

Refers to AD_4269

Cochrane Review

Systematic Review on Dietary Supplements in the Prevention and/or Treatment of Actinic Keratosis and Field Cancerization

[[Artículo traducido]]Revisión sistemática sobre suplementos dietéticos en la prevención y/o tratamiento de la queratosis actínica y el campo de cancerización

A. Rodríguez-Luna^{1,2†}, A. Zamarrón^{3†}, C. Longo^{4,5}, G. Pellacani⁶, K. Peris^{7,8},

P. Calzavara-Pinton⁹, M. V. de Galvez¹⁰, Y. Gilaberte¹¹, M. de Troya¹², Á Juarranz^{2,3*}, and Salvador González^{13*}

1 Faculty of Health Sciences, Universidad Loyola Andalucía, 41704 Dos Hermanas, Seville, Spain.

2 Department of Experimental Dermatology and Skin Biology, Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria, IRYCIS, Madrid, Spain.

3 Department of Biology, Faculty of Sciences, Autonomía University of Madrid (UAM), Madrid, Spain

4 Department of Surgery, Medicine, Dental Medicine and Morphological Sciences, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy

5 Azienda Unità Sanitaria Locale – IRCCS di Reggio Emilia, Skin Cancer Center, Reggio Emilia, Italy

6 Department of Dermatology, La Sapienza University, Rome, Italy

7 Dermatologia, Dipartimento Universitario di Medicina e Chirurgia Traslazionale, Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome, Italy.

8 Dermatologia, Dipartimento Scienze Mediche e Chirurgiche, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Rome, Italy.

9 Department of Dermatology, University and ASST- Spedali Civili of Brescia, Italy.

10 Photobiological Dermatology Laboratory Medical Research Center, Department of Dermatology and Medicine, Faculty of Medicine, University of Málaga, Málaga, Spain.

11 Department of Dermatology, Miguel Servet University Hospital, IIS Aragón, Zaragoza, Spain.

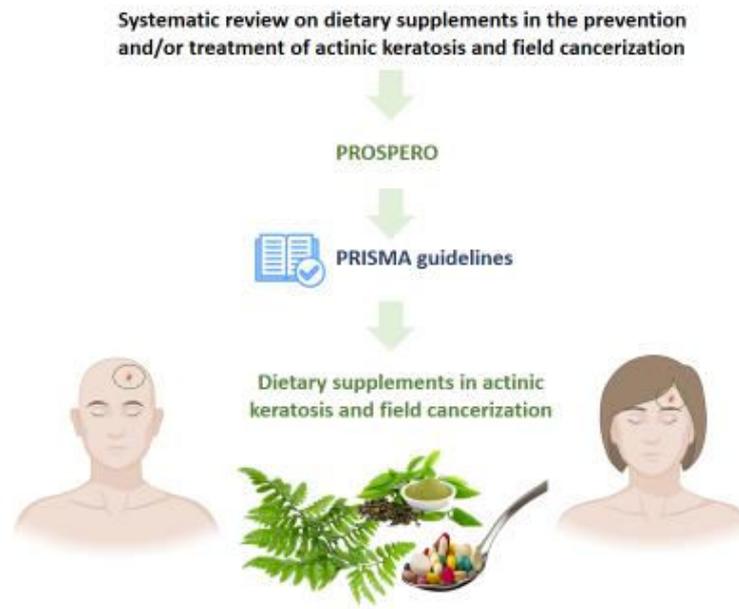
12 Dermatology Department Costa del Sol University Hospital, Marbella, Spain.

13 Department of Medicine and Medical Specialties, Alcalá de Henares University, Madrid, Spain.

† These authors equally contributed.

***Corresponding authors:** S.G: salvagonrod@gmail.com and A.J: angeles.juarranz@uam.es

Graphical abstract



ABSTRACT:

Background: Actinic keratoses (AKs) are chronic, recurrent precancerous lesions primarily induced by long-term sun exposure, commonly found on sun-exposed areas such as the face, neck, hands, forearms, and lower legs. AKs are prevalent, affecting millions worldwide, and pose a significant risk of transforming into invasive squamous cell carcinomas (SCCs).

Objective: This systematic review aims to update the scientific evidence on the role of oral bioactives, nutraceuticals, or dietary supplements in the treatment of AKs and field cancerization, while evaluating their safety and efficacy profile.

Methods: A review plan was pre-registered in the PROSPERO database (CRD42023485985). Following the PRISMA guidelines, we identified, selected, and included relevant studies. We screened a total of 234 articles, thoroughly reviewed 38 full texts, and ultimately included 21 articles published from 2013 through 2023 for analysis.

Results: The selected studies were categorized into 3 groups based on the chemical nature of the supplements: polyphenols (11 studies), vitamins (8 studies), and others (2 studies). The studies included preclinical (9) and clinical (12) studies. Clinical trials have demonstrated the efficacy profile of polyphenolic supplements, such as *Polypodium leucotomos* extract (PLE) and others in improving skin health and reducing the risk of skin cancers. Preclinical studies highlighted the protective effects of polyphenols against UV-induced damage and neoplastic transformation. Vitamin supplementation studies revealed mixed results, with clear data showing benefits in reducing the risk of precancerous lesions and skin cancers after nicotinamide (NAM) treatment, while others did not demonstrate significant protective effects.

Conclusions: The review confirms the efficacy of polyphenols in preventing and treating AKs and related skin conditions. However, the role of vitamins and other supplements requires further investigation due to inconsistent and/or scarce findings. Future clinical trials should focus on diverse populations at higher risk of skin cancer and explore new ingredients as well as combinations of various ingredients to optimize therapeutic applications.

KEYWORDS

Actinic keratoses, precancerous lesions, polyphenols, vitamins, dietary supplements, skin cancer prevention, photoprotection, systematic review.

RESUMEN:

Antecedentes: Las queratosis actínicas (QA) son lesiones crónicas y recurrentes precancerosas, inducidas principalmente por la exposición solar prolongada, y que se encuentran comúnmente en áreas expuestas al sol, como la cara, el cuello, las manos, los antebrazos y las piernas. Las QA son muy frecuentes, afectando a millones de personas en todo el mundo, y presentan un riesgo significativo de transformarse en carcinomas escamosos invasivos (CEI).

Objetivo: Esta revisión sistemática tiene como objetivo actualizar la evidencia científica sobre el papel de los bioactivos orales, nutracéuticos o suplementos dietéticos en el tratamiento de las QA y el campo de cancerización, evaluando su seguridad y eficacia.

Métodos: El plan de revisión fue registrado en la base de datos PROSPERO (CRD42023485985). Siguiendo las directrices PRISMA, identificamos, seleccionamos e incluimos estudios relevantes. Se examinaron 234 artículos, revisamos exhaustivamente 38 textos completos, y finalmente se incluyeron 21 artículos publicados entre 2013 y 2023 para su análisis.

Resultados: Los estudios seleccionados se clasificaron en tres grupos según la naturaleza química de los suplementos: polifenoles (11 estudios), vitaminas (8 estudios) y otros (2 estudios). Los estudios incluyeron investigaciones preclínicas (9) y clínicas (12). Los ensayos clínicos han demostrado la eficacia de los suplementos polifenólicos, como el extracto de *Polypodium leucotomos* (PLE) y otros, en la mejora de la salud de la piel y la reducción del riesgo de cánceres cutáneos. Los estudios preclínicos destacaron los efectos protectores de los polifenoles contra el daño inducido por los rayos UV y la transformación neoplásica. Los estudios de suplementación con vitaminas mostraron resultados mixtos, con datos claros que indican beneficios en la reducción del riesgo de lesiones precancerosas y cánceres de piel tras el tratamiento con nicotinamida (NAM), mientras que otros no demostraron efectos protectores significativos.

Conclusiones: La revisión confirma la eficacia de los polifenoles en la prevención y el tratamiento de las QA y condiciones relacionadas con la piel. Sin embargo, el papel de las vitaminas y otros suplementos requiere más investigación debido a hallazgos inconsistentes y/o escasos. Los futuros estudios clínicos deberían centrarse en poblaciones diversas con mayor riesgo de cáncer de piel y explorar nuevos ingredientes, así como combinaciones de varios ingredientes para optimizar las aplicaciones terapéuticas.

PALABRAS CLAVE: Queratosis actínica, lesiones precancerosas, polifenoles, vitaminas, suplementos dietéticos, prevención del cáncer de piel, fotoprotección, revisión sistemática.

