiyoshi Kawahira, Sakanaka y Kimura, en el año 2008, llevaron una investigación acerca de los efectos del extracto de *Ginseng* rojo, en ratones tipo C5BL, irradiados con UVB (312 nm, 100  $\mu\text{W}/\text{cm}^2$ ). Para examinar dichos efectos, trabajaron con cuatro grupos de 6 animales cada uno, dos grupos de control (irradiados y no irradiados) y dos grupos a los que se les administró de manera oral extracto de *Ginseng* dos veces al día (20mg y 40mg) evaluaron distintos parámetros como: el espesor, elasticidad de la piel, acompañadas de

evaluaciones histológicas. Esta publicación demuestra que la administración oral de extracto de *Ginseng* rojo previene el fotoenvejecimiento ya que lograron demostrar que su administración disminuye el aumento del grosor de la piel, y la reducción de la elasticidad de la piel.

En el año 2008, Cai, Luo, Lin y Gao, en China, determinaron si el componente K del PG suprimía la apoptosis inducida por la RUV al inducir la reparación del ADN en queratinocitos humanos. Para comprobar su hipótesis, trabajaron con queratinocitos humanos aislados, los cuales fueron expuestos a distintas concentraciones del compuesto K, entre los 5 y los 45 g / mL, e igualmente fueron irradiados con RUVB (20 mJ / cm<sup>2</sup>) por último fueron comparados con un grupo de control para analizar los resultados. Los resultados demuestran que el componente K logró disminuir el daño inducido al ADN.

Para el año 2009 Kang T, Min, Kim, Y, Kim H, Kim N, Do J, Kang C, Cho y Kim S, llevaron a cabo una investigación acerca de los efectos del extracto del *Ginseng* rojo, en el proceso de envejecimiento de la piel inducido irradiación por RUVA y RUVB. Trabajaron con 20 animales de laboratorio, durante 12 semanas, los cuales fueron divididos en cuatro grupos, el primero solo alimentados solo con dieta de control, sin irradiación, el segundo alimentados con la dieta de control e irradiados, el tercero ratones alimentados con una dieta que contiene 0.5% de extracto de *ginseng* rojo e irradiación ultravioleta y el último ratones alimentados con una dieta que contiene 2,5% de *ginseng* rojo e irradiación ultravioleta. Evaluaron distintos parámetros como la medición de arrugas, expresión del procolágeno tipo I y la expresión metaloproteinasas de matriz (MMP) tipo 1 e inmunohistología. Concluyen que al administrar el extracto disminuyó la formación de arrugas en la piel, debido al aumento en la expresión pro-colágeno tipo I y una disminución MMP-1. Asimismo se demuestra, que es más eficaz la administración de un extracto de 2,5% de *Ginseng* en términos de efectos anti arrugas.

Cai, Liang, Luo, Lin y Gao (2009) estudiaron si el ginsenósido Rb1, suprimía la apoptosis inducida por la RUV, al incrementar la reparación del ADN. En orden de comprobar su hipótesis de investigación, los investigadores laboran de manera in vitro con queratinocitos humanos, dispuestos en medios específicos a los que cuales se les agregó el ginsenósido en concentraciones de y por último fueron expuestos a RUVB (de 15 – 30 mJ / cm<sup>2</sup>), antes de los análisis, en los

cuales se determinó la formación de dímeros y el aumento de enzimas que inducen la reparación ADN (específicamente XPC y ERCC1). Los investigadores pudieron concluir que efectivamente el ginsenósido Rb1, si mejora la expresión de los sistemas de reparación del ADN y por ende disminuye la apoptosis inducida por la RUVB.

Por otra parte, en el año 2011, en China, los investigadores He, Sun, Zhu, Nian y Liu, analizaron si el componente K del PG aumentaba los niveles pro colágeno y disminuye los niveles de MMP-1, en queratinocitos humanos irradiados con RUVA. Para desarrollar la investigación, los doctores trabajaron con queratinocitos humanos aislados, los cuales fueron expuestos a diferentes concentraciones entre 0,01 y 1 $\mu$ M de componente K, dos horas previas a la exposición de RUVA (200 kJ/ m<sup>2</sup>). Los resultados obtenidos demuestran que el componente K sí funciona para la prevención y el tratamiento de fotoenvejecimiento ya que disminuye la expresión de MMP-1 a la vez que aumenta la expresión de pro-colágeno tipo I.

De igual manera en el año 2011, Ha, Shi, Kim H, Shim, Kim H, Kim M, Lee J, Park, investigaron los efectos del ginsenósido Rg2, en la respuesta al daño inducido del ADN queratinocitos. Los investigadores trabajaron de forma in vitro con células humanas de queratinocitos, mantenidas en un medio específico al cual se le añadió distintas concentraciones del ginsenósido entre 0 y 100  $\mu$ M, después de las 24h de incubación, las células fueron irradiadas 200 J/m<sup>2</sup> de RUVB. Los resultados presentados por los autores demuestra la capacidad del compuesto para aumentar la reparación del daño ADN, después de su irradiación.

Además en el año 2011 Song, Mun, Ko, Kim B y Kim M, en China, analizaron la efectividad del polvo de *Ginseng* Rojo Coreano en el tratamiento del melasma, por medio de un estudio observacional no controlado. La investigación se llevó a cabo en 25 pacientes femeninas con fenotipos de piel entre III-V, con signos clínicos de melasma, las cuales recibieron 3 g de PG al día, repartido en 3 tiempos al día, durante 24 semanas. Su efectividad fue determinada por el índice del área de melasma y severidad (MASI, por sus siglas en Ingles), así como el grado de éritema, determinado por mexameter. Los datos obtenidos demostraron que el PG puede considerar útil como terapia complementaria para pacientes con melasma.

Igualmente Lee, Yoo, Kim, Cho y Gue en el año 2012, en Corea, estudiaron la seguridad y tolerabilidad del extracto de la raíz de PG. Al llevar a cabo un estudio clínico, aleatorio, controlado con placebo en voluntarios sanos. La investigación fue llevada a cabo con 170 participantes, masculinos, los cuales fueron divididos en tres grupos distintos, el primero se trató del placebo, al segundo se le administró 500 mg de PG, dos veces al día y al tercero se le administró 1000 mg de PG, dos veces al día; durante cuatro semanas. Para determinar las posibles manifestaciones clínicas a los sujetos se les realizó tanto pruebas físicas como, pruebas hematológicas y bioquímicas. Los investigadores lograron concluir que la administración oral de PG tanto de 500 mg como de 1000 mg, dos veces al día resulta ser seguro, tolerable y libre de cualquier efecto tóxico adverso, aunque los efectos secundarios menores fueron informados, los parámetros físicos, hematológicos y bioquímicos medidos estaban dentro de los límites normales.

Por otra parte, Lee, Song, Kim J, Park J, Chum y Hwang (2012) estudiaron en Corea, el efecto protector de *Panax Ginseng*, en los queratocitos y en los fibroblastos de la humana piel, irradiados con RUVB. Para realizar la investigación trabajaron con extracto de la planta y las células epiteliales humanas (las cuales fueron adquiridas y mantenidas en medios específicos). De igual manera las células fueron pre-tratadas con diferentes concentraciones del extracto por 1 hora, posteriormente se expusieron a una RUVB en una dosis de 30 mJ / cm<sup>2</sup> para finalizar las células se reemplazaron por medio que contiene diferentes concentraciones del extracto por 3 días. Para examinar el efecto preventivo que compara la producción de óxido nítrico, la ciclooxigenasa-2 (COX-2) y los niveles de procolágeno tipo I. Los resultados muestran que la administración del extracto reduce el daño inducido por RUVB, en una relación dosis dependiente.

Liu, Chen, Li, Wu, Chang, Qiu, Liny Jia (2015) determinaron si el ginsenosido Rh2 inhibe el carcinoma de células escamosas de la piel. Su experimento fue llevado in vitro con células carcinógenas tipo escamosas de la línea A431, y fueron tratadas con diferentes dosis de mencionado ginsenosido (entre 0.01 y 1 mg/ mL). Dentro de los resultados del estudio, se observó que el compuesto, redujo de manera dosis dependiente el crecimiento del carcinoma de las células escamosas.

Asimismo, en el 2016, Park, Shin, Kim, H, Kim Y, Lee D, Hwang, Cho, Yin, kim, k y Yi indagaron eficacia y seguridad del “polvo de *ginseng* rojo tratado con enzimas” complejo (BG11001) “para antiarrugas y proelasticidad en individuos con una piel sana. El estudio fue unicentro, aleatorio, doble ciego, controlado con placebo, se trabajaron con 78 individuos, con fotoenvejecimiento cutáneo, los cuales ingirieron diariamente 3 cápsulas que contenían 250mg del PG tratado con enzima BG11001, por un periodo de 24 semanas (las enzimas aumentaron la concentración de algunos ginsenósidos), al final de la investigación se compara la rugosidad, la elasticidad, con el grupo control. Se logra concluir que beneficios sustanciales sobre el placebo en la mejora de arrugas asperezas de los ojos y elasticidad de la piel, sin embargo, no hubo un cambio significativo en la rugosidad aritmética en comparación con el grupo de control.

Para el año 2016 Oh, Kim y Lim, estudiaron el efecto fotoprotector del ginsenósido 20(S) – protopanaxatriol (20(S)-PPT) en la inducción del estrés oxidativo, provocado por la RUVB en queratinocitos humanos. Para llevar a cabo la investigación trabajaron con queratinocitos humanos aislados, irradiados con RUVB (70 kJ/ m<sup>2</sup>), a los cuales se les administró 20(S)-PPT en concentraciones de 5, 12 y 30 uM y se les determinó la producción de óxido nítrico y la formación de MMP-2 y MMP-9. Demostrando que su administración redujo la expresión de las MMP, más no generó un cambio significativo en la producción de óxido nítrico.

Posteriormente, en el año 2017, Kim E, Kim D, Yoo, Hong, Han, Jeong S y Jeong D investigaron los efectos fotoprotectores del componente K, un metabólico de los ginsenósidos, del P.G, sobre la piel. Para evaluar dicho efecto irradiaron células con UVB (30 mJ / cm<sup>2</sup>) y realizaron un análisis semi cuantitativo a través de una reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa con el fin de estimar los niveles de expresión por marcadores de envejecimiento. Sus resultados muestran que el mencionado componente posee efectos anti envejecimiento debido a que su administración genera una disminución de la producción de MMP-1 y COX-2.

Consiguientemente, Wang, Yan, Zhang, Li, Liu, Zhang, Li, Ma, Qiu, Fan y Ma (2017) en Corea, estudiaron si el ginsenósido Rh2 mejora la respuesta inmunológica antitumoral de un modelo de ratones con melanoma. Para lograr determinar si el ginsenósido generaba tal efecto,

los investigadores utilizaron ratones como modelos a los cuales se les indujo el cáncer de melanoma para examinar el efecto desencadenante del ginsenósido Rh2, en dos concentraciones distintas (0.5 mg/kg o 0.2 mg/kg) sobre la respuesta inmunológica. Gracias a esto se demostró que este fitofármaco mejora la respuesta inmunológica antitumoral, que puede ser una terapia potencial para el melanoma.

Por último en el año 2018, Park, Noh Kim, Y, Han, Lee, S y Moo, en Corea, estudiaron la toxicidad oral subcrónica del extracto de *Ginseng* rojo coreano en -Ratas Sprague-Dawley con un período de recuperación de 4 semanas. La investigación se realizó tanto en ratas macho como hembras, las cuales se separaron por grupo de acuerdo a la dosis administrada, las de cuales fueron de 0, 500, 1000 o 2000 mg / kg / día durante 13 semanas consecutivas (15 animales por grupo). Se concluye que la administración de extracto de *ginseng* rojo coreano no produjo ninguna toxicidad significativa, ni cambios significativos en: la mortalidad, peso corporal, consumo de alimentos, oftalmoscopia, hematología, bioquímica sérica, grosor hallazgos patológicos, pesos de órganos absolutos / relativos o histopatología.

*Polypodium Leucotomos* (PL), es un helecho que se localiza en la región de Centroamérica. Esta históricamente ha sido utilizada por los Nativos Americanos debido a su capacidad anti inflamatoria. Dentro de sus principales componentes, están los grupos fenólicos, como el ácido cafeico y ácido ferúlico, los cuales dotan a la especie la capacidad antiinflamatoria asimismo de poseer la capacidad secuestrar especies reactivas de oxígeno. Fue en el año 2004 que se realizaron los primeros estudios de su administración vía oral, la cual demostró que esta dio una reducción de quemaduras solares, entre otras propiedades relacionadas con la inhibición inducida por su acción antioxidante. (Bhatia, 2015, p. 74).

Por su parte, en el año 2009, Zattra, Coleman, Arad, Helms, Levina, Bord, Guillaume, El-Hajamad, Zwart, Steeg, González, Kishore y Goukassian, en Estados Unidos de América, trabajaron con ratones sin pelo, el objetivo de su investigación buscó probar que la administración del extracto de PL en la expresión e inflamación de COX-2 inducida por RUV, mejoraba la reparación del ADN y disminuía la mutagénesis. Para esto trabajaron con veinticinco ratones a los cuales recibieron una dosis única de UV (25 mJ/cm<sup>2</sup>) después de 10 días

de ser alimentado con 300 mg / kg de PL. Este ensayo culminó por demostrar que al administrar extracto de PL se da una serie de eventos fotoprotectores como la activación de proteína supresora de tumores (p53), la reducción de la inflamación aguda a través de la inhibición de la enzima COX-2, y reducción de la oxidación maligna del ADN.

Asimismo en el año 2009, Philips, Conte, Chen, Natrajan, Taw, Keller, Giavant, Tuason, Dulaj, Leonardi y González, en Estados Unidos de América, realizaron un estudio acerca de los beneficios de la regulación de la MMP y sus inhibidores y las fibras de colágeno, directamente en fibroblastos dérmicos y células de melanoma irradiadas con RUV tratados con extracto de PL. Utilizaron fibroblastos dérmicos neonatales humanos y células de melanoma, las cuales fueron separadas en seis grupos a las cuales se les dosificó con 0, 0.01, 0.03, 0.1, 0.3 y 1% de extracto de PL, paralelamente fueron irradiadas con RUVA Y RUVB. Se determinaron los cambios de MMP-1, y de sus inhibidores, obteniendo como resultados que el extracto de PL inhibió directamente las actividades de MMP-1, en fibroblastos y células de melanoma mientras estimula la expresión de inhibidores de MMP en estas células.

Tanew, Radakovic, González, Venturini, Calzavara (2010) llevaron a cabo una investigación abierta y descontrolada dirigida a determinar si la administración oral de extracto hidrofílico de PL resulta eficaz en la prevención de erupción polimorfa lumínica. El estudio incluyó 35 pacientes con fenotipos de piel I, II y III, los cuales fueron sometidos respectivamente a radiaciones de RUVA de 60 mJ/cm<sup>2</sup>, 2,75 mJ/cm<sup>2</sup> y 100 mJ/cm<sup>2</sup>, respectivamente hasta que desarrollaran lesiones de la enfermedad, de igual manera los pacientes fueron irradiados con RUVB, y en caso de que no produjeran eritema, la dosis de la RUVB se aumentaba en un 20 % para las próximas exposiciones. De estas fotoexposiciones llevadas a cabo entre el día 1- 7, 30 pacientes produjeron lesiones polimorficas luminicas, los restantes pacientes fueron excluidos de las investigaciones futuras. Después en los días 7-28 se administró, dosis de PL de acuerdo al peso de cada paciente (pacientes con peso menor o igual a 55 kg recibieron 55 mg 720 mg diarios, con pesos entre 56-70kg 960mg diarios y pacientes con peso mayor a 70 recibieron 1200 mg diarios). Por último los pacientes fueron expuestos a fotoexposiciones de manera similar al inicio del estudio. Lo que permitió determinar que el tratamiento oral de PL es beneficioso en la prevención de la enfermedad.

Por otra parte en el año 2012, en Tailandia, los investigadores Pluemssaran, Onkoksoong y Pänich, estudiaron si el ácido cafeico y el ácido ferúlico (componentes principales del extracto de PL) inhiben la MMP-1 inducida por RUV a través de la regulación de la defensa sistema de antioxidante en queratinocitos. Para llevar a cabo la investigación, trabajaron con células humanas aisladas de queratinocitos, los cuales se mantuvieron en medios específicos y posteriormente fueron las células fueron tratadas con prueba de ambos compuestos en concentraciones finales de 3.75, 7.5, 15, 30  $\mu\text{M}$  hasta 30 minutos antes de la exposición de RUVA: Para analizar los resultados se examinó la actividad de las MMP-1 se obtuvieron muestras del sustrato de gelatinasa que fueron sometidos a electroforesis, y para determinar la capacidad antioxidante se determinó la oxidación de diclorofluoresceína no fluorescente 30 min después de la RUV. Los resultados obtenidos determinan que el pretratamiento de células antes de la exposición a RUV causó una concentración dependiente inhibición de la activación de MMP-1, además de demostrar también una dosis dependiente atenuación de la formación de especies reactivas de oxígeno en comparación con células control.

De la misma manera se evaluaron en España, en el año 2012, por Aguilera, Carrera, Pulg J, Badenas, Lecha, González, Malveyh y Pulg S, los beneficios de la administración oral del extracto de PL, en pacientes con alto riesgo de Melanoma. Para llevar a cabo la investigación se incluyeron 61 pacientes, los cuales se subdividan en pacientes con una amplia historia familiar de Melanoma, pacientes con esporádicos casos de Melanoma familiar y pacientes con lunares no típicos, sin historia de Melanoma. A todos los pacientes se les definió la dosis eritematosa mínima de UVB (la cantidad mínima de radiación por  $\text{cm}^2$  que induce eritema confluyente a las 24 horas) los participantes recibieron la misma dosis oral de PL. Una de las conclusiones principales de la investigación fue que la administración oral de PL conduce a una reducción significativa de la sensibilidad a la RUV.

En el año 2014, Rodríguez, Cuevas, González y Mallol, estudiaron en ratones sin pelo, si la administración oral de PL retrasa la aparición de tumor en la piel y aumenta la expresión de p53 a nivel epitelial, al ser irradiados con rayos UV. Para ser llevado a cabo el experimento se subdivieron en 4 subcategorías: no irradiados y no tratados con PL; irradiado y no tratado con

PL; no irradiados y tratados con PLY irradiados y tratados con PLse determinó el desarrollo tumoral.

Se concluyó que la administración oral de un extracto de PL retrasó el proceso tumoral-genético cutáneo inducido por la exposición crónica a la RUV.

Por su parte la seguridad y la eficacia de la administración oral del extracto de PL fue evaluada en el año 2015 Nestor, Berman y Swenson en Estados Unidos de América. El ensayo llevó dos meses de evaluaciones, a pacientes con piel de fototipos de I a IV según la escala de Fitzpatrick. Se estudio si la ingesta del extracto de PL (240mg dos veces al día), era eficaz al evaluar cambios en en prueba de dosis de eritema, respuesta a la intensidad del eritema inducida por RUV e historial de quemaduras solares durante los 60 días, y la seguridad se valoró por medio de las evaluaciones que incluyeron un examen físico, signos vitales y parámetros de laboratorio clínico que incluyen hematología, panel metabólico completo y tiempo parcial de protrombina . Se logró determinar que los individuos que ingirieron placebo mostraron una mayor incidencia en los episodios de quemaduras solares y los que se les administró extracto de PL se observó disminución de la intensidad del eritema inducida por luz ultravioleta, así mismo que la administración de 240mg, dos veces al día del extracto de PL es seguro.

Asimismo, en el año 2015, Murbach, Béres, Vertesi, Glávis, Hirka, Endres, John, Cleweel y Szakonyié, en Estados Unidos, hicieron una investigación exhaustiva de la seguridad toxicológica de un extracto acuoso de PL. La investigación se llevó a cabo, en dos partes, la primera se realizó en un grupo de ratones en los cuales se determinó la genotoxicidad, de acuerdo con las pruebas establecidas por la guías Internacionales, realizando pruebas de mutación inversa bacteriana y de micronúcleo (in vivo), a su vez se determina la toxicidad oral del extracto, durante 14 días, trabajando con grupos de ratones a los cuales se les administró dosis de 0, 500, 1000, 2000 y 5000 mg/ Kg del peso corporal al día. Una vez concluido que no había daño genotóxico ni daños potenciales a la salud, se llevó a cabo la segunda parte de la investigación en la cual se evaluó en ratas la toxicidad oral del extracto de PL, en dosis de 300, 600 y 1200 mg/kg del peso corporal al día por un periodo de 90 días, de la cual se concluye que es seguro, al no reportarse muertes ni cambios en el comportamiento ni cambios físicos considerables.

En el mismo año, 2015, Rodríguez, Juarranz, Cuevas, González y Mallol en España, estudiaron si el PL disminuía la proliferación de células epidérmica inducida por RUV y mejora la expresión de p53 y la capacidad antioxidante del plasma en ratones sin pelo. Para determinar esto, los investigadores, administraron de manera oral 300 mg / kg del extracto de PL durante 5 días antes de ser irradiados y 2 días después, se realizaron análisis anatomopatológico, inmunohistoquímica y así como análisis químico de la sangre. Los resultados obtenidos demuestran que la administración oral posee eficacia como agente fotoprotector sistémico con antioxidante y propiedades antienvjecimiento.

Por otra parte, Auremia, González, Laserico, Capo y Amerio, en el año 2015, en USA, determinaron si el PL podría mejorar la eficacia de la terapia fotodinámica (PDT, por sus siglas en inglés) en el tratamiento de la queratosis actínica del cuero cabelludo. Para llevar a cabo la investigación se reclutaron 34 pacientes calvos que presentaron al menos dos lesiones de queratosis actínica en el cuero cabelludo, posteriormente, fueron asignados de manera aleatoria en dos grupos. Ambos grupos se sometieron a dos sesiones PDT con una semana de diferencia, adicionalmente el primer grupo comenzó la suplementación oral de PL una semana después de la última sesión de PDT. Por último se realizó una evaluación mediante inspección directa de las áreas calvas del recuento de lesiones y por medio de un diagnóstico fotodinámico. Como resultado se demuestra que el PL mejora la eficacia de la terapia PDT y disminuye la tasa de recurrencia de queratosis actínica a los meses

Para el año 2016, Medrano, en Perú, condujo un estudio que tenía como finalidad estudiar el efecto fotoprotector del PL en trabajadores con alto riesgo de exposición solar. Su estudio se basó en la observación y descripción en una serie de 47 trabajadores del Hospital de la Solidaridad de Chiclayo, a los cuales se les 7.5mg/Kg/d vía oral durante 72h, y se sometieron a sus condiciones normales de trabajo (el cual poseía una alta exposición a la RUV). El investigador logró concluir que la administración oral sí logra un efecto protector, al aumentar la dosis eritomatosa mínima al ser comparada pre tratamiento.

Kohli, Shafi, Isedeh, Griffin, Jamal, Silpa, Jackson, Athar, Kollias, Elmet, Lim y Hamzavi, en el año 2017, evaluaron los efectos moleculares y fotobiológicos de la administración

de extracto de PL; para lo cual estudiaron en un grupo de veintidós personas con fototipos de piel Fitzpatrick I a II la irradiación con luz visible, ultravioleta (UV) A1 y UVB (utilizando láser *excimer* de 308 nm), inmediatamente y 24 horas después de la irradiación. Posteriormente, se volvió a realizar la evaluación después de la ingestión del extracto de dicha planta, bajo las mismas condiciones de irradiación. Para evaluar la prueba, se basaron en resultados de colorimetría y datos histológicos (por medio de biomarcadores asociados al daño UV), la primera mostró una mejoría luego de la administración del extracto en diecisiete de los veintidós sujetos de investigación, mientras los datos histológicos mostraron disminución en todos los sujetos de estudio.

Por último, para el año 2018, Goh, Chuach, Tien, Thng, Vitale y Delgado determinaron por medio de un estudio piloto, doble ciego, controlado con placebo, la efectividad del PL en el tratamiento del melasma en personas asiáticas. La investigación se llevó a cabo en cuarenta pacientes adultos sanos con diagnóstico clínico de melasma con fototipos de piel entre III o IV, según la escala de Fitzpatrick que estaban recibiendo tratamiento con hidroquinona tópica al 4% y protector solar con FPS 50+. La separación en grupo fue aleatorizada para recibir suplementos orales de PLE, más el tratamiento estándar o placebo más el tratamiento estándar, por 12 semanas. Los pacientes fueron evaluados al inicio del estudio, día 28, día 56, y día 84 utilizando el índice MASI. Se concluyó que la administración oral de extracto PL es eficaz como tratamiento complementario del melasma en combinación con hidroquinona tópica y protector solar.

## **Nacionales**

En lo que respecta a antecedentes nacionales, se tiene en primer instancia el estudio de Alpízar como tesis de Licenciatura en Farmacia, en el año 2010 de la Universidad Internacional de las Américas, en donde evaluó el conocimiento sobre los protectores solares para la profilaxis del cáncer de piel que poseen los regentes y pacientes de la cadena de Farmacia Don Gerardo en la provincia de Puntarenas. Para valorar dicho conocimiento, se realizó una encuesta tanto a pacientes como a regentes, específicamente, ocho regentes farmacéuticos y cien pacientes masculinos y femeninos. Dentro de sus conclusiones principales se encuentran que el 58% de los

pacientes encuestados usan protector solar, y que dentro de esa población solo el 43% lo utiliza diariamente; por parte de regentes se demostró que un 50% no poseen cuando sobre las características con las que debe contar un protector solar, y solo uno de los doctores encuestados aseguró recibir información sobre el uso de los protectores solares en la prevención del cáncer durante sus estudios.

Por otra parte Álvarez y Gómez, del Instituto Tecnológico de Costa Rica, en el año, 2014, estudiaron la relación entre la radiación ultravioleta-B ambiental y los diagnósticos de cáncer de piel entre 1990 y 2010, así como los principales factores de riesgo de exposición actual ha dicho agente en agricultores en las zonas altas de Cartago. Para determinar la relación entre la radiación UVB y los diagnósticos de cáncer, se trabaja con datos históricos suministrados por distintas organizaciones gubernamentales, mientras que el diagnóstico de los principales factores de riesgo se realizó por medio de entrevistas y observaciones de campo con 86 personas. Se logró determinar que entre los años 1990 y 2010 que no se puede relacionar de manera proporcional la cantidad de diagnósticos de cáncer de piel y valores de RUV-B. Conjuntamente determinaron que la mayoría de la población indagada sobre alguno de los efectos de RUV (70%), sin embargo, de esta población informada solamente el 58%, utiliza protector solar como protección solar.

Posteriormente en el año 2016, Sierra, realiza una tesis acerca de exposición ocupacional a Radiación Ultravioleta en Poblaciones Agrícolas de la Provincia de Cartago. Para establecer la exposición, se realizó una visita a 13 centros agropecuarios, en donde determinó irradiancia incidente sobre una superficie horizontal. La autora logró concluir que la RUV que reciben los agricultores es significativa, mayor a la recomendada porLa Comisión Internacional de Protección de Radiación no Ionizante, lo cual representa un riesgo ocupacional importante.

## CAPITULO II. MARCO REFERENCIAL

El propósito de este capítulo es abordar, de manera lógica y ordenada los distintos temas que son necesarios para la futura interpretación de los resultados. Iniciando con el tema de la fotoprotección para lo cual se abarcan los subtemas de las radiaciones ultravioleta, fisiología y anatomía de la piel, enfatizando en los efectos negativos que genera la RUV sobre la piel y describiendo algunas de las enfermedades derivadas de la exposición solar Finalizando de manera más específica, con la descripción detallada de las especies *Panax Ginseng* y *Polypodium Leucotomos*.

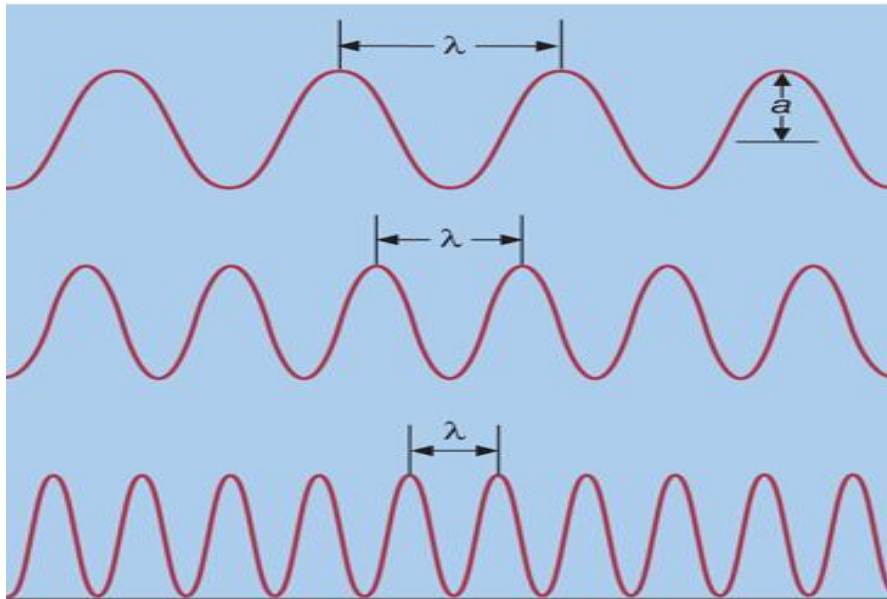
### Fotoprotección

La fotoprotección se conoce al conjunto de estrategias tanto naturales, como farmacológicas tópicas y sistémicas, utilizadas para prevenir todos los efectos degenerativos de la piel tanto a nivel macroscópico, microscópico, celular y molecular a causa de la radiación solar, que se expresan como quemaduras solares, inmunosupresión, fotoenvejecimiento, cáncer de piel y enfermedades cutáneas debido a la fotosensibilidad.(Gilaberte, Coscojuela, Sáenz y González, 2003, p.271)

### Radiación Solar

El sol emite energía que resulta del proceso de fusión nuclear, la cual se manifiesta como energía electromagnética, que se propaga a través del espacio interplanetario y llega a la tierra en forma de radiaciones, es decir, perturbaciones periódicas y rítmicas del estado electromagnético del espacio, las cuales se propagan en forma de ondas. (McKee T. y McKee J., 2016, p. 417). Dichas ondas, poseen características específicas, que se ilustran en la Figura 1.

**Figura 1: Principales características de las ondas.**



Fuente: McKee T. y McKee J., 2016, p. 41

**Cresta:** Punto máximo de elongación de una onda. (McKee T. y McKee J., 2016, p. 417)

**Longitud de onda. ( $\lambda$ )** es la distancia de la cresta de una onda a la cresta de la siguiente. (McKee T. y McKee J., 2016, p. 417)

**Amplitud.** La amplitud ( $a$ ) es la altura de una onda. La intensidad de la radiación electromagnética (p. ej: la brillantez de la luz) es proporcional a la amplitud. (McKee T. y McKee J., 2016, p. 417)

**Frecuencia.** ( $\nu$ ) es el número de ondas que pasa por un punto en el espacio por cada segundo. (McKee T. y McKee J., 2016, p. 417)

Las radiaciones solares se subdividen en una amplia gama, clasificadas principalmente de acuerdo a su longitud de onda. Dentro de estos tipos se encuentran los rayos X, radiaciones ionizantes, radiaciones ultravioleta (RUV), luz visible, radiaciones infrarrojas, entre otras. La luz

visible y la radiación infrarroja son generalmente inocuas para el hombre. Por lo cual, la mayoría de los efectos perjudiciales para la salud, principalmente sobre la piel, se deben a la acción de la RUV. (Wilson, Buffa y Lou, 2009 p.677)

La piel de los mamíferos al someterse de manera continua a la RUV, induce diversos cambios moleculares. Las alteraciones que genera la RUV son posibles al interactuar con compuestos que absorben energía (fotones) lo que lleva a una gran cantidad de eventos, generando diversas reacciones bioquímicas. Los cambios inducidos pueden ser beneficiosos como la síntesis de vitamina D y otros perjudiciales como los recambios en la estructura del ADN. (González, Vernhes y Sánchez, 2009, pp. 70-71)

En cuanto la RUV llega a la Tierra, la mayor parte de la emisión ultravioleta solar se absorbe en la capa de ozono de la atmósfera, en una altitud comprendida entre 30 y 50 Km. Sin embargo, hay una creciente preocupación ya que en las últimas décadas se ha registrado un aumento de la radiación incidente, esto debido a las agresiones continuas a la que se somete esta capa, como por ejemplo, la creciente emisión de gases clorofluorocarbonos (como el gas freón, emitido por las refrigeradoras), los cuales reaccionan con el ozono, generando disminución de este. (Wilson, Buffa y Lou, 2009 p.677)

Es importante aclarar que el espectro de la RUV abarca las longitudes de onda del espectro comprendidas entre 100 y 400 nm, dentro de este rango también se subdividen tres tipos de radiaciones, en concordancia a la longitud de onda. La radiación en el ultravioleta A (RUVA), la radiación ultravioleta B (RUVB) en el ultravioleta C (RUVC), las cuales muestran diferentes propiedades en cuanto a sus efectos biológicos sobre la piel, debido a dos aspectos distintos: la energía que portan y el grado de penetración en la piel. (González *et al.*, 2009, pp. 70-71) estas particulares se detallan a en el siguiente apartado.

## **Tipos de Radiación Ultravioleta**

### **Radiación Ultravioleta A**

La RUVA está constituida por longitudes de onda entre los 315 a 400nm.(OMS, 2003, p. 1). Dentro de la gamma ultravioleta es el segmento que posee menor energía y mayor penetración de manera que incide profundamente sobre el tejido cutáneo, afectando la dermis, destruyendo fibras tanto elásticas como de colágeno, favoreciendo el fotoenvejecimiento, aumento de la inmunosupresión, que a su vez promueve las reacciones fotoalérgicas y fototóxicas promovidas por distintos medicamentos. Asimismo actúa de manera sinérgica con laRUVB generando radicales libres que dañan el ADN.(Sordo y Gutiérrez, 2013, p. 114)

### **Radiación Ultravioleta B**

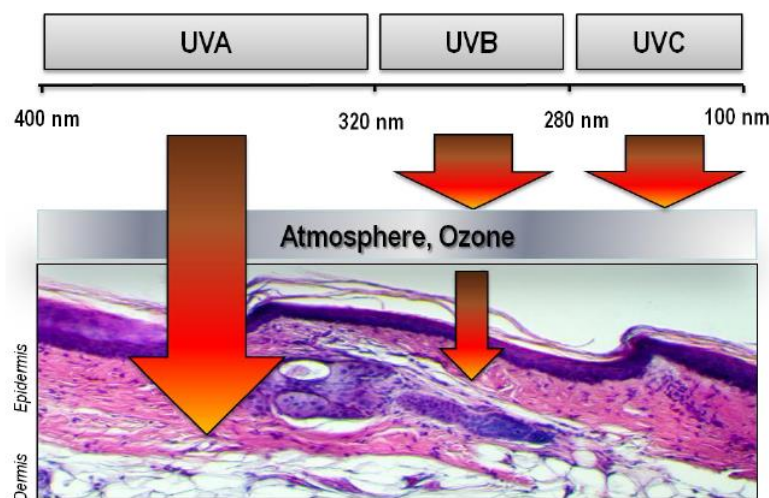
La banda correspondiente a la RUVB engloba a las radiaciones comprendidas entre los de 280 a 315 nm (OMS, 2003, p. 1). La RUVB, posee una alta energía, pero no incide de manera tan profunda como RUVA, esta actúa principalmente a nivel de la capa más externa, la capa basal de las células, produciendo diversos efectos adversos biológicos directos como indirectos, como lo son el fotoenvejecimiento prematuro, fotocarniogenesis y la producción de radicales libres, entre otros. (González *et al.*, 2009, p. 71)

Tanto las RUVA como las RUVB desempeñan un papel importante en el desarrollo de enfermedades fotosensibles como lo son erupción polimorfa por la luz, eritema, inmunosupresión, fotoenvejecimiento, entre otras. Sin embargo, la RUVB, se considera la radiación de quemaduras solares, debido a que desempeña un papel más grande (hasta mil veces mayor) en su producción en comparación a la RUVA. (González *et al.*, 2009, p. 71)

## Radiación UltravioletaC

La RUV C comprende las longitudes de onda menores a 280nm. De las tres tipos de RUV, *esta* es la que posee mayor potencial mutagénico, debido a su alta energía, sin embargo, dado su bajo poder de penetración, cuando la luz solar atraviesa la atmósfera, el ozono, el vapor de agua, el oxígeno y dióxido de carbono absorben toda la RUV C, de manera que esta no se considera responsable de los efectos perjudiciales de la RUV sobre los organismos vivos. (Sordo y Gutiérrez, 2013, p. 114). En la figura 2 se aprecia un esquema que resume la penetración de las distintas RUV.

**Figura 2: Esquema de la penetración de las distintas RUV**



Fuente: D'Orazio *et al.*, 2013, p. 12227

## Factores de los que depende la Intensidad de los Rayos Ultravioleta

Además de las características intrínsecas que poseen las radiaciones, existen diversos factores que modifican el impacto de la radiación sobre la superficie terrestre. La OMS en el año 2003 vincula: la altura del sol, la latitud y altitud, la nubosidad, el ozono y la reflexión por el

suelo como los factores capaces de modificar la intensidad de los RUV sobre el planeta tierra. A continuación detalla de manera más detallada como intervienen dichos factores.

### **Altura del Sol**

Entre mayor altura posee el sol, es mayor la intensidad de la luz solar, por lo que intrínsecamente se verán vinculadas tanto la época del año y la hora del día. En efecto se da un aumento de la peligrosidad de *esta* cerca de mediodía, y en las épocas de verano. Cabe aclarar que la RUVB es mayor entre las 10 am y las 2 pm, ya que la RUVA se mantiene relativamente constante durante las horas del día. (Jansen, Wang, Burnett, Osterwalder y Lim, 2013, p. 853.e4)

### **Latitud y altitud**

Se considera que la intensidad de los RUV aumenta con una mayor cercanía de la línea del Ecuador (OMS, 2003, p. 2) ya que el sol pasa por la parte más alta del cielo y la distancia recorrida por los rayos ultravioleta dentro de la atmósfera es más corta. Además, el espesor de la capa de ozono es menor en los trópicos que en las latitudes medias y altas, por lo que hay menos ozono para absorber la radiación ultravioleta mientras atraviesa la atmósfera. La intensidad de los RUV es proporcional a la altura, debido a que la atmósfera se va volviendo más delgada y se va reduciendo el contenido de ozono. (OMS, 2003, p. 2). Como resultado se estima que por cada 1000 pies de aumento en la elevación, hay un aumento de 4% a 10% de la RUVB que alcanza la superficie de la tierra. (Jansen *et al.*, 2013, p. 853.e4)

### **La Nubosidad**

Las nubes que se interponen entre el Sol y la superficie de la Tierra tienen el efecto de atenuar la radiación, sin embargo, este efecto es difícil de cuantificar debido a la complejidad física y geométrica de las nubes, pero se estima que a una menor nubosidad la intensidad de las RUVB aumentan, sin embargo, las RUVA se ven mínimamente afectadas por la capa de nubes. (OMS, 2003, p. 2). No obstante, El Instituto de Servicios Meteorológicos Nacionales de los

Estados Unidos de América, asume para calcular el índice de RUVB, que los cielos despejados permiten virtualmente el 100% de la transmisión de RUVB, mientras que las nubes dispersas permiten 89%, las nubes rotas un 73% y el cielo nublado solamente un 31% de la RUVB. (Jansen *et al*, 2013, p. 853.e4)

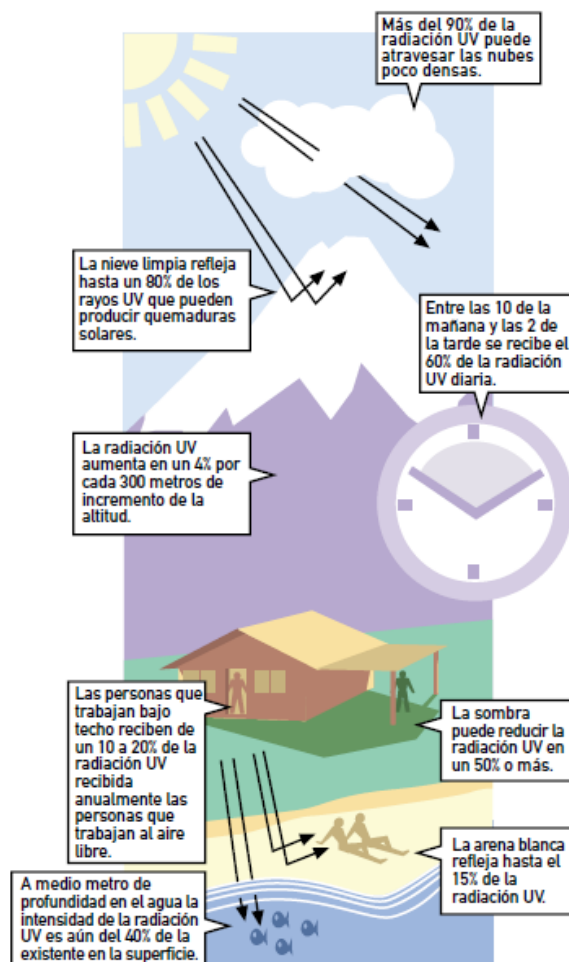
### **El ozono**

Este es el responsable de absorber la mayor parte de la RUV, aproximadamente entre un 97 y un 99%. Se estima que una disminución de 10% de la capa de ozono puede tener como consecuencia un incremento de hasta 20% de la RUVB. Las sustancias que contienen clorofluorocarbonos son unas de las principales responsables del aumento sustancial de la irradiación de los RUVB especialmente en latitudes altas. (Jansen *et al.*, 2013, p. 853.e4)

### **La Reflexión por el suelo**

Distintos tipos de superficie tienen propiedades físicas distintas, que hace variar la magnitud de dispersión o reflexión de la RUV. Por ejemplo: la nieve es capaz de reflejar en un 80% de la RUV, por ello se recomienda evitar tomar el sol en presencia de nieve, otras superficies como la espuma de mar pueden reflejar *esta* en un 25%, la arena seca es capaz de reflejar un 17%, por su parte la hierba un 3% y el asfalto un 2%. (OMS, 2003, p. 2)

**Figura3: Factores afectan la Intensidad de la Radiación ultra violeta**



Fuente: OMS, 2003, p. 2

### **Anatomía y Fisiología de la Piel**

Para empezar este apartado se debe mencionar que la piel no es una simple envoltura inerte; más bien, se trata de un órgano complejo, anatómico y funcional, indivisiblemente ligado a la fisiología y patología de todo el organismo. Se considera que la piel posee dos caras, una externa y una interna, por lo que se encuentra sujeta a agresiones, tanto del medio externo como del interno. La piel es considerada como el espejo de la salud, ya que permite informar de la homeostasis corporal. (Saúl y Martínez, 2015, p.1)

Este órgano es el responsable de envolver de manera completa, toda la superficie corporal, sin dejar áreas de discontinuidad, por lo que resulta ser el órgano más extenso y con más volumen. Su extensión resulta variable según la talla y peso de cada individuo. (Castell y Herrera, 2017, p. 207) Por ejemplo, para una persona de 70 kg que posea una altura de 1.70 m, la cubierta de la piel presenta  $1.85 \text{ m}^2$ , con un volumen de  $4\,000 \text{ cm}^3$ , con 2 mm. de espesor promedio, un peso de 4.200 kg, lo cual equivale a 6% del peso corporal. Contiene aproximadamente  $1.800 \text{ cm}^3$  de sangre, que representa el 30% de la sangre total del organismo corporal. (Saúl y Martínez, 2015, p.1)

Dentro de sus principales características se encuentra que es continua, resistente, flexible, elástica, extensible, tersa, turgente, húmeda y no ser completamente lisa, ya que presenta entrantes y salientes, así como depresiones y orificios. Sin embargo, dichas particulares pueden resultar variables entre cada individuo. Hasta el momento este órgano resulta insustituible, debido no se ha logrado emular piel artificial con todas sus características y funciones fisiológicas. (Saúl y Martínez, 2015, p.1)

La piel químicamente se encuentra constituida por una gran cantidad de componentes, siendo el agua el compuesto que se presenta de manera primordial, representando aproximadamente un 70% de su composición. Dentro de su estructura del órgano se puede encontrar minerales como sodio, potasio, calcio, magnesio y cloro; carbohidratos como glucosa; distintos tipos de lípidos, principalmente constituido por el colesterol, los cuales tienen propiedades importantes de la estructura celular y en el proceso de cicatrización, proteínas como colágeno y queratina, enzimas y vitaminas, las cuales se desempeñan como co-enzimas por lo que resultan indispensables para el metabolismo de la piel. (Saúl y Martínez, 2015, p.2)

Las características de la piel son variables entre distintas etnias, así como en distintos grupos de edad, y sexo, entre otros factores: Igualmente la piel de las distintas regiones corporales muestra diferencias claras en su grosor, color y en la distribución de los anexos. Sin embargo, en todas las regiones muestra una gran variedad de funciones: las cuales se comentan a continuación. (Castell y Herrera, 2017, p. 207).

**Protección:** La piel constituye una barrera eficaz contra distintos daños potenciales producidos por agentes físicos, químicos y mecánicos. Por ejemplo, este órgano produce melanina con el fin de atenuar los daños de los radicales libres generados por la RUV. Asimismo la piel posee mecanismos que interfieren con la absorción de compuestos que potencialmente pueden alterar la homeostasis. (Castell y Herrera, 2017, p. 207).