Introducción

Las queratosis actínicas (QAs) son lesiones cutáneas crónicas y recurrentes inducidas principalmente por la exposición prolongada a la luz solar. Se localizan con frecuencia en zonas corporales expuestas al sol, como la cara, el cuello, el dorso de las manos, los antebrazos y la parte inferior de las piernas. Las QAs surgen como proliferaciones atípicas intraepiteliales de queratinocitos y se caracterizan típicamente por lesiones planas o ligeramente elevadas con una textura áspera y escamosa. Según estimaciones recientes, 40 millones de estadounidenses desarrollan una nueva QA cada año, una tendencia que se espera que aumente en los próximos años. Además, la aparición de QAs afecta a más de un tercio de los adultos mayores de 60 años en Europa, y hasta al 60% en Australia.¹⁻³ En España, la prevalencia de las QAs es de aproximadamente del 28,6% de los individuos mayores de 45 años, observándose tasas más elevadas en hombres y poblaciones de mayor edad. Esta elevada prevalencia subraya la importante carga que las QAs suponen para los servicios de dermatología en España.^{4,5}

El mayor riesgo asociado a las QAs reside en su potencial para evolucionar a carcinomas de células escamosas (CCE) invasivos a través de una vía diferenciada o indiferenciada.⁶ De hecho, las QAs se definen como las formas iniciales de CCE, con un riesgo variable de transformación maligna estimado entre el 0,025 y el 16% cada año.^{7,8} Los estudios han demostrado que el riesgo de desarrollar un CCE se correlaciona positivamente con el número de QAs, ya que se encontraron QAs contiguas a un CCE en casi el 97% de los casos.⁸ Además, las QAs y los CCE comparten ciertas características genéticas, como mutaciones en el gen supresor de tumores p53 y NOTCH, entre otras.^{9,10}

Por otro lado, la piel de apariencia normal y expuesta al sol que rodea a las QAs también está sujeta a daño actínico acumulativo, con lesiones subclínicas, y por tanto podría presentar alteraciones moleculares similares a las de las lesiones de QAs. En este sentido, el concepto de “campo de cancerización” fue introducido por primera vez por Slaughter et al.¹¹ Actualmente, describe la presencia de células precancerosas y cancerosas en un tejido cercano a un tumor y expuesto crónicamente a un carcinógeno.^{8,12} En el contexto de las QAs, el campo de cancerización se refiere al fenómeno en el que los queratinocitos alrededor de una lesión visible parecen histológicamente normales pero presentan alteraciones genéticas idénticas a las de la lesión. Estas zonas de la piel con un daño UV extenso son propensas a desarrollar un mayor número de QAs.¹³ Teniendo esto en cuenta, la presencia de un campo de cancerización requiere una estrategia terapéutica que no sólo debe centrarse en el tratamiento de las QAs clínicamente visibles, como es el caso de las terapias dirigidas a la lesión, por ejemplo, la crioterapia, sino también tratar las QAs subclínicas para minimizar su potencial de transformación en CCE. Por lo tanto, los tratamientos dirigidos al campo de cancerización son muy recomendables para abordar el daño subclínico, reducir las tasas de recurrencia de las QAs y reducir potencialmente el riesgo de CCE. Además, las opciones de tratamiento deben permitir tratar zonas extensas, salvaguardando la comodidad del paciente y logrando buenos resultados estéticos.^{12,14-16} De hecho, varias modalidades dirigidas a tratar el campo de cancerización están aprobadas para el tratamiento de zonas dañadas por el sol con múltiples QAs, incluida la terapia fotodinámica (TFD), y agentes tópicos, como el 5-fluorouracilo, el imiquimod, la tirbanibulina y el diclofenaco.¹⁷⁻²⁰

En consonancia con esta estrategia, la combinación de fotoprotección tópica y fotoprotección oral también es una opción preventiva con potencial como tratamiento del campo de la piel con daño actínico grave.²¹ Por lo tanto, dado que se sabe que los compuestos naturales obtenidos a partir de plantas o fitoconstituyentes ejercen efectos terapéuticos principalmente a través de sus propiedades antioxidantes, de eliminación de radicales libres y antiinflamatorias, puede considerarse su inclusión en los tratamientos de campo junto con los tratamientos farmacológicos estándar. En esta revisión sistemática pretendemos actualizar la evidencia científica disponible sobre el papel de los bioactivos orales o nutraceuticos o suplementos dietéticos en el tratamiento de las QAs y del campo de cancerización, y evaluar el perfil de seguridad y eficacia reportado por dichos tratamientos.

Métodos

Se registró previamente un plan de revisión en la base de datos PROSPERO (CRD42023485985). Este artículo se desarrolló siguiendo la guía PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), que envuelve la identificación, la selección, la elegibilidad y la inclusión.²²

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva utilizando diversas bases de datos electrónicas, incluidas, entre otras, Pubmed, Google Scholar, EMBASE, The Cochrane Library, junto con las listas de referencias de los estudios elegibles y los registros de ensayos. Se dio prioridad a Pubmed Central como referencia de la National Library of Medicine. Nuestra búsqueda se limitó a artículos publicados desde 2013 hasta 2023 (ambos años incluidos), escritos en inglés y relevantes para nuestra investigación sobre los efectos de los suplementos dietéticos orales en la salud de la piel. Los criterios de búsqueda se adaptaron a cada base de datos utilizada. La técnica de recuperación detallada se describe minuciosamente en el Apéndice BS Tabla suplementaria S1 (datos suplementarios).

Criterios de elegibilidad

Los estudios se incluyeron siguiendo los siguientes criterios

1. *Tipo de estudio:* Estudios clínicos realizados en seres humanos con QAs diagnosticadas mediante evaluación clínica y dermatoscópica, incluida la evaluación del número, el grado y las imágenes dermatoscópicas. Estudios clínicos en pacientes con campo de cancerización (diagnosticado mediante el número de QAs, el tamaño de las QAs, el esquema de clasificación clínica de Olsen, que gradúa las QAs en función de su grosor y grado de hiperqueratosis, entre otros). Estudios in vitro con células cutáneas o estudios preclínicos con modelos de piel artificial. Los principales criterios de exclusión incluían (a) estudios de revisión; (b) estudios in vitro desarrollados con compuestos naturales que no tuvieran evidencia clínica demostrada en la piel. Posteriormente, los trabajos aceptados debían ser revisados por pares y se debía de disponer del texto completo.
2. *Participantes/poblaciones objeto de estudio:* Se incluyeron estudios clínicos en los que participaran adultos con edades ≥ 18 años. Los principales criterios de exclusión fueron: a) estudios con niños y adolescentes (menores de 18 años); b) estudios preclínicos realizados en animales.
3. *Tipo de intervención:* Un estudio se consideró elegible si evaluaba intervenciones para el tratamiento de las QAs, incluidos métodos basados en lesiones individuales (por ejemplo, crioterapia) o tratamientos tópicos dirigidos a campos específicos (por ejemplo, terapia fotodinámica, diclofenaco, 5-fluorouracilo e imiquimod). Además, los tratamientos cosméticos podrían utilizarse como coadyuvantes de estas terapias. Estas intervenciones podrían diferir en cuanto a la seguridad, la eficacia y los resultados cosméticos. Por lo tanto, también podrían considerarse terapias orales con productos naturales, solos o en combinación con los tratamientos farmacológicos estándares mencionados.

Estos parámetros se indican en la Tabla 1 Tabla 1 tras la declaración PICAR (Tabla 1).

Selección de los estudios

Dos revisores (A.R.-L. y A.Z.) seleccionaron de forma independiente los documentos para determinar su elegibilidad, examinando inicialmente los títulos y resúmenes mediante un documento de Microsoft Excel (Microsoft), eliminando los duplicados. Los desacuerdos se resolvieron por consenso, con la ayuda de un tercer revisor (S.G.). Una vez cumplidos los criterios de inclusión, los textos completos se importaron a Mendeley (ELSEVIER LIMITED). Posteriormente, estos textos completos fueron evaluados de forma independiente por dos investigadores (A.R.-L. y A.Z.) según los criterios mencionados anteriormente para determinar su elegibilidad.

Extracción de datos

Se extrajeron los datos en un formulario de extracción estandarizado mediante un documento de Microsoft Excel (Microsoft). Las características de cada estudio se muestran en la Tabla 2 Tabla 2, incluyendo datos específicos de la investigación como la referencia del artículo (autor principal, año de publicación, lugar del estudio); tipo de estudio (ensayo clínico o preclínico); población y características del estudio; (tamaño de la muestra, sexo; edad-años; estado de salud); intervención y control del producto natural (contenido, dosis diaria); duración del estudio; condiciones de la prueba; resultado (instrumentos y parámetros de medición) y efectos adversos.

Evaluación de la calidad

El riesgo de sesgo se evaluó mediante la herramienta estándar de evaluación del riesgo de sesgo para ensayos controlados aleatorios (ECA) recomendada por la Colaboración Cochrane, con dos revisores que realizaron el examen de forma independiente.²³ Esta herramienta evalúa siete tipos de sesgo: sesgo de selección (generación de la secuencia aleatoria y ocultación de la asignación), sesgo de realización (cegamiento de los participantes y los investigadores), sesgo de detección (cegamiento de los evaluadores de resultados), sesgo de desgaste (datos de resultados incompletos), sesgo de información (información selectiva) y otros sesgos (como cambios en el estilo de vida durante el estudio, condiciones de prueba inestables y posibles conflictos de

intereses). Cada estudio se clasificó según estos criterios como de riesgo de sesgo “bajo”, “alto” o “poco claro”. Un criterio se consideró de bajo riesgo si el estudio informaba adecuadamente de los métodos para prevenir el sesgo según las directrices Cochrane. Se asignó riesgo alto si los métodos descritos no podían eliminar el sesgo, y riesgo poco claro cuando la información era insuficiente, irrelevante o faltaba.²⁴

Resultados

Características de los estudios

Tras el cribado de títulos y resúmenes de 234 artículos y una revisión exhaustiva del texto completo de 38 artículos, finalmente se eligieron para nuestro análisis 21 artículos publicados entre 2013 y 2023 (ver Fig. 1 Fig. 1). Los estudios se clasificaron en función de la naturaleza química del agente elegido para la administración de suplementos dietéticos. Por lo tanto, seleccionamos tres categorías: administración de polifenoles (11 estudios), vitaminas y oligoelementos (8 estudios), y una tercera categoría denominada “otros”, que incluye varios tipos de ingredientes (2 estudios). El tipo de estudio incluía estudios preclínicos (9) y clínicos (12) (Fig. 1 y Tabla 2).

Características de los pacientes

En general, nuestro análisis de revisión incluyó a 10.463 pacientes, con una edad media de 52,4 años (rango, 21-91 años). Basándonos en los artículos que proporcionaron esta información, determinamos que el 51,8% (n = 5426 mujeres de 10.493) de los participantes eran mujeres.

Riesgo de sesgo en los estudios de investigación

La valoración del riesgo de sesgo en las investigaciones seleccionadas se representó como porcentajes en la Fig. 2 Fig. 2, según la evaluación de los investigadores. La mayoría de los ensayos mostraron puntos fuertes en su diseño y métodos. En consecuencia, el riesgo de sesgo fue bajo en la mayoría de los parámetros analizados: el 91,7% de los ensayos controlados aleatorizados (ECA) mencionaron adecuadamente la aleatorización, y sólo un

estudio se consideró de alto riesgo (8,3%). El cegamiento tanto de los sujetos como de los investigadores se implementó en 8 de los 12 estudios (66,7%) y el cegamiento de los evaluadores al analizar los resultados también se implementó en 8 de los 12 estudios (66,7%). En cuanto al aspecto de los sesgos de desgaste, la mayoría de los estudios (8/12, 66,7%) presentan un riesgo elevado, ya que muchos de ellos experimentaron el abandono de varios sujetos del estudio, principalmente debido al incumplimiento de la ingesta de suplementos orales. En todos los estudios seleccionados, el sesgo de información supuso un riesgo bajo, ya que la mayoría (11/12, 91,7%) de los estudios proporcionaron datos precisos y ninguno de ellos mostró falta de información, un factor crucial para garantizar la transparencia y la fiabilidad en la investigación clínica. Cuatro estudios (33,3%) se calificaron de alto riesgo por “otros sesgos”, debido a posibles conflictos de intereses y a detalles insuficientes sobre el cumplimiento del consumo de suplementos y el mantenimiento de los hábitos de vida.

Datos extraídos: resultados y discusión

Suplementación con polifenoles

Once estudios informaron sobre la administración de compuestos polifenólicos para el tratamiento de las QAs, CCB y CCE y el envejecimiento actínico, así como la prevención del daño inducido por los UVB en la piel (formación de CPD, eritema, etc.). Cinco de los 11 eran ensayos clínicos y 6 estudios preclínicos.

En cuanto a los ensayos clínicos, se administró extracto de *Polypodium leucotomos* (PLE), polifenoles de té negro y una combinación de polifenoles de romero y pomelo como suplementos dietéticos para la prevención de las QAs, el eritema inducido por UV y la peroxidación lipídica, la mejora de los signos de fotoenvejecimiento y la reducción de la incidencia de CCB y CCE. En conjunto, estos estudios incluyeron un total de 1.595 pacientes, con una edad media de 51,7 años, que oscilaba entre los 28 y los 85 años. Los datos mostraron que el 54,4% (n = 867 mujeres/1595) de los participantes eran mujeres.

La experimentación preclínica incluyó la evaluación de PLE, flavonoles (quercetina, kaempferol y galangina) y extractos obtenidos de las hojas de *Hamamelis virginiana* y loto para prevenir el daño genómico inducido por UV y la formación de DPC, inhibir el envejecimiento actínico y la progresión de las QAs y suprimir la transformación neoplásica.

Fragmentos de investigación

Extracto de Polypodium leucotomos (PLE)

En un reciente ensayo clínico se analizó el efecto del PLE, administrado por vía oral en combinación con una protección solar tópica SPF100, en sujetos con fotoenvejecimiento grave e historial de al menos tres QAs. La combinación del PLE tópico y oral a una dosis diaria de 240 mg produjo una mejora de los parámetros AKASI y AK-FAS y redujo el número de nuevas QAs y la necesidad de intervención adicional en mayor medida que en el caso del tratamiento tópico solo.²¹ Así pues, la combinación de fotoprotección tópica y oral con el PLE puede ayudar a prevenir la aparición de nuevas lesiones en zonas de la piel expuestas al sol.²¹

Además, este extracto no sólo ha demostrado su eficacia en la prevención del cáncer de piel, sino también en su tratamiento. En un ensayo clínico se evaluó si el PLE podía mejorar la eficacia de la TFD en la disminución de la recurrencia de las QAs.²⁵ Para ello, los pacientes con al menos dos QAs visibles en el cuero cabelludo se clasificaron en dos grupos: uno que recibió dos sesiones de TFD-MAL sola, y otro que recibió las mismas dos sesiones de TFD junto con suplementos orales de PLE (dosis diarias de 480 mg, comenzando una semana después de la última sesión) durante 6 meses. Los datos clínicos, dermatoscópicos y de imágenes fluorescentes mostraron que, a los 6 meses de seguimiento, la TFD más PLE oral dio lugar a una tasa de eliminación mayor que la TFD sola. Así pues, la suplementación con el PLE parece mejorar la eficacia de la TFD a largo plazo, reduciendo significativamente el número de QAs.²⁵

Un estudio reciente realizado por Gandarillas et al. con queratinocitos epidérmicos humanos primarios sugiere que el PLE tiene la capacidad de inducir la reparación del daño genómico inducido por la luz UV.²⁶ El tratamiento con el PLE promueve la expresión de H2AX y p53 -activando la maquinaria de reparación del ADN- y ralentiza la progresión de los queratinocitos a través de la transición G2/M (favoreciendo el control del punto de control G2/M). Los autores observaron que el tratamiento con el PLE prolongaba la duración de la fase de reparación del ADN en las células madre, mejorando su capacidad de regeneración. Además, el aumento de la señal de reparación del ADN debería disminuir el número de células en proceso de diferenciación tras la división celular. La diferenciación prematura de los queratinocitos es un factor del envejecimiento cutáneo. Sin embargo, las células tratadas con el PLE mostraron una mayor resistencia frente al envejecimiento, manteniendo un mayor potencial de autorrenovación y proliferación tras el tratamiento. Así pues, este refuerzo de la señalización de reparación del ADN podría prolongar la capacidad de renovación de las células madre y disminuir la proporción de células sometidas a diferenciación postmitótica.²⁶

En relación con la importancia de evaluar el impacto del daño en el ADN, Torricelli et al. también evaluaron el papel preventivo del PLE frente al daño inducido por la radiación UV.²⁷ Su ensayo preclínico se realizó en un modelo de epidermis humana reconstruida (RHE) expuesta a UVB y demostró que el tratamiento con el PLE reduce la expresión de p53 y p21, lo que se correlaciona con la reducción de la formación de células dañadas por el sol, y previene la regulación al alza de proteínas proliferantes (EFG, Ki67) y la formación de CPDs.²⁷ En relación con la formación de CPDs, Portillo-Esnaola et al.²⁸ analizaron el papel de Fernblock (FB; el extracto hidrofílico estandarizado de las hojas de *P. leucotomos*) en la prevención de la formación de estos fotoproductos en melanocitos murinos expuestos a UVA. Los resultados indicaron que el tratamiento con FB disminuye los niveles tanto de especies reactivas de oxígeno (ROS) como de especies reactivas de nitrógeno (RNS), reduciendo así la formación de CPDs oscuros. Tanto las propiedades antioxidantes como las de barrido mostradas por el FB hacen de este compuesto un candidato óptimo para ser incluido en las formulaciones de los protectores solares.²⁸

Extractos de polifenoles del té

Un estudio prospectivo exploró si existe una relación entre el consumo de té negro y la aparición de CCB y CCE. El estudio estimó el consumo de té negro en 1.325 voluntarios de 1992, 1994 y 1996 y registró todos los cánceres de piel diagnosticados en estos voluntarios entre 1997 y 2007. A pesar de este exhaustivo análisis, los resultados no mostraron ninguna asociación significativa entre el consumo de té negro y la incidencia de CCB o CCE. Por lo tanto, el consumo de té negro no puede considerarse parte de una estrategia preventiva para reducir el riesgo de cáncer de piel.²⁹

Otras fuentes de polifenoles

En varios estudios se han investigado otras fuentes de polifenoles para explorar su papel en la prevención de los daños cutáneos inducidos por los rayos UV, lo que ofrece vías prometedoras para la protección de la piel y la prevención del cáncer. Pérez-Sánchez et al,³⁰ demostraron que una combinación de romero y bioflavonoides cítricos del pomelo (Nutroxsun[®]) aumentaba la supervivencia celular, reducía las ERO intracelulares, prevenía el daño del ADN y disminuía las aberraciones cromosómicas en queratinocitos humanos expuestos a UVB. Además, la administración oral de esta combinación a voluntarios humanos produjo un aumento significativo de la dosis mínima de eritema (MED), lo que sugiere su potencial como estrategia de fotoprotección oral.³⁰ De forma similar, el ensayo clínico realizado por Nobile et al.³¹ indicó que la ingesta de la misma combinación de romero y pomelo (Nutroxsun[®]) por parte de voluntarios con signos clínicos de fotoenvejecimiento también produjo una disminución del enrojecimiento cutáneo y de la peroxidación de los lípidos basales y un aumento de la MED, así como una disminución de la profundidad de las arrugas y un aumento de la elasticidad cutánea.³¹ En otro estudio, Maini et al.³² revelaron la eficacia de la quercetina, el kaempferol y la galangina en la prevención de la formación de DPC inducida por RUV en piel artificial. Además, la quercetina redujo significativamente la secreción de MMP-1 y TNF- α . Estos hallazgos sugieren que estos flavonoles, tradicionalmente considerados antioxidantes, podrían servir como una herramienta prometedora para prevenir el daño del ADN asociado a la progresión de las QAs.³² En cuanto a la elastosis cutánea, caracterizada por la acumulación de fibras elásticas anormales en la piel, Pain et al.³³ evaluaron la capacidad de un extracto de hoja de *H. virginiana* para contrarrestar el desequilibrio enzimático elastina/lisil oxidasa (LOXL1) y la síntesis de

elafina, un marcador de agregados elastóticos, desencadenados por la exposición a la luz UV. Este desequilibrio contribuye a la acumulación de agregados de fibras de elastina no funcionales, lo que conduce al envejecimiento actínico. Para ello, midieron la expresión de LOXL1 y elafina tanto en fibroblastos humanos como en biopsias de piel humana expuestas a radiación UVA y tratadas con extracto de *H. virginiana*. El extracto aumentó la expresión de LOXL1 y disminuyó la síntesis de elafina, lo que produjo una disminución de los agregados y la restauración de las fibras elásticas funcionales.³³ Los fitoquímicos de la dieta poseen propiedades quimiopreventivas que pueden obstaculizar o retrasar el proceso de carcinogénesis. La hoja de loto, una planta medicinal tradicional rica en numerosos polifenoles, es un ejemplo notable. El extracto de hoja de loto, rico en fenoles y quercetina, mostró un fuerte potencial en la inhibición de la carcinogénesis cutánea en células JB6 P+ de piel murina. Activó la vía NRF2, potenciando enzimas antioxidantes y de desintoxicación como HO-1, NQO1 y UGT1A1, al tiempo que redujo los niveles de metilación del ADN. Esto sugiere que este extracto puede impedir la transformación neoplásica regulando la vía NRF2 y los procesos epigenéticos.³⁴