**Mantenimiento del equilibrio hidroelectrolítico:** Esta se hace posible, debido a que la piel, dificulta la deshidratación al secretar lípidos localizados en las células epidérmicas, lo que impide la salida del líquido tisular. Además las glándulas sudoríparas presentes en dicho órgano, permite regular la excreción de distintos iones presentes en la sudoración. (Castell y Herrera, 2017, p. 207)

**La termorregulación:** La piel por medio de distintos mecanismos es capaz de proporcionar una disminución de la temperatura corporal, una de los de mayor importancia es la secreción de sudor. Asimismo este órgano posee distintos mecanismos que propician una mayor retención de calor, como lo son la pilo-erECCIÓN, y la regulación que posee los glomos cutáneos, los cuales controlan el paso de sangre por el lecho capilar. (Castell y Herrera, 2017, p. 207)

**Función metabólica:** Una de las funciones metabólicas de mayor importancia que ejerce el tejido epitelial es la síntesis de vitamina D<sub>3</sub>, la cual se da por medio de la acción de la RUV - sobre el 7-dehidrocolesterol, la cual es indispensable a nivel intestinal para la que se dé una adecuada absorción de Calcio. Igualmente tejido subcutáneo, posee una importante función metabólica y que puede llegar a actuar como un depósito de energía en forma de triglicéridos. (Castell y Herrera, 2017, p. 207)

**Función Inmunológica:** La piel constituye una importante barrera física, que constituye la primera línea de defensa para impedir que entrada de diversos microorganismos patógenos. Asimismo, a nivel epitelial se pueden encontrar distintas células capaces de generar una respuesta inmune como los son linfocitos T y células presentadoras de antígenos, como los macrófagos, células cebadas, células plasmáticas productoras de anticuerpos. De la misma manera, en el órgano se pueden llegar a secretar distintos compuestos como péptidos

antimicrobianos e interleucinas, las cuales son capaces de modular respuestas inmunológicas. (Castell y Herrera, 2017, p. 207)

**Sensorial:** A nivel del tejido epitelial se pueden encontrar una gran variedad de neuronas, tanto colinérgicas como no colinérgicas, las cuales desempeñan el papel de transducción de señales en la percepción de tacto, presión y vibración. (Castell y Herrera, 2017, p. 207)

La tabla 1. Resume las principales funciones de la piel

**Tabla 1: Principales funciones de la Piel**

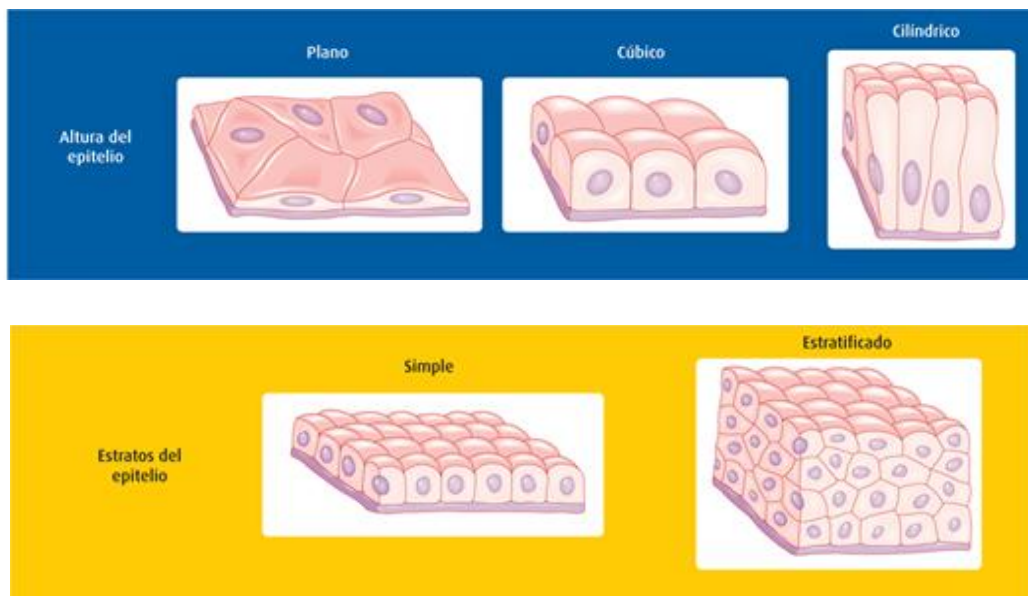
<b>Función</b>	<b>Modalidad</b>	<b>Ejemplo</b>
<b>Protección</b>	Física	Radiación UV
	Química	Solventes orgánicos
	Inmunológica	Sensibilizadores de contacto
<b>Sensorial</b>	Dolor	Mediante terminaciones nerviosas libres
	Temperatura	Mediante terminaciones nerviosas libres
	Tacto fino	Mediante células de Merkel
	Tacto grueso	Mediante corpúsculos de Meissner
	Presión	Mediante corpúsculos de Paccini
<b>Equilibrio electrolítico</b>	Por excreción	Mediante glándulas sudoríparas ecrinas
	Por barrera	Evita la deshidratación en pacientes con quemaduras graves
<b>Regulación de la</b>	Por secreción de sudor	Mediante glándulas

<b>Temperatura</b>	Por regulación de flujo sanguíneo	sudoríparas ecrinas Mediante comunicaciones arteriovenosas
<b>Regulación de la libido</b>	Por secreción de feromonas	Mediante glándulas sudoríparas apocrinas

Fuente: Castell y Herrera, 2017, p. 208

Respeto a su conformación celular, el tejido epitelial, posee distintas clasificaciones (Figura 4). Estas se pueden diferenciar con respecto a su altura, como planas o escamosas cuando son bajas y de anchas, cúbicas si poseen una altura de tamaño similar y cilíndrico cuando poseen una altura mayor que las otras dimensiones. Si se clasifican por la cantidad de estratos celulares, se diferencian entre los simples que poseen una única capa de células o estratificado que gozan un mayor número de capas celulares. (Sepúlveda y Soto, 2014, p.66)

**Figura 4: Clasificación de los epitelios, según la altura y los estratos del epitelio**

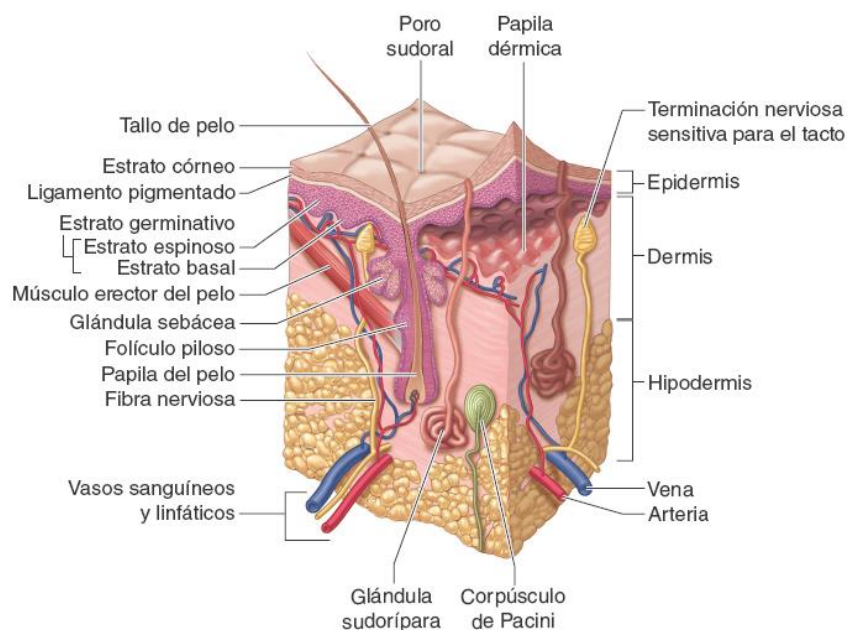


Fuente: Sepúlveda y Soto (2014, p. 66)

Analizada desde el punto de vista histológico, es decir, comprendida desde su composición, su estructura y las características de sus tejidos orgánicos; es dividida en tres capas

superpuestas, muy distintas, pero íntimamente relacionadas entre sí. Como se puede apreciar en la figura 5, del exterior al interior están dispuestas, primeramente la epidermis, seguida de la dermis y por último la hipodermis, la cual también conocida como tejido graso subcutáneo. (Castell y Herrera, 2017, p. 208) Cada uno de esas capas, y sus componentes, es analizada a continuación.

**Figura 5: Representación gráfica de los componentes de la piel.**



Fuente: Khan, Bank, Song y Choi, 2015, p. 474

## Epidermis

Como se aprecia en la figura 5, epidermis es la capa más externa de la piel, por lo que se encuentra en contacto con el medio exterior, actuando como barrera frente a agresiones físicas, mecánicas, químicas y microbianas. Su clasificación se da principalmente en concordancia a su grosor, como gruesa y fina. Siendo la primera encontrada en la palma de las manos y de los pies, alcanzando un grosor promedio de 0.4 a 0.6 mm. Por su parte, la capa fina recubre el resto del cuerpo y ostenta un grosor promedio de 75 a 150  $\mu\text{m}$ . (Khan *et al.*, p. 473) Dentro de esta capa

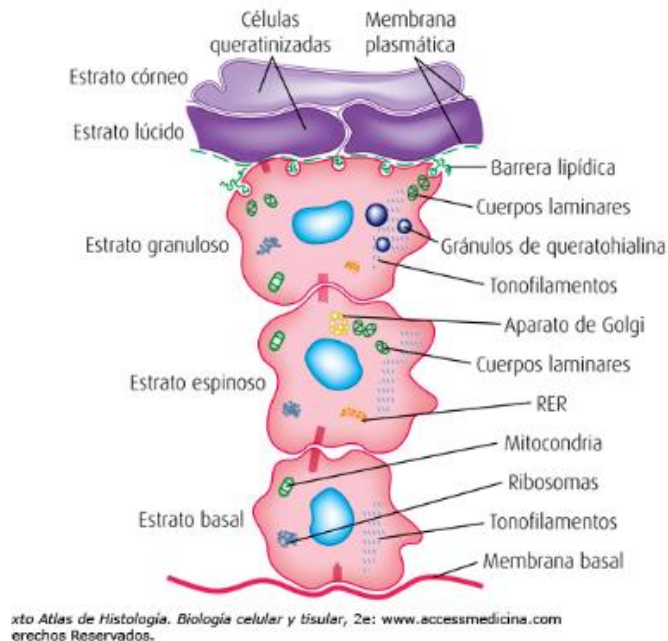
de piel se pueden encontrar distintas clases de células como queratinocitos, células de Merkel, melanocitos, células de Langerhans y linfocitos. (Khan *et al.*, 2015, p.475)

### **Queratinocitos:**

Los queratinocitos son los que dan un mayor aporte al volumen epitelial, estos pueden llegar a conformar en un 90% de la epidermis. Se tratan de un epitelio plano estratificado. Tiene la función principal especializada de producir queratina, la cual es una proteína filamentosa que cumple una función protectora que forma la capa superficial (estrato córneo) de la epidermis, y además también es la proteína estructural del pelo y de las uñas.

La epidermis se subdivide en cinco capas o estratos, de la más externa a la más interna, las capas o estratos se clasifican en: capa cornea, capa lucida, capa granulomatosa, capa espinosa o malpighi y capa basal o germinativa. (Figura 6). La célula va teniendo un proceso de diferenciación, o escamación que incluyen cambios tipo morfológico, bioquímico y transcripcional, a pesar que el proceso no está bien definido, si se conoce que una célula pase de membrana basal al estrato corneo tarda entre 20 a 30 días. (Khan *et al.*, 2015, p.475)

**Figura 6: Representación gráfica de los distintos estratos de la epidermis**



Fuente: Sepúlveda y Soto, 2014,p.354

Los primeros dos estratos, el basal y el espinoso se encargan principalmente de la renovación de los queratinocitos. En los siguientes estratos las células continúan los procesos de diferenciaciones que culminan con la pérdida del núcleo y organelas, en donde quedan principalmente constituidas mayormente de queratina llegando a ser corneocitos, en la capa córnea. Este estrato genera una envoltura impermeable que protege al organismo de la y deshidratación y la fricción. (Gómez, 2017, p. 8)

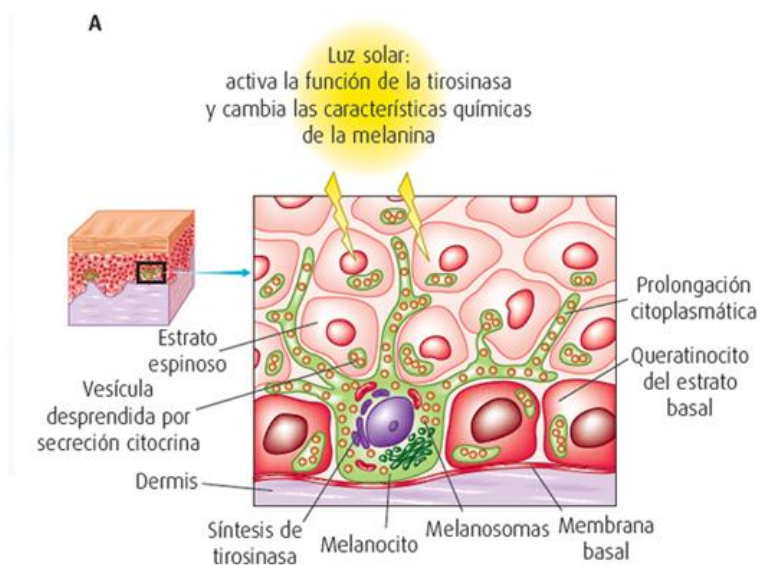
## Melanocitos

Son células altamente especializadas responsable de la producción y distribución del principal pigmento de la piel la melanina. Los melanocitos se situados principalmente en el estrato basal (representan del 5-10% de las células presentes en mencionado estrato). Por su parte, la síntesis del polímero protector está regulada por distintos factores como genéticos, ambientales y endocrinos. La producción de melanina es inducida por la RUV a partir del aminoácido tirosina, que por medio de la enzima tirosinasa produce dioxifenil alanina (dopa), y

esta después se transforma en melanina, por medio de la misma enzima aunque también son necesarias otras enzimas incluyendo la paucromo tautomerasa y la proteína relacionada con la tirosinasa. (Marks y Montley, 2012, p.6)

La síntesis se lleva a cabo en los melanosomas, orgánulo de los melanocitos; una vez finalizado el proceso son llamados gránulos de melanina, los cuales son transferidos a los queratinocitos adyacentes, por medio de las prolongaciones de los melanocitos (Figura 7). Una vez establecidos en los queratinocitos se ubican primordialmente de forma supranuclear en donde protegen de la RUV, por medio de absorción y difusión de las radiaciones, o actuando como antioxidante.

**Figura7: Síntesis y secreción de Melanina**



Fuente: Sepúlveda, 2012, p. 357

Por otra parte, es importante recalcar que la coloración de la piel se encuentra mayormente vinculada con la melanina y la sangre, aunque raramente otros pigmentos contribuyen al color, por ejemplo la bilirrubina, o pigmentos provenientes de fármacos. (Marks y Montley, 2012, p.6) A pesar de haber una amplia variación étnica, entre la humanidad, las variaciones pigmentarias, no se deben a una diferencia significativa entre el número de los melanocitos, ni de

su actividad. Primordialmente esta diferencia es consecuencia del número, tamaño, tipo y distribución de los melanosomas dentro de los queratinocitos. (Marks y Montley, 2012, p. 6)

La importancia de la producción de la melanina, ha sido demostrada en patologías como el albinismo, enfermedad genética identificada por un fallo en el sistema pigmentario, caracterizada por una hipopigmentación difusa. Estudios clínicos observacionales han demostrado que esta clase de pacientes, poseen mayor probabilidad a desarrollar quemaduras solares así como cáncer de piel. Con esto queda expuesto que además de la pigmentación una de las funciones principales de la melanina es la protección contra los RUV. (Saúl y Martínez, 2015, p10.)

Igualmente es importante señalar que se distinguen dos tipos de melanina de acuerdo a su estructura química: la eumelanina y la feomelanina. La eumelanina es la más abundante y posee un color oscuro, por su parte la feomelanina ostenta un color rojizo, por su gran composición de cisteína. La capacidad de atrapar radicales libres producto de la RUV varía ampliamente entre ambos tipos, siendo la feomelanina menos eficaz. En personas pelirrojas, la feomelanina se encuentra en mayor cantidad, por lo que la protección intrínseca que poseen frente a la RUV es menor. (Castell y Herrera, 2017, p. 208)

## **Linfocitos**

Son células inmunitarias, encargadas de responder ante la presencia de microorganismos infecciosos o agentes extraños, conocidos como antígenos. Se encuentran por todo el torrente sanguíneo. Los linfocitos a su vez se subdividen en tres tipos, de acuerdo a su función inmunitaria, los linfocitos T, los linfocitos B y los linfocitos NK. A nivel epitelial, los linfocitos T son los que se encuentran de manera predominante. (Rhoades y Bell, 2012, p. 194)

## **Células de Langerhans**

Estas células, se originan en la médula ósea y se localizan en la piel y otros sitios como la mucosa oral, vagina, ganglios linfáticos y timo que se encuentran específicamente en la capa de

Malpighi. Son células, dendríticas, tipo fagocitos, es decir capaces de captar antígenos o sustancias desencadenadoras de respuestas inmunológicas, procesar su material y manifestarlo en la superficie, con el fin de presentárselo a los linfocitos y que estos desencadenen una respuesta inmunológica adecuada. (Khanet *al.*, 2015, p. 476)

### **Células de Merkel**

Las células de Merkel, funcionan como receptores mecánicos o mecanorreceptores, estos son los encargados de recibir la información sensitiva, acerca de la deformación de la piel, respondiendo a estímulos de presión y estructura. La cual luego de percibir dicha información, transmite una respuesta entre nervio y nervio o estructuras efectoras, por medio de sinapsis. Que genera que se una señal integrada por el sistema nervioso central (encéfalo y médula espinal) para coordinar una respuesta motora adecuada al estímulo. (Rhoades y Bell, 2012, p. 68)

### **Dermis:**

La dermis constituye una capa que presenta 10 veces mayor grosor que la epidermis, aunque cabe aclarar que su espesor varía de acuerdo a su ubicación anatómica. Consta de células, moléculas fibrosas y una sustancia fundamental. Posee diversas funciones, no obstante, primordialmente funciona para sostén para una gran cantidad de vasos, nervios y anexos, asimismo interviene en la regulación del metabolismo, temperatura, defensa y cicatrización. Esta capa también se caracteriza por recambiar de manera continua. (Saúl y Martínez, 2015, p.11)

Primordialmente se encuentra conformada por tres clases de fibras: las reticulares, las elásticas, y las fibras de colágeno. Las fibras de colágeno y la red de fibras de tejido elásticas son las principales componentes de la dermis. Ambas confieren la resistencia mecánica de la piel al actuar como sostén de vasos, nervios y distintos anexos de la piel. De la misma manera asimilan la función de unir las estructuras superficiales. (Marks y Montley, 2012, p.7)

Del colágeno como tal existen cerca de 20 tipos, clasificados según su morfología, composición y propiedades físicas. Los tipos principales que se encuentran en la dermis de un adulto son el tipo I y el tipo III, siendo la tipo I dominante en el adulto: La dermis fetal es predominada por el colágeno tipo II.: Por otra parte, el colágeno tipo IV, es constituyente principal de la unión dermorepiderminca. (Marks y Montley, 2012, p.7)

La dermis comprende dos fases la superficial o papilar y profunda o reticular. Su principal diferencia reside en el grosor de fibras de colágeno, su celularidad y su vascularidad, que se detallan en el tabla 2.

**Tabla 2: Principales diferencias entre dermis papilar y reticular:**

	<b>Dermis Papilar</b>	<b>Dermis Reticular</b>
<b>Localización</b>	Superficial	Profunda
<b>Celularidad</b>	-	Escasa
<b>Vascularidad</b>	Vasos pequeños y capilares abundantes	Vasos grandes y escasos
<b>Fibras de Colágeno</b>	Delgadas, colágeno I, III y IV	Gruesas Colágeno I y III
<b>Clasificación del Tejido Conjuntivo</b>	Laxo	Denso irregular

Fuente:Castell y Herrera, 2017, p.2 14

La fase superficial de la dermis se encuentra formada por fibras de colágeno dispuestas en fascículos laxos y fibras elásticas delgadas que se estiran en sentido perpendicular a la unión dermoepidérmica y aloja a una mayor cantidad de células, entre ellas el fibroblasto y células inmunológicas. (Khanet *al.*, 2015, p. 478) Mientras que la fase profunda, posee un tejido conectivo irregular, con fibras densas que se entrecruzan y proporcionan la mayor protección

contra las fuerzas de desgarro y le otorgan a la piel su fuerza y elasticidad características. (Barret, 2013, p. 36)

La célula de mayor importancia, en la epidermis, es el fibroblasto, la cual sintetiza todo tipo de fibras, y la sustancia fundamental. Esta célula participa en el crecimiento normal, la cicatrización, la reparación de heridas y las actividades fisiológicas cotidianas de cada tejido y órgano del cuerpo. Adicionalmente se encuentran células como mastocitos, fagocitos y leucocitos, que se encargan de generar una respuesta inmune. (Marks y Montley, 2012, p. 10)

Con relación a la sustancia fundamental, esta se encuentra formada principalmente por glucosaminoglucanos y mucopolisacáridos ácidos, asimismo se puede encontrar elastina y las proteínas de colágeno fibroso. Conformando una sustancia con una consistencia similar a un gel, suave y flexible con características hidrofílicas. Esta se encuentra en el espacio libre entre los elementos celulares y fibrosos, lo que permite a las células libre movimiento, asimismo esta sustancia puede influenciar en el proceso de diferenciación de otras células. (Barret, 2013, p. 36)

### **Hipodermis**

Se trata de la porción más profunda de la piel, es un tejido adiposo, o graso, encargado de generar termorregulación, aislamiento, almacenamiento de energía y protección contra las lesiones mecánicas. (Marks y Montley, 2012, p.10) El grosor de esta capa a lo largo del cual difiere en función de la localización. Recientemente se ha determinado que este tejido también participa en funciones endocrinas, como liberación de leptina, así como comunicación neurológica e inducir de células madre pluripotenciales. (Saúl y Martínez, 2015, p.12)

## **Estructuras Anexas de la Piel**

El tejido cutáneo, específicamente en la dermis, posee dos tipos principales de invaginaciones: los folículos pilosos y las glándulas sudoríparas (ecrinas y apocrinas). (Marks y Montley, 2012, p.10)

Los folículos pilosos son invaginaciones tubulares de la epidermis que se origina en el pelo. Estos recorren toda la epidermis con la singularidad de no encontrarse en las regiones de las palmas, plantas, mucosa genital y el borde bermellón de los labios. Estos folículos están recubiertos en su interior por la doble capa derivada de la dermis, encuentran unidos a la glándula sebácea, y a la unión de ambas recibe el nombre de a la unión pilosebacea. (Marks y Montley, 2012, p.10)

Por su parte, las glándulas sebáceas son pequeños órganos en forma de saco que se encuentran encargadas de generar el sebo, el cual se encuentra formado de ácidos grasos, tanto libres como combinados con colesterol. Poseen una función no solamente como lubricante natural de la piel, si no que al aportar un manto graso ácido, propicia actividades fungicidas y germinativas. (Saúl y Martínez, 2015, p.12)

Por último, las glándulas sudoríparas, desempeñan un papel importante en la termorregulación del cuerpo. Estas se subdividen en dos tipos las ecrinas y las apocrinas. Las que se encuentran en mayor densidad en el cuerpo humano, son las ecrinas, que únicamente no se encuentran en la superficie de las mucosas. Por su parte, las glándulas apocrinas, se hallan de manera primordial en las regiones axilar, anogenital y del pezón. (Saúl y Martínez, 2015, p.12)

## **Fenotipos de Piel**

### **Escala de Fitzpatrick**

La respuesta de la piel frente a los RUV, depende de diversos factores, uno de los que presenta mayor magnitud es el fenotipo o fototipo de piel del individuo. Para el año 1975, el

afamado Dermatólogo, el Doctor. Thomas B: Fitzpatrick, indujo el término, por medio de la creación de una escala, la cual tenía como fin establecer la dosis adecuada de RUV que necesitaba recibir los pacientes con psoriasis. La escala que se muestra en la tabla 3, sigue teniendo relevancia hasta la fecha, ya que no solo tiene una utilización para los pacientes con la psoriasis, sino que también permite identificar por medio de una entrevista personal simple, la respuesta de la piel de un individuo a la exposición al sol. (Sánchez y Nova, 2008 p.540)

**Tabla 3: Clasificación de los prototipos cutáneos de Fitzpatrick**

<b>Prototipo Fitzpatrick</b>	<b>Color Básico de Piel</b>	<b>Respuesta a la exposición solar</b>
<b>I</b>	Blanca Pálida	Se queman con facilidad, no se broncean
<b>II</b>	Blanca	Se queman con facilidad y se broncean con dificultad
<b>III</b>	Blanca	Se pueden quemar al principio, pero se broncean con facilidad
<b>IV</b>	Morena Clara / Color aceituna	Casi no se queman y se broncean con facilidad
<b>V</b>	Morena	Por lo común no se queman y se broncean con facilidad.
<b>VI</b>	Negra	No se queman y sólo se intensifica u color

Fuente: Wolf, Johnson y Saavedra 2014, p.193

## **Efectos de la Radiación ultravioleta en la Piel**

Algunos de los efectos negativos de la exposición solar son conocidos desde poblaciones antiguas. Con el paso de los años, la evolución de la tecnología y la medicina se ha comprendido de una mejor manera como la RUV logra generar efecto sobre la piel. Dichas investigaciones han evidenciado que para que la RUV genere reacciones fotoquímicas se debe dar la transferencia de energía física a través de la acción de moléculas químicas fotosensibles conocidas como cromóforos, los cuales pueden ser tanto endógenos como exógenos. (Marners y Bickers, 2016, p.440), sin embargo, es importante recalcar que debido a los objetivos de este trabajo, se centrará en la respuesta de los cromóforos endógenos.

Específicamente las estructuras que poseen anillos aromáticos, o múltiples enlaces dobles conjugados, como ADN, proteínas, ácidos nucleídos, ácidos grasos polinsaturados, absorben fácilmente las longitudes de onda presentes en la RUV, en otras palabras actúan como cromóforos endógenos. De manera que por medio de estos la RUV favorece diversos efectos biológicos, que en la mayoría de casos conducen a la generación de especies reactivas que amplifican el daño que causa esta a las estructuras celulares y por ende compromete la homeostasis de la piel. (Marners y Bickers, 2016, p.440)

Los principales efectos inocuos se incluyen en la Tabla 4 y se explican de una forma detallada en la siguiente sección, su principal efecto a corto plazo, la inflamación, asimismo se detallan los cambios que genera la RUV como las modificaciones estructurales del ADN y la formación de especies reactivas de oxígeno, las cuales pueden conllevar a la manifestación de inmunosupresión, fotoenvejecimiento, el cáncer y otras enfermedades dermatológicas derivadas a la fotoexposición. (González y Alonso, 2007, p. 481)

**Tabla 4: Efectos nocivos de la luz RUV sobre la piel**

<b>Mecanismo</b>	<b>Mediador</b>	<b>Efectos a corto plazo</b>	<b>Efectos a largo plazo</b>
<b>Generación de Radicales libres</b>	Especies reactivas de oxígeno	-	Fotoenvejecimiento Cáncer Inmunosupresión
<b>Inflamación</b>	Muerte Celular, apoptosis	Quemadura Solar, eritema, dolor, comezón	Fotoenvejecimiento Cáncer
<b>Cambios en la estructura del ADN</b>	Dímeros de pirimidina principalmente timina timina y pirimidina-pirimidona	-	Cáncer
<b>Inmunosupresión</b>	Reducción del número de células de Langerhans epidérmicas	-	Inmunosupresión Cáncer

Fuente: Modificado de González y Alonso, 2007, p. 481

### **Inflamación:**

La inflamación, es una palabra proveniente del latín *inflammatio* que significa “encender” o “hacer fuego”. La inflamación como tal es un fenómeno biológico adquirido durante la evolución, no es solo manifestación de enfermedad, sino que también es un modo de curación, ya que tiene como propósito eliminar o reparar el daño causado por agentes biológicos, químicos o

físicos (como la RUV). Al desencadenarse la respuesta inflamatoria, se activan distintos tipos de mecanismos de comunicación tanto intracelular como extracelular, por medio de la activación de moléculas enlazadas a la membrana, que buscan aumentar el flujo sanguíneo, aumentar la permeabilidad vascular y aumentar la llegada de células inmunitarias. (Archundia, 2014, p.505)

Específicamente se ha señalado la RUVB como la principal responsable de generar la respuesta inflamatoria en la piel: Cuando esta radiación penetra la capa basal de la epidermis y la dermis, genera un daño tisular o incluso necrosis, que desencadena un sin número de reacciones bioquímicas, que conlleva a presentar una respuesta inflamatoria (Wolf, Johnson y Saavedra, 2014, p.194) Inicialmente las células residentes, como los queratinocitos, fibroblastos, así como las fibras sensitivas actúan mediante la secreción de mediadores pro inflamatorios, o estímulos quimiotácticos, con el fin de propagar la respuesta. (Rodríguez, 2010, pp. 20-21)

Uno de los eventos primordiales que acontecen, es el aumento de flujo sanguíneo generado por la vasodilatación. Del cual se ha señalado que los principales mediadores son las prostaglandinas y el óxido nítrico. La respuesta inflamatoria, generada por estos agentes es dual ya que se encuentra conformada por una respuesta temprana y una tardía, la segunda se aprecia entre las 24-48h después de la exposición a la RUV. Concretamente la liberación de las prostaglandinas está dada en ambas fases de la inflamación, mientras que el óxido nítrico se centra en la respuesta inflamatoria tardía. (Rodríguez, 2010, pp. 20-21).

En relación a las prostaglandinas forman parte de un grupo de moléculas llamadas eicosanoides, las cuales son derivadas del ácido araquidónico (AA). Este ácido, es derivado de los lípidos de membrana, en orden para que una síntesis de prostaglandinas, inicialmente el AA, este debe ser liberado por medio de la lisis de estos, a continuación puede entrar en dos posibles vías metabólicas: la vía de la ciclooxigenasa o la vía de los leucotrienos. En cuanto a la enzima ciclooxigenasa, se encuentran tres isoformas, y estas son las responsables de convertir el AA en prostaglandinas. Se ha determinado que la ciclooxigenasa que mayormente interviene en las inflamaciones causadas por RUV, es la ciclooxigenasa-2, (COX-2) la cual a nivel epitelial produce en mayor medida la prostaglandina E2 (PGE2) que se responsabiliza de generar

inflamación, edema, proliferación de queratinocitos, hiperplasia epidérmica y generación de un estado prooxidativo del ADN. (Rundhaug, Simper, Bowen, Shen, Lu, Surth, Fisher, 2007, p.692)

Por su parte, es importante señalar que el óxido nítrico se encuentra involucrado en cantidades diminutas en el proceso fisiológico normal, en estas condiciones es sintetizado por óxido nítrico sintasa constitutiva. Por el contrario, cantidades excesivas se exhibe en efectos fisiopatológicos sintetiza por el óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), que responde a agentes proinflamatorios (Oh, Kim y Lim, 2016, p. 2842). En respuesta al daño generado por la RUV la liberación de óxido nítrico está dada por los linfocitos y otras células de defensa, que entran en el tejido durante el episodio inflamatorio agudo. Su producción está dada por transformación de la l-arginina en l-citrulina por medio de la ya mencionada enzima iNOS. (Rodríguez, 2010, pp. 20-21).

A su vez se ha establecido la aparición de otras citocinas pro-inflamatorias después de la exposición de la RUV como lo son TNF-alfa, IL-1, IL-6, IL-8. Todas estas sustancias citocinas junto con las prostaglandinas y el óxido nítrico desempeñan diversos papeles en la inflamación inducida por RUV, incluida la activación de los factores de transcripción, la regulación positiva de las moléculas de adhesión endotelial y el reclutamiento de neutrófilos en la piel. Todos estos con el fin de controlar los daños causados por el agente lesivo. (Lim, Hönigsmann y Hawk, 2007, pp. 78-79)

## **Eritema**

La respuesta inflamatoria aguda o quemadura solar, generada después de la exposición a la RUV se da debido a la vasodilatación de los vasos sanguíneos, que generan la aparición de un rubor visible el cual se conoce clínicamente como eritema. Este es proporcional a la cantidad de radiación que recibe la persona y de su fenotipo de piel. Como manifestaciones clínicas se puede apreciar de color vivo, coalescente, como el que se presenta en la figura 8, que generalmente se limita a las áreas expuestas al sol, aunque puede aparecer en zonas cubiertas por vestido, de acuerdo a la tela y al grado de transmisión de los RUV. Por lo general su

manifestación se empieza a apreciar después entre las 3 y 6 horas de la exposición, mientras que el grado de eritema máximo se aprecia a las 24 horas y su duración es variada. Asimismo dar manifestaciones que exhiban cierto grado de edema. (Wolf, Johnson y Saavedra, 2014, p.194)

**Figura 8: Quemadura Solar Aguda**



Fuente: Wolf *et al.*, 2014, p.19

### **Tratamiento**

Uno de los consejos más importantes para evitar esta sintomatología y los efectos degenerativos que induce, está dado en la prevención, principalmente para las personas con fototipos inferiores o iguales a III, las cuales deben evitar la exposición prolongada al sol entre las 10 am y las 2 pm, y la aplicación cada dos horas de un fotoprotector tópico adecuado. (Wolf *et al.*, 2014, p.19)

En caso de que ya existe un eritema el tratamiento no farmacológico está dado por la aplicación de compresas húmedas sobre el área afectada, mientras que el tratamiento farmacológico está dado por la aplicación tópica de glucocorticoides y la administración oral de antiinflamatorios no esteroideos. Asimismo es importante aclarar que si se trata de un eritema muy intenso, la persona debe guardar reposo absoluto y se debe considerar la hospitalación para la administración de líquidos y la profilaxia de infecciones. (Wolf *et al.*, 2014, p.19)

## Determinación de los parámetros inflamatorios

**Dosis eritomatosa mínima (DEM):** Es el principal parámetro para determinar la eficacia que ofrecen los fotoprotectores. Se define como la mínima dosis de exposición a una determinada banda de luz que provoca eritema uniforme y con límites bien definidos en la piel, 24 horas después de la exposición. (Aguilera, Carrera, Pulg J., Badenas, Lecha, González, Malveyh y Pulg S., 2012, p. 3)

**Factor de protección solar (FPS):** es una medida que indica la capacidad que posee un determinado protector solar frente a RUVB. Inicialmente fue un método desarrollado por Franz Greiter en 1962 y en el año 1978 fue adoptado por la FDA, el día de hoy es un método acepto universalmente para medir la protección solar. Específicamente es un múltiplo del tiempo durante el cual un individuo puede estar expuesto al sol sin riesgo de desarrollar eritema, es el producto del cociente entre dosis eritomatosa mínima (DEM) (mínima dosis de radiación capaz de producir eritema) de la piel protegida con un determinado producto y sin él, a las 24 h de la irradiación. (Sánchez, 2016, p. 20)

### Figura 9: Fórmula matemática para determinar el factor de protección solar

$$FPS = \frac{\text{DEM con fotoprotector}}{\text{DEM sin fotoprotector}}$$

Fuente: Sánchez, 2016, p. 20

Con respecto al FPS recomendado, la FDA considera óptimo la utilización de un protector solar con FPS, entre 30 o 50. Esto debido a que la protección que estos brindan no es a lineal a su capacidad FPS, por ejemplo, un protector solar de FPS de 30 bloquea el 96,7% y un FPS de

50% bloquea un 97.5%. Por lo cual las regulaciones FDA recién actualizadas restringen el valor de FPS impreso en etiquetas de protectores solares a 50+. (Sánchez, 2016, p. 20)

**Pruebas de colometría:** Es una prueba no invasiva que se utiliza para evaluar cuantitativamente el grado e intensidad del eritema. Se realiza por medio de un colorímetro, el cual consiste de un espectrofotómetro, una lámpara de Xenón y una computadora. Los cuales determinan espectros de reflectancia de acuerdo a parámetros de color, que son comparados y normalizados con la piel de no irradiada del mismo sujeto de estudio. (Kohli, Shafi, ISedeh, Griffin, Jamal, Silpa, Kackso, Athar, Kollias, Elmet, Lim y Hamzavi, 2017, p. 3)

**Determinación por medio del Mexameter:** Es un instrumento sencillo que se encarga de medir el grado de pigmentación de la piel y el eritema. Su principio de funcionamiento se basa en la medida de absorción y refracción, por medio de la emisión de tres longitudes de onda específicas las cuales determinan la melanina y la hemoglobina. (Medina, Valencia y Arredondo, 2015, p. 10)

A pesar de que el eritema es una forma sencilla y no invasiva de calcular la eficacia de los fotoprotectores, aún no se puede determinar si esta escala también aplica para evaluar la protección brindada, frente a otros efectos causados por la RUV. Por ejemplo muchos de los efectos dañinos que llegan a causar fotoenvejecimiento como los son la hiperplasia epidérmica, la inflamación y daño de las fibras de colágeno, lesiones del ADN, y respuestas inmunológicas de la piel pueden llegar a suceder a dosis suberitematógenas, de ahí proviene el interés de evaluar ciertos parámetros inflamatorios de muestras serológicas. Las pruebas más utilizadas para determinar estos parámetros son descritas a continuación. (Gilaberte *et al.*, 2004, p. 280)

**Inmunotransferencia Western (análisis Western):** Es una técnica para identificación de proteínas que son separadas por electroforesis en un gel de SDS-poliacrilamida, y estas a su vez son organizadas en bandas de acuerdo por su carga que a su vez coinciden, en líneas generales, con el peso molecular (cuanto mayor sea el peso, mayor es la carga negativa), posteriormente son reconocidos por medio de la unión a un anticuerpo específico. El revelado, generalmente con un agente quimioluminiscente cuya luz impresiona la placa fotográfica, pone de manifiesto la

proteína que reaccionó frente al anticuerpo. (De la Fuente, Rodríguez, Lozano y Fonseca, 2007 p.255)

**Reacción cadena polimerasa inversa:** Técnica conocido como PCR. El fin de esta técnica es aislar y amplificar un fragmento concreto de ADN a partir de una mezcla compleja de secuencias de ADN. Se basa en la amplificación de esas secuencias por una enzima polimerasa que es estable en condiciones de temperaturas tan altas como para desnaturalizar el DNA. (Serrato, Flores, Aportela y Sierra, 2014, p. 53)

**Ensayo de Inmunofluorescencia:** Es un ensayo que se realiza marcando un anticuerpo específico con molécula para observar su presencia, por medio de la utilización de luz ultravioleta en un microscopio de fluorescencia. (Calderón, 2007, p. 28)

### **Generación de Radicales Libres**

Para referirme sobre el el tema de los radicales libres es importante recalcar que los electrones de cualquier átomo, se encuentran ubicados en orbitales, y en cada orbital se encuentra como máximo dos electrones. Por lo que una especie que contiene un átomo con un solo electrón no apareado se llama radical libre. Estas especies solo persisten por un corto periodo de tiempo (del orden de  $10^{-9}$  a  $10^{-12}$  s) ya que debido a su alta inestabilidad química, reaccionan con otras especies, con el fin de alcanzar estabilidad, al hacerlo generan un nuevo radical a partir de la molécula de la colisión de la cual sustrajeron o donaron un electrón. (Bender, 2016, p. 482)

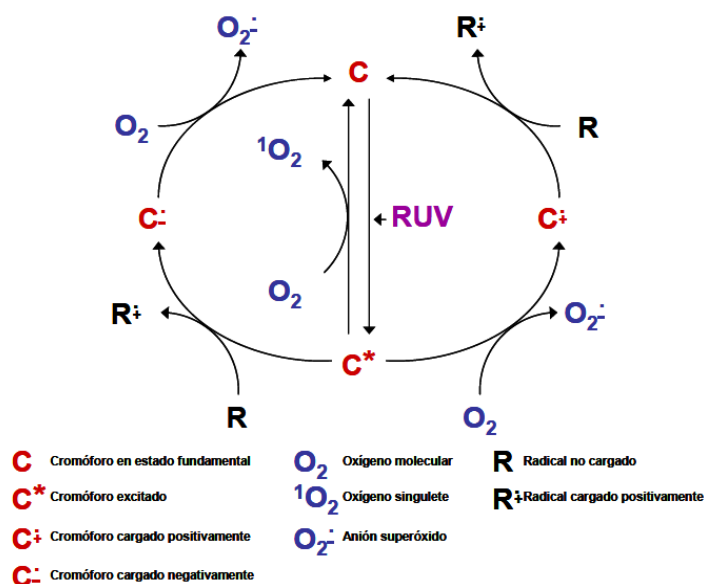
Los principales radicales libres se denominan especies reactivas de oxígeno (EROS), por poseer en su estructura un oxígeno con un electrón desapareado, aunque existen otras especies reactivas como, como por ejemplo las especies reactivas de nitrógeno. Las principales especies incluyen el radical superóxido ( $O_2\bullet$ ), el radical hidroxilo ( $HO\bullet$ ) y el radial el radical óxido nítrico ( $NO\bullet$ ). Estas especies, a pesar de tener una vida muy corta, pueden llegar a generar daños de manera permanente en el ADN, ácidos grasos insaturados, proteínas plasmáticas, entre otras estructuras, debido a la cascada de reacciones que originan. De modo que son considerados

precursores de diversas enfermedades como el cáncer, aterosclerosis, la artritis o enfermedades neurodegenerativas. (Rodríguez, 2011, p. 13)

Cabe mencionar que el organismo genera día con día especies reactivas de oxígeno, como resultado de múltiples funciones fisiológicas, por ejemplo, respiración anabólica, la respuesta inmunológica, entre otros. Conviene subrayar que cuando hay un desbalance entre la producción y la eliminación de estos, se genera el estado conocido como estrés oxidativo. El aumento de este estado a nivel celular puede venir como consecuencia de muchos factores, incluida la exposición al alcohol, medicamentos, trauma, frío, infecciones, mala alimentación, ejercicio extremo, toxinas, la RUV, entre otros. Este estrés oxidativo es el responsable de comprometer la homeostasis del organismo. (Rivera, Planas y González, 2011, p.611)

Concretamente la RUV, es considerada la mayor fuente exógena para la generación de EROS en la piel. Luego de la exposición al sol, de manera directa o por medio de la transferencia de energía de los cromóforos, se generan estas especies reactivas, las más comunes son los radicales hidróxilo y el radical superóxido, que generan reacciones en cadena como la que muestra la figura 10, que pueden llegar a generar a nivel tisular daño en los lípidos libres, tanto a nivel del estrato córneo como a nivel de distintas membranas celulares, así como produciendo cambios en la formación de proteínas. Estas modificaciones implican en la mayoría de ocasiones la activación de respuestas inflamatorias las cuales a su vez, tienen como producto la generación de EROS, por la acción del metabolismo de las células implicadas, como los neutrófilos. (Marners y Bickers, 2016, p.440)

**Figura 10: Transferencia de la energía de activación de los cromóforos y las EROS por medio de la RUV**



Fuente: Rodríguez, 2011, p. 15

### Cambios en la Estructura del ADN

En primer lugar es importante recalcar que el ADN conforma la base de la identidad genética de cada individuo, y este se encuentra ubicado en el núcleo de las células. Esta identidad está codificada gracias a 4 compuestos, llamados bases nitrogenadas, los cuales se disponen en una doble cadena helicoidal, asociados en pares: la adenina (A), se asocia con timina (T) y la guanina (G), normalmente asociada a la citosina (C). Clasificadas según su estructura A y G son purinas, mientras que T y C son pirimidinas. (Marrot y Meunier, 2008, pp. 140-141)

Resulta de vital importancia asegurar la transmisión del genoma de una manera intacta ya que algunas secuencias del ADN están involucradas en la expresión de genes y otras en la síntesis de proteínas. Sin embargo, el vínculo entre los genes, partes del genoma son muchas veces interrumpidos por la acción de productos químicos y agentes físicos como la radiación, que pueden

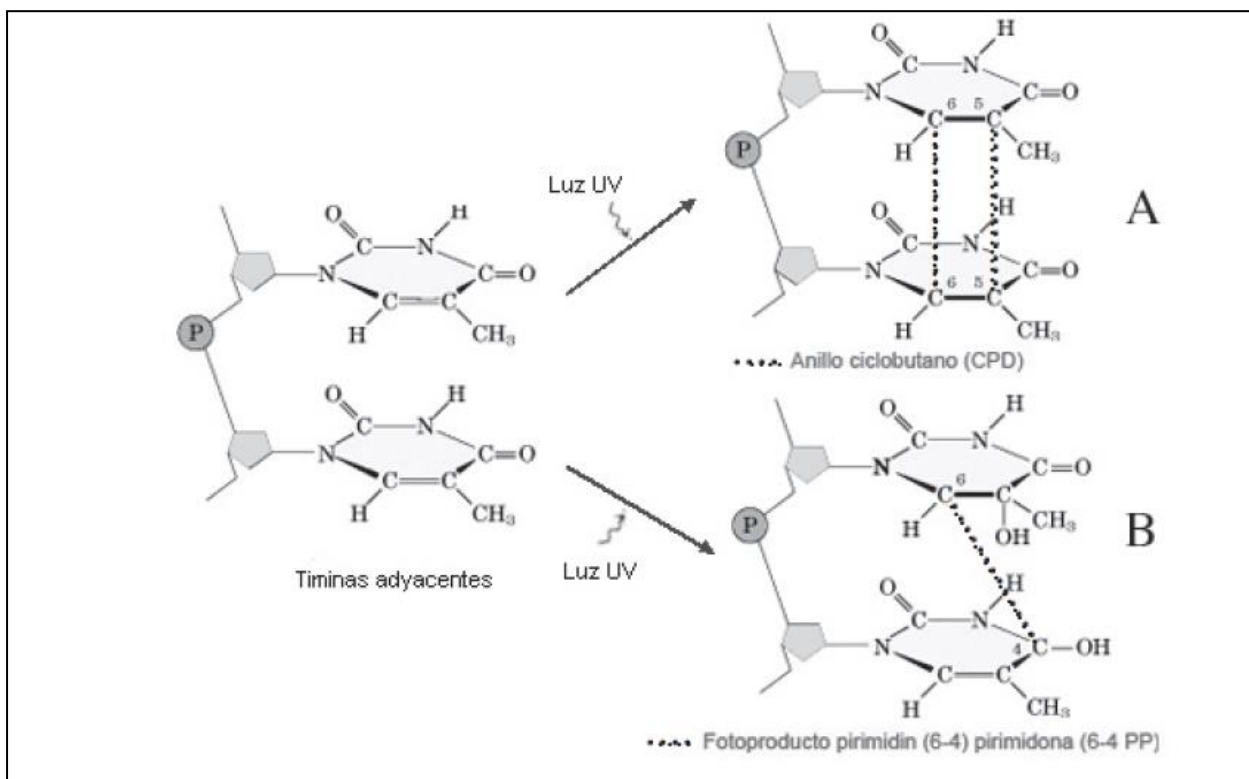
modificar la integridad de las estructuras de las purinas o pirimidinas. Las alteraciones generadas son en muchos casos fenómenos reversibles. (Marrot y Meunier, 2008, pp. 140-141)

Para las células, las consecuencias de transitorias o modificaciones definitivas pueden resultar en la incapacidad de leer adecuadamente y transcribir diversos mensajes vitales, por ejemplo: propagar la muerte celular causada por genotoxicidad o generar una mal interpretación de genes. Esto puede conducir a un comportamiento anormal del organismo, como hiperproliferación de celular (riesgo de desarrollar un tumor) y contribuir con el envejecimiento. (Marrot y Meunier, 2008, pp. 140-141)

Conviene subrayar que la RUV es uno de los más importantes agentes ambientales capaz de dañar el ADN de la piel. El espectro máximo de absorción de este cromóforo se da una longitud de onda de 260 nm, que corresponde al rango de la RUVB, la cual no penetra en la superficie terrestre, sin embargo, se ha demostrado que tanto la RUVB como a la RUVB logran causar daños en el ADN. La absorción de energía de fotones provenientes tanto de la RUVB como la RUVB, así como la interacciones de las EROS que promueven, dan como resultado el reordenación de electrones de las bases nitrogenadas que resultan principalmente en la oxidación de las bases y en la formación de fotoproductos diméricos. (Rundhaug *et al.*, 2007, p.132)

En relación con los dímeros, Yurkanis (2008) las define como “moléculas formadas por la unión de dos moléculas idénticas” (p.1285). Se han identificado dos formas primordiales después de la exposición a la RUV, los anillos ciclobutano de pirimidinas (CPD) y el dímero pirimidina (6-4) pirimidona( 6-4 PP), la figura 10 muestra la formación de ambos dímeros. Con respecto a la estructura de los CPD están formados por la unión covalente de átomos de carbono en C5 y C6 en posiciones de dos pirimidinas adyacentes, mientras que los fotoproductos de 6-4 PP, son resultado de la unión covalente entre las posiciones C6 y C4 de pirimidinas adyacentes. (Marrot y Meunier, 2008, pp. 140-141)

**Figura 11: Formación de dímeros de timina inducidas por la RUV. (A): Dímero cis-syn ciclobutano (CPD). (B): Fotoproducto pirimidina(6-4) pirimidona (6-4PP).**



Fuente: González, Verhnez y Sánchez, 2009, p. 2009

Cabe mencionar que el organismo posee distintos mecanismos de defensa para la reparación de estas lesiones, los cuales son detallados en secciones posteriores. Sin embargo algunos de estos mecanismos, no son 100 % eficaces, ya que las correcciones no son siempre fieles a la original, y asimismo el desempeño de los mismos puede verse afectado por la RUV. Es importante señalar que los fotoproductos de pirimidina se reparan de manera más eficiente que los CPD, en consecuencia se consideran estas como los primordiales inductores del desarrollo de células cancerosas en los mamíferos. (Marrot y Meunier, 2008, pp. 140-141)

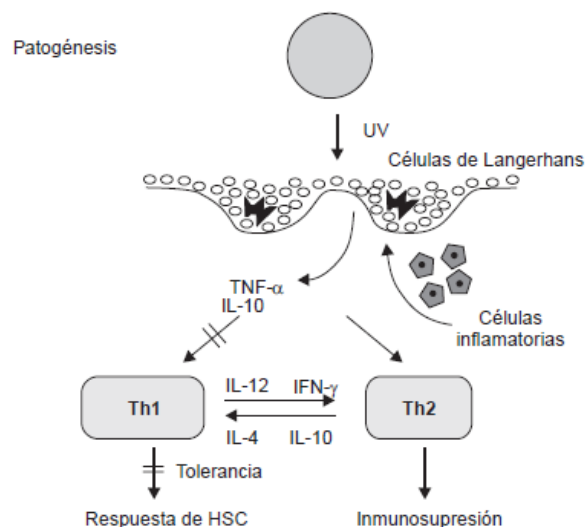
## Immunosupresión

En primer lugar para estudiar el papel que cumple RUV en supresión de la respuesta inmune, se presentará una breve introducción a la respuesta inmune normal de la piel. Para comenzar, como se mencionó anteriormente, las células de Lagerhans son las células que primordialmente se encargan de iniciar la respuesta inmune en la piel, estas son células dendríticas inmaduras, es decir cumplen con el papel de presentar al antígeno una vez que entran en contacto con este, proceden a internalizarlo, lo procesarlo, con el fin migrar, principalmente a los nódulos linfáticos, o los sitios de la piel donde se encuentren las células T, presentarlos ante estas y desencadenar una respuesta inmune adecuada. La respuesta inmune se divide en dos grupos la respuesta celular y la respuesta humoral, ambas buscan reconocer y destruir el agente patógeno invasor o cáncer de piel de distintas maneras.(Rodríguez, 2011, pp. 39-42)

En relación a la respuesta celular, se lleva a cabo cuando la piel presenta una infección intracelular o tumoral, las células presentadoras de antígenos (CPA), como las células dendríticas, se responsabilizan de presentar el antígeno a las células T CD4+ helper (Th0), induciendo su transformación en Th1, la cual tiene la función principal de generar la inmunidad celular y de secretar interferón gama (INF- $\gamma$ ). Asimismo en esta respuesta se da la activación de las células T CD8+, que poseen una función citotóxica ya que son capaces de inducir la muerte de las células transformadas o infectadas (Rodríguez, 2011, pp. 39-42)

Por otro lado, para que se lleve a cabo una respuesta de tipo humoral, la infección de la cual procede el antígeno presentado es extracelular. En este caso la CPA, presentará el antígeno de igual manera a la célula Th0, la diferencia radica, en que induce su transformación a en Th2, que por medio de la activación de la interleucinas 4 (IL- 4) y la interleucina-10 (IL-10) que suprimen la inmunidad celular (Rodríguez, 2011, pp. 39-42), como se aprecia en la figura 12

**Figura 12: Patogénesis de la Inmunosupresión causada por la RUV**



Fuente: Gutiérrez, 2003, p. 167

La piel frente a los daños generados por la RUV, debería de generar una respuesta de tipo celular. Sin embargo, las células dendríticas cuando resultan dañadas presentan preferiblemente el antígeno a las células T, induciendo su transformación a TH2, favoreciendo así la respuesta humoral. Asimismo se da la activación de otras células T como: las células T reguladoras (Treg) y células T Natural Killer (NK-T). Lo que tiene como resultado el aumento infecciones intracelulares, principalmente la dermatitis de contacto y también genera un disminución en la eficacia en la lucha contra las células tumorales, lo que conlleva al riesgo de cáncer cutáneo. (Rodríguez, 2011, pp. 39-42)

Las vías de la inmunosupresión que ejerce la RUV aún no se encuentran del todo claras. Sin embargo, se ha estimado que las mutaciones generadas por la creación de dímeros en el ADN, afectan de igual medida a las células de Langerhans, modificando así su actividad normal al afectar el proceso de maduración y migración de estas, y por lo tanto en su interacción con las células T, estimulando respuestas inmunes erróneas. (Rodríguez, 2011, pp. 39-42)

De igual manera se ha demostrado que la RUV reduce en forma significativa el número de células de Lagerhans, por dos razones principalmente. La primera por la activación mediada por la misma RUV, la cual desencadena su migración y maduración excesiva. La segunda es explicada por medio de los defectos morfológicos que causa la radiación alterando su forma, y su capacidad de adhesión, afectando de esa forma sus funciones celulares. El cambio en el número de estas células perjudica el proceso de inmunidad de la piel, ya que la función de presentación de antígenos trata de ser reemplazado con células menos especializadas como lo son neutrófilos, macrófagos y monocitos. Favoreciendo de igual manera el fenómeno de la inmunotolerancia. (Rodríguez, 2011, pp. 39-42)

### **Fisiopatología del envejecimiento cutáneo:**

El envejecimiento es un proceso fisiológico que inicia al nacer, dicho proceso que conlleva determinantes tanto intrínsecos como extrínsecos que ocasionan una pérdida progresiva de la integridad y de las funciones fisiológicas. Romero (2012) señala que hay dos teorías relacionadas con el envejecimiento cutáneo: la teoría programática y la teoría estocástica las cuales son mencionadas a continuación: (p.19)

#### **Teoría Programática**

La cual hace mención al acortamiento de los telómeros, los cuales son la porción terminal de los cromosomas, no codificante, que presentan una secuencia de nucleótidos específica, conformada por TTAGGG. Esta secuencia posee el papel de determinar el número de divisiones celulares antes de la senectud, por lo cual protegen a los cromosomas contra los fenómenos de degradación o fusión. Con la edad, las regiones teloméricas se van volviendo más cortas, es decir, funciona como un reloj biológico. Este acortamiento crítico conduce a la interrupción del ciclo celular o la apoptosis. (Romero, 2012, p.19)

## **Teoría estocástica**

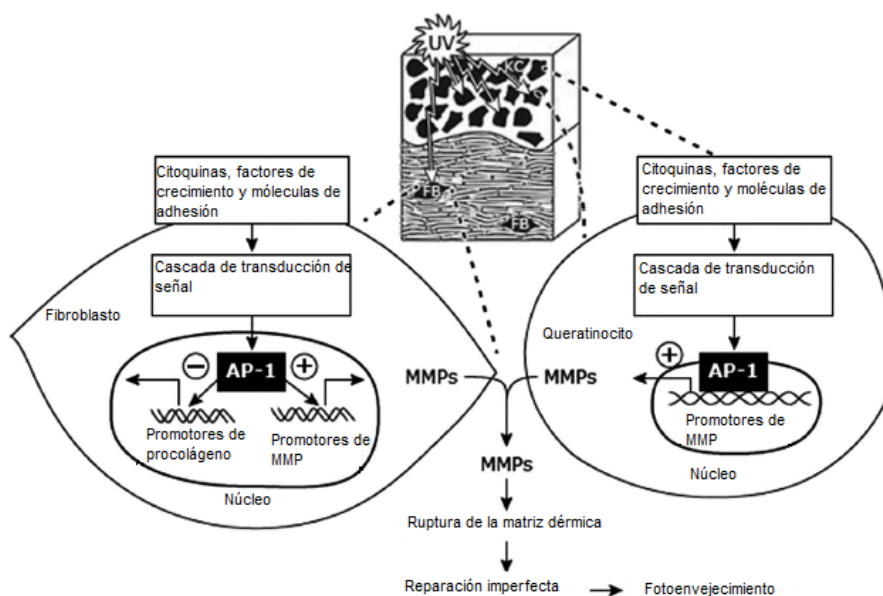
Esta teoría se encuentra relacionada con la formación de EROS. A pesar de que la piel posee distintos mecanismos de defensa contra estos (los cuales se explican más adelante) la eficiencia de los sistemas de defensa antioxidantes del organismo no es absoluta, lo que genera que durante el transcurso de la vida las células acumulan lesiones oxidativas que conducen a la muerte celular apoptótica. Los tres procesos que se encuentran mayormente mencionados son la oxidación de aminoácidos, la condensación de aldehídos y las alteraciones al sistema inmune. (Romero, 2012, p. 20)

## **Fotoenvejecimiento**

Los efectos clínicos sobre la piel producida por las RUV en forma crónica se conocen con el nombre de fotoenvejecimiento o dermatoheliosis. Las consecuencias que se generan no son solamente estructurales sino que también demuestran la pérdida progresiva de diversas funciones cutáneas. El daño por RUV es mayor en los tipos de pieles más claras y en las aéreas fotoexpuestas como el dorso de las manos, la cara, entre otras. Presentando principalmente alteraciones en la integridad del colágeno y la elastina. (Barco, Roé, García, Corrella y Piug, 2007, p. 65)

Para ejercer los efectos negativos sobre el colágeno tanto la RUVA como la RUVB activan los receptores de los factores de crecimiento y citoquinas pre-inflamatorias (Interleucinas: 1, 2, 6, 8 y Factor de Necrosis tumoral alfa) y moléculas como ICAM 1. Estas citoquinas y moléculas a su vez estimulan la transcripción del factor proteico de activación (AP-1) (formado por miembros de la familia c-jun y c-fos) que se encuentran presentes en la superficie de los queratinocitos y fibroblastos (estos receptores también se pueden encontrar en células cancerígenas), cuando se encuentra activado es el responsable de inhibir la expresión de genes de procolágeno y estimular la transcripción de genes de metaloproteinasas (MMP.). (Consalvo, Dahbar, Santisteban y Stengel, 2005, p. 3-4), como lo muestra la figura 13:

**Figura 13: Mecanismo de la degradación de colágeno y elastina.**



Fuente: Traducción libre de figura de Han, Chien y Kang, 2014, p. 293

En cuanto a las MMP, son un grupo de endopeptidasas proteolíticas formadas por al menos 14 proteasas diferentes, producidas principalmente por los fibroblastos, queratinocitos. Como se mencionó anteriormente, la RUV genera una cascada de reacciones que conlleva a la activación de estas, y de esta manera intervienen con homeostasis del tejido conectivo de la dermis. Específicamente son asociadas a la degradación de fibras de colágeno tipo I (el más importante para la piel humana.) las metaloproteinasa de la matriz 1 (MMP-1), metaloproteinasa de la matriz – 2 (MMP-2) metaloproteinasa de la matriz 3, metaloproteinasa de la matriz 9 (MMP-9) y la metaloproteinasa de la matriz 10 (MMP-10) (Consalvo *et al*, 2005, p. 3-4). Asimismo la MMP-3 y la MMP-9 generan el catabolismo de elastina y la fibronectina. Además MMP-3 también actúa degradando proteoglicanos, laminina y colágeno tipo IV. (Celi, Moncayo, Ortiz y Corral, 2011, p.79)

Asimismo intervienen en el fotoenvejecimiento la generación de EROS por parte de la RUV. Primeramente que este puede activar directamente la transcripción del AP-1, generando un aumento en las MMP y disminuyendo la síntesis de colágeno. En segundo lugar pueden generar una peroxidación de lípidos de la membrana celular, entre otros constituyentes celulares, desencadenando respuestas inflamatorias, las cuales están vinculadas con la pérdida de la integridad cutánea y la activación de mediadores inflamatorios. (Romero, 2014, p.21)

Por otro lado, en el catabolismo del colágeno influyen otros factores, uno a los que se le ha tomado importancia en los últimos años es a los inhibidores tisulares de las MMP. (TIMPS, por sus siglas en inglés). Estos al igual que los MMP son producidos por los fibroblastos y queratinocitos, por medio de la expresión de genes nucleares. Cuando estos son sintetizados, son expuestos en el medio intercelular en donde se contraponen al efecto catabólico de las MMP, al unirse a estos y formar complejos que impiden degradar las fibras de la matriz. (Celi, Moncayo, Ortiz y Corral, 2011, p.79)

Globalmente se podría sintetizar que la larga exposición a RUV, sin una fotoprotección adecuada llevaría a una reacción que implicaría la activación de MMP, y la inhibición del pro colágeno, lo que conlleva principalmente a generar una acumulación de moléculas de colágeno y elastina parcialmente degradadas en la dermis; lo cual lleva a una alteración de la integridad estructural de la piel, siendo la elastosis, una de sus características principales del fotoenvejecimiento. (Romero, 2014, p.21)

Adicionalmente la producción de los dímeros de ADN también se encuentra vinculado con el fotodaño. Esto debido a que las regiones teloméricas son muy propensas a generar dímeros, esto dado a que dentro de la estructura telomérica hay una gran cantidad de bases nitrogenadas de timina, teniendo como resultado la formación principalmente de CPD. Generando así que la noCIÓN del fotoenvejecimiento sobrevenga al cronoenvejecimiento. (Poon, Kang y Chen, 2015, p. 67)

## Signos clínicos del Fotoenvejecimiento

Las características clínicas del envejecimiento cutáneo varían entre individuos debido a las diferencias inherentes en su composición genética y sus estilos de vida. Los estudios epidemiológicos han demostrado que es más común signos del fotoenvejecimiento en personas con fenotipos de piel entre la I y III. Estos signos clínicos incluyen un engrosamiento de la epidermis, apariencia rugosa, cambios vasculares, laxitu-xerosis, discromanías, hasta el desarrollo de neoplasias. (Poon *et al.*, 2015, p. 67) La tabla 5 amplía más sus características.

**Tabla 5: Principales Manifestaciones Clínicas del Fotoenvejecimiento.**

Arrugas	La piel envejecida protegida del sol presenta arrugas finas y superficiales que desaparecen al estirar la piel, las líneas de expresión fácil están marcadas (Arrugas dinámicas) y la laxitud de los de arrugas por tejidos lleva a la formación de arrugas por flacidez.
<b>Cambios Vasculares</b>	Los pequeños vasos de la dermis superior pierden su trama de soporte: se produce ectasia vascular con atrofia de las paredes. Es común el eritema difuso persistente y la presencia de numerosas telangiecias y en ocasiones, lagos venosos o poiquiloderma de Ciavette.
<b>Atrofia o afinamiento- transparencia- laxitu-xerosis</b>	Se manifiesta clínicamente como: La piel con una red venosa fácilmente visible. Laxitud (alteración de las fibras elásticas):

la piel no vuelve a su lugar, luego de ser estirada.

Piel seca, rugosa, descamada a veces agrietada.

### **Discromías: Pigmentarias**

Melanocíticas:

Efélides: Se desarrollan luego de la exposición a la RUV, especialmente en pieles como fototipo I-II

Lentigos actínicos: Se desarrolla en áreas expuestas y se considera que están directamente relacionadas con la radiación UVA

No Melanocíticas:

Están relacionadas en general con los cambios vasculares.

### **Discromías no pigmentarias**

Elastoidosis

### **Hiperplasia sebácea comedones solares cicatrices estrelladas**

o Hiperplasia sebácea: afecta la cara, predominantemente la frente.

Comedones solares: Aparecen en el área peri orbitaria, en personas de edad avanzada en piel expuesta al sol.

Cicatrices estrelladas: es el resultado del desgarramiento de la piel fotodañada.

### **Queratosis**

Están asociadas con el riesgo de carcinoma espinocelular.

### **Neoplasias**

Los factores de riesgo son piel blanca, dificultad para broncearse, edad

avanzada, facilidad para quemarse y quemaduras antes de los 20 años.

Fuente: Consalvo *et al.*, 2005, p.7

### **Diferencia entre envejecimiento, Cronoenejecimiento y el fotoenvejecimiento:**

Los cambios propios del envejecimiento cronológico pueden ser observados en las áreas no expuestas al sol, como adelgazamientos epidérmico y dérmico, con alteraciones funcionales. En cambio con lo que respecta a una piel fotoenvejecida se aprecia una mayor acumulación de mutaciones genéticas que aumentan la posibilidad de desarrollar tumores cancerígenos. Las principales diferencias entre el cronoenejecimiento y el fotoenvejecimiento se detallan en la tabla 6, sin embargo, cabe aclarar, que debido a la superposición de las características, no siempre se puede diferenciar entre ambos. (Consalvo *et al.*, 2005, p. 6)

**Tabla 6: Principales diferencias entre el cronoenvejecimiento y fotoenvejecimiento**

	<b>Cronoenvejecimiento</b>	<b>Fotoenvejecimiento</b>
<b>Epidermis</b>	Adelgazamiento con aplanación de la unión dermo-epidérmica	Engrosada-acantosis
	Atipia nuclear ocasional	Atipias, irregularidad en el tamaño de las células, pérdida de polaridad
	Menos melanocitos	Aumento de melanocitos
	Menos células de Langerhans	Disminución de células de Langerhans Lentigos-Queratosis actínicas tempranas Lentigo maligno de Hutchinson
<b>Dermis</b>	Atrofia (pérdida de volumen dérmico)	
	Fibras elásticas: Pueden estar aumentadas con cierto deterioro	Elastina Aumentada Elastosis
	Glicosaminoglicanos disminuidos	Glicosaminoglicanos aumentados
	Celularidad disminuida: fibroblastos y mastocitos disminuidos	Mastocitos abundantes y parcialmente degranulados Fibroblastos numerosos e

	Celularidad disminuida	hiperplásicos, histocitos y mononucleares aumentados
	Colágeno más estable y resistente	Colágenodisminuido
<b>Circulación</b>	Disminución de pequeños vasos, afectación de asas capilares subepidérmicas	Obliteración vascular, algunos vasos dilatados
	Plexos de configuración conservada.	Desaparición de los plexos normales

Fuente: Consalvo *et al.*, 2005, p.6

**Figura 14: Diferencia entre el cronoenvejecimiento y el fotoenvejecimiento: hombre que expuso a la RUV, el lado izquierdo de su cara a través de la ventana de un camión durante 27 años.**



Fuente: Gómez, 2017, p. 16

## **Tratamiento**

A la fecha no existe una guía oficial, sobre el uso de productos específicos ya sean medicamentos, cosméticos o procedimientos en pacientes con fotoenvejecimiento, sin embargo, la American Academy of Dermatology, siempre enfatiza en el papel primordial de prevención que ofrecen los filtros solares. En la práctica clínica, son aprobados por la FDA los retinoides tópicos: tretinoína y tazaroteno para la corrección de los signos clínicos como aparición de líneas finas, mejora de la textura de la piel, el tono y la elasticidad. No obstante, diversos efectos adversos se han demostrado del tratamiento tales como descamación, enrojecimiento, ardor y dermatitis, estos sumados al gran tiempo que se necesita de la aplicación del tratamiento para apreciar los resultados (por lo general 4 meses) limitan el cumplimiento del paciente a este, lo que compromete el éxito del tratamiento.

Por otra parte, a pesar de no estar aprobado su uso por la FDA para el fotoenvejecimiento se han utilizado peelings químicos, neuromoduladores inyectables, rellenos de tejidos blandos, y fuentes de luz. En primer lugar la técnica del peeling químicos, se realiza aplicando una sustancia cáustica directamente en la piel, con el fin de producir la regeneración de la piel, que genera un efecto tensor y unifica el tono de la piel. En segundo lugar, la toxina botulínica, se utiliza como neuromodulador inyectable, con el fin de reducir líneas finas y arrugas. Por otra parte, se ha utilizado rellenos permanentes, y transferencia de grasa autóloga como tratamiento inyectado de tejidos blandos que buscan mejorar las arrugas gruesas y graduales, así como la pérdida de volumen del tejido. En relación con los tratamientos con luz, los cuales incluyen láser IPL, láser fraccional no ablativo y tecnología de radiofrecuencia, buscan dirigirse a las distintas características clínicas específicas. Para terminar es importante señalar que a esta lista de tratamientos se le ha añadido la administración oral de antioxidantes como los del PL y PG. (Celi *et al*, 2011, p.80)

### **Determinación de parámetros del fotodaño**

Los parámetros que expresan las células, con respecto al fotoenvejecimiento como el aumento de los MMP, la disminución de las TIMPS y la disminución de los niveles de procógeno, pueden evaluarse por medio de análisis como PCR, inmunoanálisis de western, los cuales fueron descritos previamente. Por otra parte, las manifestaciones clínicas como la formación de arrugas o el aumento del grosor de la piel, pueden determinarse por análisis simples histológicos o microscópicos, sin embargo, también hay instrumentos que funcionan para determinar estos, a continuación, se mencionan aquellos con más relevancia.

**Cutometer:** Se trata de un instrumento de medición no invasivo, que se basa en el principio de succión. Este aparato crea una presión negativa en la piel, con el fin de llevar esta dentro de la apertura de la sonda. Una vez dentro de la sonda, el instrumento determina por medio de un sistema óptico, que consiste en un sistema de emisión y recepción de luz, el grado de la resistencia de la piel al ser succionada y su habilidad para regresar a su posición original, es decir, la elasticidad. (Dobrev, 2005, p. 120)

**Visiometer:** Es un aparato de medición no invasivo, que se utiliza con el fin evaluar la topografía de la epidermis. Su funcionamiento se basa en la ley de Lambert y Beer. El equipo utiliza una impresión de gel de silicona delgada de la superficie de la piel, que permite la luz paralela a pasar a través y se registra como un cambio de transparencia por una cámara. (Lee, Seo, Baek, Koh, 2007, p. 9) Los mediciones obtenidas por este instrumento pueden cuantificarse con la escala de global de fotodaño, la cual clasifica el daño desde 0 (ninguna) hasta 7 (muy severo). (Park *et al.*, 2015, p. 4)

### **Cáncer Cutáneo**

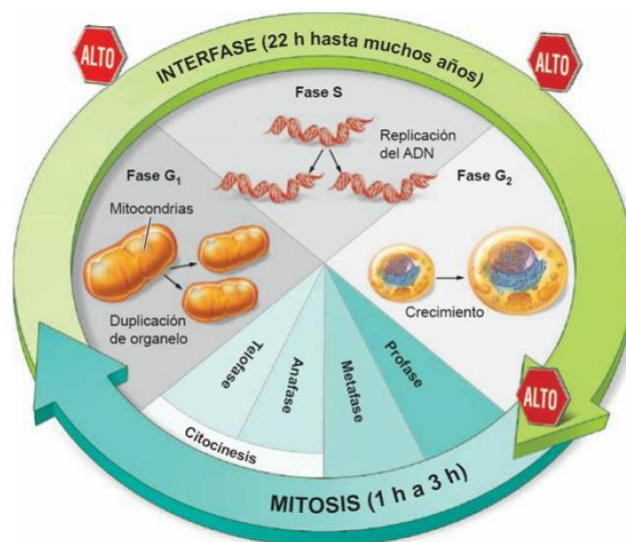
La patología del cáncer ha existido siempre, los datos científicos delatan la presencia de tumores cancerosos, en momias y en huesos fosilizados de hace 5000 a 6000 años atrás. El término cáncer proviene del latín cangrejo, la correlación de esta patología y el animal está dada por la forma en que este tumor disemina a los tejidos circundantes formando prologaciones que asemejan la forma del cangrejo. La patología se puede desarrollar en cualquier órgano, siendo la piel uno de los de mayor incidencia a nivel mundial. Clínicamente se refiere este a la proliferación celular desordenada, debido a descontrol de su ciclo celular y a la pérdida de la diferenciación celular, lo que genera una invasión de otros tejidos tanto a nivel local como a distancia. De manera que para explicar adecuadamente su patogénesis se menciona primeramente los principios del ciclo celular y la diferenciación celular. (Grossman y Porth, 2014, pp.160-161)

#### **Ciclo celular**

Se trata de una secuencia ordenada de sucesos fundamentales para que se da la replicación o la duplicación celular, la cual es indispensable para la continuidad de la vida. Este proceso consta de cuatro fases, denominadas, G<sub>1</sub>, S (síntesis) G<sub>2</sub> y M (mitosis). La figura a continuación muestra de manera esquemática, el orden de estos procesos. En primer lugar ocurre la fase G<sub>1</sub>, en donde ocurre la síntesis de ARN, de proteínas y se da un crecimiento celular, al culminar este proceso se lleva a cabo la fase S en donde ocurre la replicación del ADN y los cromosomas. En la

fase G<sub>2</sub> se detiene la síntesis del ADN y se prosigue la síntesis del ARN y las proteínas. Al conjunto de estas tres fases se les conoce como interfase. (Grossman y Porth, 2014, pp.161-164)

**Figura 15: Representación esquemática del ciclo celular**



Fuente: Grossman y Porth, 2014, p.161

Una vez concluida la interfase, la célula entra en el fase M, (de mitosis), esta etapa a su vez se encuentra subdividida en cuatro etapas distintas, la profase, la metafase, la anafase y la telofase, las cuales en conjunto tienen como objetivo finalizar con la división nuclear y la división citoplasmática. Cuando se concluye la fase de mitosis las células pueden entrar a un estado de reposo o inactividad conocido como el nombre de G<sub>0</sub>, la célula puede entrar en este estado debido a aspectos como la desnutrición o a una alta especialización de esta. (Grossman y Porth, 2014, pp.161-164)

Dentro de las fases del ciclo celular existen distintos puntos de regulación, que se encargan de detener el ciclo en caso que los sucesos no se hayan completo o se hayan realizado de una manera incorrecta. Las ciclinas mediante la asociación con las cinasas dependientes de la ciclina (CDK), se encargan de la regulación a lo largo del ciclo celular. Distintos conjuntos de ciclinas y CDK regulan distintos puntos de control. La importancia de estos puntos de control se encuentra dada en que estos impiden la progresión del ciclo celular en condiciones desfavorables, como lo son la presencia de mutaciones o desnutrición. (Grossman y Porth, 2014, pp.161-165)

## Diferenciación celular

Embriológicamente todas las células de los mamíferos provienen de células madres, por lo que todas las células poseen el mismo complemento de genes, solo al dividírsela las célula van adquiriendo características específicas, de acuerdo a determinados estímulos que reciben con el fin de desarrollar actividades correspondientes, en otras palabras la célula a pesar de tener todos los genes, solo va a expresar cierto grado de ellos, de acuerdo al grado de especificidad o grado diferenciación. Esta diferenciación ocurre de manera ordenada, regulado por una gran cantidad de procesos internos. (Grossman y Porth, 2014, p.165)

## Características de las células cancerosas

La excesiva proliferación y la pérdida de diferenciación que se apreciación en la células cancerosas estos vinculados con otros cambio en las funciones y regulaciones de una célula normal. La Tabla 7 muestra las diferencias que exhiben las células cancerosas en comparación a su contraparte las células normales. (Grossman y Porth, 2014, p.170)

**Tabla 7: Características de las células cancerosas**

<b>Características</b>	<b>Células Normales</b>	<b>Células cancerosas</b>
<b>Crecimiento</b>	Regulado	No Regulado
<b>Diferenciación</b>	Alta	Baja
<b>Estabilidad genética</b>	Estable	Inestable
<b>Dependencia del factor de crecimiento</b>	Dependiente	Independiente
<b>Dependencia de la densidad</b>	Alta	Baja inhibición
<b>Adhesión de una célula a otra</b>	Alta	Baja

<b>Dependencia del anclaje</b>	Alta	Baja
<b>Comunicación entre una célula y otra</b>	Alta	Baja
<b>Expectativa de vida de las células</b>	Limitada	Baja
<b>Expresión antigénica</b>	Ausente	Ilimitada
<b>Producción de Sustancias</b>	Normal	Anómalo
<b>Composición y arreglo del citoesqueleto</b>	Normal	Anómalo

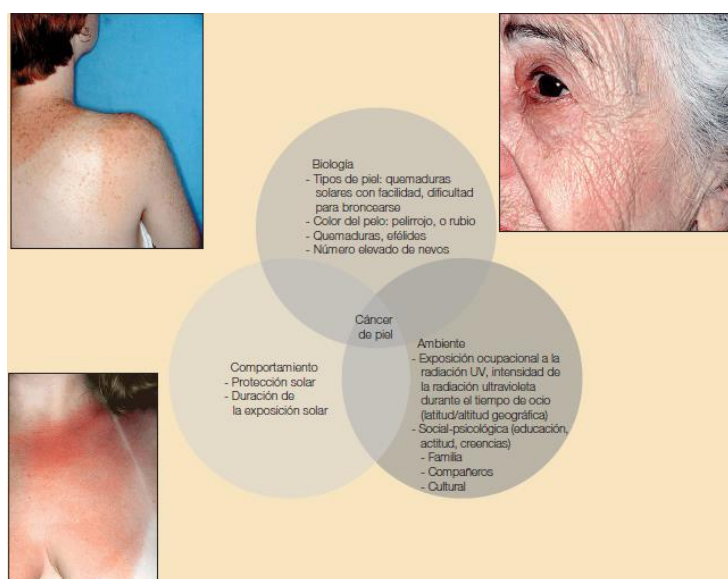
---

Fuente: Grossman y Porth, 2014, p.170

### **Patogénesis del cáncer cutáneo**

Esta patología no tiene causa única, más bien es el efecto de la interacción de varios factores de riesgo, tanto biológicos como ambientales y de comportamiento (se detallan en la siguiente figura). Estos factores de riesgo, que generan las mutaciones, o a cambios genéticos, los cuales conllevan a cambios fisiológicos que modifican la función de la expresión de ciertos genes relacionados con el cáncer en la célula.

**Figura 14: Factores de riesgo de Cáncer de piel.**



Fuente: Robinson, 2006, p. 88

Con respecto a los genes relacionados con la producción del cáncer, estos se subdividen en dos tipos, de acuerdo a si aumentan o disminuyen la actividad del gen. Los primeros, que aumentan la actividad de un gen específico, son llamados en condiciones normales protooncogenes, bajo condiciones estándares codifican proteínas como factores de crecimiento y en presencia de alguna mutación se convierten en oncogenes, los cuales generan factores de transcripción que favorecen el crecimiento celular desmedido. (Grossman y Porth, 2014, p.174)

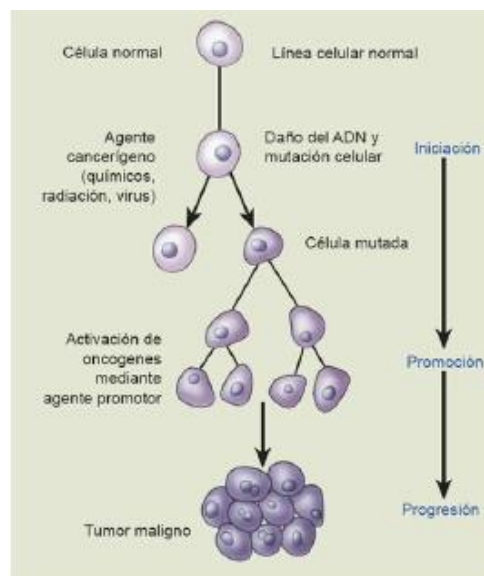
Por su parte los genes relacionados con la disminución de la actividad, comprenden los genes llamados supresores de tumores. Estos tienen el papel de ser reguladores negativos de crecimiento y cuando no están presentes en la célula o se encuentran inactivos a causa de mutaciones, las células dejan de crecer normalmente y adquieren propiedades proliferativas anormales. (Grossman y Porth, 2014, p.174)

Uno de los que genera mayor importancia en cuanto al cáncer cutáneo, es el gen TP53, su activación está regulada por la actividad de los complejos ciclina-CDK, presentes en la regulación del ciclo celular. Tiene como papel codificar la proteína p53, la cual es conocida

como el gen guardián del genoma. Esta actúa como un factor de transcripción, por lo que al unirse al ADN puede generar la activación o supresión de diversos genes que se cual se encarga de detener el ciclo celular, específicamente G1/S o G2/M, en presencia de uno más alteraciones del material genético. Una vez detenido el daño, se lleva a cabo una serie de reparaciones del ADN o si la célula tiene se encuentra muy dañada, prepara esta para la apoptosis. Cabe destacar que 50 % de los cánceres se vinculan con una mutación del gen TP53. (Grossman y Porth, 2014, p.175)

Adicionalmente, es conocido que el proceso para que una célula normal se convierta en un tumor maligno o canceroso se da en tres etapas, la promoción, la iniciación y la progresión. En primer lugar se da la iniciación en la cual la célula se expone a un agente carcinogénico, promoviendo un daño al ADN. En segundo lugar se da la promoción en la cual se da el crecimiento de las células desencadenado por diversos factores. Por último sucede la progresión en donde se generan cambios en los fenotipos que promueven la capacidad de metástasis del tumor, es decir, la invasión de otros sitios anatómicos distintos a los que se originan las células cancerígenas. (Grossman y Porth, 2014, p.175)

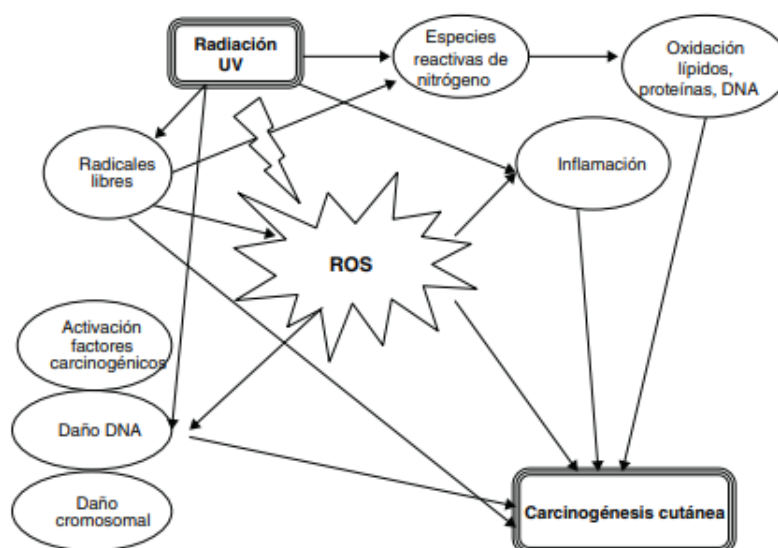
**Figura 15: Proceso de iniciación, promoción y progresión de las células cancerosas**



Fuente: Grossman y Porth, 2014, p.179

Específicamente la RUV y los EROS producidos por esta, son partícipes de las tres etapas. En la iniciación, se ha demostrado como la RUV genera los productos diméricos, por su parte las EROS pueden inducir un extenso daño en las bases nitrógenas, entrecruzamientos entre ADN y proteínas, generando modificaciones en la información genética, los cuales pueden actuar en la activación de agentes procarcinogénicos. En la etapa de promoción se ha demostrado que estas especies reactivas, son promotoras de tumores, a la vez que son productos de los tumores. Y por último la evidencia científica señala, que en la etapa de avance, las EROS pueden acelerar la conversión espontánea de papilomas (prolongaciones microscópicas benignas) en carcinomas. (Valenzuela y Espinoza, 2012, p. 447)

**Figura 16: Distintos tipos de factores productores de carcinogénesis cutánea por RUV**



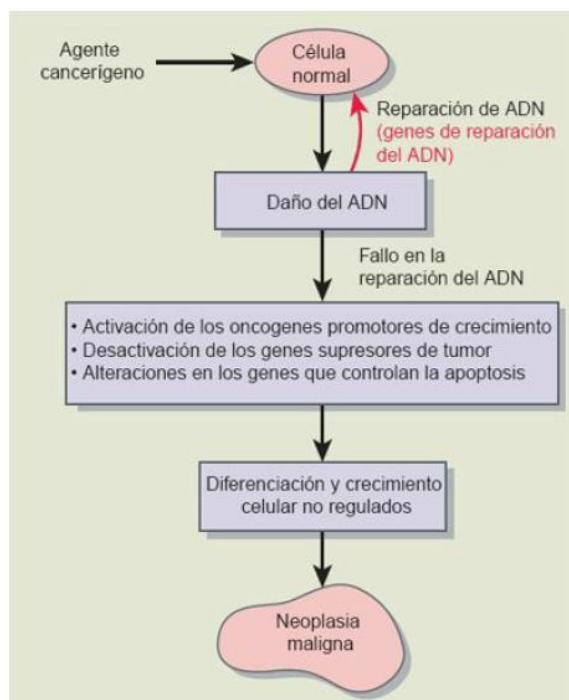
Fuente: Valenzuela y Espinoza, 2012, p. 447

De la misma manera se plantea, el papel procarcinogénico de la RUV por medio de la producción de la inflamación, y la inmunosupresión. Primeramente se ha demostrado mediante investigaciones en animales que una reactivación continua de la COX-2, es suficiente para estimular la transformación de células normales a cáncer invasivo y enfermedad metastásica. (Valenzuela y Espinoza, 2012, p. 447). Por otra parte, se considera que los EROS, juegan un

papel importante en el papel del cáncer por medio de la inmunosupresión, ya que esta activa a los linfocitos T reguladores que suprimen las respuestas inmunitarias antitumorales, generando así una respuesta menos eficaz en la lucha antitumoral, adicionalmente se ha evidenciado ya en personas inmunosuprimidas por tiempos prolongados un incremento de hasta 65 veces en la frecuencia de cáncer espinocelular (tipo de cáncer de piel el cual se detalla en secciones más adelante ). (Kasper, 2012, p. 647)

En síntesis, se podría decir que un agente carcinogénico como la RUV, reacciona con agentes cromóforos que generan cambios en la célula que a su vez pueden generar mutaciones en el ADN. Los cambios generados en el ADN, son regulados por mecanismos de reparación del ADN, pero estos mecanismos no siempre son 100 % eficaces y pueden ser desregulados por los mismos agentes mutágenos, ya sea desactivando los genes supresores de tumores o generando los oncogenes. Estas modificaciones crean cambios fisiológicos que promueven el crecimiento celular desmedido y una pérdida de la diferenciación celular, que generan la formación de neoplasias. (Grossman y Porth, 2014, p.175)

**Figura17: Diagrama de flujo que resume el desarrollo de las neoplasias**



Fuente: Grossman y Porth, 2014, p.177

## **Clasificación**

La clasificación del cáncer de piel se puede realizar en dos grandes grupos: el cáncer de distinto a Melanoma y el cáncer de Melanoma. El primero se origina con mayor frecuencia en los queratinocitos germinativos, o en las estructuras anexas de la piel y este se subdivide en dos sub grupos el cáncer basocelular y el cáncer epidermoide. Por su parte el cáncer de Melanoma, que tal como lo dice su nombre proviene de los melanocitos. Estudios epidemiológicos demuestran una estrecha relación con la aparición de cánceres disitintos a melanoma, a la exposición de la RUV, sin embargo, esta asociación no esta tan marcada con el cáncer de melanoma. (OMS, 2003, p.16) A continuación se detallan las características más relevantes de estas patologías:

### **Cáncer Basocelular**

Es una neoplasia de las células no queratinizadas del estrato basal de la epidermis. Es el cáncer cutáneo más frecuente en personas de piel clara, así como el cáncer cutáneo de mayor prevalencia en la población en general. Su desarrollo se aprecia en mayor medida en las áreas de la piel expuestas al sol, como lo son la cabeza y el cuello Asimismo es caracterizado por no generar metástasis, es decir por no colonizar otros sitios anatómicos diferentes de donde se formó originalmente. (Saúl y Martínez, 2015, p. 323)

Por otra parte, a pesar que el desarrollo de esta patología se puede dar en cualquier estadio de la vida, su epidemiología predomina en sexta y séptima décadas de edad. La prevalencia con respecto al sexo varía según la locación geográfica, ya que se la mayoría de autores reportan un mayor incidencia en el sexo masculino, pero en países como México Japón y Filipinas, se reporta que su incidencia es mayor en el sexo femenino, por lo que se podría señalar que la aparición de este tipo de cáncer no se puede asociar a un sexo específico, sino que podría verse mayormente afectado por otros factores. (Saúl y Martínez, 2015, p. 324)

Con respecto a su presentación clínica se considerada variable: Las categorización de estas se detallan en la tabla 8 Sin embargo la mayoría de sus lesiones se caracterizan por empezar como pápulas pequeñas (del tamaño de una cabeza de un alfiler) lisas con translucidez, las cuales están cubiertas de una costra. A medida que la herida empieza a aumentar, se empieza a desprender la costra dejando una superficie ulcerada que no sano, en donde la presencia de telangiectasias (dilataciones en los vasos capilares pequeños, que ostentan una coloración rojiza) es común. (Alpízar, 2010, p. 37)

**Figura 18: Carcinoma Basocelular**



Fuente: OMS, 2003, p.16

**Tabla 8: Variedades clínicas del carcinoma Basocelular**

Exofíticas	Nodular	Es el subtipo más común, y resulta escasamente destructivo. Clínicamente se aprecian como lesiones bien definidas ligeramente elevadas, que abarcan desde pocos milímetros hasta los 2 cm, con una consistencia definida y muestran una gran cantidad de telangiectásias
	Pseudoquístico	Son tumores de aspecto quístico, translúcido que simulan el carcinoma basocelular nodular, pero se diferencian por poseer una consistencia menos firme

	Vegetante	Es la subclasificación que posee menor incidencia. Estos tumores son caracterizados por ser erosionados o ulcerados con una superficie papilomatosa
<b>Planos</b>	Superficial	Se trata de un tumor, que a nivel topográfico predomina en el área del tórax. Se caracteriza por su semejanza con las placas eritematoescamosas del lupus eritematoso
	Planocicatrizal o escleroatrófico	Su aspecto es de placas delgadas que muestra úlceras que a menudo se acompañan de costras, que presentan un borde elevado (ulcus rodens), que también es traslúcido, perlado, liso con telangiectasias y de consistencia firme.
	Morfeico o esclerodermiforme.	Se trata de lesiones esclerosas, que no presentan el borde brillante característico del carcinoma basocelular, presentan un color blanco amarillento
<b>Ulceroso</b>	Ulcerosos (ulcus rodens)	Provocan gran destrucción en su zona de localización, principalmente la cara debido a su capacidad de infiltración
	Nódulo ulceroso	El tumor inicia con una lesión de aspecto nodular, la cual se deprime a úlcera.
<b>Pigmentadas</b>		Es una neoplasia de coloración marrón, azul o negro. Presenta una superficie lisa y brillante, en donde se destaca su consistencia dura y firme.