Así pues, la exploración de los compuestos polifenólicos, realizada mediante estudios clínicos y preclínicos, revela su potencial en la prevención y el tratamiento de diversas afecciones cutáneas, como las QAs, los CCB, los CCE y el envejecimiento actínico. Los ensayos clínicos han demostrado la eficacia de suplementos como el extracto de *Polypodium leucotomos* (PLE) para mejorar la salud de la piel y reducir el riesgo de cánceres cutáneos. Los experimentos preclínicos destacan el papel de los polifenoles en la inhibición del daño del ADN, la supresión de la transformación neoplásica y la protección contra el daño cutáneo inducido por los rayos UV. Sin embargo, no todos los polifenoles presentan efectos protectores significativos, como demuestra la falta de asociación entre el consumo de té negro y la incidencia de CCB o CCE. A pesar de ello, la investigación sobre polifenoles procedentes de fuentes como el romero, los bioflavonoides cítricos, el extracto de hoja de loto y el extracto de *H. virginiana* ofrece vías prometedoras para desarrollar estrategias fotoprotectoras y quimiopreventivas eficaces contra el cáncer de piel y el envejecimiento actínico.

Suplementación con vitaminas y oligoelementos

Ocho estudios informaron acerca de la administración de vitaminas y derivados vitamínicos para la prevención y el tratamiento de las QAs, los CCB y los CCE, el melanoma, el estrés oxidativo y la apoptosis inducida por UV. De los 8 trabajos, 6 correspondían a estudios clínicos y 2 eran estudios preclínicos.

En cuanto a los ensayos clínicos, la nicotinamida (NAM, un derivado de la vitamina B3), el folato (vitamina B9), un complejo antioxidante (vitamina D + vitamina C + zinc) y la vitamina D3, se administraron como suplementos dietéticos para prevenir lesiones precancerosas (QAs) y lesiones no melanocíticas (CCB y CCE) en una población de pacientes de alto riesgo que incluía pacientes receptores de trasplantes de órganos (RTO), así como melanomas. En total, en todos estos estudios participaron 8789 pacientes, con una edad media de 52,6 años, que oscilaba entre los 30 y los 91 años. Los datos indicaron que el 50,9% (n = 4472 mujeres/8819) de los participantes eran mujeres.

Los estudios preclínicos examinaron la capacidad de la NAM para reducir el estrés oxidativo asociado al cáncer cutáneo no melanoma (CCNM), y el papel potencial de la vitamina C para inhibir la apoptosis inducida por la RUV a través de la modulación de la metilación del ADN.

Fragmentos del estudio

Nicotinamida y otros derivados de la vitamina B

Los estudios seleccionados proporcionan información valiosa sobre el potencial de la nicotinamida (NAM) como agente preventivo y terapéutico del cáncer de piel. En 2015,³⁵ Chen et al. realizaron un ensayo clínico con 386 pacientes de alto riesgo con antecedentes médicos de al menos dos CCNM en los 5 años anteriores. Los participantes fueron aleatorizados para recibir NAM oral (500 mg) o placebo dos veces al día durante 12 meses. La evaluación por dermatólogos reveló resultados prometedores, con una tasa un 20% inferior de CCB,

un 30% inferior de nuevos CCE y un 13% inferior de nuevas QAs en el grupo de NAM frente al grupo placebo.³⁵ En otro ensayo clínico, Chen et al.³⁶ exploraron el perfil de seguridad y eficacia de NAM en la prevención de la aparición de CCB y CCE en receptores de trasplante renal inmunodeprimidos con antecedentes de al menos dos CCNM en los 12 meses anteriores. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir NAM oral (500 mg) o placebo y las lesiones cutáneas (QAs, CCB y CCE) fueron registradas dos veces al mes hasta los 6 meses por dermatólogos. En este estudio, se observó una reducción de los CCB y CCE (35%) y de las QAs (16%) en el grupo de NAM frente al de placebo, aunque los resultados no fueron estadísticamente significativos.³⁶ En 2023, Allen et al.³⁷ también exploraron la eficacia de la NAM en la quimioprevención del cáncer de piel en pacientes con RTO. Se inscribieron 158 adultos que habían padecido al menos dos cánceres de queratinocitos confirmados histológicamente en los últimos 5 años y habían sido sometidos a un trasplante de riñón, hígado, corazón o pulmón al menos 12 meses antes. Estos participantes recibieron aleatoriamente NAM oral (500 mg) o placebo emparejado dos veces al día durante 12 meses. La evaluación por dermatólogos no reveló diferencias significativas en los recuentos de CCE, CCB y QAs entre el grupo de NAM y el de placebo, concluyendo que NAM oral no prevenía la aparición de nuevos cánceres de queratinocitos o QAs en RTO sólidos inmunodeprimidos.³⁷ Camillo et al. en 2022,³⁸ también analizaron el papel potencial de la NAM como agente quimiopreventivo desde un punto de vista preclínico. Obtuvieron biopsias de piel de 30 pacientes con lesiones cutáneas precancerosas, nevos displásicos, CCNMs y/o melanoma cutáneo. A partir de estas biopsias, aislaron queratinocitos primarios humanos del campo de cancerización (FC-HPKs) para su posterior estudio. Sus hallazgos demostraron que la NAM disminuía eficazmente los niveles de ROS y la expresión de la oxoguanina glicosilasa (OGG)1 (responsable de la escisión 8-oxoG) en los FC-HPK expuestos a UVB, protegiéndolos así del estrés oxidativo y de los daños en el ADN inducidos por la irradiación UVB. Además, la NAM previno la inflamación inducida por UVB a través de la modulación de la expresión de citoquinas proinflamatorias (especialmente IL1b y TNF α). Estos resultados sugieren que la NAM podría ser una molécula útil para la quimioprevención de los CCNM y el tratamiento del campo de cancerización.³⁸

Todos estos hallazgos contrastados sobre la NAM ponen de manifiesto la complejidad del papel de este compuesto en la prevención del cáncer de piel y subrayan la necesidad de seguir investigando para dilucidar sus mecanismos de acción y sus posibles aplicaciones terapéuticas.

Otro derivado de la vitamina B es el folato (vitamina B9). Un estudio prospectivo realizado por Donnenfeld et al.³⁹ tenía como objetivo investigar el impacto de la ingesta de folato en la dieta sobre el riesgo de desarrollar cáncer de piel. Durante el periodo de estudio, que abarcó de 1994 a 2002, 5880 voluntarios rellenaron un registro dietético cada 2 meses, detallando todos los alimentos y bebidas consumidos en periodos de 24 horas. A lo largo del ensayo, se documentaron meticulosamente todas las lesiones de cáncer de piel diagnosticadas. Al final del ensayo, se diagnosticaron 144 casos de cáncer de piel (20 melanomas, 18 CCE y 106 CCB). Sobre la base de estos resultados y de los análisis de folato eritrocitario -que se realizaron en todos los participantes a los 2 y 5 años- se concluyó que la ingesta de folato en la dieta estaba asociada a un mayor riesgo de cáncer de piel CCB. Esta asociación se observó más específicamente en las mujeres.³⁹

Vitamina C y vitamina E

Freitas et al.,⁴⁰ realizaron un estudio en dos fases para investigar los efectos de una terapia antioxidante (consistente en un complejo con vitamina C, vitamina E y zinc) en el estado de estrés oxidativo de pacientes con antecedentes médicos de CCNM. En la fase I, se analizaron las concentraciones plasmáticas de varios biomarcadores oxidativos en 60 pacientes con CCNM (previamente tratados con cirugía) y 24 voluntarios sanos. Los resultados mostraron que los pacientes con CCNM tenían niveles más altos de todos los marcadores oxidativos evaluados que los voluntarios sanos. En la fase II, los pacientes con CCNM fueron asignados aleatoriamente a recibir complejo antioxidante oral o placebo una vez al día durante 2 meses. En este caso, la evaluación de los biomarcadores de estrés tras el periodo de suplementación no reveló diferencias significativas entre los grupos. En conclusión, la terapia antioxidante basada en estas vitaminas no redujo significativamente los niveles de biomarcadores de estrés oxidativo.⁴⁰ Otro estudio in vitro realizado por Lin et al.⁴¹ exploró el papel de la vitamina C en la apoptosis inducida por UV en células de un carcinoma epidermoide humano y fibroblastos p16/p21-knockout. Como mostraron los resultados, la vitamina C antagonizó eficazmente la apoptosis inducida por UV en células de cáncer de piel promoviendo la desmetilación del ADN y reactivando posteriormente la activación de los genes supresores de tumores p16 y p21.⁴¹

Vitamina D y oligoelementos

En lo que respecta a la vitamina D, Passarelli et al. examinaron en 2020,⁴² el efecto de la administración diaria de suplementos orales de vitamina D o calcio sobre el riesgo de desarrollar CCB o CCE cutáneo invasivo. Inscribieron en este ensayo clínico a un total de 2259 pacientes diagnosticados de un adenoma colorrectal. Los participantes fueron asignados aleatoriamente a uno de estos cuatro grupos: 1) 1000 UI/día de vitamina D3; 2) 1200 mg/día de carbonato cálcico; 3) vitamina D3 y carbonato cálcico; 4) placebo. El período de suplementación fue de 3 ó 5 años, y durante ese período se informó de la incidencia de CCB o CCE. Los resultados indicaron que, si bien la incidencia de CCB no estaba relacionada con la suplementación administrada, la suplementación con carbonato cálcico -solo o en combinación con vitamina D- parecía reducir la incidencia de CCE, lo que sugiere el papel preventivo del calcio en el desarrollo de CCE⁴².