Fuente: Elaboración propia 2018, con datos de Saúl y Martínez, 2015, pp.324-325

## **Tratamiento**

Está dirigido a la remoción o destrucción de la totalidad del tumor. Existen diversas modalidades terapéuticas, quirúrgicas y no quirúrgicas como lo son electrodesecación y curetaje, escisión, criocirugía o radioterapia. También se señala el papel importante que cumplen los fotoprotectores tanto de manera preventiva como profiláctica. (Kasper, 2012, p. 724)

## **Cáncer Epidermoide**

Esta neoplasia también conocida como carcinoma espinocelular o carcinoma de las células escamosas, comprende un tumor maligno de las células queratinizadas de la epidermis y sus anexos. Este se presenta en una forma menos frecuente que el de carcinoma basocelular, pero este incurre a una mayor probabilidad de generar metástasis. De igual manera que el cáncer basocelular, este se desarrolla de manera predominante en las áreas continuamente expuestas a la RUV, como la cara y en los segmentos distales de las extremidades. (Saúl y Martínez, 2015, pp. 326-327)

La prevalencia de este tipo de cáncer se da en mayor medida después de los 50 años. Al realizar una separación epidemiológica por sexo, se aprecia que el sexo masculino es el que se encuentra mayormente ligado a este padecimiento. Con respecto a la raza, el desarrollo de este tipo de cáncer es más frecuente en la raza blanca, pero es importante mencionar que en los fenotipos de piel más oscuros, el carcinoma espinocelular suele ser más frecuente que el basocelular. (Saúl y Martínez, 2015, p. 327)

Clínicamente este tipo de cáncer se categoriza por poseer un comienzo en forma de una pequeña lesión indurada, la cual puede convertirse en nodular, hiperqueratósica, ulcerarse y desarrollar la patología. (Saúl y Martínez, 2015, p. 327) El tumor posee un aspecto de una pápula banal, firme, cupuliforme, u otra placa de textura áspera, y a menudo se le considera erróneamente como una verruga o una callosidad. (Kasper, 2012, p. 725)

**Figura 19: Cáncer epidermoide**

Fuente: Saúl y Martínez, 2015, p. 327

**Tabla 9: Variedades Clínicas del Carcinoma espinocelular**

Superficial (intraepidérmico)	Constituyen tumores intradérmicos, que con el tiempo se pueden volver invasoras y generar metástasis.
“Nodular” queratósico	Es una lesión que presenta características de una verruga vulgar o una queratosis y a medida que crece genera lesiones con aspecto a cuernos cutáneos.
Ulceroso	Es la variedad de mayor incidencia y son dentro de este tipo son las que pueden generar mayor cantidad de metástasis.
Vegetantes.	Se trata de una masa vegetante saliente, que presenta una forma irregular y puede lograr alcanzar hasta los 10 cm

Fuente: elaboración propia con datos de Kasper, 2012, p. 724

### Tratamiento

Kasper (2012) señala que “Lo más frecuente es la escisión local y la cirugía micrográfica de Moh; radioterapia en casos seleccionados” (p.724). Además añade que en caso

que patología ya presente metástasis se recomienda tratarse tanto con radiación, o terapia biológica, las cuales se deben complementar con ácido 13-cis-retinoico, 1 mg al día de vía oral e interferon 3 millones de unidades al día por vía subcutánea

### Diferencias entre el carcinoma basocelular y el epidermoide

Debido a que el cáncer basocelular y el cáncer epidermoide son los diagnosticados de una manera más frecuente, se detallan en la tabla a continuación, las principales diferencias que poseen entre ellos

**Tabla 10 Diferencias entre el carcinoma basocelular y el epidermoide.**

<b>Características</b>	<b>Basocelular</b>	<b>Epidermoide</b>
<b>Frecuencia</b>	Más frecuente	Menos frecuente
<b>Edad</b>	Sexta a séptima décadas	Séptima década
<b>Topografía</b>	Centrofacial	Labio inferior, genitales, extremidades
<b>Morfología</b>	Muy polimorfo	Más monomorfo
<b>Metástasis</b>	Excepcionales	Posibles
<b>Histología</b>	Células basaloideas	Células semejantes a las espinosas

Fuente: Saúl y Martínez, 2015, p. 329

## Cáncer de Melanoma

Se trata de una forma menos frecuente de cáncer de piel, aunque es la patología que llega a tener una tasa de mortalidad mucho más elevada. (OMS, 2016, p. 16) Como se mencionó anteriormente, su relación con la RUV no es tan directa como en se da en el cáncer basocelular y/o epidermoide, ya en que este padecimiento existen un mayor número de factores de riesgo, que se señalan en la tabla a continuación:

**Tabla 11: Factores de riesgo vinculados con el desarrollo de Melanoma**

Número total de nevos en el cuerpo (mayor número = mayor riesgo)
Antecedentes heredofamiliares o personales
Nevos displásicos
Piel/pelo/color de ojos claros
Poca capacidad para broncearse
Presencia de pecas
Exposición a rayos UV, quemaduras solares/camas de bronceado
Mutación <i>CDKN2A</i>
Variantes <i>MC1R</i>

Fuente: Kasper, 2012, p. 723

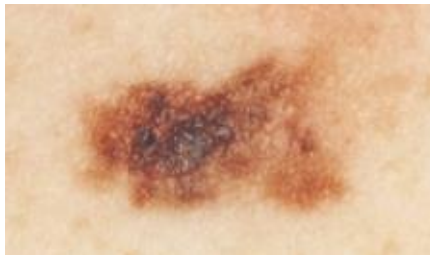
Con respecto a su relación con la RUV la OMS (2003), señala que “los pacientes diagnosticados con cáncer de melanoma presentan un menor tiempo de eritema y un enrojecimiento de la piel más prolongado” (p.16). Asimismo la organización señala que aquellos pacientes que desarrollaron cáncer de disitinto melanoma, son más propensos a desarrollar cáncer de melanoma maligno. Demostrando de esta forma que a pesar que no tener una relación tan directa como en el cáncer de distinto a Melanoma, la RUV sí llega a desempeñar un papel importante en la inducción de este tipo específico de cáncer.

En cuanto a la predisposición según sexo no se han reportado diferencias significativas en la frecuencia de la patología. Su desarrollo es más frecuente en la raza blanca que en raza negra y

asiática, específicamente es hasta siete veces más frecuente. Asimismo según la edad, los estudios epidemiológicos señalan que la probabilidad de desarrollarla en estados mayores de la vida, sin embargo, hay evidencia que demuestra la existencia de cáncer de melanoma en edades tempranas. (Saúl y Martínez, 2015, p. 328)

Por otra parte, este tipo de cáncer puede presentarse en cualquier locación cutánea, incluyendo las mucosas y el glóbulo ocular. Topológicamente se ha demostrado un mayor número de casos patología en las extremidades inferiores y la espalda. Con respecto a su presentación clínica también es considerada variable, sus variaciones clínicas son presentadas en la tabla a continuación. Pero por lo general se trata de una lesión pigmentada, que cumple con la regla del ABCD, asimetría, borde irregular, color no uniforme, diámetro considerable y elevación, similar a la que muestra en la figura 20 (Saúl y Martínez, 2014, p. 330)

**Figura20: Cáncer maligno de Melanoma**



Fuente: OMS, 2003, p. 16

**Tabla 12: Variaciones clínicas del cáncer de Melanoma**

<b>Melanoma Nuevo</b>	Melanoma <i>in situ</i>	Se trata de una lesión intradérmica tipo pápula generalmente lisa, con bordes irregulares.
	Melanoma lentigo maligno	Son lesiones tipo máculas planas, con coloración.  Es el de menor frecuencia dentro de este tipo de neoplasias, su desarrollo se ha apreciado que se da en cualquier zona anatómica, principalmente en las zonas expuestas a la luz solar (ya que se considera este el factor patogénico más importante)
	Melanoma superficial diseminado	Se aprecia como una lesión elevada plana con una coloración que incluye café, negro, gris hasta colores rojizos.  Dentro de este tipo de tumores es el que se encuentra en mayor frecuencia en la población. A nivel anatómico primordialmente se desencadena en el área superior de la espalda.
	Melanoma nodular	Se trata de una neoplasia elevada con forma de cúpula, puede presentar desde una leve pigmentación hasta no estar pigmentada. Esta neoplasia ocupa el segundo lugar en frecuencia este grupo
	Melanoma lentiginoso acral	Se encuentran principalmente en los asiáticos y en los africanos  Se origina en la planta de las palmas, en las uñas o en el lecho ungueal del pie.
	Melanoma de las mucosas	Los melanomas malignos que se originan en el epitelio, son poco frecuentes

		Las principales zonas de desarrollo son las mucosas de la vulva y la vagina así como las cavidades nasal y oral
	Melanoma desmoplásico	<p>Se considera una derivación de un melanoma lentigo maligno y ocurre en mayor frecuencia en la cabeza y cuello en pacientes con signos clínicos de fotoenvejecimiento.</p> <p>Se aprecia como una lesión elevada plana con una coloración que mezcla desde los tonos café, negro, gris hasta colores rojizos.</p> <p>Dentro de este tipo de tumores es el que se encuentra en mayor frecuencia en la población. A nivel anatómico primordialmente se desencadena en el área superior de la espalda.</p>
<b>Melanoma originado en lesiones precursor</b>	Melanoma que se origina en nevos melanocíticos displásico	<p>Inician en las últimas etapas de la infancia, poco antes de la pubertad.</p> <p>Aparece como una pequeña pápula con bordes irregulares, y su coloración es cambiante</p>
	Melanoma que se origina en nevos melanocíticos congénito.	<p>Se presenta al nacer. Visualmente se forman como una placa con o sin vello pardo oscuro o negro con terminales ásperas, se encuentra bien definido</p>

Fuente: Elaboración propia con datos de: Wolf *et, al.*, 2014, pp.252-279

## Tratamiento:

En cuanto al tratamiento del cáncer de melanoma, La Sociedad Americana del Cáncer, manifiesta que este es dado de acuerdo al grado o etapa en que este se encuentre, es decir que acuerdo al grado de metástasis. Las etapas se encuentran divididas en cinco, desde la etapa 0 donde el tumor no ha crecido más allá de la capa superior de la piel, hasta la etapa 4 donde ya se han propagado a ganglios linfáticos distantes o a otras áreas del cuerpo.

**Tabla 13: Tratamiento del cáncer de melanoma**

Etapa	Tratamiento
<b>Etapa 0</b>	<p>Cirugía (escisión amplia) y evaluación microscópica con el fin de analizar si se aprecian células cancerosas en los bordes de la muestra, en caso de ser así repita con otra escisión en el área.</p> <p>En caso que la neoplasia se encuentre en zonas sensitivas de la cara, se podría emplear la cirugía Mohs.</p> <p>Las prácticas de radioterapia o la aplicación tópica de imiquimot es común, aunque, no todos los especialistas concuerdan con estas prácticas.</p>
<b>Etapa I</b>	<p>Escisión amplia (cirugía para remover el melanoma así como un margen de piel normal que está alrededor).</p> <p>Biopsia de ganglio centinela, y en caso de descubrirse células cancerosas en la biopsia de ganglio centinela, se recomienda una disección de ganglios linfáticos.</p> <p>Otros medicamentos o quizás vacunas podrían conformar opciones como parte de un estudio clínico para tratar de reducir las probabilidades de que el melanoma regrese.</p>

---

**Etapa II** Escisión amplia (cirugía para remover el melanoma así como un margen de piel circundante.

Biopsia de ganglio centinela, Si se descubren células cancerosas en la biopsia de ganglio centinela, se recomienda una disección de ganglios linfáticos.

Otros medicamentos o quizás vacunas podrían conformar opciones como parte de un estudio clínico para tratar de reducir las probabilidades de que el melanoma regrese.

**Etapa III** Escisión amplia del tumor primario, junto con la disección de ganglios linfáticos.

Después de la cirugía, el tratamiento adyuvante con inmunoterapia (como nivolumab, ipilimumab o interferón o la terapia dirigida).

Si se encuentran melanomas en los vasos linfáticos cercanos de la piel o debajo de la misma, si es posible. Se deben extraer.

Otras opciones incluyen administrar inyecciones de la vacuna T-VEC de la vacuna del Bacilo de Calmette-Guerin (BCG), interferón, o (IL-2) directamente en el melanoma, radioterapia; o aplicar crema de imiquimod.

Asimismo se recomienda participar en estudios clínicos.

**Etapa IV** Extirpar las metástasis en los órganos internos a veces se pueden, dependiendo de cuántas hay presentes, donde están localizadas y la probabilidad de que causen síntomas

Si las metástasis que causan síntomas, pero que no se pueden extirpar, se pueden tratar con radiación, inmunoterapia, terapia dirigida o quimioterapia

Medicamentos de inmunoterapia referidos como inhibidores de puntos control como pembrolizumab, nivolumab e ipilimumab han probado ser útiles en prolongar la vida de algunas personas con melanoma en etapa avanzada.

La quimioterapia puede ayudar a algunas personas con melanoma en etapa IV, aunque usualmente primero se intentan otros tratamientos. Algunos médicos pueden recomendar la bioquimioterapia, la cual es una combinación de quimioterapia e interleucina-2, interferón, o ambas.

Fuente: Elaboración propia con información de Sociedad Americana del Cáncer de Piel, párrafos 1-22

### Enfermedades causadas por Fotosensibilidad

En primer lugar se debe entender que el concepto de fotosensibilidad se refiere a una respuesta anormal de la piel tras una exposición normal, a la radiación, bien sea por causa genética o adquirida. En otras palabras la luz agrava o interviene en el desarrollo de alteraciones cutáneas, sin embargo, la manera en que participan no se encuentra del todo específico para algunas patologías. A continuación, la tabla 14, enumera los distintos trastornos cutáneos. (Kasper, 2012, p. 723)

**Tabla 14: Clasificación de las enfermedades por fotosensibilidad**

Tipo	Enfermedades
<b>Genéticas</b>	Protoporfiria eritropoyética
	Porfiria cutánea tardía: familiar
	Porfiria variegada
	Porfiria hepatoeritropoyética
	Albinismo
	Xerodermia pigmentosa
	Síndrome de Rothmund-Thompson
	Síndrome de Bloom

	Síndrome de Cockayne
	Síndrome de Kindler
	Fenilcetonuria
<b>Metabólicas</b>	Porfiria cutánea tardía: esporádica
	Enfermedad de Hartnup
	Kwashiorkor
	Pelagra
	Síndrome carcinoide
<b>Fototóxicas</b>	Fármacos, plantas, alimentos
<b>Fotoalérgicas</b>	Urticaria solar
	Fotoalergia a fármacos
	Reacción lumínica persistente y dermatitis actínica crónica
<b>Idiopáticas</b>	Exantema polimorfo solar
	Hidroa estival
	Prúrigo actínico
<b>Fotoagravadas</b>	Lupus eritematoso
	Sistémico
	Cutáneo subagudo
	Discoide
	Dermatomiositis
	Herpes simple
	Liquen plano actínico
	Acné vulgar (estival)

Fuente: Modificado de Kasper, 2012, p. 723

Debido a la gran cantidad enfermedades causadas por fotosensibilidad, se describen a continuación solamente aquellas que tuvieron relevancia en el desarrollo de resultados (Capítulo IV) del presente trabajo.

### **Melasma**

El Melasma es una hiperpigmentación benigna adquirida, su nombre proviene del griego *melas*, que significa mancha negra. Esta condición de la epidermis se da en respuesta a una

proliferación y diferenciación anómala de melanocitos epidérmicos que ocurre de manera principal en las áreas expuestas a la RUV. Se caracteriza por ser una lesión hipercrómica con máculas de color café, con bordes y tamaño irregulares. Su prevalencia es más alta en personas de origen asiático e hispano. (Wolf *et al.*, 2014, p. 293)

**Figura 21: Máculas hiperpigmentadas que caracterizan el cuadro clínico del Melasma.**



Fuente: Wolf *et al.*, 2014, p.294

### **Patogenesis**

La etiología de esta condición es incierta, pero si se relacionan diversas etiologías como el embarazo, el uso de anticonceptivos orales, hormonas como estrógenos o progesteronas, uso de ciertos cosméticos y fármacos anticonvulsivantes, todos estos vinculados con la exposición al sol, que desencadenan la hiperproliferación. (Song, Mun, Ko, Kim B., y Kim M., 2011, p. 170)

### **Tratamiento**

La hidroquinona ha sido el estándar de oro para el tratamiento del Melasma, sumándole el uso diario de filtros solares de amplio espectro con cobertura RUVA. También es recomendado el uso de crema de ácido azelaico al 20% en combinación tretinoína al 0.05%. (Wolf *et al.*, 2014, p.294) Se resalta que el tratamiento es generalmente poco satisfactorio debido a la recurrencia de las lesiones y a la ausencia de un blanqueamiento definitivo. (Arévalo y Paredes, 2015, p. 18)

### **Índice de área y severidad del Melasma (MASI)**

Es una medida desarrollada para proporcionar una cuantificación más precisa de la severidad del Melasma y los cambios durante la terapia. Es un sistema de puntuación que va de los 0 a los 48 puntos. El puntaje MASI se calcula por la evaluación de 3 factores subjetivo (área, pigmentación y homogeneidad) en la frente, región malar derecha, región malar izquierda y mentón, que corresponde al 30%, 30%, 30% y 10% del índice respectivamente. (Arévalo y Paredes, 2015, p. 17)

El área del Melasma de cada una de las regiones se le da un valor entre 0 y 6 de acuerdo a su condición. Mientras que la gravedad se obtiene por la suma de los factores de pigmentación y homogeneidad, a cada se les asigna un valor entre 0 y 4 de acuerdo a su severidad. Para calcular el índice se multiplica el porcentaje correspondiente al área, por la suma de los factores de gravedad y este resultado se multiplica por el valor numérico correspondiente al área, esto en cada región, y la puntuación final del índice corresponde a la suma de los resultados de todas las regiones. (Arevalo y Paredes, 2015, p. 17)

### **Queratosis actínica:**

La queratosis actínica, también es comúnmente conocida como queratosis solar, se trata de una hiperqueratosis con paraqueratosis de las células epidérmicas. Es la lesión pre cancerígena más común, que por lo general se desarrollan en cáncer epidermoide superficial. Se vincula directamente con la exposición a la RUV, así que sus lesiones se desarrollan primordialmente en las áreas expuestas a esta, como lo son la cara y el dorso de las manos. Sus lesiones se diferencian por ser lesiones ligeramente elevadas, con una coloración rojo-amarrillas o cafés-negras, las cuales pueden, escamasas o verrugosas. Un ejemplo de estas se muestra en la siguiente figura: (Saúl y Martínez, 2015, p. 320)

**Figura 22: Queratosis actínica**



Fuente: Wolf *et al.*, 2014, p. 220

Por otra parte al referirse a su incidencia es mayor en personas de edades entre media y avanzada. Asimismo es mayor en personas con fenotipos de piel más bajos y que presentan características de fotoenvejecimiento como telangiectasias, atrofia, hiperpigmentaciones e hipopigmentaciones. (Saúl y Martínez, 2015, p. 320)

### **Patogénesis:**

Su génesis no es del todo conocida, sin embargo, se considera responsable de su iniciación la exposición a la RUV, principalmente las longitudes de onda de 290 a 320 nm, correspondientes al rango de RUVB. (Saúl y Martínez, 2015, p. 320)

### **Tratamiento**

Son de primera elección administrar de manera tópica el fluorouracilo o el imiquimod tópico. Por otra parte, en caso que las lesiones se desarrollen de una manera limitada, se recomienda desde la cirugía hasta la crioterapia. De igual manera que en todas las patologías

asociadas al sol, se recomienda de manera adjunta al tratamiento y como profilaxis, el uso adecuado de filtros solares. (Saúl y Martínez, 2015, p. 320)

De la misma manera se puede utilizar la terapia fotodinámica (PDT), la cual es un tratamiento relativamente novedoso. Es una terapia no invasiva selectiva, la cual consiste en utilizar compuestos fotosensibles con el fin de que estos fotooxidación las moléculas biológicas de interés, sin embargo, se trata de una técnica que implica que los pacientes experimenten mucho dolor durante la iluminación, por lo que muchos requieren la administración de calmantes sistémicos.

### **Erupción Polimorfa Lumínica.**

Se trata de la dermatosis idiopática más común y esta se caracteriza por ostentar lesiones cutáneas de morfología variable que comprende máculas eritematosas, pápulas, placas y vesículas, siendo los exantemas papular y papulovesicular los más frecuentes. Una particularidad de esta enfermedad en cuanto a su incidencia es que primordialmente se desarrollan en personas que residen en climas templados, además el mayor número de casos se reporta en el sexo femenino. (Wolfet *al.*, 2014, p. 205)

**Figura 23: Erupción Polimorfa lumínica**

Fuente: Wolf *et al.*, 2014, p. 205

**Patogénesis**

Su etiopatogenia no es del todo conocida pero se vincula con respuesta inmune anormal, asociada a la exposición de la luz solar, lo cual deriva de la activación de mecanismos de hipersensibilidad retardada, frente a antígenos inducidos por la RUV, lo que genera una infiltración de los linfocitos T. (Tanew, Radakovic, González, Venturini y Calavara.,2010, p. 58)

Al ser una reacción retardada la aparición de este tipo de lesiones se da entre las 18- 24h después de la exposición y persisten durante 7 -10 días Con respecto al tipo de RUV, se encuentra mayormente implicada la RUVA, sin embargo, si ha determinado que la RUVB también llegar a desarrollar este tipo de lesiones. (Wolf *et al.*, 2014, p. 205)

**Tratamiento**

Primeramente al igual que en todas las enfermedades vinculadas a la exposición RUV, se menciona que la medida más efectiva es la prevención, brindada por la disminución de la exposición y el uso de filtros solares adecuados. En el caso que el cuadro ya aparezca este se

puede controlar por el uso de corticoides tópicos y antihistaminicos orales. (Corrella, García Navarro, Roé, Dalmau y Pug L., 2006, p. 66)

En caso de que una persona ya haya desarrollado previamente esta dermatosis idiopática, puede tomar medidas adicionales vinculadas a la prevención como lo son el insumo oral de  $\beta$ -Caroteno 60 mg tres veces al día dos semanas antes de la exposición, antipalúdicos como hidroxiclороquinina 200 mg diarios durante el período de exposición. Por último lugar se menciona una terapia con PUVA (psoralenos y RUVA) la cual actúa induciendo una tolerancia del sistema inmune, se debe administrar previamente un mes antes de a las épocas de mayor incidencia de la RUV, sin embargo, la eficacia de este tratamiento es limitada por un período de (4-6 semanas). (Corrella *et al.*, 2006, p. 67)

### **Mecanismos intrínsecos de protección de la piel frente a los RUV**

La piel posee distintos mecanismos intrínsecos, tanto de adaptación como de defensa, que le permiten contrarrestar la agresión que es capaz de generar la RUV. La eficacia de estas formas de defensa, es variable siendo las personas con fenotipos más claros las que poseen menor protección. Dentro de los mecanismos de acción se encuentran de engrosamiento de la capa córnea, la síntesis de melanina, la liberación de citocinas y otros más especializados como lo son, la acción de las moléculas antioxidantes, y los sistemas de reparación al ADN. Los sistemas de reparación más especializados se detallan a continuación.

#### **Activación de Moléculas Antioxidantes**

Las sustancias antioxidantes son capaces de estabilizar o desactivar los radicales libres antes de que ataquen las células. Estas sustancias con el fin de eliminar los intermediarios de radicales libres se oxidan ellos mismos e inhiben otras reacciones de oxidación, deteniendo así las dañinas reacciones en cadena. De manera que los antioxidantes son absolutamente críticos para mantener la salud y bienestar óptimos, ya que son considerados como la primer línea de defensa

de frente al daño oxidativo. (White, Oliveira, Serafini, Araújo, Gelain, Moreira, Almeida, Quintans J Quintans L y Santos, 2014, pp. 14496)

Los humanos han evolucionado de una manera altamente sofisticada que los han dotado de un complejo sistema de protección antioxidante. Dicho sistema implica una variedad de componentes los enzimáticos y los no enzimáticos. Los primeros actúan primordialmente a nivel intracelular, siendo, mayor su actividad en la dermis, dentro de este sistema, se puede mencionar el glutatión peroxidasa y reductasa, lacatalasa, la cobre-zinc-superóxido dismutasa y la manganeso-superóxido dismutasa. Mientras que los antioxidantes no enzimáticos, incluyen el ácido L-ascórbico, el cual se encuentra en el medio líquido y la vitamina E que actúa a nivel de las membranas y el ubiquinol en la mitocondria. (White *et al.*, 2014, pp. 14497- 14499)

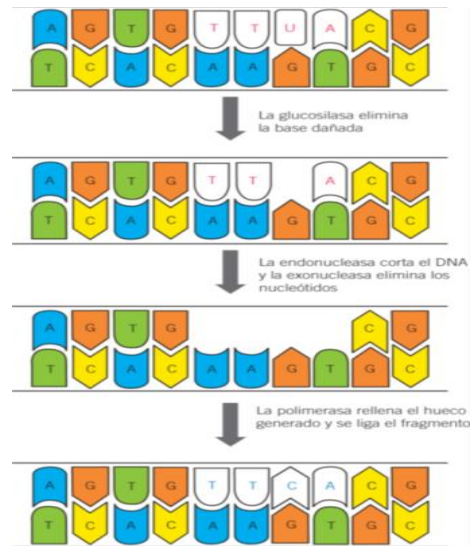
### **Sistemas de reparación del ADN:**

Una irradiación con rayos ultravioleta cercana a la dosis eritematosa mínima genera aproximadamente cerca de 300 000 lesiones en el ADN por célula la mayoría son reparadas en las siguientes horas, debido a la activación o inactivación de aproximadamente 5 000 genes, por lo que para mantener la integridad del genoma. De manera que los sistemas de reparación del ADN juegan un papel crucial contra los agentes genotóxicos. En la reparación del daño generado por la RUV, tienen mayor importancia el Sistema de reparación de escisión de bases, el sistema de reparación de escisión de nucleótidos, así como la protección que genera la activación del gen supresor tumoral p53. (Cabrera y López, 2006, p.27)

Según la evidencia científica documentada, la RUV genera un daño directo e indirecto, que genera la oxidación de las bases del genoma, el sistema encargado de intervenir en este daño, es el sistema de escisión de bases (BER por sus siglas en inglés). Como se muestra en la figura 24 el proceso inicia con la enzima glicosilasas, de la cual se han encontrado alrededor de 11 tipos en los humanos, estas retiran la base alterada al hidrolizar el enlace glicosídico a la base del azúcar, lo cual genera un sitioapurínico/apirimídico (AP). Seguidamente una enzima endonucleasa reconoce el sitio AP y por medio de una eliminación beta o por hidrólisis elimina el resto del nucleótido, mientras que la exonucleasa degrada el corte, generando un espacio en la cadena, el

cual es reparado, por una polimerasa, empleando como la molde la cadena del ADN que no está dañada. (Salazar, Sandoval y Armendáriz 2013, p. 84)

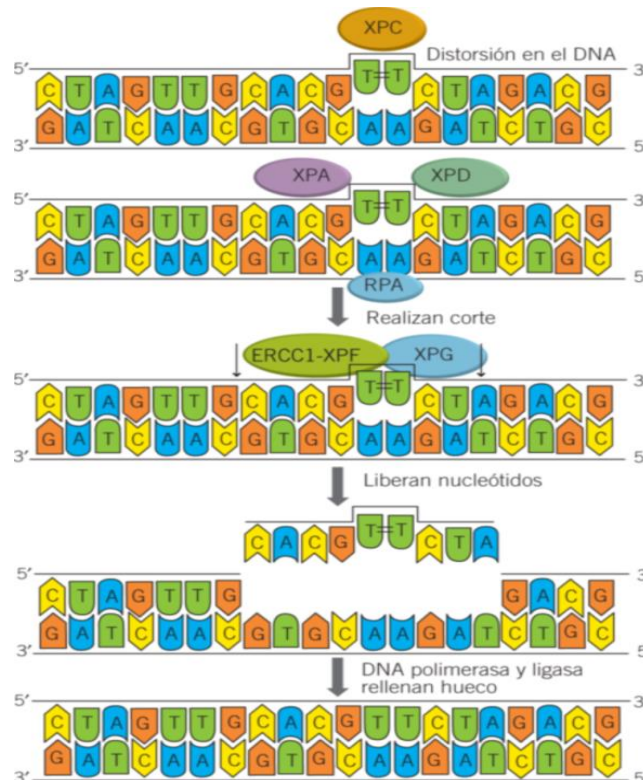
**Figura 24: Sistema de escisión de bases (BER)**



Fuente: Salazar *et al.*, 2013, p. 84

Por su parte los dímeros que genera la RUV son eliminados por el sistema de escisión de nucleótidos (NER por sus siglas en inglés), el cual reconoce cualquier lesión voluminosas (entre los 2 y los 30 nt) de la cadena del ADN. Este sistema se encuentra conformado por un grupo de alrededor de 30 enzimas. La secuencia en la que NER mantiene con integridad la estructura del ADN, la cual se detalla en el figura 25: primeramente interviene la proteína XPC, la cual reconoce la secuencia dañada en la hebra y a su vez recluta a XPA, XPD RPA, los cuales generan una especie de burbuja alrededor de la lesión, una vez formado este complejo las proteínas, se unen las protreínas XPF y XPG, que se encargan de cortar la cadena en los extremos 5' y 3' liberando toda la región dañada. Por último una ADN polimerasa y ligasa, rellenan el espacio generado. (Salazar *et al.*, 2013, p. 85)

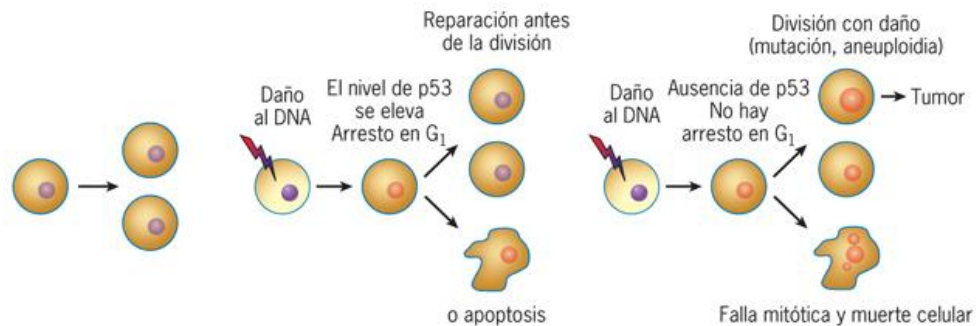
**Figura 25: Sistema de escisión de nucleótidos (NER)**



Fuente: Salazar *et al.*, 2013, p. 85

Por último, es importante señalar, el papel del gen supresor de tumores o p53, el cual se asocia con los sistemas de reparación del ADN. El gen activa un grupo de proteínas que se encuentran presentes en condiciones normales en pequeñas cantidades, pero posee distintos mecanismos de activación que permite aumentar su concentración cuando la célula se encuentra expuesta a estímulos genotóxicos. Inicialmente cuando el ADN es dañado la activación de la proteína se encarga de detener la proliferación celular, con el fin de darle espacio a la reparación del ADN, por medio de mecanismos como NER o BER o alternatively dirigiendo la célula hacia apoptosis, la cual se define como muerte celular limpia y ordenada que se da por medio de señalización bioquímica, que lleva la célula muerta hacia una fagocitosis. (Karp, 2010, p.603) La figura 26: resumen las principales funciones de la proteína.

**Figura 26: Papel de la Gen Supresor de tumores P53**



Fuente: Karp, 2010, p.603

### **Mecanismos extrínsecos de la piel frente a los RUV**

Como se detalló de manera extensa en la sección anterior, la piel se encuentra dispuesta de mecanismos que le confieren la capacidad de reparar el daño inducido por la RUV, sin embargo, se debe recalcar, que se existe gran evidencia científica que concluye que la exposición prolongada al sol puede sobrepasar la capacidad defensa, asimismo se ha demostrado que con la senectud, la eficacia de estos sistemas se reduce considerablemente, de manera que se determina la importancia de recurrir a la fotoprotección artificial o externa. Esta incluye la combinación de usar ropa protectora contra el sol, aplicación protector solar apropiado. (Poon, Kang y Sy Chen, 2015 p. 69) Con respecto estos protectores solares, se amplía de forma extensa sus características principales a continuación.

### **Protectores Solares**

Los protectores solares tópicos o filtros solares, son preparaciones farmacéuticas que protegen la piel de los RUV formando una barrera protectora con la superficie de la piel. Estos tienen una variedad de funciones que incluyen la protección de la piel contra el eritema y las quemaduras solares, la prevención del cáncer de piel, el fotoenvejecimiento y la

inmunosupresión. Ejercen su función tan pronto como la película de protección solar esté presente en la superficie de la piel. (Sánchez, 2016, p. 18)

Un filtro solar ideal, debe ser fácil de aplicar en una capa uniforme, económico, ser suficiente eficaz, ser invisible al colocarse y bloquear 100 % de la RUV. Sin embargo, los protectores solares ideales no existen, nunca serían capaces de ser eficaces al 100%, principalmente debido a la mala aplicación que se les da a estos. En efecto, estas formulaciones farmacéuticas, antes eran conocidas como bloqueadores solares, término que se encuentra en desuso, ya que estos solo disminuyen la RUV y nunca la eliminan por completo, por lo que llamarlos como bloqueadores, supondría un falso sentimiento de seguridad. (Naylor y Rigel, 2006, pp. 71-72)

Para un uso correcto de los protectores solares clásicos, la Sociedad de Dermatológica Polaca, recomienda que a la aplicación de los protectores solares, se les dé al menos veinte minutos antes de la exposición a la luz solar, asimismo recomiendan la aplicación de 2 mg / cm<sup>2</sup> en la superficie de la piel. Por su parte la Academia Estadounidense de Dermatología recomienda aplicar aproximadamente 30 ml de protector solar, en todo el cuerpo. Ambas Instituciones señalan que la reaplicación del preparado farmacéutico se debe hacer cada 2 horas o después del lavado de este. (Narbutt, Wolska, Kaszuba, Lagner, Lesiak y Maj, 2018, p. 30)

Los protectores o filtros solares se clasifican en dos categorías: como físicos (también conocido como inorgánicos) y químicos (también conocidos como orgánicos). Los físicos son aquellos que reflejan, dispersan fotones de RUV y protegen del efecto de la radiación visible y son ejemplos de estos el dióxido de titanio, óxido de zinc. Por su parte los filtros orgánicos poseen la capacidad para absorber fotones de la RUVB y RUVA, la vuelven a radiar en forma de energía de menor energía, normalmente infrarroja (calor). Hay cinco tipos básicos de filtros químicos: derivados del ácido 4-aminobenzoico (PABA), benzofenonas, salicilatos, cinamatos y otros.(Poonet *al.*, 2015, p. 69). Los principales principios activos de los filtros solares se detallan en la tabla 15

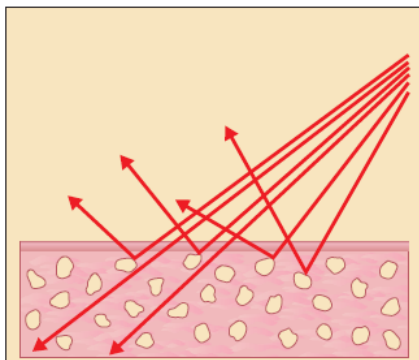
**Tabla 15: Principios activos de los protectores solares aprobados por la FDA**

Filtros Orgánicos
<b>Filtros UVA</b> Oxybenzona Sulisobenzona Dioxybenzona Avobenzona Meradimato •Ecamsule
<b>Filtros UVB</b> PABA • Padimata-• Octinoxata • Octisalato Homosalata • Salicilato de trolamina Ensulizole
Filtros Inorgánicos
Óxido de Titanio Óxido de Aluminio

Fuente: Poon *et al.*, 2015, p.70

La eficacia con la que los protectores tipo físicos pueden reflejar y atenuar la RUV están dadas por las propiedades físicas que poseen sus determinados elementos como lo son el índice de refracción, el tamaño de las partículas y la dispersión según el espesor de la película. Es importante mencionar que estos son utilizados en partículas de tamaño micronizadas, con el fin de que sean transparentes a la luz visible, pero no a la luz ultravioleta y así evitar el tono blanquecino, que dejaban las primeras formulaciones. (Gilabarte *et al.*, 2003, pp. 276-277)

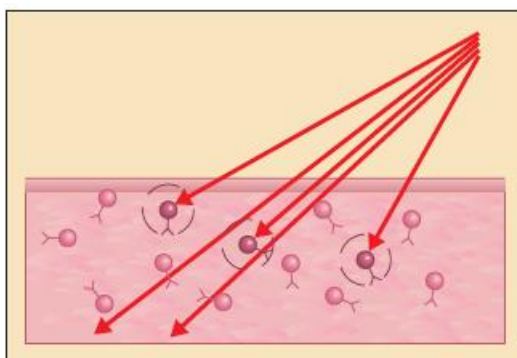
**Figura 27: Atenuación de la radiación ultravioleta mediante disipación y reflexión.**



Fuente: Naylor y Rigel, 2006, p. 72

La eficacia con la que los protectores solares químicos y su capacidad de poder absorber la RUV se encuentra dada por su estructura química. Debido a que generalmente en su estructura poseen compuestos aromáticos conjugados con un grupo carbonilo, grupos funcionales que le permiten aceptar la energía de los fotones RUV y pasar a estados de energía electrónicos más altos para luego regresar a su estado inicial liberando el exceso de energía en forma de calor, fluorescencia, fosforescencia o rayos infrarrojos. (Gilabarte *et al.*, 2003, pp. 276-277)

**Figura 28: Atenuación de la radiación ultravioleta mediante absorción.**



Fuente: Naylor y Rigel, 2006, p. 72

Por otra parte, se ha estimado que al menos una de cada tres personas que utilizan protectores solares tópicos llega a reportar al menos una vez un efecto secundario. Siendo las principales y

las más frecuentes la irritación de la piel, alergia, prurito, eczema de contacto y menos frecuentes reacciones fotoquímicas y fototóxica. El grupo químico mayormente implicado en la aparición de estas reacciones es el PABA. La recomendación en caso de aparecer alguno de los efectos secundarios es el cambio de la familia química del filtro. (Naylor y Rigel, 2006, pp. 75-76)

### **Novedosos mecanismos extrínsecos de protección la piel a los RUV**

Desde la pimer década del siglo, Gilabarte *et al.* (2003) así como Naylor y Rigel (2006) señalan la importancia de añadir a la lista de agentes fotoprotectores exógenos, aquellos con la capacidad de reparar el daño inducido de la piel fotoexpuesta y los antioxidantes. La formulación de estos compuestos fotoprotectores, se ha realizado primordialmente oral, lo cual les dota una acción sistémica dotándolos de varias ventajas sobre la protección tópica, al ser una protección más uniforme, prolongada y total de la superficie del cuerpo, independientemente de las propiedades específicas de las cremas, la cantidad aplicada y otros factores individuales tales como sudar o bañarse con agua.

Estas nuevas formulaciones son elaboradas primordialmente con base en productos naturales, debido a las funciones que poseen sus metabolitos secundarios. La producción de estos metabolitos es a menudo una respuesta anatómica específica a los organismos de su entorno, que viene contribuido a su éxito en el crecimiento y la continuidad de su especie. Varios organismos naturales, especialmente aquellos expuestos a radiación intensa, han evolucionado una gran variedad de mecanismos fotoadaptativos, incluida la producción de antioxidante y absorción de RUV. Asimismo algunos compuestos naturales también poseen capacidad para reducir la inflamación e intervenir en múltiples vías de señalización para proteger la piel contra los daños infligidos por la RUV. (Saewan y Jimtaisong, 2015, p.1)

De este modo las sustancias naturales han ganado la atención por su uso por ser efectivos como reductores de fotodaño, a través de diversos mecanismos en los humanos. En los capítulos siguientes se presentará una comparación de las propiedades de las propiedades fotoprotectoras de dos de los extractos de las plantas mayormente estudiados: el *Panax Ginseng* y

el *Polypodium Leucotomos*. Las siguientes son algunas de las características más importantes de las especies, como su taxonomía, compuestos químicos y principales usos medicinales.

### ***Polypodium Leucotomos:***

El género *Polypodium*, proviene de la palabra griega *poly* = *many*, *pod* = *pies*, debido a los rizomas en forma de pies pequeños. Localmente es conocido con el nombre de calagual. Su género *Polypodium* engloba una gran cantidad de especies. Estas se caracterizan principalmente por crecer en lugares oscuros y húmedos en áreas subtropicales en una altitud entre los 700 y los 2500 metros sobre el nivel del mar, siendo su crecimiento óptimo entre los 200 y los 2500 m. La especie es caracterizada por su alta tolerancia a condiciones ambientales extremas, principalmente a la sequía. (El-Haj BAO y Goldstein, 2014, p. 1)

**Figura 29: Fotografía de la planta *Polypodium Leucotomos***



Fuente: El-Haj y Goldstein, 2014, p. 1

Históricamente el primer registro que se tiene de su utilización como agente medicinal se le atribuye al botánico y farmacéutico griego Dioscóride, que atribuye algunas propiedades medicinales a las raíces de estos helechos, entre ellos la cicatrización acelerada de las grietas de la piel sobre la aplicación tópica. En algunas regiones de Centroamérica y América del Sur, la especie PL y otras especies que pertenecen al mismo género, se han utilizado en la medicina tradicional para tratar diversos trastornos inflamatorios y tumores de la piel. (Gombau *et al*, 2006, p. 465)

**Tabla 16 Clasificación Taxonómica del PL**

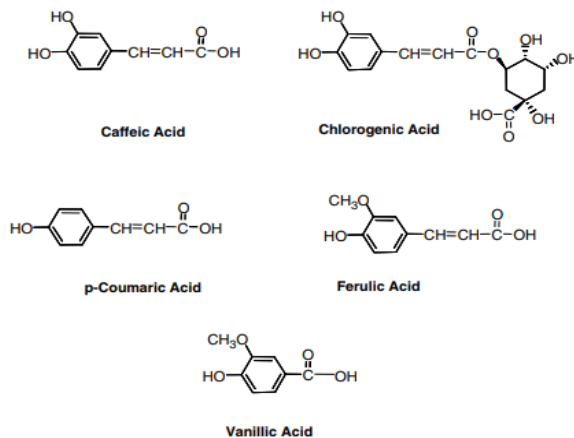
<b>Reino</b>	<b>Plantae</b>
<b>División</b>	<i>Pteridophyta</i>
<b>Filo</b>	<i>Polypodiophyta</i>
<b>Clase</b>	<i>Polypodiopsida</i>
<b>Orden</b>	<i>Polypodiales</i>
<b>Familia</b>	<i>Polypodiaceae</i>
<b>Subfamilia</b>	<i>Polypodioideae</i>
<b>Género</b>	<i>Phlebodium</i>
<b>Especie</b>	<i>Phlebodium aureum</i> (Sin <i>Polypodium leucotomos</i> )

Fuente: Smithsonian y Station, 2001, párrafo 1

### **Composición química de PL:**

La composición química de PL está conformada por compuestos fenólicos: ácido p-cumárico, ácido ferúlico, ácido cafeico, ácido vanílico y ácido clorogénico (Figura 30). Los compuestos fenólicos son metabolitos secundarios, generalmente llamados como quimiopreventores ya que poseen propiedades anticancerígenas y otras propiedades beneficiosas. Estos compuestos también son conocidos como bioactivos pues están dotados de notables efectos en células de mamíferos, incluyendo actividad antioxidante, la modulación de la expresión génica y la inhibición de la tumorigénesis entre otros. (Gombau, García, Lahoz, Fiabre, Navarro, Lebrede, Pivel, Castell, Lechon y González, 2006, p. 465)

**Figura 30: Principales componentes extraídos del PL ácido cafecico, ácido clorogénico, ácido p-cumárico , ácido Ferulico, ácido Vanílico**



Fuente: Gombau *et al*, 2006, p. 46

### Administración oral de PL

Gombau *et al.* (2006) determinaron que los compuestos fenólicos extraídos de PL se absorben de manera muy eficiente en un modelo celular que se asemeja la barrera intestinal, asimismo determinó que estos se metabolizan lentamente. Sus datos finales sugieren que la absorción de estos compuestos se da de una forma casi completa en humanos después de la administración oral de PL. (p 469).