Por lo tanto, la investigación sobre la administración de suplementos vitamínicos para la prevención y el tratamiento de diversas afecciones cutáneas presenta diversos hallazgos e implicaciones. Los ensayos clínicos han explorado los beneficios potenciales de la NAM, el folato (vitamina B9), los complejos antioxidantes y la vitamina D3 en la reducción del riesgo de lesiones precancerosas, CCNM y lesiones melanocíticas. Los resultados contradictorios de estos ensayos ponen de manifiesto la complejidad del papel de dichas vitaminas en la prevención del cáncer de piel, especialmente evidente en el caso de la NAM, cuya eficacia varía según los distintos estudios. Los estudios preclínicos aclaran aún más los mecanismos subyacentes a los efectos protectores de estas vitaminas, como la capacidad de la NAM para reducir el estrés oxidativo y la inflamación y la asociación del folato con un mayor riesgo de cáncer de piel, especialmente en las mujeres. Además, la vitamina C resulta prometedora para modular la apoptosis inducida por los rayos UV y promover la desmetilación del ADN en las células del cáncer de piel. La administración de suplementos de vitamina D, en particular de carbonato cálcico, parece tener un efecto preventivo sobre la incidencia de CCE cutáneo invasivo. En general, estos resultados subrayan la importancia de seguir investigando para comprender mejor los mecanismos de acción y optimizar el potencial terapéutico de los suplementos vitamínicos en la prevención y el tratamiento del cáncer de piel.

Suplementación con otros suplementos

Dos estudios informaron sobre el uso de diferentes compuestos para la inhibición del crecimiento y desarrollo de los CCE y la prevención de los daños inducidos por los rayos UV en el sistema inmunitario. Uno de estos dos estudios es un ensayo clínico y el otro un ensayo preclínico.

En cuanto al ensayo clínico, se evaluaron los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (Ω -3 PUFAs) ácido eicosapentanoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA) como suplementos dietéticos para la prevención del daño inducido por la RUV en el sistema inmunitario. En este estudio participaron 79 mujeres, con una edad media de 40,6 años, comprendida entre los 21 y los 60 años.

En un ensayo preclínico se examinó la capacidad del EPA y el DHA para inhibir el crecimiento de células obtenidas de CCE orales y faciales humanos.⁴³

Fragmentos de estudio

Ω -3 ácidos grasos poliinsaturados (PUFA): ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA)

Un ensayo clínico realizado por Pilkington et al.⁴³ evaluó el papel protector del EPA y el DHA sobre la inmunidad mediada por células -cuya supresión es uno de los efectos de la exposición a la RUV- mediante el análisis del número de células de Langerhans (CL) y de mediadores inmunomoduladores. Para ello, 79 voluntarios sanos recibieron aleatoriamente 5 cápsulas al día que contenían un 70% de EPA y un 10% de DHA o placebo, durante 12 semanas. Además, se expusieron zonas específicas de sus nalgas a la RUV antes y después de la

suplementación. El análisis de las muestras recogidas no encontró diferencias en el número de LC y mediadores inmunomoduladores entre los grupos de EPA y placebo tras la exposición a la RUV. Por lo tanto, no había pruebas de que el EPA redujera la supresión de la inmunidad cutánea por RUV mediante cambios en el número de CL epidérmicos o mediadores inmunomoduladores.⁴³ En este contexto, Nikolakopoulou et al.⁴⁴ realizaron una investigación de laboratorio para evaluar cómo afectan los PUFA n-3 a la proliferación de queratinocitos premalignos y malignos de CCE faciales y orales humanos. Sus resultados indicaron que el DHA y, en particular, el EPA inhibían específicamente la proliferación de estos queratinocitos activando la vía ERK1/2 e induciendo tanto la apoptosis como la detención del ciclo celular.⁴⁴

Por lo tanto, los suplementos alternativos como los PUFA omega-3 muestran potencial para reducir el daño inducido por la RUV y prevenir el crecimiento del CCE. Aunque los ensayos clínicos arrojan resultados dispares, los estudios preclínicos indican efectos prometedores de los AGPI omega-3 en la inhibición del crecimiento de queratinocitos malignos.

Conclusiones

Finalmente, podemos concluir que los estudios revisados apoyan el perfil de eficacia potencial de los polifenoles en la prevención de lesiones cancerosas, particularmente debido a sus efectos protectores frente al daño del ADN y el daño inducido por los rayos UV. Sin embargo, cabe destacar las limitaciones de los estudios revisados, incluyendo el pequeño tamaño de las muestras, la variabilidad en los diseños de los estudios y el posible impacto de variables no controladas. Además, es fundamental destacar que la fotoprotección integral, que incluye el uso de fotoprotectores tópicos, orales y la adopción de hábitos fotoprotectores, sigue siendo la estrategia más recomendada para la prevención del cáncer de piel. En este contexto, futuros estudios clínicos deberían tener como objetivo investigar el impacto de los suplementos dietéticos, particularmente en poblaciones de alto riesgo y explorar diferentes combinaciones de ingredientes con variados mecanismos de acción para optimizar las aplicaciones terapéuticas.

Aprobación ética

El protocolo del estudio se registró en PROSPERO (CRD42023485985).

Conflictos de intereses

G.P ha recibido subvenciones de AbbVie, Almirall, Galderma, Leo, Lilly, Novartis, Pierre Fabre y Pfizer. K.P recibió subvenciones de Sanofi, Novartis, AbbVie y Almirall. Honorarios por consultoría de Sanofi, honorarios por conferencias y eventos educativos de Lilly, Sanofi y Sun Pharma, participación en consejos asesores de AbbVie y Almirall. Leo Pharma, Lilly, Janssen, Sanofi, Pierre Fabre, Sun Pharma, Biogen, Galderma y Philogen. P. C-P ha actuado como miembro del consejo asesor de AbbVie, Almirall, Cantabria, Galderma, Janssen, LEO Pharma, Novartis, Boehringer Ingelheim, Molteni y Sanofi, ha recibido subvenciones para charlas de Almirall, AbbVie, Novartis, LEO Pharma, Sanofi y Novartis, y ha actuado como investigador para Clinuvel, Mitsubishi, Novartis, Sanofi, Galderma, LEO Pharma, Amgen, Biogen, Pierre Fabre, Regeneron y SI Health. M.V.deG ha sido investigadora y ponente para Cantabria labs, La Roche-Posay, Beiersdorf, ISDIN, Pierre Fabre, Rilastil. Y.G ha recibido apoyo como asesor, investigador o ponente de Galderma, Almirall, Cantabria Labs, AbbVie, Lilly, Sanofi, UCB, Isdin, PfizerRoche y Roche-Posay. S.G es consultor de Cantabria Labs.

Los demás autores no declararon ningún conflicto de intereses.

Apéndice A Datos suplementarios

Los datos suplementarios asociados a este artículo pueden encontrarse en la versión en línea disponible en <https://doi.org/10.1016/j.ad.2024.12.019>.

Apéndice B Datos suplementarios

Los siguientes son los datos suplementarios de este artículo:

mmc1

Journal Pre-proof

Referencias

<BIBL>

<BIB>

1

S George F C.D.

S Lee F T.

S Hollestein F L.M.

S Asgari F M.M.

S Nijsten F T.

AT Global epidemiology of actinic keratosis in the general population: a systematic review and meta-analysis

JT Br J Dermatol

V 190

D 2024

P 465-L 476

DOI 10.1093/bjd/ljad371

<original_ref>[1] Ge</original_ref>

</BIB>

<BIB>

2

S Papageorgiou F C.

S Lallas F A.

S Manoli F S.M.

S Longo F C.

S Lai F M.

S Liopyris F K.<ET-AL>

AT Evaluation of dermatoscopic criteria for early detection of squamous cell carcinoma arising on an actinic keratosis

JT J Am Acad Dermatol

V 86

D 2022

P 791-L 796

DOI 10.1016/j.jaad.2021.03.111

<original_ref>[2] Papag</original_ref>

</BIB>

<BIB>

3

S Figueras Nart F I.

S Cerio F R.

S Dirschka F T.

S Dréno F B.

S Lear F J.T.

S Pellacani F G.<ET-AL>

AT Defining the actinic keratosis field: a literature review and discussion

JT J Eur Acad Dermatol Venereol

V 32

D 2018

P 544-L 563

DOI 10.1111/JDV.14652

<original_ref>[3] Figu</original_ref>

</BIB>

<BIB>

4

S Ferrándiz-Pulido F C.

S Lera-Imbuluzqueta F M.

S Ferrándiz F C.

S Plazas-Fernandez F M.J.

AT Prevalence of actinic keratosis in different regions of Spain: the EPIQA study

JT Actas Dermosifiliogr

V 109

D 2018

P 83-L 86

DOI 10.1016/J.AD.2017.05.014

<original_ref>[4] Fe</original_ref>

</BIB>

<BIB>

5

S Buendía-Eisman F A.

S Arias-Santiago F S.

S Molina-Leyva F A.

S Gilaberte F Y.

S Fernández-Crehuet F P.

S Husein-ElAhmed F H.<ET-AL>

AT Outpatient dermatological diagnoses in Spain: results from the National DIADERM Random Sampling Project

JT Actas Dermosifiliogr

V 109

D 2018

P 416-L 423

DOI 10.1016/J.AD.2018.02.003

<original_ref>[5] Bue</original_ref>

</BIB>

<BIB>

6

S Fernandez Figueras F M.T.

AT From actinic keratosis to squamous cell carcinoma: pathophysiology revisited

JT J Eur Acad Dermatol Venereol

V 31

D 2017

P 5-L 7

DOI 10.1111/JDV.14151

<original_ref>[6] Fernande</original_ref>

</BIB>

<BIB>

7

S Nindl F I.

S Dang F C.

S Forscher F T.

S Kuban F R.J.

S Meyer F T.

S Sterry F W.<ET-AL>

AT Identification of differentially expressed genes in cutaneous squamous cell carcinoma by microarray expression profiling

JT Mol Cancer

V 5

D 2006

P 30

DOI 10.1186/1476-4598-5-30

<original_ref>[7] Nindl I</original_ref>

</BIB>

<BIB>

8

S Stockfleth F E.

AT The importance of treating the field in actinic keratosis

JT J Eur Acad Dermatol Venereol

V 31

D 2017

P 8-L 11

DOI 10.1111/jdv.14092

<original_ref>[8] Stock</original_ref>

</BIB>

<BIB>

9

S Ruini F C.

S Witkowski F A.M.

S Cesinaro F A.

S Teixeira De Carvalho F N.

S Pellacani F G.

AT From actinic keratosis to squamous cell carcinoma: evidence of morphologic and biologic progression

JT J Am Acad Dermatol

V 72

D 2015

P S8-L S10

DOI 10.1016/j.jaad.2014.02.046

<original_ref>[9] Ruini C</original_ref>

</BIB>

<BIB>

10

S Zakria F D.

S Brownstone F N.

S Berman F B.

S Ceilley F R.

S Cronin F T.A.

S Del Rosso F J.Q.<ET-AL>

AT Incorporating a prognostic gene expression profile test into the management of cutaneous squamous cell carcinoma: an expert consensus panel report

JT J Drugs Dermatol

V 23

D 2024

P 54-L 60

DOI 10.36849/JDD.7691

<original_ref>[10] Zakria</original_ref>

</BIB>

<BIB>

11

S Slaughter F D.

S Southwick F H.

S Smejkal F W.

AT Field cancerization in oral stratified squamous epithelium: clinical implications of multicentric origin

JT Cancer

V 6

D 1953

P 963-L 968

DOI 10.1002/1097-0142(195309)6:5<963::aid-cnrcr2820060515>3.0.co;2-q

<original_ref>[11] Slaughte</original_ref>

</BIB>

<BIB>

12

S Braathen F L.R.

S Morton F C.A.

S Basset-Seguin F N.

S Bissonnette F R.

S Gerritsen F M.J.P.

S Gilaberte F Y.<ET-AL>

AT Photodynamic therapy for skin field cancerization: an international consensus. International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology

JT J Eur Acad Dermatol Venereol

V 26

D 2012

P 1063-L 1066

DOI 10.1111/J.1468-3083.2011.04432.X

<original_ref>[12] Braathe</original_ref>

</BIB>

<BIB>

13

S Malvey F J.

AT A new vision of actinic keratosis beyond visible clinical lesions

JT J Eur Acad Dermatol Venereol

V 29

I Suppl. 1

D 2015

P 3-L 8

DOI 10.1111/JDV.12833

<original_ref>[13] Malvey</original_ref>

</BIB>

<BIB>

14

S Arcuri F D.

S Ramchatesingh F B.

S Lagacé F F.

S Iannattone F L.

S Netchiporouk F E.

S Lefrançois F P.<ET-AL>

AT Pharmacological agents used in the prevention and treatment of actinic keratosis: a review

JT Int J Mol Sci

V 24

DOI 10.3390/IJMS24054989

D 2023

<original_ref>[14] Arcuri</original_ref>

</BIB>

<BIB>

15

S Puig F S.

S Granger F C.

S Garre F A.

S Trullàs F C.

S Sanmartin F O.

S Argenziano F G.

AT Review of clinical evidence over 10 years on prevention and treatment of a film-forming medical device containing photolyase in the management of field cancerization in actinic keratosis

JT Dermatol Ther (Heidelb)

V 9

D 2019

P 259-L 270

DOI 10.1007/S13555-019-0294-1

<original_ref>[15] Puig S</original_ref>

</BIB>

<BIB>

16

S Bakirtzi F K.

S Papadimitriou F I.

S Vakirlis F E.

S Lallas F A.

S Sotiriou F E.

AT Photodynamic therapy for field cancerization in the skin: where do we stand?

JT Dermatol Pract Concept

V 13

D 2023

DOI 10.5826/DPC.1304A291

<original_ref>[16] Bakir</original_ref>

</BIB>

<BIB>

17

S Moscarella F E.

S Di Brizzi F E.V.

S Casari F A.

S De Giorgi F V.

S Di Meo F N.

S Fagnoli F M.C.<ET-AL>

AT Italian expert consensus paper on the management of patients with actinic keratoses

JT Dermatol Ther

V 33

D 2020

P e13992

DOI 10.1111/DTH.13992

<original_ref>[17] Mosc</original_ref>

</BIB>

<BIB>

18

S Piquero-Casals F J.

S Morgado-Carrasco F D.

S Gilaberte F Y.

S Del Rio F R.

S Macaya-Pascual F A.

S Granger F C.<ET-AL>

AT Management pearls on the treatment of actinic keratoses and field cancerization

JT Dermatol Ther (Heidelb)

V 10

D 2020

P 903

DOI 10.1007/S13555-020-00425-4

<original_ref>[18] Pique</original_ref>

</BIB>

<BIB>

19

S Chetty F P.

S Choi F F.

S Mitchell F T.

AT Primary care review of actinic keratosis and its therapeutic options: a global perspective

JT Dermatol Ther (Heidelb)

V 5

D 2015

P 19

DOI 10.1007/S13555-015-0070-9

<original_ref>[19] Chetty</original_ref>

</BIB>

<BIB>

20

S Lucena F S.R.

S Salazar F N.

S Gracia-Cazaña F T.

S Zamarrón F A.

S González F S.

S Juarranz F Á.<ET-AL>

AT Combined treatments with photodynamic therapy for non-melanoma skin cancer

JT Int J Mol Sci

V 16

D 2015

P 25912

DOI 10.3390/IJMS161025912

<original_ref>[20] Lucena</original_ref>

</BIB>

<BIB>

21

S Pellacani F G.

S Peris F K.

S Ciardo F S.

S Pezzini F C.

S Tambone F S.

S Farnetani F F.<ET-AL>

AT The combination of oral and topical photoprotection with a standardized *Polypodium leucotomos* extract is beneficial against actinic keratosis

JT Photodermatol Photoimmunol Photomed

V 39

D 2023

P 384-L 391

DOI 10.1111/phpp.12870

<original_ref>[21] Pellac</original_ref>

</BIB>

<BIB>

22

S Moher F D.

S Liberati F A.

S Tetzlaff F J.

S Altman F D.G.

AT Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement

JT Int J Surg

V 8

D 2010

P 336-L 341

DOI 10.1016/J.IJSU.2010.02.007

<original_ref>[22] Moher</original_ref>

</BIB>

<BIB>

23

S Wang F Q.

S Liao F J.

S Lapata F M.

S Macleod F M.

AT Risk of bias assessment in preclinical literature using natural language processing

JT Res Synth Methods

V 13

D 2022

P 368-L 380

DOI 10.1002/JRSM.1533

<original_ref>[23] Wang</original_ref>

</BIB>

<BIB>

24

S Sun F Q.

S Wu F J.

S Qian F G.

S Cheng F H.

AT Effectiveness of dietary supplement for skin moisturizing in healthy adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

JT Front Nutr

V 9

D 2022

P 895192

DOI 10.3389/FNUT.2022.895192/FULL

<original_ref>[24] Sun</original_ref>

</BIB>

<BIB>

25

S Auriemma F M.

S Di Nicola F M.

S Gonzalez F S.

S Piaserico F S.

S Capo F A.

S Amerio F P.

AT *Polypodium leucotomos* supplementation in the treatment of scalp actinic keratosis

JT Dermatol Surg

V 41

D 2015

P 898-L 902

DOI 10.1097/DSS.0000000000000425

<original_ref>[25] Auriemma</original_ref>

</BIB>

<BIB>

26

S Gandarillas F A.

S Guerrero F A.

S Delgado-Rubin F A.

S González F S.

S Rodríguez-Luna F A.

S San Juan F L.

AT Extract from the leaves of *Polypodium leucotomos* stimulates DNA repair signals γ H2AX and P53 to prolong the keratinocyte DNA repair phase of the cell cycle

JT J Cosmet Sci

V 74

D 2023

P 173-L 187

<original_ref>[26] Gandaril.</original_ref>

</BIB>

<BIB>

27

S Torricelli F P.

S Fini F M.

S Fanti F P.A.

S Dika F E.

S Milani F M.

AT Protective effects of *Polypodium leucotomos* extract against UVB-induced damage in a model of reconstructed human epidermis

JT Photodermatol Photoimmunol Photomed

V 33

D 2017

P 156-L 163

DOI 10.1111/phpp.12297

<original_ref>[27] Torricelli P, Fini M, Fan</original_ref>

</BIB>

<BIB>

28

S Portillo-Esnaola F M.

S Rodríguez-Luna F A.

S Nicolás-Morala F J.

S Gallego-Rentero F M.

S Villalba F M.

S Juarranz F Á.<ET-AL>

AT Formation of cyclobutane pyrimidine dimers after UVA exposure (Dark-CPDs) is inhibited by an hydrophilic extract of *Polypodium leucotomos*

JT Antioxidants

V 10

D 2021

DOI 10.3390/antiox10121961

<original_ref>[28] Portil</original_ref>

</BIB>

<BIB>

29

S Miura F K.

S Hughes F M.C.B.

S Arovah F N.I.