### Usos medicinales de PL

Desde que se inició el uso medicinal de la especie, sus estudios se han centrado en el trato de patologías de la piel, en donde el extracto ejerce un efecto beneficioso sobre la sobre la respuesta inflamatoria y la hiperproliferación de células. Por consiguiente se ha demostrado que la administración del extracto logra tener efectividad en patologías como melanoma, fotodermatosis idiopática, queratosis actínica, vitíligo y melasma. (Parrado, Mascaraque, Gilaberte, Juarranz, González, 2016, pp. 13-15)

### *Panax Ginseng*

Esta especie es ampliamente utilizada desde tiempos remotos en el continente asiático, en las últimas décadas se ha popularizado su uso en Occidente. Históricamente su nombre genérico de *Panax Ginseng*, proviene del griego "*Panax*" fue otorgado por el botánico ruso C.A. Meyer y se deriva de las palabras griegas "*pan*" que significa todo y "*axos*" que significan curación. Por otra parte, el nombre de la especie "*ginseng*" proviene del vocablo chino "*rensheng*" que significa "humano" debido a que se consideraba que la raíz de *ginseng* se asemeja al cuerpo humano. (Mishra y Kumar, 2015, p. 516). La clasificación taxonómica de la especie se detalla a continuación:

**Tabla 17: Clasificación taxonómica del PG**

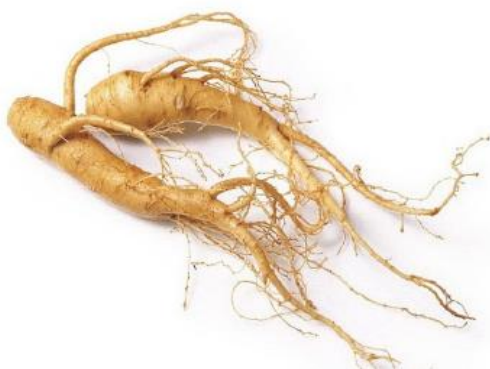
<b>Reino</b>	<u><b>Plantae</b></u>
<b>División</b>	<u>Angiosperma</u>
<b>Clase</b>	<u>Eudico</u>
<b>Clase</b>	<u>Astéridas</u>
<b>Orden</b>	<u>Apiales</u>
<b>Familia</b>	<u>Araliaceae</u>
<b>Género</b>	<u><i>Panax</i></u>
<b>Especie</b>	<u><i>Panax Ginseng</i></u>

Fuente: Mishra y Kumar, 2015, p. 517

Auténticamente sus usos como planta medicinal provienen de la época prehistórica. Se atribuye el descubrimiento de sus propiedades medicinales al famoso botánico asiático Shennong también conocido como el Emperador Yan. Cabe resaltar que el PG es a la fecha una de las hierbas más frecuentemente usadas en el mundo. Primordialmente se utilizan sus raíces, las cuales se han usado como un tónico y medicina tradicional para miles de años en Corea y China. (Saewan y Jimtaisong, 2015, pp. 54-55)

EL PG físicamente es una pequeña planta, puede medir hasta 60 cm. de altura, se encuentra dotada de hojas palmatilobuladas, frutos en bayas rojas y sus raíces poseen una forma cilíndrica ramificada (figura 31). En la época de verano la planta exhibe flores blancas en umbelas mientras que para la época de invierno la planta pierde sus hojas. La especie es caracterizada por un olor aromático, el cual le otorga un sabor dulce y suave al principio que se vuelve ligeramente agrio. (Morán, 2007, p. 7)

**Figura 31: Imagen de las raíces de la planta *Panax Ginseng***



Fuente: Nayaran y Kumar, 2015, p. 518

Su habitat natural son los bosques montañosos de Corea, China, Nepal. Debido al alto auge que ha poseído a nivel comercial, se ha impuesto su cultivo en diversas partes del mundo, incluyendo a países del continente americano como Estados Unidos y Canadá. El mayor número de plantaciones de la especie se encuentra situado en Corea. Además cabe resaltar que fuera de su habitat natural condiciones de cultivo para cosechar la especie deben ser extremadamente controlados. (Morán, 2007, p. 7)

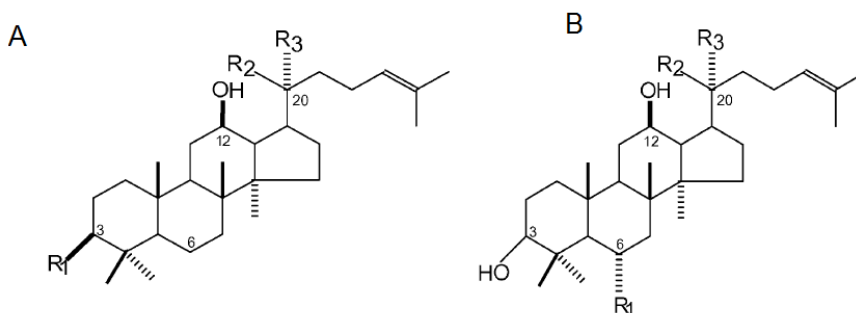
### **Composición química del PG**

Del PG se pueden obtener distintos componentes como lo son las vitaminas del grupo B y C, distintos aceites esenciales como limoneno, citral, terpineo y poliacetilíneos, asimismo se encuentran saponosidos triterpénicos, sin embargo, los compuestos que se encuentran en mayor concentración son los ginsenosidos. Las principales acciones farmacológicas vinculadas a PG

están dadas por la acción de la ginsenósidos, por consiguiente, se enfocará la subsecuente parte de la investigación en el estudio de estos. (Dae, Kwon y Hui, 2005, pp.161-162)

La estructura química de los ginsenósidos está clasificada como una saponina triterpénica. De estos se han encontrado aproximadamente entre 30 y 40 tipos distintos. Su clasificación se da en dos grupos principales: las aglicanos y los damarato, siendo el segundo los de mayor relevancia. Los damaratos están conformados por una estructura de 17 carbonos, dispuestos en cuatro anillos. Este grupo a su vez se subdivide en dos: el grupo de los protopanaxadiol (PPD) y el protopanaxatriol (PPT), que se diferencian, como se aprecia en la figura 32, en que el PPD posee un enlace adicional en la posición C-6. (Dae *et al.*, 2005, pp.161-162)

**Figura 32: Estructura general de los ginsenósidos del grupo de los damaratos. A. protopanaxadiol, B. –protopanaxatriol.**



Fuente: Dae *et al.*, 2005, pp.161-162

Las diferencias que exhiben los ginsenósidos derivados del dammarato son los distintos azúcares enlazados a sus estructuras como:  $\beta$ -D-glucopiranosil (gluc),  $\alpha$ -L-arabinopiranososa (arap),  $\alpha$ -L-arabinofuranosil (araf) y  $\alpha$ -L-rhamnopiranosido (rha), en la tabla 12 se muestran los principales ginsenósidos y los compuestos enlazados a sus estructuras. Cabe señalar que los nombres de los ginsenósidos están dados de una forma "Rx", donde la 'R' representa la raíz donde fueron extraídos principalmente (pero no únicamente) y la 'x' describe la polaridad cromatográfica en orden alfabético, siendo Ra el compuesto menos polar. (Dae *et al.*, 2005, pp.161-162)

**Tabla 18: Principales ginsenósidos y los grupos funcionales que exhiben en R1, R2 y R3**

<b>Familia</b>	<b>Nombre del Ginsenósido</b>	<b>R<sub>1</sub></b>	<b>R<sub>2</sub></b>	<b>R<sub>3</sub></b>
<b>Protopanaxadiol</b>	20(S)-protopanaxadiol	OH	OH	CH <sub>3</sub>
	Rb <sub>1</sub>	O-gluc (2→1)glc	O-gluc (6→1)glc	CH <sub>3</sub>
	Rb <sub>2</sub>	O-gluc (2→1)glc	O-gluc (6→1)arap	CH <sub>3</sub>
	Rc	O-gluc (2→1)glc	O-gluc (6→1)araf	CH <sub>3</sub>
	Rd	O-gluc (2→1)glc	O-gluc	CH <sub>3</sub>
	20(S) Rg <sub>3</sub>	O-gluc (2→1)glc	OH	CH <sub>3</sub>
	20(R) Rg <sub>3</sub>	O-gluc (2→1)glc	CH <sub>3</sub>	OH
	Rs3	O-gluc (2→1)glc(6) Ac	OH	CH <sub>3</sub>
	Componente K	OH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
	Rh2	O-gluc	OH	CH <sub>3</sub>
<b>Protopanaxatriol</b>	20(S)-protopanaxatriol	OH	OH	CH <sub>3</sub>
	Re	O-gluc (2→1)rha	O-gluc	CH <sub>3</sub>
	Rg1	O-gluc	O-gluc	CH <sub>3</sub>
	20(S)-Rg2	O-gluc (2→1)rha	OH	CH <sub>3</sub>
	20(S)-Rg2	O-gluc (2→1)rha	CH <sub>3</sub>	OH
	20(S)-Rh1	O-gluc	OH	CH <sub>3</sub>

Fuente: Daeet *al.*, 2005, pp.161-162

Por otra parte, la calidad y composición de los ginsenósidos están influenciadas por una variedad de factores, tales como la especie (ya que se han logrado extraer estos metabolitos en otras especies como *Panax notoginseng* y *Panx Quinquifolius*), parte de la planta, método de cultivo, temporada de cosecha y método de conservación. Se ha determinado que el contenido

total de saponinas en el *Ginseng* es directamente proporcional a su edad, alcanzando un nivel máximo de alrededor de 6 años de años. (Morán, 2007, p. 7)

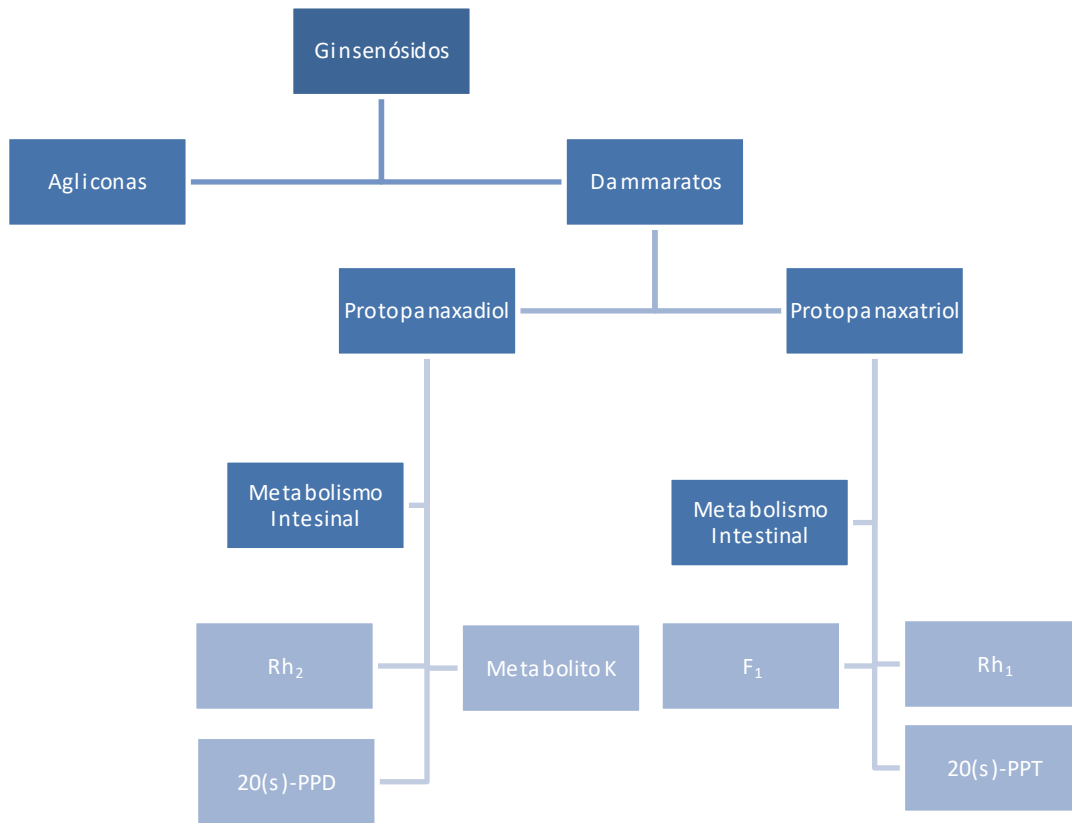
Cabe mencionar que el PG se encuentra principalmente en tres formas comerciales: *ginseg* blanco, *ginseng* rojo y *ginseng* solar. Las diferencias presentaciones se deben a las distintas formas de ser procesados. Primeramente el *ginseng* blanco es procesado secado en un horno o al sol, las raíces, para posteriormente ser peladas. Por su parte, la preparación del *ginseng* rojo y el *ginseg* de sol se procesan al vapor y son secados frescos para conservarlo durante un período prolongado, la diferencia de ambos radica en la temperatura de cocción ya que el *ginseng* rojo es cocido a una temperatura 100 °C mientras el *ginseng* solar a una temperatura de 120 °C. (Nayaran y Kumar, 2017, p. 518)

Al comparlos en cuanto a su composición, se tiene primeramente que al contrastar *ginseng* rojo con el *ginseng* blanco, se determina que el *ginseng* rojo posee una mayor cantidad de metabolitos, esta diferencia es atribuible a que al primero al ser cocido por una mayor cantidad de tiempo, favorece la síntesis de algunos de compuestos.(Nayaran y Kumar, 2017, p. 518). En segundo lugar al contrastar el *ginseng* rojo y solar, respecto a su composición, su diferencia radica en la concentración de estos y no en la cantidad de ginsenósidos encontrados. (Lee *et al*, 2016, p. 69)

### **Administración oral de PG**

A pesar que la especie PG ha sido popularmente administrada de manera oral, su absorción en esta forma de administración presenta una serie de inconvenientes. En primer lugar, se ha comprado que tanto en humanos como en ratas y ratones, los ginsenósidos al llegar al intestino son biotransformados, por medio de distintos microorganismos intestinales. La reacción más importante que ocurre es la desglucosilación, que genera nuevos metabolitos, que se detallan en la figura 33, que son absorbidos y han demostrado poseer efectos farmacológicos. De manera que la biodisponibilidad de los metabolitos activos del *ginseng* dependen de la microbiota que posee cada individuo en específico. (Pan, Xue, Yang, Miao, Zhou, Chen, Cai, Liu Y., Liu D., He, H, Zhang, Yin, Tan, 2018, pp. 275-279)

**Figura 33: Esquema resumen del metabolismo de los ginsenósidos**



Fuente: Elaboración propia 2018 con datos de Pan *et al.*, 2018

Por otra parte, diferentes estudios realizados de manera *in vitro* con distintos ginsenósidos no absorbidos en el metabolismo, han demostrado que estos podrían llegar a tener una gran cantidad de efectos farmacológicos, si lograran llegar a su diana farmacéutica. Conviene subrayar que su baja absorción no solo es debido a su biotransformación si no que también es debido a su gran peso molecular y su baja solubilidad en el agua. De manera que se ha intensificado la búsqueda de cómo mejorar la absorción irregular e incompleta que estos exhiben. (Pan *et al.*, 2018, pp. 275-279)

En primer lugar se ha determinado que hay una variedad de formas para reducir o evitar la descomposición de la flora intestinal y su metabolismo, incluido un pretratamiento con polvo de ginsenósido, con el fin de saturar las enzimas o administrar inhibidores de enzimas

metabólicas para que las saponinas puedan retenerse tanto como sea posible, esto contribuiría a una mejoría de la biodisponibilidad. En segundo lugar se ha comprobado que disponer el extracto de PG o el ginsenósido deseado en un sistema de dosificación especializado como nanopartículas, sistemas de administración de fármacos liposómicos, sistemas de administración de emulsione, micelas, sistemas de administración de microesferas, vesículas, membranas fibrosas, mejoraría en gran medida la biodisponibilidad de los ginsenósidos y también tendría una cierta capacidad de ralentizar, controlar, liberar o apuntar la liberación del compuesto. (Pan *et al.*, 2018, pp. 275-279)

### **Usos medicinales del PG**

Como se mencionó anteriormente el *ginseng* ha sido utilizado desde la historia antigua de la humanidad. Algunos de las aplicaciones de esta especie han sido envueltas de diversas creencias difundidas entre las poblaciones, de manera que para aclarar la eficacia de estos usos populares se ha documentado ampliamente su uso, así como de los ginsenósidos, por medio de la experimentación científica. En la tabla 13 resume los principales usos medicinales del PG, documentados en el artículo de revisión elaborado por Villar, Naval y Gómez (2003).

**Tabla 19: Principales usos medicinales del PG**

<b>Sistema</b>	<b>Efecto principal</b>
<b>Sistema nervioso central</b>	Favorece el desarrollo de los procesos cognitivos.
<b>Sistema inmunológico</b>	Aumenta la quimiotaxis y la fagocitosis del sistema retículo endotelial.
<b>Sistema cardiovascular</b>	Produce un marcado efecto hipotensor de forma dosis dependiente, junto con bradicardia, por medio de una acción multirreceptorial.
<b>Sistema Gástrico</b>	Reduce la secreción de ácido clorhídrico e incrementa la secreción de mucus, lo que contribuiría a su efecto protector de la mucosa sobre la úlcera gastroduodenal.
<b>Sistema hemático</b>	Produce un efecto inhibitorio de la agregación plaquetaria mediante la regulación de los niveles de tromboxanoA <sub>2</sub> y GMP cíclico <sup>1</sup> .

Fuente: Elaboración propia 2018 con datos de Villaret *al.*, 2003, pp. 69-72

### CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO

En el presente capítulo se exhibirá el tipo de investigación realizada, como una breve explicación de la misma. Para ello, se detalla: su método, los distintos criterios de inclusión y exclusión, las fuentes de información consultadas, las categorías de análisis y el cronograma.

#### Método

Se basará en la recolección de datos por medio de la revisión artículos científicos sobre la capacidad fotoprotectora *Panax Ginseng* y del extracto de *Polypodium Leucotomos*, para luego describir y generar perspectivas teóricas con el fin de afirmar preguntas de investigación o generar nuevas interrogantes.

Las referencias consultadas se basaron en aquellos artículos científicos que cumplieran con los siguientes criterios de inclusión características: fotoprotección de *Panax Ginseng*, fotoprotección de Ginsenosidos fotoprotección de *Polypodium Leucotomos*, seguridad al administrar de forma oral *Panax Ginseng*, seguridad al administrar de forma oral *Polypodium Leucotomos*. Artículos científicos publicados entre los años 2008 y 2018, en idioma español e inglés y disponibles a texto completo.

Por el contrario, se excluyeron de la búsqueda: artículos que contuvieran el uso *Panax Ginseng* y/o *Polypodium Leucotomos* o sus principales componentes para patologías distintas a las causadas por la RUV; artículos científicos publicados en el año 2007 o anteriores y los artículos científicos no disponibles a texto completo.

El diseño de este trabajo se trata de una revisión bibliográfica que tomará en cuenta los resultados obtenidos en diversas investigaciones. Gálvez (2002) define la revisión bibliográfica como “procedimiento estructurado cuyo objetivo es la localización y recuperación de información relevante para un usuario que quiere dar respuesta a cualquier duda relacionada con

su práctica”. Por lo tanto, al tratarse de un proceso de recuperación, la investigación tomará un carácter retrospectivo y esta se encuentra fundamentada en criterios de otros autores.

### Fuentes de información

Para la recolección de información relevante para esta investigación, se utilizaron distintas bases de datos electrónicos como: EBSCOHOST, Elsevier JAMA Dermatology, SCIENCEDIRECT, Pubmed y Google académico, entre otros. En cuanto a la recolección de datos nacionales se examinaron bibliotecas de las diferentes universidades, tales como Universidad Internacional de las Américas, Instituto Tecnológico de Costa Rica y Universidad de Costa Rica. Se seleccionaron 29 artículos de acuerdo con criterios de inclusión y exclusión previamente expuestos.

**Tabla 20: Artículos Seleccionados**

Artículo	Resumen
<p>2008  <b>Kim <i>et al</i></b>  <b>Effects of Red Ginseng Extract on Ultraviolet B-Irradiated Skin Change in C57BL Mice.</b>  <b>Japón</b></p>	<p>Trabajan con cuatro grupos de ratones, dos irradiados y dos no irradiados. Con el fin de evaluar si la administración oral del extracto PG previene el fotoenvejecimiento, al ser irradiados con RUVB. Se demostró que su administración sí es efectiva en la protección contra el fotoenvejecimiento.</p>
<p>2008  <b>Cai <i>et al</i></b>  <b>Compound K Suppresses Ultraviolet Radiation-induced Apoptosis by</b></p>	<p>Trabajan con queratinocitos humanos aislados los cuales son expuestos a distintas concentraciones del compuesto y a RUVB, y se determina al comparar con el</p>

---

**Inducing DNA Repair in Human Keratinocytes.**  
China

grupo de control que la presencia del compuesto mejora la respuesta de los sistemas reparación del ADN.

2009

*Cai et al*

**Ginsenoside Rb1 Suppresses Ultraviolet Radiation-Induced Apoptosis by Inducing DNA Repair.**

China

Los investigadores logran demostrar que dosificar el ginsenósido Rb1 directamente a los queratinocitos humanos, mejora la eficacia de los sistemas de reparación del ADN.

2009

*Zattra et al*

***Polypodium Leucotomos* extract decreases UV-induced Cox-2 expression and inflammation, enhances DNA repair, and decreases mutagenesis in hairless mice.**

Estados Unidos de América

Estudian la administración oral de PL en ratones sin piel. Y demuestran que esta logra incrementar en la expresión de p53 activo; inhibe la enzima COX-2 inducida por los niveles RUV y disminuye las respuestas inflamatorias agudas.

2009

*Kang et al*

**Effects of red *ginseng* extract on UVB irradiation-induced skin aging in hairless mice.**

Corea

Demostraron por medio de investigaciones con ratones sin piel, irradiados con UVB, que la administración del extracto de PG, es eficaz en la disminución de la expresión de arrugas, al darse una mayor expresión del metaloproteinas tipo I.

2009

*Philips et al*

**Beneficial regulation of matrix metalloproteinases and their inhibitors, fibrillar collagens and**

Se dosificaron los fibroblastos y células de melanoma aisladas con concentraciones ente 0 y 1% de extracto de PL. Se determinaron los cambios de MMP-1 y de sus inhibidores. Obteniendo como

---

**transforming growth factor- $\beta$  by *Polypodium Leucotomos*, directly or in dermal fibroblasts, ultraviolet radiated fibroblasts, and melanoma cells.**

Estados Unidos de América

resultados que el extracto de PL sí disminuye estos, a la vez que aumenta sus inhibidores tisulares.

2010

Tanew *et al*

**Oral administration of a hydrophilic extract of *Polypodium Leucotomos* for the prevention of polymorphic light eruption.**

España

En este estudio se quiso evaluar si el extracto de PL podría prevenir o retrasar la aparición de las lesiones típicas de la erupción polimorfa leve que genera la RUV.

2010

Ha *et al*

**Effects of ginsenoside Rg2 on the ultraviolet B-induced DNA damage responses in HaCaT cells.**

Corea

Investigan, en queratinocitos humanos dispuestos en concentraciones distintas del compuesto y posteriormente irradiados, si este disminuye el daño que la genera la RUV al ADN, concluyendo que el ginsenósido sí genera un efecto positivo.

2011

Song *et al*

**Korean Red *Ginseng* Powder in the Treatment of Melasma: An Uncontrolled Observational Study.**

Corea

Este estudio fue diseñado para evaluar la eficacia del PG, en pacientes con melasma.

2011

He *et al*

**Compound K Increases Type I Procollagen Level and Decreases Matrix**

Se determina, por medio del uso in vitro de fibroblastos humanos aislados, irradiados con RUV, que la presencia del compuesto K, genera un arma contra la lucha del

**Metalloproteinase-1 Activity and Level in Ultraviolet-A-irradiated Fibroblasts.**  
China

fotoenvejecimiento al disminuir la expresión MMP-1 y aumentar los niveles de pro colágeno tipo 1.

2012  
Lee H *et al*  
**Protective Effect of Processed *Panax Ginseng*, Sun Ginseng on UVB irradiated Human Skin Keratinocyte and Human Dermal Fibroblast.**  
Corea

Trabajan con queratocitos y fibroblastos humanos aislados, los cuales fueron expuestos a distintas concentraciones de P.G. Se evidencia que los efectos fotoprotectores del P.G son dosis dependientes.

2012  
Lee *et al*  
**Safety and Tolerability of *Panax Ginseng* Root Extract: A Randomized, Placebo-Controlled, Clinical Trial in Healthy Korean Volunteers.**  
Corea

Investigaron la seguridad y tolerabilidad del extracto de PG administrado de forma oral durante 14 días. Sus resultados aseguran que su utilización, dos veces al día, resulta ser seguro, tolerable y libre de cualquier efecto tóxico adverso.

2012  
Pluemssaran, Onkoksoong y Pänich  
**Caffeic Acid and Ferulic Acid Inhibit UVA-Induced Matrix Metalloproteinase-1 through Regulation of Antioxidant Defense System in Keratinocyte HaCaT Cells.**  
Tailandia

Los investigadores trabajan de forma in vitro con ácido cafeico y el ácido ferúlico en células humanas aisladas de queratinocitos las cuales fueron expuestas a diferentes concentraciones entre 3 y 30  $\mu\text{M}$  hasta 30 minutos antes de la exposición de RUVA. Para analizar los resultados se examinó la actividad de las MMP-1, se obtuvieron muestras del sustrato y la capacidad antioxidante; determinando que ambos extractos poseen propiedades que inhiben

MMP-1, así como tener propiedades antioxidantes.

2013

**Gih *et al***

**Double-blind, Placebo-controlled Trial to Evaluate the Effectiveness of *Polypodium Leucotomos* Extract in the Treatment of Melasma in Asian Skin: A Pilot Study.**

España

El propósito del estudio fue evaluar eficacia del tratamiento del extracto de PL en pacientes femeninas asiáticas con PL.

2014

**Rodríguez *et al***

**Oral administration of *Polypodium Leucotomos* delays skin tumor development and increases epidermal p53 expression and the anti-oxidant status of UV-irradiated hairless mice.**

España

Por medio de la investigación llevada con ratones sin piel, los autores logran concluir que la administración de forma oral del P.L logra retrasar el proceso tumoral genético, luego de una inducción crónica de RUV.

2014

**Aguilera *et al***

**Benefits of oral *Polypodium Leucotomos* extract in MM high risk patients.**

España

El estudio se lleva a cabo con seres humanos con historia clínica de probabilidad de padecer melanoma. Los investigadores lograron determinar que la administración oral de PL disminuye la sensibilidad a los rayos UV.

2015

**Nestor *et al***

**Safety and Efficacy of Oral *Polypodium***

Estudian si la administración de 240mg dos veces al día es segura y eficaz. Lograron

**Leucotomos Extract in Healthy Adult Subjects.**  
USA

demostrar en comparación de placebo que la administración sí fue eficaz, al disminuir la incidencia de eritema inducido por RUV, igual que su administración fue segura.

2015  
**Murbach et al**  
**A comprehensive toxicological safety assessment of an aqueous extract of *Polypodium Leucotomos* (Fernblock®).**  
Hungría

Investigaron la gentoxicidad y seguridad al administrar de manera oral el extracto de PL a ratones de laboratorio durante 14 días y posteriormente durante 90 días. Demostrando así que su ingesta no produce daños genotóxicos potenciales y es segura.

2015  
**Rodríguez et al**  
***Polypodium Leucotomos* decreases UV-induced epidermal cell proliferation and enhances p53 expression and plasma antioxidant capacity in hairless mice**  
España

Determinaron si la administración oral de PL en ratones sin pelo, modula algunos de los efectos de la RUV, como lo son el número de células proliferativa, y la expresión de p53. Así como su capacidad antioxidante y su efecto sobre la de fibras elásticas dérmicas

2015  
**Auremia et al**  
***Polypodium Leucotomos* Supplementation in the Treatment of Scalp Actinic Keratosis: Could It Improve the Efficacy of Photodynamic Therapy?**  
Estados Unidos de América

El estudio tenía como fin evaluar la capacidad, si el tratamiento adjunto con PL a la terapia terapia fotodinámica mejoraba la eficacia del tratamiento al reducir la queratosis actínica en el cuero cabelludo.

2015

**Liu et al**  
**Ginsenoside Rh2 Inhibits Cancer Stem-Like Cells in Skin Squamous Cell Carcinoma.**

Por medio de este estudio in vitro llevado a cabo con células humanas de la línea A431 los investigadores determinaron que la presencia del ginsenosido Rh2 disminuye la viabilidad de las células cancerígenas de melanoma.

**2016**  
**Oh, Kim K y Lim**  
**Photoprotective properties of 20(S)-protopanaxatriol, an aglycone of Ginseng Saponins: Protection from ultraviolet-B radiation-induced oxidative stress in human epidermal keratinocyte.**  
**Corea**

Determinan el efecto que posee el metabolito activo del *Ginseng* a nivel de la respuesta inflamatoria y el fotoenvejecimiento al trabajar de manera in vitro con queratinocitos, irradiados en presencia del compuesto. Concluyendo que sí genera una herramienta en la lucha del fotoenvejecimiento al disminuir la producción de MMP, pero no genera cambios en la respuesta inflamatoria al no generar cambios en la producción de óxido Nítrico

**2016**  
**Park et al**  
**A single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the efficacy and safety of “enzyme-treated red Ginseng powder complex (BG11001)” for antiwrinkle and proelasticity in individuals with healthy skin.**  
**Corea**

Evaluaron la utilización del PG tratados con enzimas del complejo (BG11001) para antiarrugas y proelasticidad, en comparación de placebo. Determinan que el PG ayudará de manera considerable al fotoenvejecimiento cutáneo al disminuir las arrugas ásperas de los ojos, elasticidad y piel.

---

**2016**  
**Medrano**  
**Efecto fotoprotector del *Polypodium Leucotomos* en trabajadores con alto riesgo de sobreexposición solar.**  
**Perú**

Estudia, en un grupo de 47 trabajadores, generalmente expuestos a la RUV, si la administración del extracto de PL durante 72 h, modifica la respuesta de estos ante la RUV. Determinando que el extracto sí genera una mejoría en la respuesta al modificar la DEM de los individuos.

**2017**  
**Kohli et al**  
**The impact of oral *Polypodium Leucotomos* extract on ultraviolet B response: A human clinical study.**  
**Estados Unidos de América**

Examinan los efectos moleculares y fotobiológicos en seres humanos al ser irradiados con RUV, luego de la administración de PL. Los marcadores histológicos, asociados al daño UV, mostraron una disminución en todos los sujetos de estudio y la colorimetría mostró una mejora en la gran mayoría de los participantes.

**2017**  
**Kim et al**  
**The skin protective effects of compound K, a metabolite of ginsenoside Rb1 from *Panax Ginseng*.**  
**Corea**

La investigación se centra en el componente K presente en el P.L, luego de irradiar células epiteliales humanas con RUVB, demuestran que dicho componente posee efectos anti envejecimiento.

**2017**  
**Hee et al.**  
**Photoprotective effects of topical *Ginseng* leaf extract using Ultraflo L against UVB-induced skin damage in hairless mice.**  
**Corea**

Estudian los efectos tópicos del extracto de las hojas de P.G tratado por Ultraflo L (hidrólisis), concluyendo que posee potencial para prevenir o tratar el fotoenvejecimiento, al atenuar la disminución dérmica y suprimir la expresión de las metaloproteinasas de matriz.

**2017**

---

---

<b>2017</b> <b>Wang et al</b> <b>Ginsenoside Rh2 enhances the antitumor immunological response of a melanoma mice model.</b> <b>China</b>	Este estudio describe el efecto del ginsenósido Rh2 sobre la respuesta inmunológica antitumoral, con un modelo de ratones con melanoma.
--	---

<b>2018</b> <b>Park et al</b> <b>Subchronic oral toxicity study of Korean red Ginseng extract in Sprague-Dawley rats with a 4-week recovery period.</b> <b>Corea</b>	Estudiaron la toxicidad oral subcrónica del extracto de <i>Ginseng</i> rojo coreano en - Ratas Sprague-Dawley con un período de recuperación de 4 semanas. Se determinó que no produjo ninguna toxicidad. significativa cambios en la mortalidad, peso corporal.
---	--

---

Nota: Elaboración propia, 2018.

## **Categorías de Análisis**

A continuación se presentan las categorías de análisis las cuales fueron planteadas de acuerdo con los objetivos que se encuentran en el Capítulo I

### **Categoría I: Inflamación**

La respuesta inflamatoria es aquella respuesta que el organismo ejerce frente un efecto nocivo. Esta respuesta es necesaria para la erradicación del agente o del daño que este produce. En orden para que esto suceda, se debe dar una vasodilatación de local y una filtración de células inmunitarias de defensa al sitio original afectado. Cabe resaltar que en muchas ocasiones la reacción inflamatoria puede ser exagerada y conllevar efectos adversos graves. (Brunton, 2015, p. 959)

### **Categoría II: Fotoenvejecimiento**

Se define el fotoenvejecimiento cutáneo como una serie de cambios histológicos, moleculares y clínicos consecuencia de la exposición acumulativa a los rayos ultravioleta, que afectan el recambio celular epidérmico, al grosor y a la celularidad de la dermis, comprometiendo el funcionamiento de la misma. (Romero, 2014, p. 11) Asimismo el fotoenvejecimiento se manifiesta primordialmente por la aparición de arrugas y flacidez en el rostro, daño al tejido conjuntivo con un incremento de las MMP y una disminución de los TIMPs y de la síntesis de pro colágeno.(Celi y Moncayo, 2011, p.80)

### **Categoría III: Enfermedades promovidas por el Sol**

Estas engloban un grupo de cuadros clínicos cutáneos que se desencadenan por una respuesta anormal a la exposición solar. Su génesis es debido a que la energía que posee la RUV se dispersa de forma inadecuada o esta desencadena diversas reacciones bioquímicas que

culminan con el desarrollo de una patología en las áreas expuestas a la luz solar. (Wolfet *al.*, 2014, p. 191)

#### **Categoría IV: Reacción adversa**

La OMS (2004) clasifica una reacción adversa como:

Cualquier respuesta a un fármaco que es nociva, no intencionada y que se produce a dosis habituales para la profilaxis, diagnóstico, o tratamiento. Por tanto, las RAM son efectos no deseados ni intencionados de un medicamento, incluidos los efectos idiosincrásicos, que se producen durante su uso adecuado. Difieren de la dosificación excesiva accidental o intencionada o de la mala administración de un fármaco.

## Capítulo IV: Análisis de Resultados

En el presente capítulo se expondrán los diferentes resultados y aspectos más relevantes obtenidos a través de las investigaciones. Para la elaboración de este capítulo se tomó en cuenta las categorías de análisis establecidas en el capítulo III, así como responder a los objetivos planteados al inicio de la presente investigación.

### **Manifestación de capacidad anti inflamatoria que poseen los extractos de PL y PG o sus principales componetes**

En primer lugar, se analizó la capacidad anti inflamatoria de los extractos. La OMS (2004) señala que el efecto agudo más conocido de la exposición RUV es la inflamación, la cual genera un eritema conocido comúnmente como quemadura solar. Autores como *Limet et al.* (2007), *Lee et al.* (2012) y *Zattra et al.* (2009), consultados a lo largo de esta investigación, señalan que la inflamación inducida por la RUV es propagada por medio de la secreción de distintas sustancias pro inflamatorias principalmente las prostaglandinas, interleucinas y óxido nítrico.

La tabla 21, se muestran de manera resumida los principales resultados obtenidos en la administración de los distintos extractos, en la respuesta inflamatoria de la piel frente a la RUV, tales efectos fueron encontrados gracias a los ensayos realizados por los autores consultados desde el año 2009 hasta el año 2017, los cuales corresponden al 31.03% (n= 9.) de los artículos seleccionados.

**Tabla 21: Efecto de la utilización de los extractos de PG y PL sobre la inflamación y el eritema**

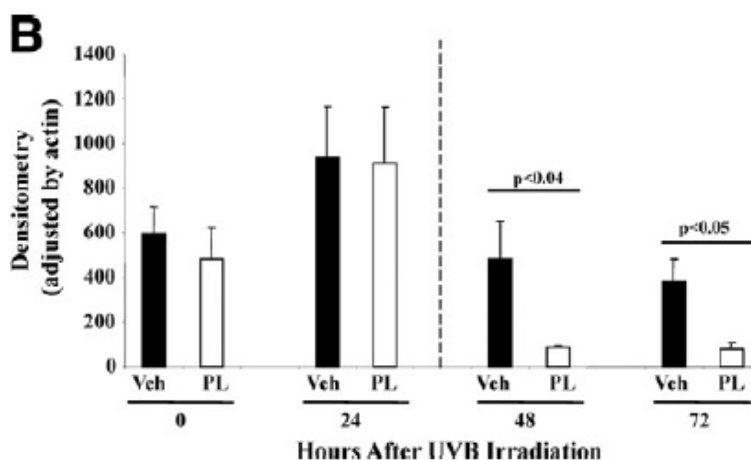
Referencia	Extracto utilizado	Sujeto experimental	Principal Resultado
<b>Zattra et al (2009)</b>	PL	Ratones sin pelo.	Disminuye la expresión de Cox-2.
<b>Song et al (2011)</b>	PG	Pacientes femeninas con melasma.	Disminución de la intensidad del eritema.
<b>Lee et al (2012)</b>	PG	Queratinocitos y fibroblastos humanos aislados.	Reduce la expresión de COX-2 y óxido Nítrico.
<b>Nestor et al (2015)</b>	PL	Adultos Sanos con fenotipos de piel del I- IV según la escala de Fitzpatrick.	Aumenta la DEM y reduce la intensidad del eritema.
<b>Aguilera et al(2015)</b>	PL	Adultos con alto riesgo de desarrollar Melanoma.	Aumenta la DEM .
<b>Medrano (2016)</b>	PL	Humanos sanos, que trabajan en exposición continua a la RUV.	Aumenta la DEM.
<b>Oh, Kim y Lim (2016)</b>	20 (S)-protopanaxatriol ( metabolito del PG)	Queratinocitos humanos aislados.	No genera un cambio significativo en los niveles de óxido nítrico.
<b>Kohli et al (2017)</b>	PL	Humanos, con fenotipos de piel del I- III según la escala de Fitzpatrick.	Reduce la expresión de Cox-2 y la intensidad relativa promedio del eritema.
<b>Kim et al (2017)</b>	Compuesto K (metabolito del PG)	Fibroblastos humanos aislados.	Reduce la expresión de Cox-2.

Fuente: Elaboración propia con de la datos obtenidos de Zattra et al. (2009), Song et al.(2011) Nestor et al. (2015), Aguilera et al. (2015), Medrano (2016), Oh, Kim y Lim (2016), Lee et a.l (2016), Kohli et al. (2017), Kim et al. (2017)

### Inhibición de la COX-2 generada por PL

Como se observa en los datos anteriores, todos los estudios realizados con el extracto de PL muestran resultados positivos al disminuir la inflamación causada por RUV. Primeramente Zattra, *et al* (2009) trabajaron con ratones sin pelo, los cuales recibieron una única dosis de RUVB de 25 mJ/cm<sup>2</sup> de luego de ser alimentados por 10 días con 300 mg/kg de extracto de PL. Demostraron por medio de un análisis densitométrico que luego de 42-72 h s, que las concentraciones de la COX-2, enzima responsable de la transformación de AA, a las prostaglandinas proinflamatorias disminuyen en una proporción de cuatro a cinco veces en comparación con el grupo de control, como lo muestra la figura 34 ( $p < 0.04$  y  $p < 0.05$ , a las 48 y 72 horas, respectivamente).

**Figura 34: Análisis densiométrico de Cox-2 respecto al tiempo.**



Fuente: Zattra *et al*, 2009, p. 1955

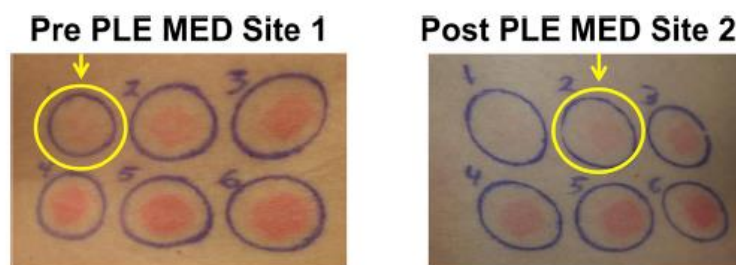
Asimismo, Kohli *et al.* (2017) corroboran los resultados de Zattra *et al.* (2009); luego de estudiar en 22 humanos a los cuales se les irradió RUVA y RUVB durante dos días. Al tercer día a los sujetos se les administró 480 mg de PL y fueron irradiados de la misma manera. Determinando una disminución en la concentración de la COX-2 78% ( $p < 0.0005$ ), en comparación con el grupo control.

La disminución del COX-2 que presente PL, se en primer lugar a su potencial antioxidante que disminuya la formación de EROS y por ende disminuya que estos generen una lisis de los fosfolípidos de la membrana que liberan el AA, el cual es el precursor de las prostaglandinas pro inflamatorias, o en segundo lugar, que alguno de sus metabolitos inhiba de manera directa la ciclooxigenasa. Como se menciona anteriormente la inflamación que causa la RUV se manifiesta clínicamente como un eritema, de manera que al analizar los resultados expuestos anteriormente se esperaría que la administración de PL disminuya la formación del eritema, de manera que a continuación se analizó la información respecto a esta.

### **Aumento de la dosis eritomatosa mínima por PL**

De la misma manera, en el estudio conducido por Kohli *et al* (2017), determinaron por medio de estudios de colimetría, los cambios en la formación de eritema. Sus determinaciones dieron como resultado un aumento en la DEM en 7 de los 22 participantes, antes y después de la administración del extracto. En la figura 35, se puede apreciar la diferencia en la DEM, en uno de los participantes, sin embargo, cabe resaltar que los resultados obtenidos globalmente no tuvieron una relevancia estadística ( $p < 0.05$ ).

**Figura 35: Cambio de la dosis eritomatosa mínima luego de la administración de PL**

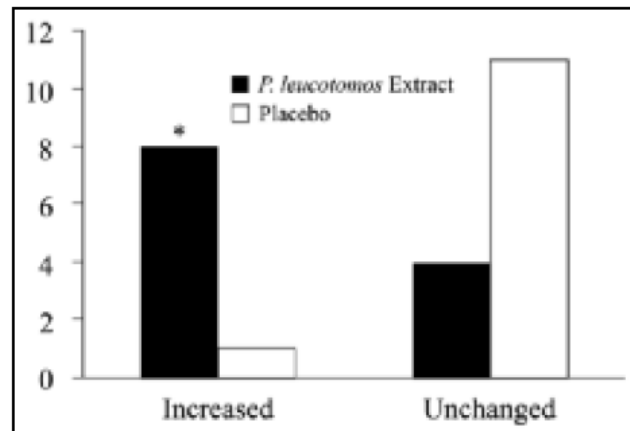


Fuente: Kohli *et al*, 2017, p. 5

Por otra parte los resultados obtenidos por Nestor *et al*. (2015) contrastan con los obtenidos por Kohli *et al*. (2017), ya que demuestran que luego de trabajar con 40 pacientes, con fenotipos de piel, entre I y IV y administrarle 240 mg dos veces al día, vía oral, durante 28 días, generó un aumento significativo en la DEM, en comparación con los sujetos tratados con

placebo, al finalizar el estudio. Los resultados son ilustrados en la figura 36, las barras oscuras representan los pacientes a los que se les administró extracto de PL, mientras que las barras blancas representan el grupo de control, a la derecha se muestra los que aumentaron la DEM y la izquierda los que no presentaron cambios en esta (8 sujetos frente a 1 sujeto,  $p = 0,01$ ).

**Figura 36: Cambio en la DEM, luego de la administración oral de extracto de PL durante 60 días.**



Fuente: Nestor, Berman y Swenson, 2015, p. 21

Además, los resultados encontrados por Aguilera, Carrera, Pulg J., Badenas, Lecha, González, Malvey y Pulg S.(2012), concuerdan con los presentados por Nestor y *et al.* (2015), al demostrar igualmente la capacidad antiinflamatoria del PL y determinar qué tratamiento con PL incrementó significativamente la DEM media en todos los pacientes de su grupo de estudio. La investigación se realizó con 61 pacientes con alto riesgo de sufrir melanoma, los cuales recibieron una dosis de total de 1080 mg (el primer día de la investigación recibieron 240 mg cada 8 h y el segundo día 360 mg en una dosis única), se determinó la DEM antes y después del tratamiento. Como resultado se demostró que el 65 % de los pacientes aumentaron la DEM; y tuvieron un aumento en este de 0,123 a 0,161 J / cm<sup>2</sup>,  $p < 0,05$ . Al mismo tiempo recalcaron que muestra mayor eficacia en pacientes que inicialmente tenían la dosis eritomatosa medias iniciales más baja y en personas con ojos café.

Asimismo los resultados obtenidos por Medrano (2016), concuerdan con resultados los presentados anteriormente ya que determinan que la administración de PL genera un aumento en

la DEM: el autor llevó a cabo su investigación con 47 personas que trabajaban de manera continua bajo la exposición solar c, a los cuales se les determinó la DEM antes y después de la administración de 7.5 mg/kg/d, del extracto de PL cada 8 h durante 72h. La diferencia de la DEM pre y post tratamiento promedio fue de  $0.55 \pm 0.20 \text{ J/cm}^2$  ( $p < 0.001$ ).

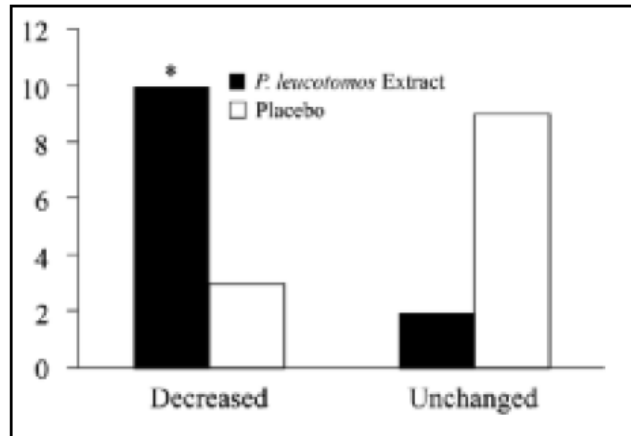
De acuerdo a los resultados presentados se demuestra que el PL es capaz de brindar una fotoprotección frente a la inflamación que genera la RUV al aumentar la DEM, es decir, las personas necesitarían una mayor intensidad de RUV para generar un edema. Estos resultados no solamente se expresan como una mejora en el aspecto clínico de las personas fotoexpuestas, si no que también manifiestan una disminución de muchos de los efectos laterales que promueven los estados pro inflamatorios, como lo son el dolor, la generación de EROS por parte de mediadores inmunológicos, entre otros.

Por otra parte al demostrar que el PL disminuye el eritema y la producción excesiva de COX-2, manifiesta que el extracto combate el efecto favorecedor del desarrollo tumoral, que esta ejerce la COX-2, ya que se ha documentado que producción excesiva de la ciclooxigenasa favorece la transformación de celualas normales a cáncer invasivo. Por lo que se deja en manifiesto que el PL funciona como herramienta ventajosa en la lucha de estos efectos deltereos que promueve la RUV, principalmente en aquellas personas con fenotipos de piel más bajos, los cuales debido a su baja protección intrínseca, son más provensos a desarrollar quemaduras solares.

### **Disminución de la intensidad del eritema por PL**

Durante el estudio conducido por Nestor *et al.* (2015) también lograron determinar que la administración de PL, después de 28 días de administración oral (240mg cada 12 horas) también disminuyó la intensidad del eritema en comparación con los asignados al placebo, como se muestra en la figura 37, en donde barras oscuras representan los pacientes a los que se les administró extracto de PL, mientras que las barras blancas representan el grupo de control, a la derecha se presentan los resultados de la cantidad de pacientes que disminuyeron la intensidad y la izquierda los que no presentaron cambios en esta (10 sujetos vs. 3 sujetos;  $p < 0.01$ ).

**Figura 37: Cambio en la intensidad del eritema, luego de la administración oral del extracto de PL, durante 60 días.**

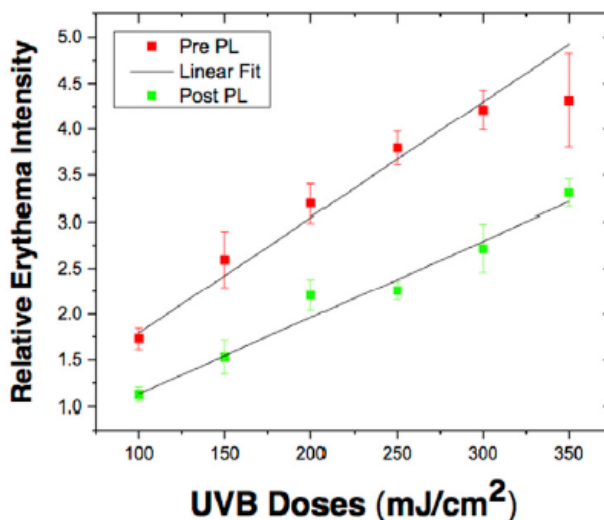


Fuente: Nestor et al, 2015, p. 21

De igual manera lo Nestor *et al.* (2015) señalan en sus resultados obtenidos que la reducción en la intensidad del eritema fue mayor en las pacientes femeninas, en donde se apreció una disminución en 9 en comparación a una paciente que no disminuyó, tendencia similar a la que se apreció en la reducción de la DEM, en el mismo estudio donde se mostró un aumento en este en 7 de las pacientes femeninas.

Por otra parte, Kohli *et al.* (2017) también demuestra una disminución en la intensidad del eritema, luego del análisis de fotografías clínicas. Esto a pesar que en su mismo estudio, no se apreció un cambio estadísticamente significativo en la reducción de la DEM. En la siguiente figura se muestra la disminución en la intensidad del eritema, antes del tratamiento (puntos rojos) y después del tratamiento (puntos verdes).

**Figura 38: Intensionalidad del eritema en función de la dosis de RUVB, antes y después del tratamiento de PL.**

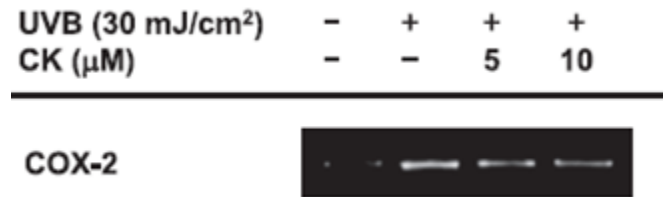


Fuente: Kohli *et al.*, 2017, p. 6

### **Disminución de la COX-2 generada por el compuesto K (metabolito del PG)**

En relación con la administración del PG y la inflamación, Kim E *et al.* (2012), al estudio el efecto *in vitro*, uno de los metabolitos en los que mayormente se biotransforma el PG a nivel intestinal, el compuesto K, aprecia que la especie si está dotada de propiedades antiinflamatorios a nivel de la piel. Los investigadores llegaron a la conclusión luego de trabajar con células de fibroblasto de ratón aisladas, las cuales fueron expuestas a distintas concentraciones del compuesto K, e irradiadas con RUVB (30 mJ / cm<sup>2</sup>), demostrando por medio de un análisis de la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa, que el metabolito genera una disminución de la COX-2 (en una relación dosis dependiente), resultados que se muestran en la figura 39 (el estudio no presenta datos cuantitativos).

**Figura 39: Niveles de expresión del ARNm de COX -2 determinado por PCR en células irradiadas con RUV.**



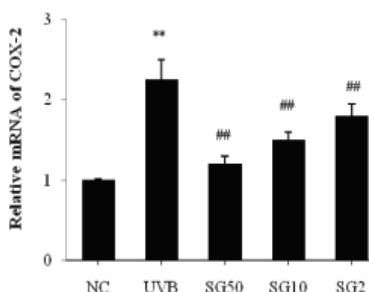
Fuente: Kim E *et al.*, 2017, p. 3

### **Disminución de la COX-2 generada por el extracto de PG**

Asimismo Lee *et al.*, en el año 2012 demostraron la capacidad antiinflamatoria del extracto de PG, específicamente con el extracto de *Ginseg* solar. Sus observaciones en el campo se dan luego de trabajar con queratinocitos epidérmicos humanos aislados, encubados en medios específicos y se expusieron a distintas concentraciones del extracto (2, 5, 10 μg/mL), para finalmente ser irradiados con RUVB (30 mJ / cm<sup>2</sup>). Sus resultados exhiben que el extracto está dotado de un efecto antiinflamatorio, dada su capacidad de inhibir en una relación, dosis dependiente, la producción de COX-2 promovida por la RUVB. La figura 40 presenta como se redujo en los queratinocitos la concentración de esta enzima, en una relación dosis dependiente, específicamente de 20, 33.3 y 46.7 % (p <0.01) con respecto al grupo de control irradiado con RUVB.

**Figura 40: Efecto del PG en la expresión de COX-2 inducida por RUVB sobre queratinocitos humanos aislados**

F. HaCaT: COX-2 expression



Fuente: Lee *et al.*, 2016, p. 73

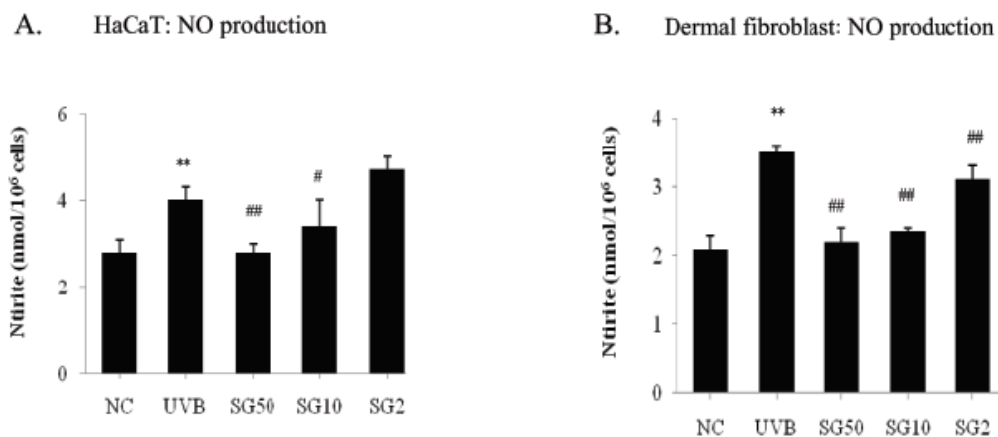
De esta manera cabe señalar que el PG al igual que el PL, demuestran una actividad anti inflamatoria, al disminuir la cantidad de COX-2 que se activa luego de la exposición a la RUV. De igual manera se señala que esta respuesta puede encontrarse mediada por su actividad antioxidantes que inhibe la lisis de los lípidos de membrana y así disminuyendo la liberación de AA, o por medio de un metabolito que inhibe directamente la activación de la ciclooxigenasa.

**Disminución de la producción óxido nítrico inducido generado por el extracto de PG**

En segundo lugar la investigación dirigida por Lee *et al.*, en 2012 logra demostrar que el extracto de PG, también posee un efecto antitnflamatorio al disminuir la producción de NO. El estudio puedo concluir primeramente, como lo muestra la figura 41, que el PG es eficaz, en reducir la concentración INOS que genera la RUVB, tanto en queratinocitos y fibroblastos, en una relación dosis dependiente, en comparación con el grupo de control irradiado (UVB); específicamente para los quearatinocitos la disminución fue de 12.5. 37.5 y 50 %, mientras que en los fibroblastos la disminución fue de 20.8, 35.4 y 60.4 % ( $p < 0.01$ ).

Cabe mencionar que la producción de óxido nítrico se da en etapas tardías de la respuesta inflamatoria inducida por la RUV. De manera que al suprimir esta respuesta se estaría favoreciendo una respuesta antiinflamatoria, que el PL no ha demostrado. Asimismo esta respuesta inflamatoria posee una gran relevancia ya que una desmedida activación de esta puede generar una excesiva vasodilatación y generar una fuga vascular y daño tisular.

**Figura 41: Efecto del PG en la producción óxido nítrico inducido por RUVB en A) queratinocitos y B) Fibroblastos**



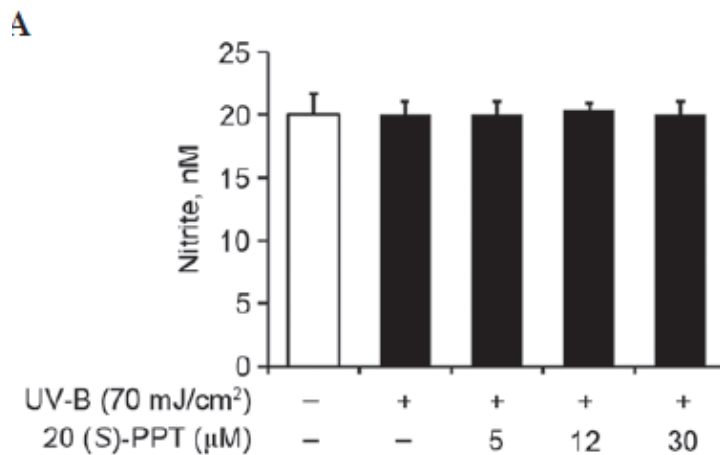
Fuente: Lee *et al.*, 2016, p. 73

## 20 (S)- protopanaxatriol no genera cambios en la sobre la producción de óxido nítrico.-

[Por otra parte, los investigadores Oh *et al.* (2016) al trabajar con 20 (S)-protopanaxatriol, otro de los metabolitos más importantes del PG que se genera luego de la biotransformación intestinal, tuvieron resultados negativos en cuanto a sus efectos antiinflamatorios. Sus resultados se basan que luego de pre-tratar queratinocitos humanos aislados, con distintas concentraciones del metabolito (5, 12, 30  $\mu\text{M}$ .) no se encuentra que este module la respuesta que genera la RUVB (70  $\text{mJ} / \text{cm}^2$ ), sin embargo, en la imagen también se aprecia que no hay cambios significativos en la concentración del grupo no irradiado a los

irradiados. Los mismos autores afirman que sus resultados difieren de una gran cantidad de investigaciones, con respecto al aumento de óxido nítrico, como respuesta inflamatoria (debido a que la concentración en los grupos de control aumento) de manera que se podría considerar que la investigación presenta alguna inconsistencia, como un tiempo de exposición a la radiación muy bajo o que no se dio un recolección de la muestra plasmática en el tiempo adecuado, ya que el aumento de óxido nítrico se da en las etapas tardías de la inflamación.

**Figura 42: Efecto del 20(S)-ppt en la producción óxido nítrico en queratinocitos aislados con la RUVB (70 mJ / cm<sup>2</sup>).**



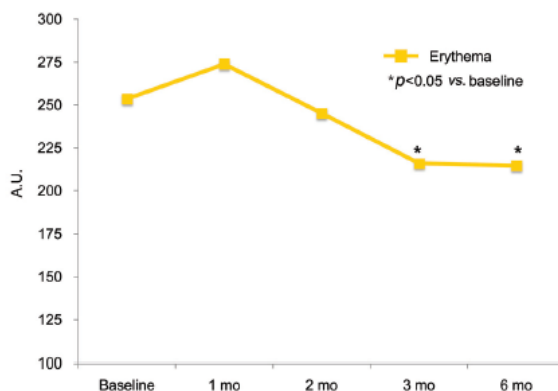
Fuente: Oh, Kim y Lim, 2016, p. 2842

### **Disminución del eritema en pacientes con melasma, por el PG**

Para continuar Song, Mun, Ko, Kim B., y Kim M. (2011) determinaron la capacidad de reducir el eritema propagado por la RUV, específicamente en pacientes con melasma, la cual es una enfermedad que se propaga por la exposición al sol. El estudio se llevó a cabo en pacientes asiáticas entre los 20 y 60 años de edad, con diagnóstico de melasma. Para determinar la efectividad del *ginseng* se administró 3g al día, repartido en tres dosis de 1g, durante 24 semanas, se determinó por medio del mexamter, el grado eritema en las semanas 0, 4, 12 y 24.

En siguiente figura se aprecian los resultados, en donde se observa como el PG logró disminuir al concluir el estudio de los niveles del eritema de 253.6 a 216.4 ( $p > 0.05$ ) de escala del mexameter.

**Figura 43: Efecto del PG sobre el eritema del Melasma**



Fuente: Song *et al.*, 2011, p. 172

Por lo tanto, según la información recopilada, los autores revelan la eficacia que poseen los ambos extractos sobre la inflamación generada por la RUV al disminuir ambos los niveles de COX-2, mientras que el PG también posee potencial para disminuir la síntesis de óxido nítrico. De la misma manera los estudios que se encuentran a la fecha, solamente el PL tiene una capacidad de disminuir el DEM y el PG es el único que ha presentado potencial de disminuir el eritema en pacientes con melasma.

Es importante aclarar que debido que los estudios de PG fueron realizados de manera *in vitro*, la capacidad de anti inflamación, al ser administrado de manera oral o tópica, se pueden ser afectados por diversos factores tanto biofarmacéuticos como farmacocinéticos y farmodinámicos. Asimismo los estudios presentados por Lee *et al.* (2012) para que tengan validez en la administración oral, deberán dotarse de un sistema farmacéutico que disminuya la biotransformación y aumente la absorción de estos a nivel intestinal. Sin embargo, los resultados de estos estudios sientan las bases y la posibilidad para desarrollar investigaciones a futuro.

## **Manifestación de capacidad en contra del fotoenvejecimiento que poseen los extractos de PL y PG o sus principales componentes**

En segundo lugar, se analizó la información recopilada relacionado con uno de los efectos que posee la exposición crónica de la RUV sobre la piel: el fotoenvejecimiento, el cual, como se mencionó anteriormente y lo describen autores como Lim *et al.* (2007) y Pleumsamram, Onkoksoong y Panich (2012) se encuentra caracterizado por una pérdida de la integridad de la estructura de la epidermis y la dermis y la primordial forma clínica de manifestarse es con la aparición de arrugas; el problema no solamente se limita a nivel estético si no que también se correlaciona con el aumento en el riesgo de cáncer cutáneo.

Para continuar autores consultados como Kang *et al.* (2009) y Philipset *al.* (2009) aseguran que las manifestaciones clínicas del fotoenvejecimiento vienen primordialmente dadas por la activación MMP, específicamente las MMP-1, MMP-2, MMP-3 y MMP-9, las cuales son endopeptidasas encargadas de la activación de los receptores AP-1 que se encargan de la degradación de las fibras de colágeno y elastina; demuestran mediante los grupos de control el aumento de estos al exponerse a la RUV. Asimismo Philipset *al.* (2009) señalan que la disminución de la síntesis de pro colágeno y la inhibición de los TIMPS también manifiestan una importante relación en el aumento del fotoenvejecimiento.

A continuación en la tabla 22 se mostrarán de forma resumida los principales efectos de la implementación de los distintos extractos o sus principales componentes, en relación de las primordiales efectos que se muestran en el fotoenvejecimiento. Los artículos seleccionados representan 34.48 % (n=10) de los artículos totales y contemplan un período entre 2008 y 2017.

**Tabla 22: Efecto de la administración de los extractos de PG, PL o sus principales componentes sobre el fotoenvejecimiento.**

<b>Referencia</b>	<b>Extracto utilizado</b>	<b>Sujeto experimental</b>	<b>Principal Resultado</b>
<b>Kim <i>et al</i> (2008)</b>	PG	Ratones C57BL	Disminución en el aumento del grosor de la piel Aumento en la elasticidad
<b>Philips <i>et al</i> (2009)</b>	PL	Fibroblastos y melanocitos humanos aislados.	A nivel de los fibroblastos disminuye la expresión de MMP-1, 2, 3 y 9, aumenta la expresión de los TIMP-1 y TIMP-2, también promueve la síntesis de el colágeno tipo I, y V. A nivel de las células de melanoma generó una disminución de MMP 1 y generó un aumento en TIMP- 2.
<b>Kang, <i>et al</i> (2009)</b>	PG	Ratones sin pel.	Disminución en la formación de arrugas.
<b>He <i>et al</i></b>	Compuesto K	Fibroblastos	Disminuye actividad

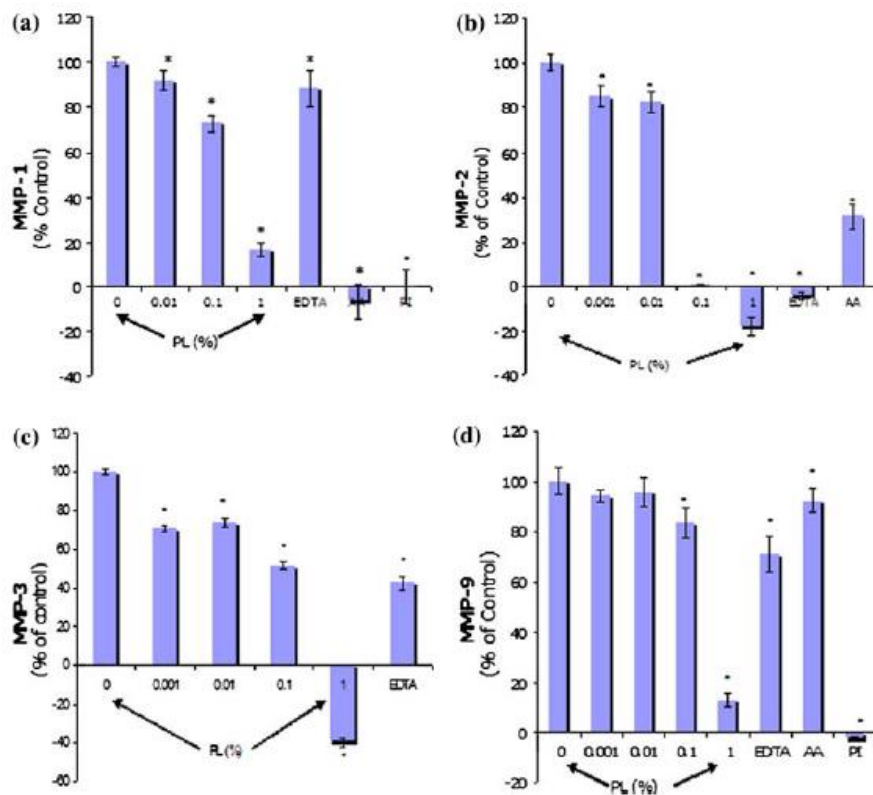
<b>(2011)</b>	(metabolito activo del PG)	humanos aislados.	de MMP-1 y aumenta la expresión de procolágeno I.
<b>Lee et al (2012)</b>	PG	Fibroblastos humanos aislados.	Disminuye actividad de MMP-1 y aumenta la expresión de procolágeno I.
<b>Pluemasamran, Onkoksoong y Pancih (2012)</b>	Ácido cafeico y ácido ferúlico (componentes del PL)	Queratinocitos humanos aislados.	Ambos componentes disminuyen la actividad de MMP-1.
<b>Rodríguez et al (2012)</b>	PL	Ratones sin piel.	Mejora del aspecto de las fibras elastina.
<b>Oh et al (2016)</b>	20(S)-PTT	Queratinocitos humanos aislados.	Reducción de MMP-2 y MMP-9.
<b>Park et al (2015)</b>	PG	Mujeres asiáticas sanas con fotodaño.	Reducción de las arrugas a nivel de los ojos y mejora la elasticidad de la piel.
<b>Kim et al (2017)</b>	Compuesto K (metabolito activo del PG)	Fibroblastos humanos aislados.	Disminución de la MMP-1 aumenta la expresión de procolágeno I.

Fuente: elaboración propia 2018 con datos de Kim *et al.* (2008), Philips *et al.* (2009), Kang, *et al.* (2009), He *et al.* (2011), Lee *et al.* (2012), Pluemasamran, Onkoksoong y Pancih (2012), Rodríguez *et al.* (2012), Oh *et al.* (2016), Park *et al.* (2015), Kim E *et al.* (2017)

## Disminución en la producción de MMP-1, MMP-2, MMP-3 y MMP-9 en los fibroblastos por PL

Primeramente los investigadores Philips *et al.* (2009), demuestran la capacidad contra el fotoenvejecimiento que posee el extracto del PL. Luego determinaron *in vitro* que el extracto de PL podría llegar a tener capacidad de reducir el fotoenvejecimiento. Sus conclusiones fueron determinadas luego de trabajar con fibroblastos humanos aislados y disponer sobre estas un medio con una concentración del extracto ente 0.001 0.01 y 1 % las cuales a su vez son irradiadas con RUVA (2.5 J/ cm<sup>2</sup>) y RUVB (2.5 J/ cm<sup>2</sup>). Sus principales resultados se aprecian en la figura 44

**Figura 44: Efecto directo de P.L en la actividad de MMP. (a)MMP-1, (b), MMP-2 (c) MMP-3 y (d) MMP-9.**



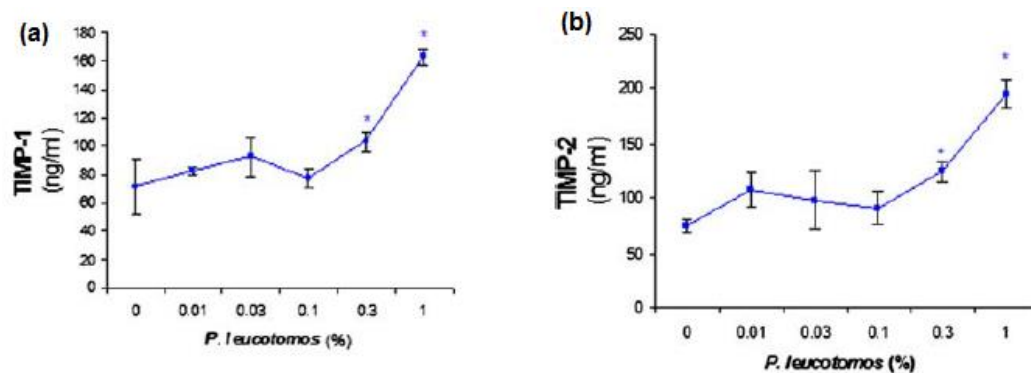
Fuente: Philips *et al.*, 2009, p. 490

De sus resultados se logra determinar que reduce la producción directa de MMP-1, MMP-2, MMP-3 y MMP-9. El extracto de PL disminuyó la expresión en un 84% para MMP-1 y un 87 % para MMP-9(, ambas en presencia de PL 1 % (p <0.05). En el caso de las MMP-2, MMP-3 disminuyó de manera significativa ya que se obtuvieron porcentajes negativos de -18 y -40 % ( p <0.05) respectivamente al utilizar las concentraciones más altas del extracto, valores similares a los grupos de control positivos utilizados ácido ascórbico (AA) y EDTA que inhiben de manera significativa la actividad de los MMP.

### Aumento en la producción de TIMP-1 y TIMP-2 en los fibroblastos por PL

Igualmente los investigadores Philips *et al.* (2009), determinaron que el extracto de PL, posee actividad en los TIMP a nivel de fibroblastos (Figura 45). Específicamente el extracto de PL logró aumentar la expresión de TIMP-1, entre 145 y 200 %, para las concentraciones de 0.3 y 1% respectivamente ( p <0.05), mientras que la expresión de TIMP-2 también se promovió entre 166 y 200 % ( p <0.05) ( 100 %= 75ng/mL).

**Figura 45: Efecto de PL sobre (a) TIMP-1 y (b) TIMP-2 de los fibroblastos irradiados con RUV**

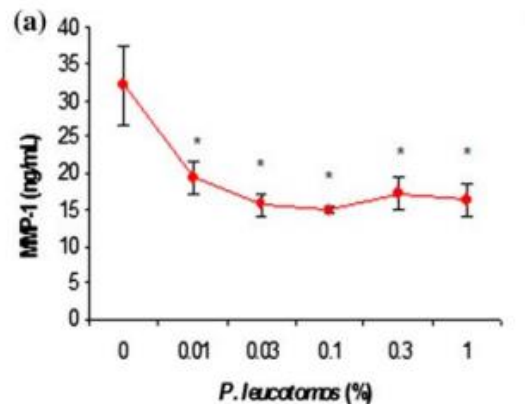


Fuente: Philips *et al.*, 2009, p. 491

### Efecto del PL en la producción de MMP-1 en las células de melanoma

Bajo la misma línea de estudio, los investigadores Philips *et al.* (2009) determinan que el potencial de inhibición no solo se reduce a nivel de los fibroblastos, ya que estudian el efecto de la RUV y células de melanoma, lo que permitió demostrar que el extracto genera una disminución de MMP-1, en las dichas células (Figura 46) entre un 61-47 % ( $p < 0.05$ ). Asimismo se demostró que en estas células no genera un cambio notorio en los niveles MMP-2.

**Figura 46: Efecto del PL sobre la generación de MMP-1 en las células de melanoma**

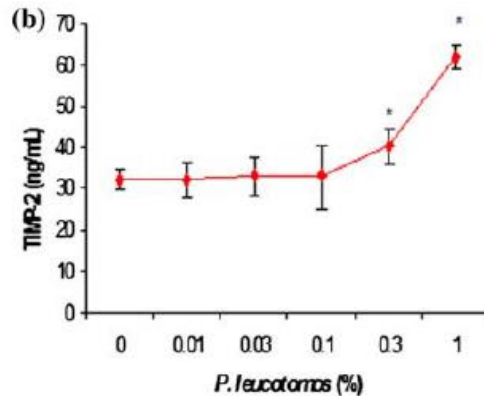


Fuente: Philips *et al.*, 2009, p. 491

### Aumento en la producción de TIMP-2 por PL, a nivel de las células de melanoma

De la misma manera, los mencionados autores demostraron que la capacidad contra el fotoenvejecimiento de PL en las células de melanoma no solo se debe a la disminución de MMP-1, ya que también logran exponer que poseen una actividad que promueve la expresión de los TIMP-2. El aumento que se aprecia en la figura 47 se encuentra entre los 16% y el 193% (100 % = 32 ng/mL) para las concentraciones de 0.3 y 1% respectivamente del grupo de control ( $p < 0.05$ ).

**Figura 47: Efecto del extracto de PL en la expresión de TIMP-2 en los melanocitos irradiados con RUV**



Fuente: Philips *et al.*, 2009, p. 491

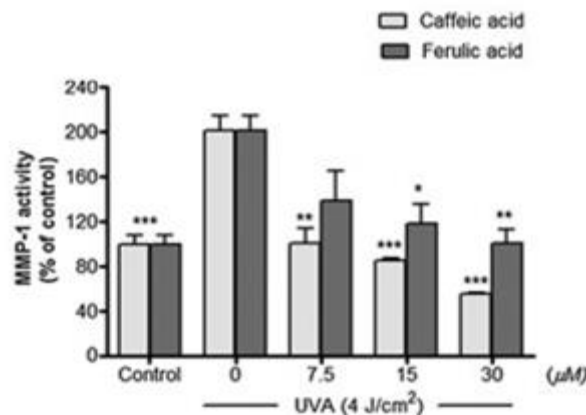
#### **Aumento en la producción de colágeno I, y V en los fibroblastos, por PL**

Asimismo, Philips *et al.* (2009) demuestran que la utilización de PL, combate el fotoenvejecimiento no solo de las maneras ya previamente expuestas sino además promoviendo la síntesis de colágeno tipo I en fibroblastos, tanto al no ser irradiados, como después de ser irradiados con RUVA o RUVB ( $2.5 \text{ J/ cm}^2$ ). La concentración de 1 % logró hasta una promoción en la producción de 256 % en el grupo de control no irradiado, 265 % en el grupo irradiado con RUVA y un 198 % en el grupo irradiado con RUVB ( $p < 0.005$ ), todos estos comparados con los respectivos grupos de control que no recibieron PL: Por su parte, la concentración al 1% del extracto permitió apreciar un aumento significativo de 126 %, 165 % y 135 %, en la producción de colágeno tipo V, en los grupos no irradiados, irradiados con RUVA y RUVB, respectivamente, todos estos al ser comparados con sus grupos de control. No obstante, la presencia de PL, no generó un cambio significativo en la producción de colágeno tipo III.

### Disminución de los niveles de MMP-1, por el ácido cafeico y el ácido ferúlico, a nivel de los fibroblatos

Por otra parte, los autores Pluemasamran, Onkoksoong y Pancih (2009), concuerdan con los resultados de la eficacia de disminuir la MMP-1 obtenidos por Philips *et al* (2009). Estos trabajaron *in vitro* con queratinocitos humanos aislados, los cuales fueron dispuestos en medios específicos con la presencia de ácido cafeico y ácido ferúlico (componentes principales encontrados en extracto de PL), en concentraciones comprendidas entre los 7,5 y 30  $\mu\text{M}$ , para posteriormente ser irradiadas con RUV (4 J/  $\text{cm}^2$ ). Finalmente demostraron que ambos componentes disminuyen la producción de MMP-1 (figura 48), tanto el ácido cafeico (barras blancas) como el ácido ferúlico (barras oscuras) lograron una inhibición dosis dependiente.

**Figura 48: Efectos del ácido cafeico y el ácido ferúlico sobre la actividad de MMP-1 inducida por la RUV a nivel intracelular**



Fuente: Pluemasamran *et al.*, 2009, p.963

De manera que con lo expuesto anteriormente por Pluemasamran *et al.* Y Philips *et al.*, se puede señalar que el PL posee mecanismos moleculares implicados en la disminución del fotoenvejecimiento, en primer lugar al disminuir la producción de las MMP, las cuales son el producto de la activación que genera la RUV y las EROS sobre los receptores AP-1. Las MMP se encargan de la degradación de las fibras de colágeno y elastina, las cuales son las responsables de darle turgencia y firmeza a la piel, de manera que una sobreproducción de las MMP genera una

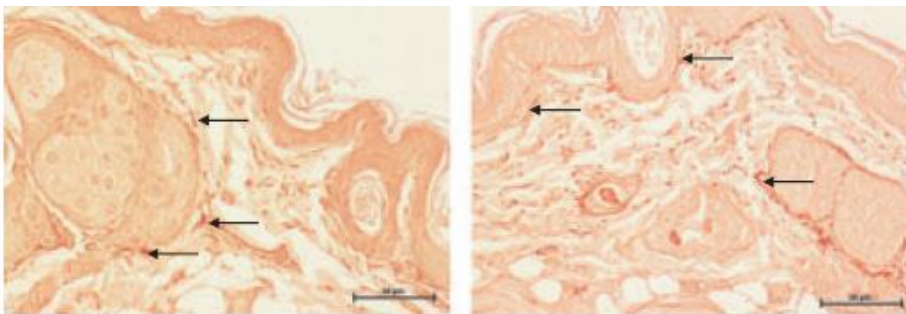
perdida de la firmeza de esta capa, lo que conlleva a una pérdida de la estructura y gran parte de la función de los mismos.

Asimismo se señala que el PL aumenta la expresión de los TIMPS que conllevan a una menor activación de las MMP, disminuyendo los daños del fotoenvejecimiento. Además demuestran que el PL, mejora la red de fibras de la epidermis al aumentar la expresión de colágeno tipo I.

### **Efectos del PL en el aspecto de las fibras de elastina dérmicas.**

Para continuar, los resultados positivos in vitro obtenidos de PL, fueron respaldados por los estudios in vivo realizados por Rodríguez *et al.*(2009), que trabajaron con ratones sin piel, divididos en cuatro grupos, los no irradiados, los no irradiados que recibieron PL, los irradiados, y los irradiados que recibieron PL. La dosis de PL 300 mg, durante 5 días antes de recibir una única dosis de irradiación. Sus resultados demostraron por medio del análisis de la apariencia general de las fibras elastina, que ambos grupos que recibieron PL lograron demostrar que el extracto reforzó la red de fibras elásticas dérmicas, en comparación con el grupo con ambos grupos de control. La figura 49 muestra a la izquierda, el grupo de control no irradiado y a la derecha el grupo con tratamiento no irradiado.

**Figura 49: Análisis general de las fibras de elastina (marcadas con una flecha)**

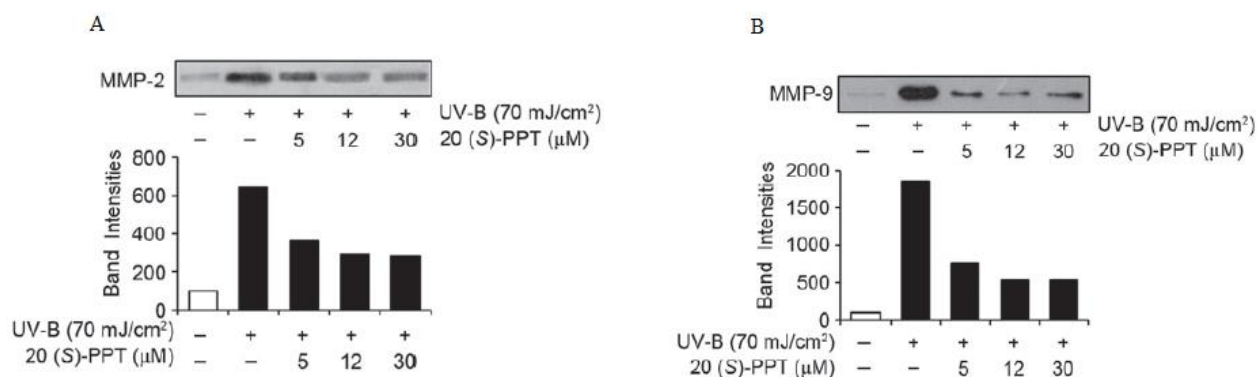


Fuente: Rodríguez *et al*, 2012, p. 639

### Disminución de la expresión de MMP-2 y MMP-9 por 20 (S)- protopanaxatriol a nivel de los fibroblastos.

Oh *et al.* (2016) estudiaron el efecto del 20(s)-PPT (metabolito que se forma a nivel intestinal del PG) sobre el fotoenvejecimiento. Específicamente determinaron a nivel *in vitro*, si la utilización de este metabolito, genera efectos en la producción de MMP-2 y MMP-9 en fibroblastos humanos, al ser irradiados por RUVB (70 mJ/ cm<sup>2</sup>). Los resultados se muestran en la figura a continuación, en donde se aprecia una inhibición dosis dependiente de la producción de MMP-2 y MM-9 por lo que si se ha de esperar que la utilización de fitofármaco genere un efecto anti envejecimiento.

**Figura 51: Efecto de 20 (S)- protopanaxatriol en la producción de A) MMP-2 y B) MMP-9,**



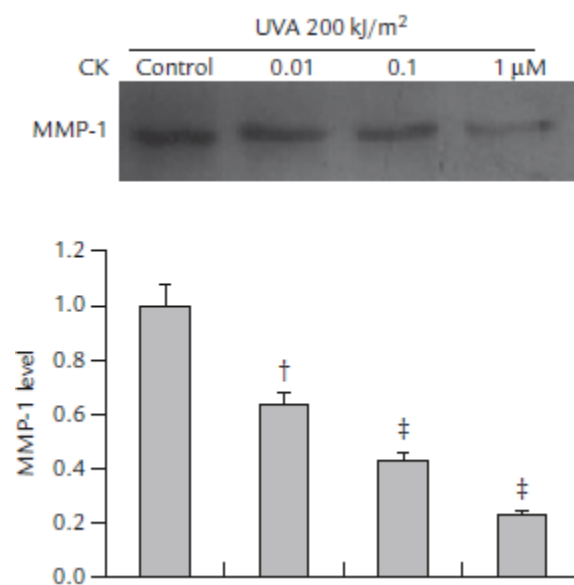
Fuente: Oh *et al.*, 2016, p. 2842

### Disminución de la producción de MMP-1, por el compuesto K

He, Sun, Zhu, Nian y Liu (2011), determinaron si otro de los compuestos que se generaba a nivel, luego de la absorción oral del PG, el compuesto K, posee alguna actividad sobre la producción de MMP inducidas por la RUVA. Los resultados muestran que luego del pretratamiento de células fibroblásticas humanas aisladas con distintas concentraciones del

compuesto (entre 0,01 $\mu$ M- 1  $\mu$ M) irradiadas con RUVA (200 kJ / m<sup>2</sup>), existe una inhibición dosis dependiente de la producción de las proteínas, específicamente los niveles aumentaron en un 27%, 38% y un 77% ( $p < 0.05$ ) en presencia de 0,001 $\mu$ M, 0,1 $\mu$ M y 1 $\mu$ M del compuesto K respectivamente.

**Figura 50: Efecto del compuesto K sobre la producción de MMP-1 inducido por RUVA**

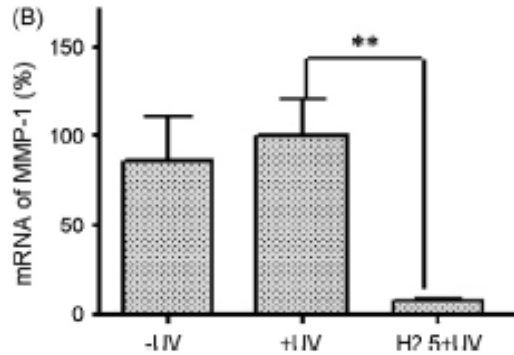


Fuente: He *et al.*, 2011, p. 157

### **Disminución de los niveles de MMP-1 por PG en ratones sin pelo**

Kang *et al* (2009) estudiaron la producción de MMP- 1 en ratones irradiados y alimentados con una mezcla que contenía 2. % del extracto acuoso de PG, durante 12 semanas. Para determinar los si el extracto previene el fotoenvejecimiento, los ratones fueron irradiados tres veces a la semana durante 12 semanas, con dosis que iban aumentando gradualmente, iniciando en 100 mJ/cm<sup>2</sup> hasta 400 mJ/cm<sup>2</sup>. Los resultados fueron obtenidos por medio de PCR del ARN mensajero (figura 51) y muestra como los niveles de MMP-1 disminuyeron en comparación con los animales irradiados, que no ingerieron PG.

**Figura 51: Efecto del PG sobre el nivel de MMP-1 en ratones sin pelo**

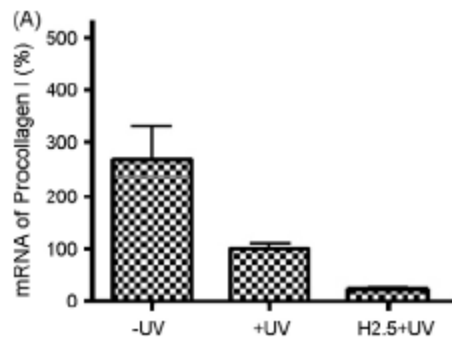


Fuente: Kang *et al.*, 2009, p. 449

### Disminución de los niveles de procolagno tipo I, por PG

Bajo la misma investigación Kang *et al.*(2009) señala que al PG genera una disminución en los niveles de pro-colagne tipo I. Esto de igual manera al administrar una mezcla que contenía 2. % del extracto acuoso de PG y comparar los resultados con un grupo de control irradiado y no irradiado (los resultados se muestran en la figura 52). Estos resultados son contrarios a los esperados para una sustancia que combate el fotoenvejecimiento.

**Figura 52: Efecto del PG sobre el nivel de pro colágeno tipo I en ratones sin pelo.**

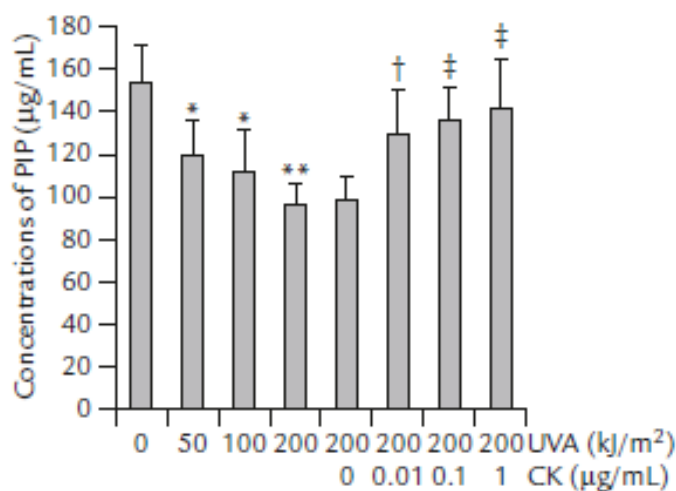


Fuente: Kang *et al.*, 2009, p. 449

### Aumento del Nivel de pro colágeno tipo I, por el compuesto K

Contrario a la investigación de Kang *et al.*(2009), He *et al.* (2011) determinaron que el PG sí puede incrementar de manera positiva la expresión de colágeno tipo I, específicamente el metabolito K. Bajo la misma investigación presentada determinaron que el compuesto K también posee propiedades que aumentan los niveles del pro colágeno tipo I. La figura a continuación muestra los resultados obtenidos en donde se aprecia que se da un aumento la dosis dependiente. El incremento observable es de 29%, 37% y 68% ( $p < 0.05$ ) para las concentraciones de 0,001 $\mu$ M, 0,1 $\mu$ M y 1 $\mu$ M del compuesto K respectivamente.

**Figura 53: Efectos del compuesto K en la producción de pro colágeno I tipo**



Fuente: Heet *al.*, 2011, 158

De ambos resultados expuestos por Kang *et al.* (2009) y He *et al.* (2011), cabe resaltar que el resultado positivo por He *et al.*, fue obtenido de manera in vitro mientras que el primero fue realizado in vivo en ratones sin piel. Sus diferencias se pueden deber a la farmacodinamia y a la farmacocinética que sufre el Ginseng. En primer lugar por la biotransformación que sufre este a nivel intestinal y en segundo lugar no se logra determinar la cantidad del compuesto que llega a las células dianas. Por lo que se podría decir, que el compuesto K ( que se forma a nivel intestinal del PG) si tiene un efecto positivo en la generación del procolágeno tipo I, sin embargo, dado a

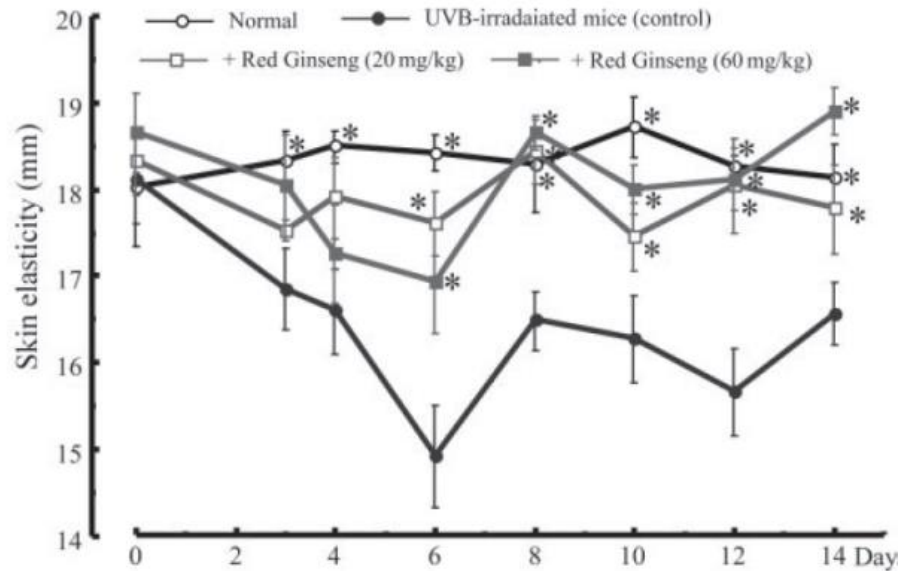
los resultados de He *et al*, se sabe que su administración oral (bajo las condiciones que presenta el autor) no generan cambios en el nivel de procolágeno, por lo que, se sugiere implementar hacer mejoras en los sistemas de liberación del fármaco para así aumentar la cantidad del metabolito K que llega a las células diana y determinar si se logran resultados satisfactorios.

Al igual que para el PL queda documentado según lo expuesto anteriormente que el PG también posee mecanismos moleculares implicados en disminuir la degeneraciones causadas a la red de fibras estructurales que promueve la RUV, al disminuir la formación de MMP y aumentar los niveles de pro colágeno.

### **Aumento de elasticidad por PG**

Con respecto a los efectos del PG el estudio realizado por Kim, Y *et al* (2008), demuestra la capacidad fotoprotectora del PG, esto después de trabajar con 24 ratones C57Bl, separados en 4 grupos: el grupo control no irradiado, el grupo control irradiado, el grupo irradiado que se le administró una dosis de 20mg/kg, dos veces al día y por último el grupo irradiado que se trató con una dosis 60mg/kg dos veces al día. Como se muestra en la figura 54 se aprecia un aumento significativo en la elasticidad de la piel, comparado con los dos grupos de control ( $p < 0.05$ ). Para el día 14 se aprecia una diferencia aproximada de 2 mm. en este parámetro del grupo se recibió la mayor dosificación y el grupo de control irradiado.