S Van Der Pols F J.C.

S Green F A.C.

AT Black tea consumption and risk of skin cancer: an 11-year prospective study

JT Nutr Cancer

V 67

D 2015

P 1049-L 1055

DOI 10.1080/01635581.2015.1073759

<original_ref>[29] Miura</original_ref>

</BIB>

<BIB>

30

S Pérez-Sánchez F A.

S Barrajón-Catalán F E.

S Caturla F N.

S Castillo F J.

S Benavente-García F O.

S Alcaraz F M.<ET-AL>

AT Protective effects of citrus and rosemary extracts on UV-induced damage in skin cell model and human volunteers

JT J Photochem Photobiol B

V 136

D 2014

P 12-L 18

DOI 10.1016/j.jphotobiol.2014.04.007

<original_ref>[30] J, Benaven</original_ref>

</BIB>

<BIB>

31

S Nobile F V.

S Michelotti F A.

S Cestone F E.

S Caturla F N.

S Castillo F J.

S Benavente-García F O.<ET-AL>

AT Skin photoprotective and antiageing effects of a combination of rosemary (*Rosmarinus officinalis*) and grapefruit (*Citrus paradisi*) polyphenols

JT Food Nutr Res

V 1

D 2016

DOI 10.3402/fnr.v60.31871

<original_ref>[31] Nobile</original_ref>

</BIB>

<BIB>

32

S Maini F S.

S Fahlman F B.M.

S Krol F E.S.

AT Flavonols protect against UV radiation-induced thymine dimer formation in an artificial skin mimic

JT J Pharm Pharm Sci

V 18

D 2015

P 600-L 615

C Available from: www.cspCanada.org [accessed 15.03.24]

<original_ref>[32] Maini S.</original_ref>

</BIB>

<BIB>

33

S Pain F S.

S Berthélémy F N.

S Naudin F C.

S Degrave F V.

S André-Frei F V.

AT Understanding solar skin elastosis – cause and treatment

JT J Cosmet Sci

V 69

D 2018

P 175-L 185

<original_ref>[33] Pain185.</original_ref>

</BIB>

<BIB>

34

S Tung F Y.C.

S Sung F P.H.

S Chen F P.C.

S Wang F H.C.

S Lee F J.H.

S Su F Z.Y.

AT Chemoprevention of lotus leaf ethanolic extract through epigenetic activation of the NRF2-mediated pathway in murine skin JB6 P⁺ cell neoplastic transformation

JT J Tradit Complement Med

V 13

D 2023

P 337-L 344

DOI 10.1016/j.jtcme.2023.02.002

<original_ref>[34] Tung YC</original_ref>

</BIB>

<BIB>

35

S Chen F A.C.

S Martin F A.J.

S Choy F B.

S Fernández-Peñas F P.

S Dalziel F R.A.

S McKenzie F C.A.<ET-AL>

AT A phase 3 randomized trial of nicotinamide for skin-cancer chemoprevention

JT N Engl J Med

V 373

D 2015

P 1618-L 1626

DOI 10.1056/nejmoa1506197

<original_ref>[35] Chen</original_ref>

</BIB>

<BIB>

36

S Chen F A.C.

S Martin F A.J.

S Dalziel F R.A.

S McKenzie F C.A.

S Lowe F P.M.

S Eris F J.M.<ET-AL>

AT A phase II randomized controlled trial of nicotinamide for skin cancer chemoprevention in renal transplant recipients

JT Br J Dermatol

V 175

D 2016

P 1073-L 1075

DOI 10.1111/BJD.14662

<original_ref>[36] Chen</original_ref>

</BIB>

<BIB>

37

S Allen F N.C.

S Martin F A.J.

S Snaird F V.A.

S Eggins F R.

S Chong F A.H.

S Fernández-Peñas F P.<ET-AL>

AT Nicotinamide for skin-cancer chemoprevention in transplant recipients

JT N Engl J Med

V 388

D 2023

P 804-L 812

DOI 10.1056/NEJMoa2203086

<original_ref>[37] Allen</original_ref>

</BIB>

<BIB>

38

S Camillo F L.

S Gironi F L.C.

S Zavattaro F E.

S Esposto F E.

S Savoia F P.

AT Nicotinamide attenuates UV-induced stress damage in human primary keratinocytes from cancerization fields

JT J Invest Dermatol

V 142

D 2022

DOI 10.1016/J.JID.2021.10.012

C 1466–1477.e1

<original_ref>[38] Cami</original_ref>

</BIB>

<BIB>

39

S Donnenfeld F M.

S Deschasaux F M.

S Latino-Martel F P.

S Diallo F A.

S Galan F P.

S Hercberg F S.<ET-AL>

AT Prospective association between dietary folate intake and skin cancer risk: results from the Supplémentation en Vitamines et Minéraux Antioxydants cohort

JT Am J Clin Nutr

V 102

D 2015

P 471-L 478

DOI 10.3945/AJCN.115.109041

<original_ref>[39] Donnen</original_ref>

</BIB>

<BIB>

40

S Silva De Almendra Freitas F B.D.J.E.

S Lloret F G.R.

S Visacri F M.B.

S Tuan F B.T.

S Amaral F L.S.

S Baldini F D.<ET-AL>

AT High 15-F2t-isoprostane levels in patients with a previous history of nonmelanoma skin cancer: the effects of supplementary antioxidant therapy

JT Biomed Res Int

V 2015

D 2015

DOI 10.1155/2015/963569

<original_ref>[40] De Je</original_ref>

</BIB>

<BIB>

41

S Lin F J.R.

S Qin F H.H.

S Wu F W.Y.

S He F S.J.

S Xu F J.H.

AT Vitamin C protects against UV irradiation-induced apoptosis through reactivating silenced tumor suppressor genes p21 and p16 in a Tet-dependent DNA demethylation manner in human skin cancer cells

JT Cancer Biother Radiopharm

V 29

D 2014

P 257-L 264

DOI 10.1089/CBR.2014.1647

<original_ref>[41] Lin</original_ref>

</BIB>

<BIB>

42

S Passarelli F M.N.

S Karagas F M.R.

S Mott F L.A.

S Rees F J.R.

S Barry F E.L.

S Baron F J.A.

AT Risk of keratinocyte carcinomas with vitamin D and calcium supplementation: a secondary analysis of a randomized clinical trial

JT Am J Clin Nutr

V 112

D 2020

P 1532

DOI 10.1093/AJCN/NQAA267

<original_ref>[42] Passar</original_ref>

</BIB>

<BIB>

43

S Pilkington F S.M.

S Gibbs F N.K.

S Costello F P.

S Bennett F S.P.

S Massey F K.A.

S Friedmann F P.S.<ET-AL>

AT Effect of oral eicosapentaenoic acid on epidermal Langerhans cell numbers and PGD2 production in UVR-exposed human skin: a randomised controlled study

JT Exp Dermatol

V 25

D 2016

P 962-L 968

DOI 10.1111/EXD.13177

<original_ref>[43] Pilk</original_ref>

</BIB>

<BIB>

44

S Nikolakopoulou F Z.

S Nteliopoulos F G.

S Michael-Titus F A.T.

S Parkinson F E.K.

AT Omega-3 polyunsaturated fatty acids selectively inhibit growth in neoplastic oral keratinocytes by differentially activating ERK1/2

JT Carcinogenesis

V 34

D 2013

P 2716-L 2725

DOI 10.1093/carcin/bgt257

<original_ref>[44] Nikolakopo</original_ref>

</BIB>

</BIBL>

Journal Pre-proof

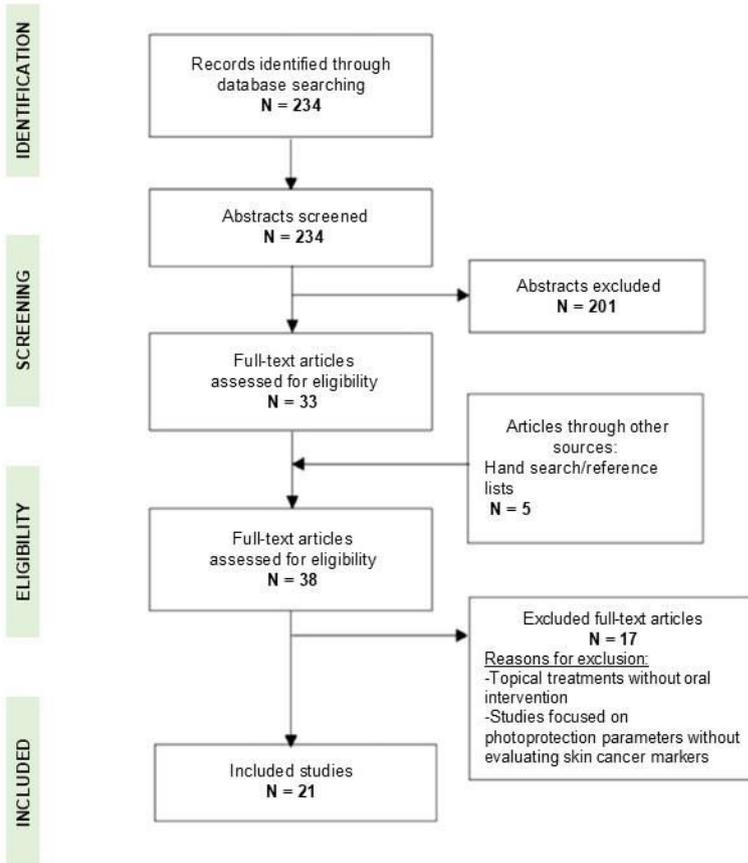


Figure 1: Flow diagram for study selection process following PICAR procedure.