**Figura 54: Efectos del extracto PG sobre la elasticidad de la piel en ratones irradiados con RUVB.**

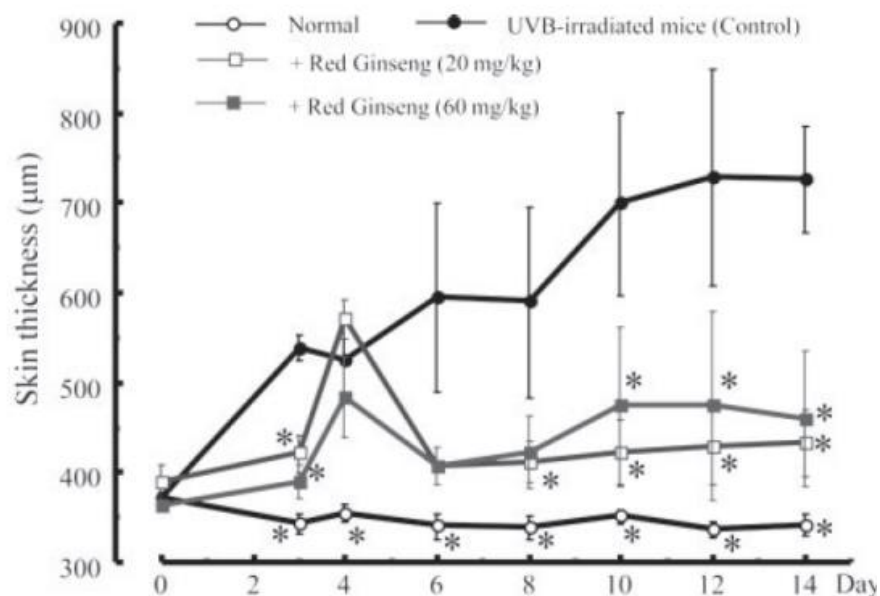


Fuente: Kim, Y *et al.*, 2008, p. 1425

### **Disminución del aumento grosor causado por la RUVB en ratones, por PG**

Bajo el mismo estudio, descrito anteriormente Kim, Y *et al* (2008), demostró una disminución del aumento grosor inducido por la RUV, comparados con los grupos de control. La Figura 55 ( $p < 0.05$ ), muestra como se da una inhibición dosis dependiente. Para el día 14 se aprecia una diferencia aproximada de 305  $\mu\text{m}$ . para el grupo que recibió una mayor dosis, con respecto al grupo de control irradiado

**Figura 55: Efectos del extracto PG sobre el grosor de la piel en ratones irradiados con RUVB.**



Fuente: Kim Y *et al.*, 2008, p. 1424

### **Disminución en la formación de arrugas generadas por la RUV, en ratones sin pelo, por PG**

Por su parte Kang *et al.* (2009) investigan las propiedades del PG en la reducción del número de arrugas causados por la RUV. Estos trabajaron con ratones sin piel, los cuales fueron separados en cuatro grupos: los animales solo alimentados solo con la dieta de control sin irradiación, ratones alimentados con la dieta control, ratones irradiados alimentados con una dieta que contiene 0.5% de PG y ratones alimentados con una dieta que contiene 2,5% de PG. Obteniendo como resultado después de 5 semanas de no existir una formación de arrugas para los dos grupos que se les suministró PG. Específicamente se apreció una disminución cerca 1.5 puntos y 1 punto, de diferencia en comparación al grupo de control irradiado, según los datos obtenidos por medio de un visiómeter

### **Disminución en la formación de arrugas generadas por la RUV, en mujeres sanas con fotodaño por el PG**

A su vez, el estudio conducido por Park *et al.* (2015), reafirma los resultados obtenidos por Kang *et al.*(2009) esta vez al trabajar en humanos. Estos investigadores trabajaron con un grupo de mujeres sanas, con características de fotodaño a las cuales se les otorgó cápsulas de 250 mg de extracto de PG tres veces al día, por vía oral, por un período de 24 semanas, el cambio en la formación de sus arrugas fue estudiado por medio de visiómetro. Al final de la investigación la administración de PG mostró una reducción significativa en la reducción de rugosidades en las arrugas de los ojos de 0.006, en la escala de daño foto global, en comparación al inicio del tratamiento.

### **Aumento en la elasticidad en mujeres con fotodaño, por PG**

De la misma manera el mismo estudio realizado por Park *et al.*(2015) Demostró, al comparar con un control, que la elasticidad aumentó significativamente dentro del grupo de tratamiento, la elasticidad neta, determinado por el cutometer fue aumentando en cada punto de medición (semana 8, 16 y 24). Específicamente, al comparar los resultados del fin del estudio con los resultados de la semana 0, se logra concluir que la administración del PG logra disminuir el fotodaño al aumentar los niveles de elasticidad cerca de 0.02 puntos apreciados por el cutometer

Según los resultados que presentan Park *et al*, Kang *et al* y Kim, Y *et al*, la administración oral del PG disminuye la elastosis cutánea, se beneficiarían mayormente de la ingeste de este extracto serían las personas con fenotipos entre I y III los cuales son los más propensos a este tipo de daño que genera la RUV. Es importante señalar que aparte de mejorar la estética de la piel, el PG, al disminuir el fotoenvejecimiento puede mitigar muchos de los defectos que conlleva la distensión de la epidermis,

De manera general según todos los estudios presentados hasta ahora podemos señalar que la administración de ambos extractos, poseen características que evitan el daño fotoenvejecimiento

de la piel Teniendo una mayor relevancia los hallazgos científicos encontrados para el extracto de PG ya que estos poseen una mayor evidencia in vivo que demuestra la reducción del principal signo de la patología, la elastosis, y así como de mejorar la piel fotodañada al disminuir la cantidad de arrugas presentes en los ojos. Mientras que los resultados obtenidos para el PL muestran una mayor evidencia a nivel in vitro, sin embargo, los resultados expuestos sientan las bases para determinar su efectividad de forma in vivo.

### **Manifestacion de los efectos generados por la administración del PG o PL o sus principales componentes sobre disitintas enfermedades cutáneas provomidas por la RUV**

Para continuar se analizará la información de los extractos sobre las enfermedades derivadas de la exposición solar, como lo son: el melasma, la erupción polimorfa lumínica y la queratosis actinica. De la misma manera se incluye en este apartado la enfermedad que la OMS señala como la consecuencia más grave de la exposición al sol: el cáncer, del cual también se detalla la evidencia que poseen los extractos en la disminución de las mutaciones que conllevan a estos. Los resultados se muestran de una manera resumida en la tabla 23 la cual incluye 11 artículos que corresponden al 37.93 % y van desde el año 2008 hasta el 2018.

**Tabla 23 Efecto de la administración de los extractos de PG, PL o sus principales componentes sobre las enfermedades cutáneas promovidas por la exposición a la RUV.**

<b>Referencia</b>	<b>Extracto utilizado</b>	<b>Sujeto experimental</b>	<b>Principal resultado</b>
<b>Cai, Lin y Gao (2008)</b>	Compuesto (metabolito activo del PG)	K Queratinicitos humanos aislados.	Reducción de la cantidad remanente de CPD. Aumento de la expresión de los sistemas de reparación del ADN. Disminución de la

			apoptosis
<b>Cai et al (2009)</b>	Ginsenósido Rb1	Queratinocitos de ratones asilados.	Disminución de la cantidad remanente de CPD. Aumento de la expresión de los sistemas de reparación del ADN. Disminución de la apoptosis.
<b>Tanew et al (2010)</b>	PL;	Pacientes con historia clínica de desarrollo de erupción polimorfa lumínica	El PL genera que la cantidad RUVA y/o RUVB para que los pacientes desarrollen episodios de erupción polimorfa lumínica sea más alta
<b>Ha et al 2010</b>	Ginsenósido Rg2	Queratinocitos humanos aislados	Disminuye la cantidad remanente de CPD
<b>Zattra et al (2011)</b>	PL	Ratones sin pelo	Disminuye la cantidad remanente de CPD
<b>Song et al (2011)</b>	PG	Pacientes asiáticas con fenotipos de piel entre III -V, clínicamente diagnosticadas con melasma.	El tratamiento disminuyó el índice MASI .
<b>Goh et al (2013)</b>	PL	Mujeres con fenotipos de piel entre III y V con diagnóstico	El tratamiento adjunto con PL redujo el índice MASI

clínico de melasma.			
<b>Rodríguez <i>et al</i></b> <b>(2014)</b>	PL	Ratones sin pelo	Disminuyó la formación de tumores espinocelulares y la formación de queratosis actínica, e incrementó la expresión de p53
<b>Auremia <i>et al</i></b> <b>(2015)</b>	PL	Pacientes calvos con queratosis actínica.	El tratamiento adjunto de PL redujo en mayor porcentaje la presencia de queratosis actínica
<b>Liu <i>et al</i></b> <b>(2015)</b>	Ginsenósido Rh2	Células humanas, de la línea de células A431 (células de cáncer escamoso).	Disminuye la viabilidad de las células.
<b>Wang <i>et al</i></b> <b>(2017)</b>	Ginsenósido Rh2	Ratones, a los cuales se le induce cáncer de melanoma.	Disminución del crecimiento del tumor.
<b>Kohli <i>et al</i></b> <b>(2017)</b>	PL	Humanos sanos.	Disminución de CPD

Fuente: Elaboración propia 2018 con datos de Cai *et al.* (2008), Cai *et al* (2009), Tanew *et al* (2010), Song *et al* (2011), Goh *et al* (2013), Rodríguez *et al.* (2014), Auremia *et al.* (2015), Liu *et al.* (2015), Wang *et al.* (2017) y Kohli *et al.*,(2017)

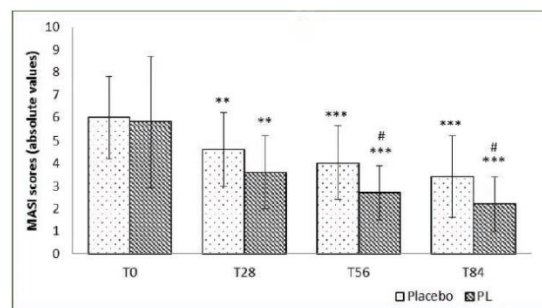
### **Efecto positivo de PL como tratamiento adjunto en el Melasma**

Como se menciona anteriormente, el Melasma es una patología que se caracteriza por la presencia de maculas cafés, en las áreas expuestas al sol. En relación con esta patología y el uso

del PL Goh *et al.* (2018), determinaron su efectividad como tratamiento adjunto de esta. Sus conclusiones se basan luego de realizar estudios clínicos con 40 personas de origen asiático, con fenotipos de piel entre III y IV, según la escala de Fitzpatrick, que presentaran signos clínicos de melasma. Los grupos clínicos fueron divididos en dos, a los que se les administró extracto de 480 mg. de extracto de PL o placebo, ambos grupos recibieron el tratamiento convencional del melasma (aplicación tópica de hidroquinona 4% en la noche y el uso de protector solar durante el día, con FPS de 50+.) durante 12 semanas.

Para determinar los resultados, los investigadores utilizaron índice MASI, el cual fue medido en los días 0 (T0), 28 (T28), 56 (T56), 84 (T84), los cambios apreciados en este índice se muestran en la imagen a continuación, en donde es importante resaltar que al final del estudio a los pacientes que se les administró placebo, tuvieron una disminución de 44.4 % ( $p \leq 0.001$ ) en comparación al inicio del tratamiento (este descenso esperado por el tratamiento con hidroquinona), mientras que los pacientes que recibieron el tratamiento más la terapia adjunta de PL, lograron generar una disminución de 54.9 % ( $p \leq 0.001$ ), demostrando así la efectividad del PL como tratamiento adjunto del melasma. En la figura 57: se muestran las fotografías clínicas de la cara de comparación de dos personas en el estudio, las cuales sirven para apreciar los cambios que se aprecian entre la administración del tratamiento y del mismo junto con el PL.

**Figura 56: Promedio de la puntuación del índice MASI alcanzada por los grupos PL y placebo en cada visita**



Fuente: Goh *et al.*, 2018, p. 16

**Figura 57: Fotografías clínicas del lado derecho de la cara de dos pacientes**  
**A. placebo, B. PL, en cada visita**

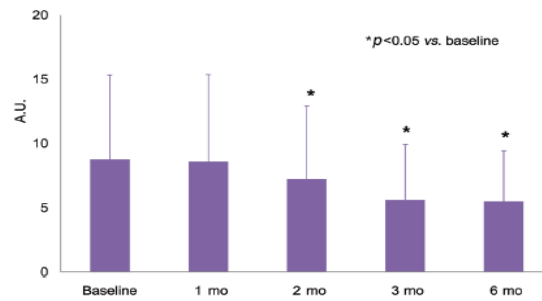


Fuente: Goh *et al.*, 2018, p. 16

### **Efecto positivo de PG como tratamiento en el Melasma**

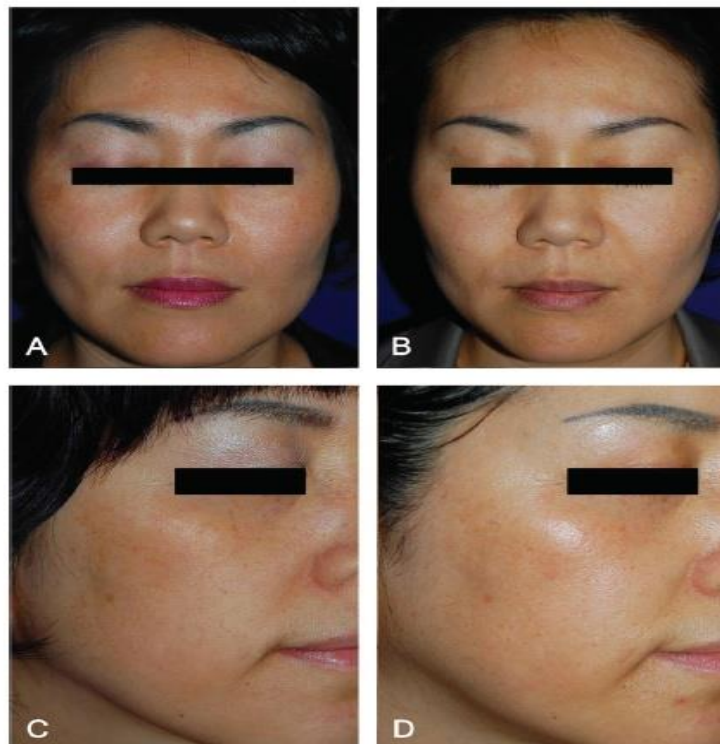
Por su parte, Song *et al.* (2011), demostraron los efectos positivos que posee la administración oral del extracto rojo del PG en el melasma. Los investigadores trabajaron con 25 pacientes femeninas, con fenotipos de piel entre III y V, según la escala de Fitzpatrick diagnosticadas con melasma. Para apreciar los cambios que ejerce el PG sobre la patología a las pacientes se les administró 1 g vía de PG vía oral durante 6 meses y se determinaron los cambios en el índice MASI, en el primer, segundo, tercer y sexto mes. Los resultados se muestran en la imagen a continuación, en donde cabe destacar que al final de la investigación (semana 24) hubo un descenso de un 33.83 % ( $p \leq 0.005$ ) del índice, en comparación con los datos obtenidos al inicio de la misma. Asimismo, en la figura 59 se muestran las fotografías clínicas de dos pacientes en estudio.

**Figura 58: Cambios en el índice MASI, luego de la administración oral de PG**



Fuente: Song *et al.*, 2011, p. 173

**Figura 59: Mejora clínica de dos pacientes con melasma en la visita inicial (Ay C) y 24 semanas después de la administración de PG (B y D)**



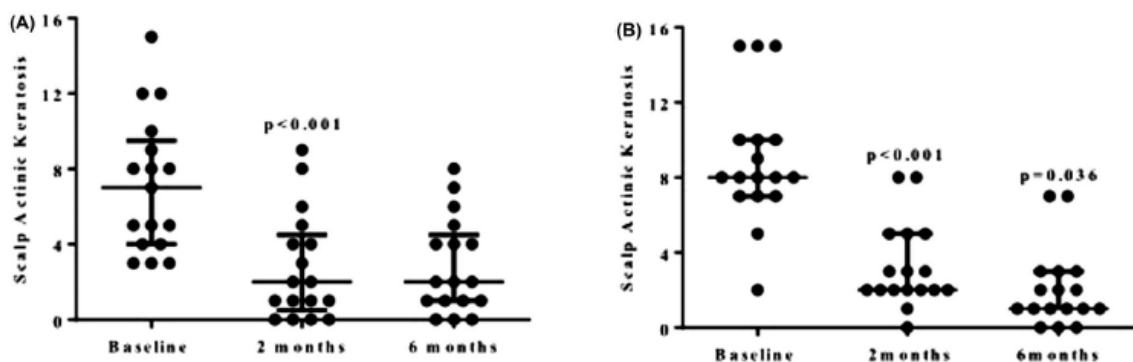
Fuente: Song *et al.*, 2011, p. 173

Cabe mencionar que al ser la cara donde afecta el melasma, el desarrollo de esta enfermedad cutánea puede tener una implicación negativa en la calidad de vida de los pacientes, al afectar su estabilidad emocional, o generar sentimientos de pena. De manera que tanto la administración del PG como el PL al disminuir la severidad de esta enfermedad, pueden ayudar también la calidad de vida de estos pacientes.

### Efecto positivo en la disminución de la queratosis actínica del cuero cabelludo

Con respecto a la queratosis actínica Auriemma *et al.* (2015), demostraron la efectividad del PL como tratamiento adjunto de esta enfermedad la cual es la forma más común de pre cáncer cutáneo. Sus hallazgos se basan en el trabajo de campo con 34 pacientes, con fenotipos menores a 3 con queratosis actínica en el cuero cabelludo, separados en dos grupos uno de control, el cual recibió terapia fotodinámica (PDT) y otro al que se le administró extracto de PL, específicamente una dosis de 960 mg diarios durante un mes de PL, continuado con la administración de 480 mg diarios por 5 meses como tratamiento adjunto a PDT. Concretamente después de 24 semanas se determinaron los resultados de la terapia adjunta con PL, disminuyó en promedio 8 ( $p=0.036$ ) puntos mientras que el grupo de control disminuye en promedio 3 ( $p<0.001$ ) puntos de la escala. La imagen a continuación muestra los resultados, los cuales fueron cuantificados por medio de la prueba estadística U de Mann-Whitney).

**Figura 60: Rango medio e intercuartílico de queratosis actínica en el cuero cabelludo, al inicio del tratamiento, a los dos meses y a los seis meses. (A) en el grupo de control, (B) en el grupo que recibió PL**



Fuente: Auremia *et al.*, 2015, p.

### **Disminución, en la queratosis actínica por el PL, en ratones sin pelo irradiados de forma crónica**

De la misma manera Rodríguez *et al.* (2015) demostraron la capacidad del PL para reducir la queratosis actínica. Esto luego de trabajar con cuatro grupos de 30 ratones sin pelo, dos grupos de control, una con irradiación y otro sin irradiación. Dos a los que se le administró extracto de PL (300 mg/kg) vía oral, uno irradiado y otro no irradiado. La investigación finalizaba cuando un animal desarrollaba un tumor cutáneo de 4 mm, en este momento se comparan los grupos irradiados de forma crónica (los cuales recibieron una dosis que osciló entre los 20 hasta 640 mJ/ cm<sup>2</sup>) y se aprecia en las áreas dorsales sin tumores que un 85 % de los animales sin tratamiento, desarrollaron queratosis actínica, mientras que a los que utilizaron PL solo un 28 % presentaron este tipo de lesiones.

Como bien lo menciona la literatura, la queratosis actínica es considerada como un pre-cáncer de piel, que por lo general se desarrolla en carcinoma espinocelular. Por otra parte se considera que entre mayor cantidad de lesiones de este tipo presente una persona mayor es su riesgo de desarrollar una neoplasia. Por lo que se podría esperar que el PL al disminuir la severidad de esta enfermedad, que reduzca el riesgo de desarrollar cáncer cutáneo.

### **Efecto positivo del uso de PL en la disminución de la erupción polimorfa lumínica**

La erupción polimorfa lumínica es la fotodermatosis más frecuente, la cual consiste en la presencia de lesiones cutáneas de morfología variable Tanew *et al.* (2010), estudiaron los efectos de la administración oral del extracto de PL en esta patología. Trabajaron con un grupo de 30 personas, con historial de poseer esta enfermedad cutánea durante 28 días. La investigación se dividió en tres fases la primera de fotoprovocación que fue llevada de los días 0 al 7, de los días 7 al 21 administración oral del extracto (la dosis administrada fue entre 720 mg -1200 mg. de acuerdo al peso del paciente) y la última etapa fue la segunda fotoprovocación. Todos los

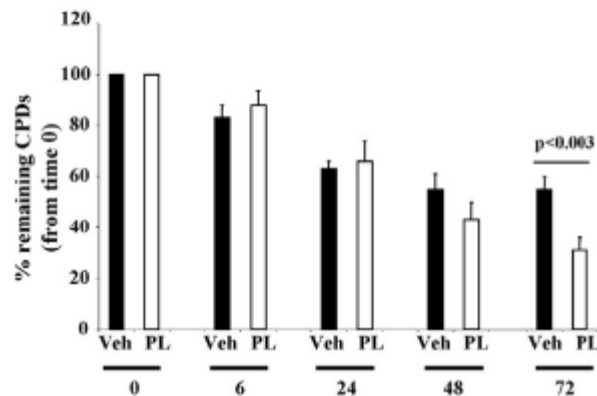
pacientes desarrollaron la enfermedad después de cierto número de exposiciones de la RUVA, mientras que solo 18 desarrollaron la enfermedad luego de varias exposiciones a la RUVB, los resultados de la segunda fotoprovación, luego de la administración de PL, demuestran que se necesita un mayor promedio de RUVA  $2.62 \pm 1.02$ , en comparación al inicio que necesitaban en promedio  $1.95 \pm 1.07$  ( $P = .005$ ) para provocar la enfermedad, asimismo para los 18 pacientes que desarrollaron la enfermedad, luego de la fotoexposición con RUVB, se demostró una mejoría ya que demostraron necesitar de un aumento de las exposiciones  $2.92 \pm 0.95$  en comparación al inicio que fue de  $2.38 \pm 1.19$ .

### **Disminución de CPD, por PL**

Los dímeros CPD son los fotoproductos principales que genera la exposición al RUV, estos también son producidos por los radicales libres que genera dicha energía y son considerados los precursores de los tumores de piel.

Primeramente, Zattra *et al.* (2009) demuestran la capacidad que posee administrar de manera oral el extracto en la disminución de estos fotoproductos. Su actividad se midió en ratones sin pelo alimentados con el extracto de PL (300 mg/kg) durante 10 días, los cuales fueron irradiados en con una única dosis de RUV ( $25 \text{ mJ/cm}^2$ ); los animales fueron sacrificados y se midió la cantidad de CPD presentes por medio de un análisis de anticuerpos contra CPD marcados de manera fluorescente. Los resultados se muestran en la siguiente figura en donde se aprecia cómo el grupo de PL (barras oscuras) disminuyó hasta dos veces la cantidad de fotoproductos CPD en comparación del grupo de control (barras blancas) ( $p < 0.003$ ) a las 72 h.

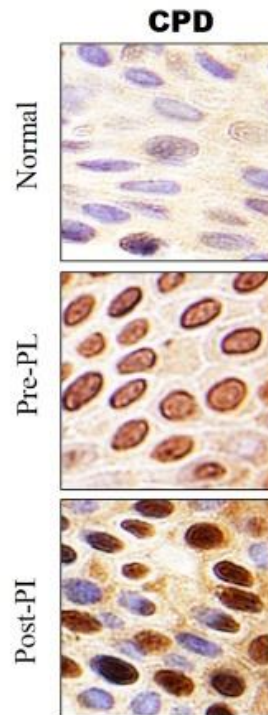
**Figura 61: Representación gráfica del porcentaje de CPD remanentes a las 0, 6, 24, 48 y 72h, luego de la exposición a la RUV en los animales alimentados con PL y el grupo de control.**



Fuente: Zattra *et al.*, 2009, p. 1957

De igual manera, Kolbi *et al.* (2017) demuestran la reducción que ofrece la utilización de PL en la formación de fotoproductos CPD. Sus apreciaciones se basan en que luego de trabajar con 22 personas con fenotipos de piel en la escala de piel del I al III (según la clasificación de Fitzpatrick) a la cuales se les administró de manera oral 480 mg de PL y estos fueron irradiados RUV y RUB, sus resultados fueron comparados con los datos histológicos que se obtuvieron al inicio de la investigación (después de ser irradiados sin la administración de PL). De sus observaciones se determinó que la 24 h después de la irradiación el PL ayudó a reducir 32 % de los dímeros CPD ( $p < 0.05$ ), en comparación con los resultados obtenidos sin PL. La figura 62 muestra los resultados obtenidos por uno de los sujetos de estudio antes de la administración de PL (Pre-PL) y luego de la administración de PL (Post-PL).

**Figura 62: Cambios en los fotoproductos CPD inducidos por RUV antes y después de la administración de PL**

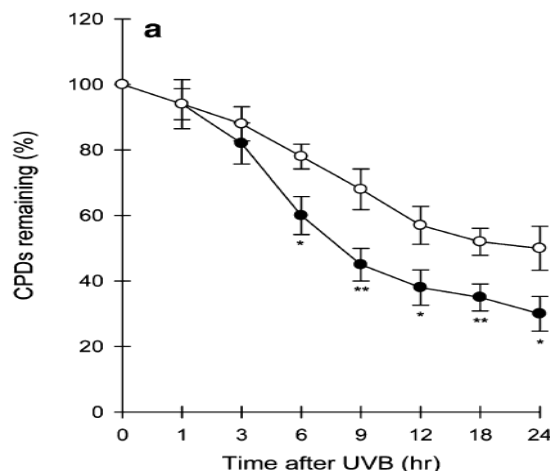


Fuente: Kohli *et al.*, 2017, p. 7

### **Disminución de CPD por el ginsenosido Rg2**

Con respecto a la acción de PG, Ha *et al.* (2010) determinaron que el ginsenosido Rg2, presente en el extracto de la raíz del PG, tiene un efecto positivo en la disminución de CPD. Los investigadores desarrollaron su experimento, trabajando de manera *in vitro* con queratinocitos humanos aislados, los cuales fueron irradiados con  $200 \text{ KJ} / \text{cm}^2$  y expuestos a una concentración de  $50 \text{ } \mu\text{M}/\text{mL}$  del mencionado ginsenosido. Los resultados se exponen en la siguiente figura. Muestran cómo el ginsenosido (puntos oscuros) disminuye la cantidad remanente de CPD en comparación con el grupo de control (puntos blancos).

**Figura 63: Evaluación temporal del efecto del ginsenosido Rg2 sobre la formación y el aclaramiento de CPD**

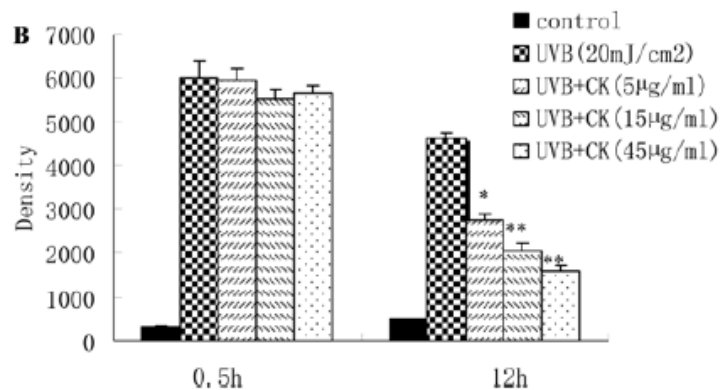


Fuente: Ha *et al.*, 2010, p. 99

### Disminución de CPD por el compuesto K.

Cai *et al.* (2008) determinaron el efecto de uno de los metabolitos más importantes que se genera a nivel intestinal de PG: el compuesto K, sobre los fotoproductos generados por la RUV. Su investigación fue realizada de manera *in vitro* en queratinocitos humanos expuestos en medios específicos con la presencia de distintas concentraciones del compuesto K (5 – 45  $\mu\text{M}/\text{mL}$ ) y sometidos a RUVB (20  $\text{mJ}/\text{cm}^2$ ). Para analizar la cantidad CPD remanente se realizó la prueba de análisis de sangre sothwerten con anticuerpos contra CPD. La figura 65 muestra los resultados a las 0.5h y 12h los cuales indican resultados casi similares para las 0.5h y a diferencia de las 12h donde se observa una clara disminución dosis dependiente en la cantidad remanente del fotoproductos, lo cual sugiere que el compuesto K no disminuye el daño de la RUVB si no que acelera la reparación del ADN.

**Figura 64: Efecto del compuesto K sobre el daño inducido de la RUVB, a las 0,5 h y a las 12 h**



Fuente: Cai *et al.*, 2008, p. 1486

### Disminución de CPD por el ginsenósido Rb1

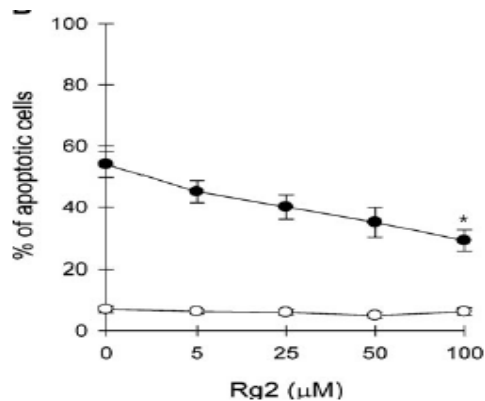
Asimismo Cai *et al.* (2009) determinan que el ginsenósido Rb1 (uno de los compuestos presentes en mayor concentración en el extracto de PG) también disminuye la cantidad remanente de dímeros de CPD formados luego de la RUVB (30 mJ/cm<sup>2</sup>), al trabajar en queranocitos aislados de ratón, los cuales fueron irradiados y expuestos a distintas dosis del ginsenósido, entre 5-50 µg/mL. Sus resultados aseguran por medio del ginsenósido no disminuye la formación inicial del dímero, pero sí disminuye su concentración con respecto al tiempo, por lo que se sugiere, que este componente también acelera la reparación del ADN (el estudio no incluye datos estadísticos).

### Efecto del ginsenósido Rg2 sobre la apoptosis y la expresión de p53

Ha *et al.* (2010), también lograron demostrar que la presencia del ginsenósido Rg2, disminuye de una manera considerable la cantidad de células que presentan apoptosis después de ser irradiadas por RUVB (200 Kj / cm<sup>2</sup>). Sus resultados aparecen en la siguiente figura, los puntos blancos representan el grupo de control no irradiado, mientras que los puntos negros representan el grupo irradiado, los cuales permiten apreciar cómo disminuye la cantidad de células apoptóticas en una relación dosis dependiente. Además, el mismo estudio señala que la

presencia de ginsenósido aumenta la expresión de p53 en una 1.5 veces en comparación al grupo no tratado.

**Figura 65: Efecto del ginsenoso Rg2 sobre la apoptosis celular**

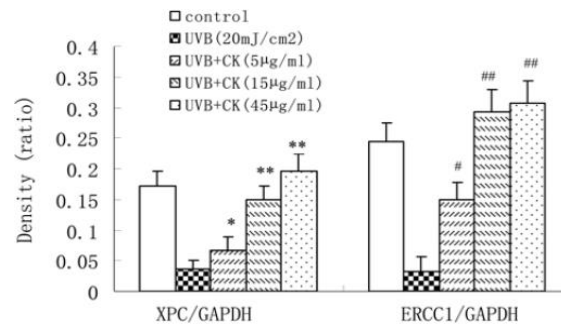


Fuente: Ha *et al.*, 2010, p. 93

### **Efecto del componente K sobre el sistema NER de reparación del ADN y la apoptosis.**

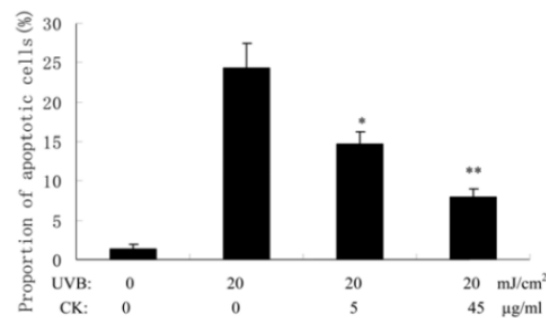
En el mismo estudio presentado anteriormente por Cai *et al.* (2009) determinaron, que el compuesto K, aumenta de manera la dosis dependiente la expresión de dos proteínas que forman parte en el sistema de reparación NER, el cual se encarga de eliminar una variedad de lesiones voluminas del ADN como los fotoproductos, en el sistema pueden llegar a actuar más de 20 proteínas. Los investigadores, determinaron los niveles de las proteínas XPC y ERCC1, las cuales se encargan respectivamente del reconocimiento del daño y del corte de este para que posteriormente sea modificado el daño. La investigación fue llevada con los parámetros anteriormente descritos y se obtuvieron resultados por medio de análisis de Western blot, en donde se manifiesta el aumento de la expresión de las enzimas de manera dosis dependiente. De la misma manera Cai *et al.* (2008) demostraron que exhibir los queratinocitos al compuesto K disminuye la apoptosis de estos, de manera dosis dependiente (Figura 67).

**Figura 66: Efecto del compuesto k sobre la expresión de XPC y ERCC1**



Fuente: Cai *et al.*, 2008, p. 1486

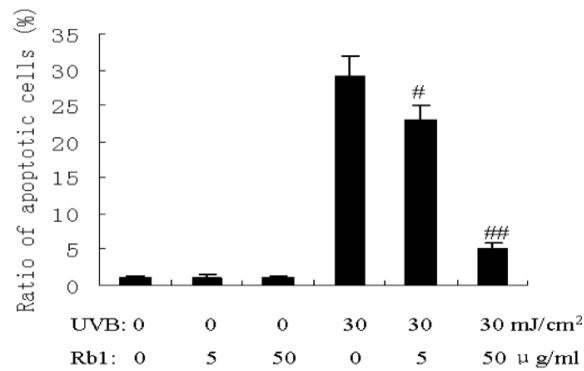
**Figura 67: Disminución de la apoptosis generado por compuesto K**



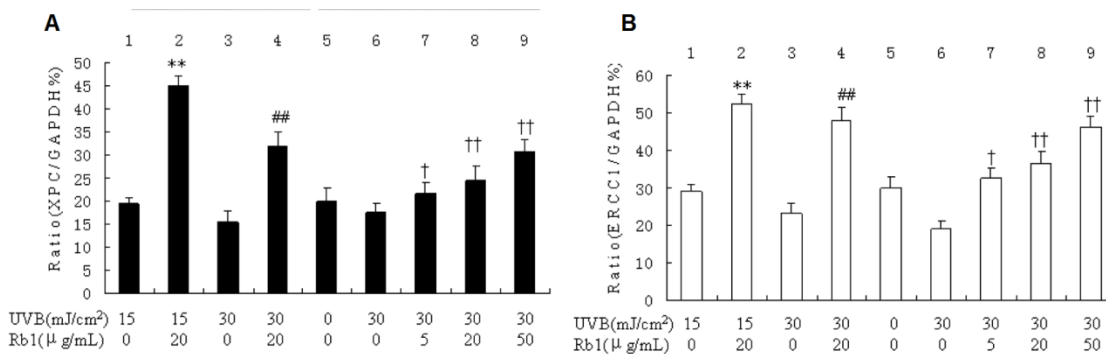
Fuente: Cai *et al.*, 2008, p. 1485

### **Efecto del ginsenosido Rb1 sobre la apoptosis y la expresión sobre el sistema NER**

De igual manera Cai *et al.* (2009) determinaron que el ginsenosido Rb1 también logra disminuir la apoptosis generada por la RUV (15-30 mJ/cm<sup>2</sup>) (figura 68): Adicionalmente estos investigadores identifican que la presencia de este ginsenosido incrementa la presencia de las enzimas XPC y ERCC1 las cuales actúan en el sistema NER reconociendo y generando un corte en el sitio de la lesión para que posteriormente sea reparado. La figura 69 muestra como el ginsenosido genera un aumento en la expresión de ambas enzimas de una manera dosis dependiente. Bajo el mismo estudio se obtuvieron resultados que demuestran la disminución de las células apoptóticas en la misma tendencia de obtener resultados dosis dependientes.

**Figura 68: Efecto del ginsenosido Rb1 sobre la apoptosis inducida por RUVB**

Fuente: |Cai *et al.*, 2009, p. 839

**Figura 69 Efecto del ginsenosido Rb1 sobre A) XPC B) ERCC1**

Fuente: |Cai *et al.*, 2009, p. 840

Es importante señalar que los tres resultados obtenidos por los investigadores con el compuesto k, el ginsenosido Rb1 y el ginsenosido Rg2 son similares entre sí, ya que las tres señalan que estos disminuyen la cantidad remanente del daño generado por la RUV, aumentan los sistemas de reparación y disminuyen la apoptosis de las células. Por su parte, las bases teóricas y científicas que señalan que la magnitud del daño generado por la RUV y la reparación exitosa de estos, determina si la célula se dirige a apoptosis. De manera que al comparar los resultados expuestos con las bases científicas, concuerdan, ya que los tres compuestos demostraron una mayor expresión de los Sistemas de reparación, lo cual disminuyó la cantidad remanente de fotoproductos CPD que se apreciará como una menor apoptosis. Lo que señala que el PG puede llegar a ser una gran herramienta farmacológica como defensa del daño que genera la RUV al ADN.

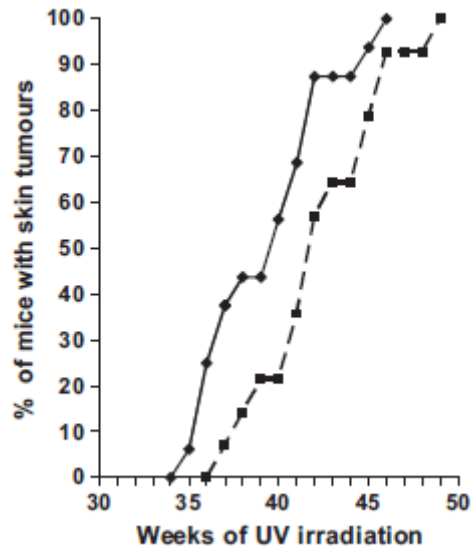
### **Aumento de la expresión de la proteína p53 y disminución de la apoptosis por PL**

La expresión de P53 está relacionada con el control del ciclo celular cuando el ADN se encuentra dañado, ya que es la responsable de detener este proceso dándole espacio a los sistemas de reparación o alternativamente si el ADN se encuentra altamente dañado lleva a la célula hacia la apoptosis. Rodríguez *et al.* (2012) determinaron que PL aumenta la expresión de esta proteína en un 63%, en ratones sin piel los cuales fueron alimentados durante 5 días con 300 mg / kg /día e irradiados una única vez, en comparación al grupo de control. Resultados que Rodríguez *et al.* vinculan con la disminución de apoptosis previamente obtenidas por otros autores para vincular este incremento y mencionar que este puede aumentar la expresión de los sistemas de reparación del ADN, lo cual estaría vinculado con la disminución de la cantidad remanente de CPD discutida previamente. De manera que la utilización del PL podría exhibir propiedades anticarcinogénicas.

### **Disminución de los tumores tipo escamosos por el PL**

Con respecto al desarrollo de tumores cancerosos, específicamente escamosos, Rodríguez *et al.* (2015) demostraron las ventajas que posee la administración del oral del extracto de PL (300 mg/Kg). Los investigadores irradiaron de manera crónica en dosis crecientes de 20 mJ/ cm<sup>2</sup> hasta 640 mJ/ cm<sup>2</sup>, en los ratones de estudio (30 en el grupo de control y 30 en el grupo de PL) Se analizó el desarrollo de tumores, en las áreas irradiadas, para comparar la progresión de estos. Los resultados se muestran a continuación en la figura 70 (las líneas continuas representan el grupo de control irradiado mientras que las líneas puntuadas representan el grupo de irradiado con tratamiento de PL ) se destaca cómo en la semana 40 un 56% de los animales irradiados no tratados presentan tumores, pero solo el 21% de los tratados con PL irradiados presentaron tumores, igualmente en la semana 42 estos valores fueron de 87.5% y 57%, respectivamente. Concluyendo de la administración oral de PL disminuye la progresión de tumores escamosos inducidos por la fotoexposición crónica de RUV.

**Figura 70: Evolución temporal del desarrollo de tumores de la piel en ratones sin pelo, al ser irradiados con RUV de manera crónica**

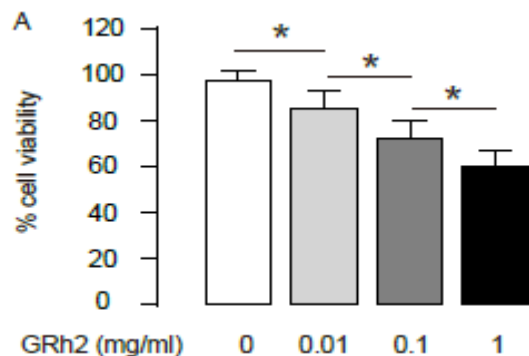


Fuente: Rodríguez *et al.*, 2014, p. 527

### **Disminución del tamaño de los tumores tipo escamosos por el ginsenosido Rh2**

Con respecto al PG y los tumores espinocelulares, la evidencia encontrada hasta la fecha señala que el ginsenosido Rh2, disminuye la viabilidad de esta clase de tumores. Esta observación tan importante la realizó Liu *et al.* (2008), luego de trabajar de manera *in vitro* con células de la línea A431, provenientes de tumores espinocelulares de humanos, los cuales fueron mantenidos en medios específicos junto con la presencia de distintas concentraciones del ginsenosido (entre 0.01 – 1 mg/mL). Sus resultados se demuestran en la figura a continuación, en la cual se aprecia la inhibición de la viabilidad de manera dosis dependiente. A pesar de que se trate de un estudio piloto, este deja en evidencia como el PG llegar a ser un tratamiento efectivo contra el cáncer, sin embargo, se necesitaría muchísima más evidencia asociada a este estudio.

**Figura 71: Efecto del Ginsenosido Rh2 sobre la viabilidad de las células**

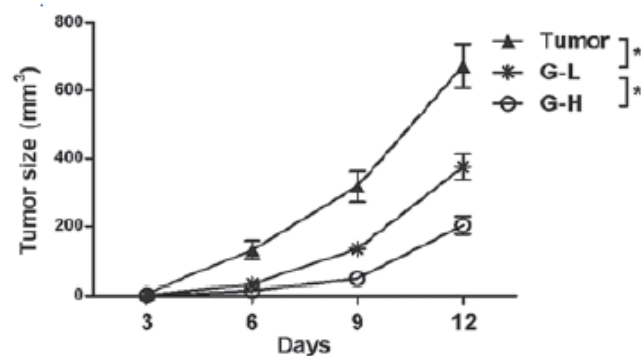


Fuente: Liu *et al.*, 2015, p.503

### **Disminución del tamaño de los tumores de Melanoma por el ginsenosido Rh2**

Los investigadores Wang *et al.* (2017), estudiaron si el ginsenosido Rh2 exhibe propiedades antitumorales. Para determinar esto, los investigadores trabajaron *in vivo* con ratones, a los cuales les inyectaron células de melanoma B16-F10 para inducir el tumor. Se subdividieron los animales en cuatro grupos, dos de grupo de control, uno al cual se inyectó para propagar el cáncer, dos grupos de prueba los cuales recibieron 50  $\mu$ L de suspensión del ginsenosido por medio de inyección con su torso, el primer grupo recibió una dosis más alta (G-H) de 0.5 mg/kg y el segundo grupo recibieron una dosis menor (G-L) de 0.2 mg/kg, cada 2 días después de la inyección de células de melanoma. Luego de 15 días se determinó por medio de análisis histológicos, el tamaño de los tumores en los tres grupos que recibieron las inyecciones para propagar este. Los resultados expuestos en la siguiente figura muestran como el ginsenosido disminuye el tamaño del tumor en aproximadamente 430  $\text{mm}^3$ , para lo que recibieron una concentración más alta. De manera que se demuestra que el ginsenosido Rh2 exhibe propiedades antitumorales.

**Figura 72: Efecto del ginsenósido Rh2 en el desarrollo de tumores de melanoma**



Fuente Wang *et al.*, 2017, p. 683

Con base en lo discutido hasta ahora, se deja de manifiesto que se atribuye a ambos extractos la disminución del daño causado por la RUV al ADN, considerados como precursores del cáncer. Asimismo se evidenció que el PL disminuye la incidencia de cáncer espinocelular, así como melasma, queratosis actínica y mejora la respuesta de las personas con erupción polimorfa leve, a la RUV. Por otra parte, existe evidencia bibliográfica científica que demuestra que el consumo del PG mejora el Melasma y disminuye en crecimiento de cáncer de melanoma

### **Manifestación de los efectos adversos generados por la administración oral de los extractos de PG y PL**

Una vez evaluados los beneficios que poseen estos fitofármacos, se analizó, según los estudios indagados, la seguridad de administrar los medicamentos de manera oral, esto con el fin de contestar el cuarto y último objetivo planteado en la investigación, el cual se basa en la seguridad observada de acuerdo con los efectos adversos reportados al administrarlos. Estos

efectos son importantes pues son un parámetro relevante por considerar en el momento de realizar una recomendación farmacéutica. Para realizar este apartado se utilizaron 13.79 % (n=4) de los artículos correspondientes al capítulo IV. Los principales resultados se resumen en la tabla 24:

**Tabla 24: Efecto adversos reportados después de la administración oral de los extractos PG y PL**

Referencia	Extracto utilizado	Sujeto experimental	Principal Resultado
<b>Nestor et al (2014)</b>	PL	Hombres y mujeres sanos	No se aprecian acontecimientos toxicológicos importantes. Cuatro sujetos tratados con extracto de P.L informaron fatiga episódica leve, hinchazón y dolores de cabeza. No se reportan muertes.
<b>Murbach et al (2015)</b>	PL	Ratas Wistar	No se aprecia gentoxicidad, mortalidad ni efectos tóxicos distintos órganos diana.
<b>Park et al (2017)</b>	PG	Ratones	No se presentó ningún acontecimiento toxicológicamente significativo. No se observaron cambios en la mortalidad, peso corporal, consumo de alimentos,

			oftalmoscopia, hematología, bioquímica sérica, grosor hallazgos patológicos, pesos de absolutos / relativos o histopatología
<b>Lee et al (2012)</b>	PG	Hombres y mujeres sanos	Se documentan efectos adversos leves, como dispepsia, sofocos, insomnio y estreñimiento.  De igual manera se demostró que su administración resulto ser segura y tolerable.

Fuente: Elaboración propia con de la datos obtenidos de Nestor et al (2014), Murbach et al (2015), Park et al (2017) y Lee et al (2012)

Los resultados que se muestran en el cuadro anterior deja en evidencia que la administración oral de los extractos resulta segura, ya que tanto en los estudios realizados en animales como en los estudios realizados con humanos sanos, no presentan reacciones adversas que puedan poner en riesgo la vida de los consumidores.

Primeramente para el extracto PL, los investigadores Nestor *et al.* (2014), al proporcionar 240 mg, vía oral, dos veces al día durante 60 días, lograron concluir que su administración generaba pocos efectos adversos. Para determinar las posibles afectaciones de la administración, evaluaron durante el estudio clínico: exámenes físicos, cambios en los signos vitales y cambios en la pruebas de laboratorio que incluían parámetros hematológicos, metabólicos y el tiempo de protrombina. Los resultados que exponen aseguran que no se muestran cambios considerables en parámetros de seguridad controlados, y los efectos adversos reportados fueron leves como: fatiga episódica leve, hinchazón y dolores de cabeza, sin embargo, los

mismos investigadores, justifican que estos puede que no estén relacionados con la administración del medicamento.

De la misma manera los estudios realizados por Murbach *et al.* (2015) reafirman la seguridad de la administración oral del extracto de PL. En primer lugar, al no encontrar actividad mutagénica, luego de realizar la prueba in vitro del test de Ames; en segundo lugar al administrar de forma oral el extracto dando dosis entre 300 mg. y 1200 mg. por un período de 90 días. Se logra demostrar que la administración resulta segura a esas dosis, ya que no se reportan patologías relacionadas con la administración del medicamento. Sin embargo, es importante señalar que existieron cambios en dos parámetros químicos clínicos, específicamente en los niveles de creatinina sérica y en los ácidos biliares, los cuales redujeron con respecto al grupo de control, manteniéndose dentro de los parámetros aceptados.

Por otra parte, la investigación de la toxicidad de PG fue realizada primero por Park *et al.* (2017) en un grupo de ratones a los cuales se les suministró de manera oral dosis entre los 500 y los 2000 mg/kg, durante el período del estudio fueron analizados distintos parámetros entre ellos signos clínicos, cambios en el peso de los órganos, uroanálisis y bioquímica de la sangre. Los sujetos de estudio no presentaron muertes relacionadas con el medicamento ni cambios clínicos relevantes, sin embargo, sí fueron observados arañazos, heridas y descargas oculares, los cuales no fueron relacionados con el tratamiento debido a que podían observarse generalmente durante el mantenimiento de los animales y no dependían de la dosis.

Por último, la investigación aleatoria, doble ciego, controlado con placebo, unicentro y realizada en grupos paralelos, llevada a cabo por Lee *et al.* (2012), en un período de 4 semanas, corrobora los datos de seguridad obtenidos previamente por Park *et al.* (2014) ya que demostraron que luego de la administración oral de PG, en dosis entre 1000 y 2000 mg no hubo muertes ni eventos adversos graves. Asimismo los resultados de las pruebas hematológicas y bioquímicas, no mostraron cambios significativos para ninguno de los grupos de estudio. Los cuatro informes más frecuentes los eventos adversos fueron dispepsia, sofocos, insomnio, y estreñimiento. También se presentaron otros de manera menos frecuente como taquicardia y dolor abdominal.

En vista de todo lo que se ha discutido hasta ahora, se puede observar que tanto la administración de PG como PL están evidenciados para disminuir los principales efectos degenerativos inducidos por la RUV de la inflamación y el fotoenvejecimiento y enfermedades derivadas a la exposición. Por último se determinó que la administración oral de ambos extractos es segura esto fundamentado en la evidencia presentada en este capítulo y a lo largo de la investigación. Queda abierta la posibilidad a futuras investigaciones para que logren abarcar de manera más profunda estos y otros beneficios potenciales.

## Capítulo V

En el siguiente capítulo se expondrán de manera puntual y específica las principales conclusiones a las cuales se logró llegar luego de realizar el análisis de los resultados, los mismos responden a los objetivos planteados en la investigación. Posteriormente se expondrán las recomendaciones realizadas a distintas entidades.

### Conclusiones

**Contrastar la capacidad antiinflamatoria que poseen los extractos de *Panax Ginseng* como *Polypodium Leucotomos* o sus principales componentes, frente a la inflamación inducida por la radiación ultravioleta, en estudios realizados tanto in vivo como in vitro.**

El PL demostró presentar mejor capacidad fotoprotectora por cuanto incrementó la dosis eritematosa mínima en pacientes con alto riesgo de melanoma en un 65%. No se encontró evidencia bibliográfica que demuestre mejores resultados con *PanaxGinseng*.

El *Polypodium Leucotomos* demostró disminución de la intensidad eritematosa inducida por radiación ultravioleta en 10 pacientes vs 3 pacientes, con una media de tratamiento superior a 28 días con dosis de 240mg cada 8 horas y 380mg cada 12horas.

En relación con la dosis eritematosa mínima en pacientes femeninas, el *Polypodium Leucotomos* demostró superioridad estadísticamente significativa en relación en 7 vs 1 pacientes con fototipo II-III. No se encontró evidencia respectiva con el *Panaxginseng*.

Se demostró eficacia en la capacidad fotoprotectora y antiinflamatoria del *Polypodium Leucotomos* estadísticamente significativa, el cual incrementó la dosis eritematosa mínima en los pacientes 0,123 – 0,161 J/cm<sup>2</sup> de todos los grupos de riesgo de diferentes tipos de melanoma.

La efectividad en cuanto a la capacidad antiinflamatoria, también fue demostrada en trabajadores con alto riesgo de sobreexposición solar con fototipos entre II-V, en los cuales incrementó la DEM en  $0.55 \pm 0.20$  J/cm<sup>2</sup> al administrar 7.5 mg/kg/d por dos días.

Por su parte, el *Panax Ginseng* demostró disminuir el eritema en pacientes con melasma después de la administración 3 g. diarios, durante 6 meses, el cual disminuyó el eritema, en aproximadamente 37 puntos del índice de medición del Mexameter

**Comparar distintos parámetros asociados al fotoenvejecimiento en estudios realizados tanto in vivo como in vitro, al utilizar el extracto de *Panax Ginseng* como *Polypodium Leucotomos* o sus principales compontes.**

Se determina la eficacia del PG en ratas al administrar 60mg/kg o 30 mg/kg en cuanto a la disminución de la elasticidad generada por la RUV, en comparación de los grupos de control ya que respetivamente mostraron una diferencia aproximada de elasticidad de 400 mm y 200 mm con respecto al grupo de control.

Se evidencia una disminución por el PG en el aumento del grosor de la piel que promueve la RUV. El grupo al que se le administró 60mg/kg redujo 360  $\mu$ m, en comparación con el aumento apreciado en el grupo de control.

En pacientes asiáticas con fotodaño, se manifiesta las propiedades que posee el extracto de *Panax Ginseng* para disminuir el nivel de la rugosidad de las arrugas en los ojos, ya que luego de administrar de 250 mg, en 24 semanas se dio una mejora de  $0.006 \pm 0.004$  puntos de la escala de la escala de daño fotoglobal.

Se logró demostrar la efectividad del *Panax Ginseng*, al administrar 250mg del extracto duante 24 semanas, en el aumento de la elasticidad bruta al aumentar de  $0.89 \pm 0.04$  a  $0.91 \pm 0.04$  puntos de la escala de “cutometer”.

A pesar de los hallazgos de la bibliográficas in vivo que aseguran que el PL posee mecanismos de defensa contra el fotoenvejecimiento (al disminuir la expresión de las MMP, aumentar la expresión de TIMPS y mejorar la expresión de pro colágeno) no se encontraron estudios in vivo que sustenten estos resultados.

**Distinguir los beneficios que proporcionan utilizar el extracto de *Panax Ginseng* como *Polypodium Leucotomos* sus principales componentes en enfermedades dermatológicas derivadas a la fotoexposición.**

En ratones con fotoexposición crónica se demostró que al cabo de la semana 40, el grupo sin tratamiento de *Polypodium Leucotomos* demostró una incidencia del 56% de tumores espinocelulares vs un 21% del segundo grupo con tratamiento. No se encontró evidencia asociada con el *Panax Ginseng*.

La incidencia de queratosis actínica en la región dorsal fue del 28% en el grupo tratado con *Polypodium Leucotomos*, en comparación a un 85% en el grupo no tratado con el extracto.

En pacientes con fototipo I-III con queratosis actínica en el cuero cabelludo se demostró que el tratamiento con terapia fotodinámica y con *Polypodium Leucotomos* disminuyó en 8pts. vs la disminución de 3pts. en el grupo con solo tratamiento fotodinámico.

En pacientes asiáticos con fototipo III-IV en tratamiento coadyuvante con hidroquinona al 4% y protector solar durante el día FPS 50 +con *Polypodium Leucotomos* se demostró una disminución del índice de melasma (MASI) del 59,4% para la semana 84 vs un 44% en el grupo placebo. Mientras en con pacientes asiáticos con fototipo III-V en tratamiento con *Panax Ginseng* se demostró una disminución en el índice de melasma (MASI) del 33,83%.

El *Panax Ginseng* demostró una reducción de aproximadamente 400mm<sup>3</sup> a 200mm<sup>3</sup> dosis dependiente, en relación al grupo control en el tamaño de los tumores de melanoma inducidos en ratas experimentales.

**Determinar según los estudios de seguridad, la aparición de efectos adversos, afines al uso farmacológico de cada extracto de *Panax Ginseng* como *Polypodium Leucotomos*, si su administración de forma oral se considera segura.**

Desde el punto de vista de seguridad el consumo de PG como PL por la vía oral no ha sido asociado a efectos adversos severos aún.

### **Recomendaciones**

#### **Universidad Internacional de las Américas**

Implementar de una manera más extensa el estudio de la fotoprotección en distintos cursos de la carrera de Farmacia, ya sea en Farmacología, Farmacia Comunitaria o Farmacia Hospitalaria.

#### **Estudiantes de Farmacia e investigadores**

A los estudiantes se les recomienda realizar investigaciones futuras, en donde se siga explorando los distintos efectos y beneficios de los antioxidantes naturales, tanto en la fotoprotección como para el uso de distintas patologías.

De la misma manera se recomienda realizar más estudios tanto in vitro como in vivo, para reforzar la evidencia tanto en efectos fotoprotectores como en la seguridad del uso de estos, con respecto al uso de PL y PG, en los cuales se incluyan un mayor número de sujetos de estudio y se realicen por un período de tiempo más prolongado.

Asimismo, se recomienda realizar trabajos de investigación que contribuyan a mejorar la evidencia disponible de las interacciones entre el uso de los extractos mencionados con distintos medicamentos (como por ejemplo los anticonceptivos orales, anticonvulsivos, los cuales se

relacionan con la génesis del melasma) con el fin de favorecer la toma de decisiones de los médicos y farmacéuticos, a la hora de recomendar estos.

Elaborar estudios comparativos sobre la eficacia que poseen los protectores solares físicos y químicos contra la administración oral de antioxidantes. Así como evaluar si el uso comitante de protectores solares tópicos y de antioxidantes orales genera una mayor ventaja frente a los efectos fotobiológicos de la RUV.

Los resultados de esta investigación demuestran que hay investigaciones in vitro de la capacidad antiinflamatoria del PG, por lo cual se recomienda desarrollar investigaciones in vivo, que aumenten la validez de dichos resultados expuestos y determinar si la administración de este posee algún efecto sobre la DEM. De la misma manera, queda ampliamente documentado que el PL ha manifestado tener propiedades que combatan el fotoenvejecimiento en estudios in vitro, pero no in vivo, por lo que se recomienda la elaboración de estas investigaciones.

### **Médicos y Farmacéuticos**

Como profesionales de la salud se recomienda realizar actualizaciones periódicas en cuanto al tema de la fotoprotección y educar a los pacientes en cuanto a la necesidad de adoptar estos.

Asimismo tener presente la eficacia de estos productos, administrados de manera oral en especial para aquellos pacientes con fenotipos de piel bajos que presentan reacciones fotoalérgicas a los protectores solares tópicos.

### **Colegio de Farmacéuticos**

Se recomienda al Colegio de Farmacéuticos de Costa Rica implementar distintas actividades, como charlas o cursos de actualización que enfocados en fortalecer el conocimiento de la información vigente e innovadora en cuanto al tema de la fotoprotección asociada al uso de extractos de plantas.



## Referencias

- Aguilera, Carrera, C; Pulg, J; Badenas, C; Lecha, M, González, S; Malvey, J y Pulg, S. (2015). Benefits of oral Polypodium Leucotomos extract in MM high risk patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*.27(9): 1095–1100. Doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04659.
- Aldahan, A, Shah, V Mlacker, S y Nouri, K(2015). The History of Sunscreen. *JAMA Dermatology* 151(12): 1316. Recuperado de <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/article-abstract/2471534?redirect=true>.
- Alpizar, K (2010) Evaluación del conocimiento sobre los protectores para la profilaxis del cáncer de piel que poseen los regentes y pacientes de la cadena de farmacias Don Gerardo en la provincia de Puntarenas, durante el tercer cuatrimestre del dos mil diez. (Tesis para optar por el grado de licenciatura) Universidad Internacional de las Américas. San José, Costa Rica.
- Alvarez, R y Gómez, N (2014). Estudio de la relación entre la Radiación Ultravioleta-B ambiental y diagnósticos de cáncer de piel entre 1990 y 2010, así como los principales factores de riesgo de exposición actual a dicho agente en agricultores de las zonas altas de Cartago. (Tesis para optar por el grado de licenciatura) Instituto Tecnológico de Costa Rica. Cartago, Costa Rica.  
Recuperado de <https://repositoriotec.tec.ac.cr/bitstream/handle/2238/3925/estudio-realci%C3%B3n-radiaci%C3%B3n-ultravioleta-c%C3%A1ncer-piel.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
- Archundia, A (2014) .Cirugía 1. Educación quirúrgica. New York, NY: McGraw-Hill .
- Arevalo, J Y Paredes, M (2015) Melasma y su asociación con trastornos hipotiroideos en pacientes que asisten a la consulta externa de dermatología del hospital Carlos Andrade Marin 2014-2015.(tesis para optar por el grado de maestría en dermatología) Universidad Central del Ecuador. Quito, Ecuador.

- Auremia, M; Nicola, M, González, S; Laserico, S; Capo y A; Amerio, P (2015) Polypodium leucotomos supplementation in the treatment of scalp actinic keratosis: could it improve the efficacy of photodynamic therapy? *American Society for Dermatology Surgery Inc.* 41:898-902. Doi: 10.1097/DSS.0000000000000425.
- Barco, D; Roé, E; Corrella, F, Garcia, N y Piug. L (2007) Envejecimiento cutáneo Prevención y tratamiento. *Farmacia Profesional*, 21 (3): 64-68. Recuperado de <http://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-pdf-13100395-S300>.
- Barret, H. (2013). Análisis avanzado de la piel. 1 Edición Editorial Metrodermo, Recuperado de <http://ebookcentral.proquest.com/lib/sibdi/librosp/detail.action?docID=3222486>.
- Bender, D. (2016) Radicales libres y nutrientes antioxidantes, en Rowell, *Harper. Bioquímica ilustrada. 30 edición*. New York, NY: McGraw-Hill, Recuperado de <http://accessmedicina.mhmedical.com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr:2048/content.aspx?bookid=1814&sectionid=127365521>.
- Bhatia, N (2015) Polypodium leucotomos: A Potential New Photoprotective Agent. *American Journal of Dermatology*- 16, 73–79. Doi: 10.1007/s40257-015-0113-0.
- Brunton, L. (2012) Goodman & Gilman. Manual de farmacología y terapéutica, Mcgraw-Hill Interamericana Editores, S.A. de C.V. México 12 edición.
- Cabrera, C. y López, M. (2006). Efectos de la radiación ultravioleta (UV) en la inducción de mutaciones de p53 en tumores de piel. *Oncología* (Barcelona), 29(7), 25-32. Recuperado de [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0378-48352006000700003&lng=es&tlng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0378-48352006000700003&lng=es&tlng=es).
- Cai, B Liang,S Luo,D Lin y Gao J (2009). Ginsenoside Rb1 suppresses ultraviolet radiation-induced apoptosis by inducing DNA repair. *Pharmaceutical Society of Japan* 32(5): 837-841. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19420751>.

- Cai B; Luo, D, Lin X y Gao, J. (2008) Compound K Suppresses Ultraviolet Radiation-induced Apoptosis by Inducing DNA Repair in Human Keratinocytes. *Archives of Pharmacology Research*. 31(11): 1483-1488, 2008. Doi 10.1007/s12272-001-2134-x.
- Caldeon, R. (2017)Curso de Métodos Físicoquímicos en Biotecnología. Universidad Nacional Autónoma de México. Cuernavaca, Morelos, México.
- Castell, A y Herrera, M. (2017). Piel y anexos. En Fortoul, D Histología y biología celular 3e New York, NY: McGraw-Hill. Recuperado de <http://accessmedicina.mhmedical.com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr:2048/content.aspx?bookid=1995&sectionid=150301510>.
- Celi, M y Moncayo, C, Ortiz, M y Corral, S. (2011). Fotoenvejecimiento Cutáneo Facial. Reporte de caso. *MedPre* 1(1), p.79–84  
Recuperadode<http://medpre.med.ec/secciones/nutricion/1%20revista/Fotoenvejecimiento.pdf>
- Consalvo, L y Dahbar, M, Sanitisteban, M y Stengel, F.(2006). Envejecimiento cutáneo. *Archivos Dermatologicos*. Argentina.6(1). p.1-15 Recuperado de <http://www.archivosdermato.org.ar/Uploads/Arch%20Argent%20Dermato%2056%201-15,%202006.pdf>.
- Corrella, F; García, X; Navarro, L, Roé, E Dalmau, J y Pug, L. (2006) Erupción polimorfa lumínica. *Farmacia Espacio de Salud*. 20(6) 64-68 Recuperado de [www.elsevier.es/index.php?p=revista&pRevista=pdf-simple&pi=13089958&r=3](http://www.elsevier.es/index.php?p=revista&pRevista=pdf-simple&pi=13089958&r=3).
- D’Orazio, J, Jarrett, S, Amaro, A y Scott, T. (2013) UV Radiation and the Skin .*International Journal of Molecular Sciences*..1: 12222-12248 Doi:10.3390/ijms140612222
- Dae, J; Kwon, D y Hui, Y. (2005) Biological activities and chemistry of saponins from *Panax ginseng* C. A. Meyer. *Phytochemistry Reviews*.4:159–175. Doi: 10.1007/s11101-005-2835-8

- De la Fuente, A; Rodríguez, J y Fonseca, E. (2007) Análisis de proteínas mediante electroforesis e inmunotransferencia (*Western blot*). *Piel*. 22(5): 252-258 Doi:[https://doi.org/10.1016/S0213-9251\(07\)73064-2](https://doi.org/10.1016/S0213-9251(07)73064-2)
- Dobrev, H. (2005). Application of Cutometer area parameters for the study of human skin fatigue. *Skin Research and Technology*, 11(2): 120–122. Doi:10.1111/j.1600-0846.2005.00090.x
- El-Haj; Bao, B y Goldstein, N.(2014) Sun protection in a pill: the photoprotective properties of *Polypodium leucotomos* extract. *Pharmacology and Therapeutics* 54(3) 362-366. Doi: 10.1111/jjd.12611
- Gálvez, A. (2002). Revisión Bibliográfica: usos y utilidades. *Revista Matronas Profesión*. España 10:25-31. Recuperado de <http://www.index-f.com/campus/ebe/ebe2/revision-bibliografica.pdf>
- Gilabarte, Y, Coscojuela, C, Sáenz, M y González, S. (2003). Fotoprotección. *Actas Dermosifiliográficas* 94(5):271-93 Recuperado de <http://www.elsevier.es/es-revista-semergen-medicina-familia-40-pdf-13048173-S300>
- Gilabarte, Y y González, S. (2010). Novedades en fotoprotección. *Actas DermoSifiliográficas*. Madrid, España. Vol. p. 271-343 Doi: 101(8):659–672.
- Goh, C ; Chuach, S; Tien, S; Thng, G; Vitale, M y Delgado, A. (2013). Double-blind, Placebo-controlled Trial to Evaluate the Effectiveness of *Polypodium Leucotomos* Extract in the Treatment of Melasma in Asian Skin: A Pilot Study *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology* 11(3): 14-19. Recuperado de [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5868779/pdf/jcad\\_11\\_3\\_14.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5868779/pdf/jcad_11_3_14.pdf)
- Gombau, L; García, F; Lahoz, A; Fiabre, M; Navarro, P; Lebreo, J; Pivel, J, Castell; Lechon, M Y González, S. (2006), p. 465) *Polypodium leucotomos* extract: Antioxidant activity and disposition. *Toxicology in Vitro*. 20:464–471 doi:10.1016/j.tiv.2005.09.008

- Gómez, M (2017) El color y la edad de la piel: el fotoenvejecimiento. Universidad de Sevilla (Tesis para optar por el grado de Licenciatura) Recuperado de <https://idus.us.es/xmlui/bitstream/handle/11441/66485/G%C3%B3mez%20Gonz%C3%A1lez%20C%20Mercedes.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- González, J. (2004) Fotoprotección. *Jano* 8.404-409 LIX. Recuperado de <http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/rehabilitacion-fis/fotoproteccion.pdf>
- González, M; Vernhes, M y Sánchez, A. (2009) La radiación ultravioleta. Su efecto dañino y consecuencias para la salud humana. *Theoria*. 18 (2): 69-80. Recuperado de <http://www.ubiobio.cl/miweb/webfile/media/194/v/v18-2/06.pdf>
- González, S y Alonso, J; Del Río, R y Jaen, P. (2007) *Polypodiumleucotomos* extract: a nutraceutical with photoprotective properties. *Drugs of Today*. 43(7): 475-485 DOI: 10.1358/dot.2007.43.7.1062667
- Grossman, S y Porth, M. (2014) Porth. Fisiopatología: Alteraciones de La Salud: Conceptos Básicos.(9ª ed.) España: Wolters Kluwer Health.
- Gutierrez, R (2003) Cáncer de Piel. *Revista Facultad de Medicina UNAM*. 46(4): 166-171. Recuperado de [www.revistas.unam.mx/index.php/rfm/article/view/12740](http://www.revistas.unam.mx/index.php/rfm/article/view/12740)
- Ha, S; Shi, D; Kim, H; Shim,s; Kim,H; Kimm, B; Lee, J; Park, J.(2010) Effects of ginsenoside Rg2 on the ultraviolet B-induced DNA damage responses in HaCaT cells *Naunyn-Schmied Arch Pharmacol*.382:89-101. Doi: 10.1007/s00210-010-0522-9
- Han, A, Chien, A; Kang, S. (2014). Photoaging. *Dermatol Clin* 32 p. 291–299 Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.det.2014.03.015>

- He, D y Sun, J, Zhu, X; Nian, S y Liu, J. (2011) Compound K Increases Type I Procollagen Level and Decreases Matrix Metalloproteinase-1 Activity and Level in Ultraviolet-A-irradiated Fibroblasts. *Journal of the Formosan Medical Association*.10(3):.153–160. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21497278>
- Hernández, G y Moreno, A. (2010). Tratado de Medicina Farmacéutica. Medicina Panamericana. Madrid, España. Recuperado de <https://books.google.co.cr/books?id=pmjl6putQMYC&pg=PA53&dq=mecanismo+de+accion&hl=es419&sa=X&ved=0ahUKEwia76Kj067ZAhUJy1MKHYztACIQ6AEIJjAA#v=onepage&q=mecanismo%20de%20accion&f=false>
- Hernandez, K; Morera, R y Wright, J. (2014) Medición y cálculo del índice ultravioleta en Costa Rica. *Tópicos Meteorológicos y Oceanográficos*.1:41-55 Recuperado de <http://kerwa.ucr.ac.cr/bitstream/handle/10669/21918/RevistaTopicos2014-2-art3.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Jansen, R; Wang, S; Brunett, M; Ostewalder, U y Lim, H. (2013) Part I. Photoprotection by naturally occurring, physical, and systemic agents. *American Academy of Dermatology, Inc.* 69: p.853.e1-853.e.12. Recuperado de [https://ac.els-cdn.com/S0190962213008943/1-s2.0-S0190962213008943-main.pdf?\\_tid=bee3ff65-c4ed-4517-ba6b-f19ea36f6f0a&acdnat=1529878506\\_56015f50d4d15c5ddf475ca354f7d17f](https://ac.els-cdn.com/S0190962213008943/1-s2.0-S0190962213008943-main.pdf?_tid=bee3ff65-c4ed-4517-ba6b-f19ea36f6f0a&acdnat=1529878506_56015f50d4d15c5ddf475ca354f7d17f)
- Kang, T, Min, H; Kim, Y; Kim H, Kim, N; Do, J; Kang, C; Cho, Y y Kim, S. (2009) Effects of red ginseng extract on UVB irradiation-induced skin aging in hairless mice. *Journal of Ethnopharmacology*.123: 446–451. Recuperado de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874109001640?via%3Dihub>
- Karp, G. (2010). Biología celular y molecular. McGraw-Hill Interamericana .México. Vol 6.
- Kasper, D. (2012). Harrison. Manual de Medicina Interna, New York, NY: McGraw-Hill, Vol 19

- Khan,S; Bank, J; Song, Dy Choi, E. (2015) La piel y el tejido subcutáneo. En: Brunicardi, F y Andersen, *et al.* .Principios de cirugía, 10e New York, NY: McGraw-Hill. Recuperado de <http://accessmedicina.mhmedical.com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr:2048/content.aspx?bookid=1513&sectionid=98625255>.
- Kim, E; Kim, D; Yoo, S; Hong, Y; Han, ; Jeong, S; Jeong, D; Kim, J; Cho, J; Park, J. (2017) The skin protective effects of compound K, a metabolite of ginsenoside Rb1 from *Panax ginseng*. *Journal of Ginseng Research*. 2017:1-7 Recuperado de <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
- Kim, K (2016) Effect of *ginseng* and ginsenosides on melanogenesis and their mechanism of action. *Journal of Ginseng Research, Chungnam, Korea*.39 (2015) 1-6. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4268563/pdf/main.pdf>
- Kim, Y y Sumiyoshi, M; Kawahira, K; Sakanaka, M y Kimura, Y. (2008). Effects of Red *Ginseng* Extract on Ultraviolet B-Irradiated Skin Change in C57BL Mice. *Phytotherapy Research*.22: 1423–1427 Doi: 10.1002/ptr.2339.
- Kohli, I; Shafi, R; ISedeh, P; Griffin, J; Jamal, M, Silpa, N; Jackso, B; Athar, M; Kollias, n; Elmet, c; Lim, H y Hamzavi, I; (2017) The impact of oral *Polypodiumleucotomos* extract on ultraviolet B response: A human clinical study. *American Academy of Dermatology*. 77(1): 1-10. Recuperado de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S019096221730138X>
- Kwangmi, K. (2015) Effect of *ginseng* and ginsenosides on melanogenesis and their B-Irradiated Skin Change in C57BL Mice. *Phytitheraoy Research*. 22: 1423–1427. Doi: 10.1002/ptr.2339
- Lee, H. K., Seo, Y. K., Baek, J. H., & Koh, J. S. (2007). Comparison between ultrasonography (Dermascan C version 3) and transparency profilometry (Skin Visiometer SV600). *Skin Research and Technology*, 14(1):8-1 Doi:10.1111/j.1600-0846.2007.00257.x
- Lee, H; Lee, J; Song, K; Kim, J; Park, J; Chun, K; y Hwang, G. (2012) Protective Effect of Processed *Panax ginseng*, *Sun Ginseng* on UVB irradiated Human Skin Keratinocyte and Human Dermal

Fibroblast. *Journal of Ginseng Research*. Korea 36 (1) 68-77. Recuperado de <http://dx.doi.org/10.5142/jgr.2012.36.1.68>

Lee, N y Yoo, S, Kim G, Cho, J y Gue, C. (2012) Safety and Tolerability of Panax *ginseng* Root Extract: A Randomized, Placebo-Controlled, Clinical Trial in Healthy Korean Volunteers. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 18(11):1061–1069. Doi:10.1089/acm.2011.0591

Lim, H Hönigsmann, H y Hawk, J. (2007). *Photodermatology*. USA: Informa Healthcare.

Liu, S; Chen, M; Li, P; Wu; Chang, C; Qiu, Ling C y Jia, C . (2015) Ginsenoside Rh2 Inhibits Cancer Stem-Like Cells in Skin Squamous Cell Carcinoma .*Cellular Physiology and Biochemistry*. 36:499-508. Doi: 10.1159/000430115

Mairena, J. (2018) El riesgo por cáncer de piel es en todo país y todo el año. Caja Costarricense de Seguro Social. Recuperado de [www.ccss.sa.cr/noticia?el-riesgo-por-cancer-de-piel-es-en-todo-pais-y-todo-el-ano](http://www.ccss.sa.cr/noticia?el-riesgo-por-cancer-de-piel-es-en-todo-pais-y-todo-el-ano)

Marks, R y Motley, R. (2012) *Dermatología, Editorial El Manual Moderno*. México. 1 edición. Recuperado de <http://ebookcentral.proquest.com/lib/sibdilibrosp/detail.action?docID=3218180>.

Marners, A y Bickers, D. (2016) Fotosensibilidad y otras reacciones a la luz. En Kasper *et al.* Harrison. Principios de Medicina Interna New York, NY: McGraw-Hill. Recuperado de <http://accessmedicina.mhmedical.com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr:2048/content.aspx?bookid=1717&sectionid=114912650>.

Marrot, L; Meunir, J. (2008) Skin DNA photodamage and its biological consequences. American Academy of Dermatology, Inc. Aulnay-sous-Bois, France. Vol 5.P 139- 149. Doi: 0.1016/j.jaad.2007.12.007

McKee, T. y McKee, J. (2016). Las bases moleculares de la vida, McGrawHill;New York, NY: 5e  
Recuperado de  
<http://accessmedicina.mhmedical.com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr:2048/content.aspx?bookid=1960&sectionid=148096471>.

Medina, A Valencia, L y Arredondo, M.(2015). Evaluación de la eficacia de un producto despigmentante en gel en voluntarios diagnosticados con melasma. *Revista CES MEDICINA*.29 (1): 7-21. Recuperado de <http://revistas.ces.edu.co/index.php/medicina/article/view/7/2397>

Medrano, A. (2016) Efecto fotoprotector del polypodium leucotomos en t5rabajadores con alto riesgo de sobreexposición solar. (Tesis para optar por el grado de maestro en medicina con con mención en farmacología) Universidad de San Martin de Porras. Lima, Perú

Ministerio de Salud de Costa Rica(05/05/2015). Epidemiología del Cáncer. Recuperado de <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/vigilancia-de-la-salud/estadisticas-y-bases-de-datos/estadisticas/estadistica-de-cancer-registro-nacional-tumores/2722-situacion-epidemiologica-del-cancer/file>

Mishra, J y Kumar, N. (2015) An Overview on Panax *ginseng*. International Journal of Pharma And Chemical Research. 1(3) 516-522. Recuperado de <https://www.researchgate.net/publication/319007330>

Morán, M. (2007). “Evaluación de la calidad de la raíz de Panax *ginseng* (*Ginseng*) que se distribuye en centros naturistas de la ciudad de Guatemala”.(Tesis para optar por el grado de licenciatura) Universidad de San Carlos de Guatemala

Mulero, M. (2004). Efecto de la radiación ultravioleta (ruv) sobre los procesos de estrés oxidativo e inmunodepresión cutánea. Efecto protector de los filtros solares Universidad “Rovira i Virgili”. Cataluña, España. Recuperado de <http://www.worldcat.org/title/efecto-de-la-radiacion-ultravioleta-ruv-sobre-los-procesos-de-estres-oxidativo-e-inmunodepresion-cutanea-efecto-protector-de-los-filtros-solares-tesi-doctoral/oclc/803845316>

- Murbach, T y Béres, E, Vertesi, A, Glávis, R Hirka, g; Endres, John, Cleweel, a y Szakonyi, I. (2015) A comprehensive toxicological safety assessment of an aqueous extract of *Polypodium leucotomos* (Fernblock®) *Food and Chemical Toxicology* 86: 328–341 Doi:10.1016/j.fct.2015.11.008
- Nayaran, J y Kumar, N. (2017) An Overview on *Panax ginseng*. *International Journal of Pharma And Chemical Research*. 3(3):516-522. Recuperado de <https://www.researchgate.net/publication/319007330>
- Naylor, M y Rigel, D. (2006) Conceptos actuales sobre protectores solares y su aplicación. *Cáncer de Piel*:1:71- 83. Recuperado de <https://www.sciencedirect.com/book/9788481748758/cancer-de-piel>
- Narbutt, J; Wolska, H; Kaszuba, A; Lagner, A, Lesiak, A y Maj, J. (2018) Photoprotection. Recommendations of the Polish dermatological society. Part 2: Sunscreen use. *Dermatology Review* 105: 30-40. Doi: 10.5114/dr.2018.74164.
- Nestor, M; Berman, B y Swenson, N. (2015) Safety and Efficacy of Oral *Polypodium leucotomos* Extract in Healthy Adult Subjects. *Clinical Aesthetic*. 8(2) : 19-23. Recuperado de [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4345929/pdf/jcad\\_8\\_2\\_19.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4345929/pdf/jcad_8_2_19.pdf)
- Oh, S; Kim, K y Lim, C. (2016) Photoprotective properties of 20(S)-protopanaxatriol, an aglycone of *ginseng* saponins: Protection from ultraviolet-B radiation-induced oxidative stress in human epidermal keratinocytes. *Molecular Medicine Report*. 14:2839-2845. Doi: 10.3892/mmr.2016.558
- Organización Mundial de la Salud (2004). Formulario Modelo de la OMS 2004 recuperado de <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s5422s/s5422s.pdf>
- Organización Mundial de la Salud (OMS) (2003). Índice UV solar mundial: guía práctica led. Recuperado de <http://www.who.int/uv/publications/en/uvispa.pdf>

- Pan, W; Xue, B; Yang, C; Miao; L; Zhou, L, Chen, Q; Cai, Q; Liu, Y; Liu, D; He, H, Zhang, Y; Yin, T y Tang, X. (2018) Biopharmaceutical characters and bioavailability improving strategies of ginsenosides. *Fitoterapia*. Vol 129. p. 272-282 doi.org/10.1016/j.fitote.2018.06.001
- Park, J; Shin, Y, Kim, H; Kim Y, Lee, D; Hwang, E, Cho, B; Yin, C, Kim, K y Yi, T. (2016) A single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the efficacy and safety of “enzyme-treated red *ginseng* powder complex (BG11001)” for antiwrinkle and proelasticity in individuals with healthy skin. *Journal of Ginseng Research. Korea*. 4: 260-268. Recuperado de <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
- Park, J; Noh, J, Jeong, E; Kim, Y, Han, B; Lee, S; Moon, K. (2017) Subchronic oral toxicity study of Korean red *ginseng* extract in Sprague-Dawley rats with a 4-week recovery period. *Regulatory Toxicity and Pharmacology*. 92: 83-93 Doi: 10.1016/j.yrtph.
- Parrado, C; Mascaraque, M; Gilaberte, Y, Juaranz, A y González S. (2016) Fernblock (Polypodium leucotomos Extract): Molecular Mechanisms and Pleiotropic Effects in Light-Related Skin Conditions, Photoaging and Skin Cancers, a Review. *International Journal of Molecular Science*. 17 (7) 1-21 Doi:10.3390/ijms17071026
- Peterson, B y Wulf, H. (2014) Application of sunscreen – theory and reality. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*. 30: 96–101. Recuperado de <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/phpp.12099/epdf>
- Philips, N y Conte, J; Chen; Y; Natrajan, P; Taw, M; Keller, T; Giavant, J; Tuason; M; Dulaj, L; Leonardi, D y González, S. (2009) Beneficial regulation of matrix metalloproteinases and their inhibitors, fibrillar collagens and transforming growth factor- $\beta$  by Polypodium leucotomos, directly or in dermal fibroblasts, ultraviolet radiated fibroblasts, and melanoma cells. *Arch Dermatol Res* 30: 487–495. Doi:10.1007/s00403-009-0950-x
- Poon, F; Kang, S y Chen, A. (2015) Mechanisms and treatments of photoaging *Photodermatology Photoimmunology & Photomedicine*. Vol: 31. p.65–74. Doi:10.1111/phpp.12145

- Quevedo, M. (2016) Factores Comportamentales hacia la Fotoprotección. Universidad del Rosario. Trabajo de investigación de la especialización de medicina estética y aplicación láser. Recuperado de <http://repository.urosario.edu.co/bitstream/handle/10336/1961/52809710.pdf;jsessionid=E9669D359D679E6F53DB374FC5BEB51B?sequence=1>
- Rhoades, R; Bell, D. (2012) Fisiología Médica Fundamentos de Medicina Interna 4 edición. Barcelona, España. Wolters Kluwer
- Rivera, B Planas, H y González, J. (2011). Fisiología Humana McGraw Hill México 12 edición
- Robinson, J. (2006) Importancia de los programas de prevención primaria y secundaria en el cáncer de piel. *Cáncer de piel*. Vol 1 p. 85-91 <https://doi.org/10.1016/B978-84-8174-875-8.50007-X>
- Rodríguez, E; Cuevas, J, González, J y Mallol, J (2014) Oral administration of *Polypodiumleucotomos* delays skin tumor development and increases epidermal p53 expression and the anti-oxidant status of UV-irradiated hairless mice. *Experimental Dermatology*. 23, 509–528. Doi:10.1111/exd.12454
- Rodríguez, E, Juarranz, A; Cuevas, J. González, S y Mallol, J. (2012) *Polypodium leucotomos* decreases UV-induced epidermal cell proliferation and enhances p53 expression and plasma antioxidant capacity in hairless mice. *Experimental Dermatology*. 21, 638-640
- Rodríguez, E. (2010) Efectos del extracto de *Polypodium leucotomos* sobre la tumorigénesis inducida por la radiación ultravioleta. Universidad Rovira O Virgil. Reus, España p. 1-320 Recuperado de <https://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/8754/Tesis.pdf?sequence=1>
- Romero, V. (2014) Escala para valoración clínica de fotoenvejecimiento cutáneo en la cara. Universidad del Rosario. Bogota, Colombia. Recuperado de <http://repository.urosario.edu.co/bitstream/handle/10336/8867/93413704.pdf>

Rundhaug, J Mikulec, C; Simper, M; Bowen, R; Shen, J; Lu, Y; Surth, I y Fischer, S.(2014) The tumor promoting activity of the EP4 receptor for prostaglandin E2 in murine skin. *Molecular Oncology*. 8 1626-1639. Doi: [10.1016/j.molonc.06.013

Saewan, N y Jimtaisong, A. (2015) Natural products as photoprotection. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 14, 47—63 Recuperado de <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jocd.12123/abstract>

Salazar, A, Sandoval, A y Armendáriz, J. (2013) *Biología Molecular Fundamentos y aplicaciones en las ciencias de la salud*. McGraw-Hill Interamericana Editores, S.A. de C.V. México.

Sánchez, G y Nova, J. (2008). Confiabilidad y reproducibilidad de la escala de fototipos de Fitzpatrick antes y después de un ejercicio de estandarización clínica. *Biomédica*, 28(4): 544-550., Recuperado de [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-41572008000400008&lng=en&tlng=es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-41572008000400008&lng=en&tlng=es)

Smithsonian, M y Station, H.(2001)(20/12/) Indian River Lagoon Species Inventory. Recuperado de [http://www.sms.si.edu/irlspec/phlebo\\_aureu.htm](http://www.sms.si.edu/irlspec/phlebo_aureu.htm)

Sánchez, J. Estudio de los Patrones de Exposición Solar en Relación con el Cáncer Cutáneo. (Tesis para optar por el grado de Doctorado)Univeridad de Muraca. España

Saúl, A y Martínez, G. (2015) *Saúl. Lecciones de dermatología*, McGraw-Hill 16e Ed. New York, NY: Recuperado <http://accessmedicina.mhmedical.com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr:2048/content.aspx?bookid=1537&sectionid=99042695>.

Sepúlveda, J y Soto, A. (2014) *Texto Atlas de Histología. Biología celular y tisular 2 edición*. New York, NY:McGraw-Hill. Recuperado de <http://accessmedicina.mhmedical.com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr:2048/content.aspx?bookid=1506&sectionid=98182304>.

- Serrato, A; Flores, L; Aportela, J y Sierra, E. (2017) Herramientas moleculares aplicadas en ecología: aspectos teóricos y prácticos. Prácticos Secretaría de Medio Ambiente y Recursos Naturales. México
- Sierra, M. (2016) Exposición Ocupacional a Radiación Ultravioleta en Poblaciones Agrícolas de la Provincia de Cartago. (Tesis para optar por el grado de licenciatura) Instituto Tecnológico de Costa Rica. Cartago, Costa Rica. Recuperado de <https://repositoriotec.tec.ac.cr/bitstream/handle/2238/6790/exposici3n-ocupacional-radiaci3n-ultravioleta-poblaciones-agricolas-provincia-Cartago.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Siscovick., R Zapolanski, T; Magro, C; Carrigton, k; Prograis, S; Nusbaum, M y Gonzales S. (2008) Polypodium leucotomos inhibits ultraviolet B radiation-induced immunosuppression. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine* 24.: 134–141 Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18477132>
- Sociedad Americana Contra El Cáncer (19/05/16) Tratamiento del cáncer de piel tipo melanoma según la etapa. Recuperado de <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-piel-tipo-melanoma/tratamiento/por-etapa.html>
- Song,M; Mun,J; Ko, H; Kim, B y Kim M. ( 2011) Korean Red *Ginseng* powder in the treatment of Measmas: an uncontrolled observational study. *Journal of Ginseng Research*. 35(2).170-175 Doi: 10.5142/jgr.2011.35.2.170.
- Sonthalia, S. (2015) Polypodium leucotomos: The latest “oral sunscreen”on the block. *Pigment International*. 2: 104-107. Doi: 10.4103/2349-5847.172771
- Sordo, C; Gutiérrez, C. (2013) Cancer de piel y radiacion solar: experiencia peruana en la prevencion y deteccion temprana del cancer de piel y melanoma. *RevPeruMedExp Salud Pública*.

2013;30(1):113-7.

Recuperado

de

[http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1726-46342013000100021](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342013000100021)

Tanew, A; Radakovic, S; González S, Venturini, M; Calzavara, P. (2010). Oral administration of a hydrophilic extract of *Polypodiumleucotomos* for the prevention of polymorphic light eruption. *American Academy of Dermatology*,66(11): 58-62. Recuperado de [http://sadpas.co.za/wp-content/uploads/2016/02/2012-Tanew-A\\_J-Am-Acad-Dermatol.pdf](http://sadpas.co.za/wp-content/uploads/2016/02/2012-Tanew-A_J-Am-Acad-Dermatol.pdf)

US Department of Health and Human Services. (2014). The Surgeon General's Call to Action to Prevent Skin Cancer. Washington (DC): Office of the Surgeon General (US) Skin Cancer as a Major Public Health Problem. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK247164/>

Valenzuela, K y Espinoza, M. (2012) Estrés oxidativo, carcinogénesis cutánea por radiación solar y quimioprotección con polifenoles. *Piel. España* Vol 27(8) p. 446-452. [doi.org/10.1016/j.piel.2011.11.015](https://doi.org/10.1016/j.piel.2011.11.015)

Villar, A; Naval, M y Gómez, M. (2003) *Ginseng* Revisión. *Farmacia Profesional España*, Vol 16 (10) p.68-73 Recuperado de <http://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-pdf-13054584>

Wang, M; Yan, S; Zhang, H, Li, N, Liu, T; Zhang; Y, Li; X, Ma; Qiu, X; Fan, Q y Ma, B. (2017) Ginsenoside Rh2 enhances the antitumor immunological response of a melanoma mice model. *Oncology letters*. 13:681-685doi: [10.3892/ol.2016.5490]

White P, Oliveira, R; Oliveira, A, Serafini , M; . Araújo, A , Gelain, D, Moreira, J; Almeida, J, Quintans, J; Quintans, L y SantosL (2014) Antioxidant Activity and Mechanisms of Action of Natural Compounds Isolated from Lichens: A Systematic Review. *Molecules* 19: 14496-14527. DOI: [doi:10.3390/molecules190914496](https://doi.org/10.3390/molecules190914496)

Wilson, J; Buffa, A. y Lou, B. (2009). Física. Pearson Education.México 8 edición: 677

Wolf, K, Johnson, R y Saavedra, A. (2014) Fitzpatrick. Atlas de dermatología clínica. 7 edición New York, NY: McGraw-Hill.

Yurkanis, P (2008) Química Orgánica. Pearson Education. México. 5ta edición p.1285

Zattra, E; Coleman, C, Arad, S; Helms, E; Levina, D; Bord, E; Guillaume, A; El-Hajamad, M; Zwart, E; Steeg, H; González, S; Kishore, R y Goukassian, D. (2009) Polypodiumleucotomos extract decreases UV-induced Cox-2 expression and inflammation, enhances DNA repair, and decreases mutagenesis in hairless mice. *The American Journal of Pathology* 175 (5):1952-196 Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2774059/pdf/JPATH175001952.pdf>