ART

Systematic Review on Dietary Supplements in the Prevention and/or Treatment of Actinic Keratosis and Field Cancerization

= Revisión sistemática sobre suplementos dietéticos en la prevención y/o tratamiento de la queratosis actínica y el campo de cancerización

PROSPERO = PROSPERO

PRISMA guidelines = Directrices PRISMA

Dietary supplements in actinic keratosis and field cancerization = Suplementos dietéticos en la queratosis actínica y el campo de cancerización

Figura 1 Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios según el procedimiento PICAR. gr1



	SB	PB	DB	AB	RP	OB
S1	+	X	+	+	+	+
S2	+	X	X	X	+	X
S3	+	X	X	X	+	+
S4	X	X	X	+	+	X
S5	+	+	+	X	+	+
S6	+	+	+	X	+	+
S7	+	+	+	X	+	+
S8	+	+	+	X	+	X
S9	+	+	+	-	+	+
S10	+	+	-	X	+	+
S11	+	+	+	X	-	-
S12	+	+	+	+	+	X

Figure 2: Summary of the reviewers' assessments for each domain of bias risk. Risk of bias. SB (Selection bias); PB (Performance bias); DB (Detection bias); AB (Attrition bias); RB (Reporting bias); OB (Other bias). Studies: (S1) Pellacani et al., 2023; (S2) Auriemma et al., 2015; (S3) Miura et al., 2015; (S4) Pérez-Sánchez et al., 2014; (S5) Chen et al., 2015; (S6) Chen et al., 2016; (S7) Allen et al., 2023; (S8) Freitas et al., 2015; (S9) Pasarelli et al., 2014; (S10) Pilkington et al., 2016; (S11) Donnenfeld et al., 2014; (S12) Nobile et al., 2016.

: Low risk
 : High risk
 : Unclear risk

IDENTIFICATION = IDENTIFICACIÓN

SCREENING = EVALUACIÓN

ELIGIBILITY = ELEGIBILIDAD

INCLUDED = INCLUIDOS

Records identified through database searching = Registros identificados mediante búsqueda en bases de datos

Abstracts screened = Resúmenes revisados

Full-text articles assessed for eligibility= Evaluación de la elegibilidad de artículos completos

Included studies = Estudios incluidos

Abstracts excluded = Resúmenes excluidos

Articles through other sources: Hand search/reference lists = Artículos a través de otras fuentes Búsqueda manual/listas de referencias

Excluded full-text articles = Artículos con texto completo excluidos

Reasons for exclusion: = Motivos de exclusión:

- Topical treatments without oral intervention = - Tratamientos tópicos sin intervención oral
- Studies focused on photoprotection parameters without evaluating skin cancer markers = - Estudios centrados en parámetros de fotoprotección sin evaluar marcadores de cáncer de piel

Figura 2 Resumen de las evaluaciones de los revisores para cada dominio de riesgo de sesgo (“bias”). Riesgo de sesgo. SB (sesgo de selección); PB (sesgo de realización); DB (sesgo de detección); AB (sesgo de desgaste); RB (sesgo de información); OB (otros sesgos). Estudios: (S1) Pellacani y otros, 2023; (S2) Auriemma y otros, 2015; (S3) Miura y otros, 2015; (S4) Pérez-Sánchez y otros, 2014; (S5) Chen y otros, 2015; (S6) Chen y otros, 2016; (S7) Allen et al., 2023; (S8) Freitas et al., 2015; (S9) Pasarelli et al., 2014; (S10) Pilkington et al., 2016; (S11) Donnenfeld et al., 2014; (S12) Nobile et al., 2016. gr2

Tabla 1 Criterios de elegibilidad relativos a la población y áreas clínicas, intervenciones, comparadores, atributos de las CPGs y características de las recomendaciones (PICAR).

Elemento PICAR	Criterios específicos del estudio
Población y área(s) clínica(s)	<ul style="list-style-type: none"> - Adultos (mayores de 18 años) diagnosticados de queratosis actínica - Estudios preclínicos: Estudios <i>in vitro</i> con células cutáneas o estudios preclínicos en modelos cutáneos.
Intervenciones	<ul style="list-style-type: none"> - Compuestos de origen natural con evidencia clínica en la prevención del campo de cancerización y las queratosis actínicas.
Comparadores	<p>No se aplica ningún comparador.</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Idioma</i>: Inglés - <i>Años de publicación</i>: 2013–2023 - <i>Tipo de publicación</i>: Estudios clínicos y preclínicos. Los trabajos publicados deben ser artículos revisados por pares con texto completo.
Características de los estudios elegibles	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Región de publicación</i>: Todas - <i>Ámbito clínico</i>: Estudios que evalúen compuestos orales con evidencia clínica establecida y se centren en las vías implicadas en el desarrollo de queratosis actínicas o del campo de cancerización. - <i>Formato</i>: Ensayo clínico y estudio <i>in vitro</i>. - <i>Propósito</i>: Reducir las queratosis actínicas y el campo de cancerización.

-
- *Intervenciones*: tratamientos tópicos individuales basados en la lesión (por ejemplo, crioterapia) o dirigidos al campo (por ejemplo, diclofenaco, 5-fluorouracilo, imiquimod). Además, el tratamiento cosmético podría utilizarse como terapia adyuvante de estos tratamientos. Éstos podrían variar en términos de seguridad, eficacia y resultados cosméticos. Por lo tanto, sólo se considerarán las terapias orales con productos naturales, también solos o en combinación con los tratamientos farmacológicos estándares citados.
 - *Ámbito de aplicación*: compuestos naturales que hayan demostrado eficacia clínica oral en la mejora de afecciones cutáneas mediante evidencia clínica o modulación sobre las vías implicadas en el desarrollo de queratosis actínicas o del campo de cancerización.
 - *Duración del tratamiento*: no aplicable.
 - *Niveles de confianza*: no aplicable.
 - *Comparadores*: En los estudios clínicos debe incluirse un placebo (grupo de pacientes que no estarán expuestos al tratamiento con el producto natural).
 - *Modelos in vitro*: Un control que no será expuesto al tratamiento con el producto natural.
 - *Recomendaciones de localización*: no aplicable.
-

Tabla 2 Características y aspectos específicos de la investigación de cada estudio incluido: referencia del artículo (autor principal + año de publicación + lugar del estudio); tipo de estudio (ensayo clínico o preclínico); población y características del estudio; (tamaño de la muestra, sexo; edad-años; estado de salud); intervención y control del producto natural (contenido, dosis diaria); duración del estudio;

condiciones de la prueba; resultado (instrumentos y parámetros de medida) y acontecimientos adversos.

Lugar del estudio	[0,2-5] Población del estudio	Intervención	Control	Duración del estudio (C R.T.) (% R.H.)	Condiciones de la prueba	[0,10-11] Resultado	Efectos adversos
	Tipo de estudio	Tamaño de muestra, años, sexo	Edad, estado de salud	Contenido, dosis diaria	Contenido, dosis diaria	Instrumento de medida	Parámetro (sitios de medición)

[0,1-12] *Polifenoles*

Auriem, 2015, Italia ²⁵	Ensayo clínico	n = 67	≥2 QAs visibles en el cuero cabelludo.	2 sesiones de TFD-MAL con una semana de intervalo	2 sesiones de TFD-MAL sin suplementación	25 s	Tasa de resolución	Imágenes clínicas, dermatoscópicas y fluorescentes (FotoFinder Dermoscope y Medicam 800HD)- Recuento de QAs	Cuero cabelludo	No
		100%	Escala de alopecia de Hamilton-Norwood ≥IV	960 mg/día durante 1 mes y luego	posterior de PLE					

480 mg/día
por 5 meses)

[0,1-12]

Miura, Ensa n = 35 Seguimient Consumidores No 10 Riesgos - Cuestionarios - Explora No
2015, yo 1325 – o de todos de té negro. beber años relativos Recuento de CCB ción
Australia²clínic 48 los Información nunca (seguí (RR) + 95% y CCE cutáne
9 o 44% M para sobre el té negro miento de confianza diagnosticados a de
M para consumo:) (incidencia CCB/CCE) todo el
evaluar la cuestionarios de 1992, 1994 cuerpo
asociación de 1992, 1994
entre y 1996.
consumo de
té negro-
nuevo
CCB/CCE

[0,1-12]

Pérez- Ensa n = 28 - *Ens Nutroxsun*[®]: - *Ensayo 24 s* *Ensayo* Lámpara UVB – NR
Sánchez, yo 10 – *ayo* extracto de *clínico*: *clínico*: MED Bio-Link
2014, clínic 52 *clíni* cítricos Cada (tras 29, 57 y Crosslinker BLX-
España o + 90% *co*: enriquecido sujeto 85 días E312
precl F voluen se consecutivos Mexameter[®]
ínico ntar bioflavonoides utilizó de ingestión (mediciones
ios cítricos como su de colorimétricas)
hu (22,57 ± 2,65 propio
ma GAE/100 g control.
nos dw) + extract

- san o de romero - *Estudio in vitro:*
- os con *Estudio in vitro:*
- *Ensayo* compuestos fenólicos y diterpenos (57,16 ± 1,25 GAE/100 g dw) que rati - *Ensayo nociclínico:* tos Nutroxsun® hu ingesta ma (cápsula de nos 250 mg al día) (Ha CaT)
- *Estudio in vitro:* Irradiación UVB (dosis de 800 o 1200 J/m²) en presencia de los extractos (extracto de cítricos solo, extracto de
- Estudio in vitro:*
- MTT (viabilidad celular)
- H2DCFDA (generación de ROS)
- Ensayo cometa (daño del ADN)

romero solo o
Nutroxsun®)

[0,1-12]

Nobile, Ensa n = 30 Adultos Nutroxsun®: Ingesta 8 s Medida de: - Simulador solar Localiz No
2016, yo 95 – sanos con obtenido del de de Multiport 601- aciones
España³¹ clínic 55 signos romero seco placebo - MED 300 W- específi
o clínicos de (*Rosmarinus (maltod - Enro Espectrofotómet cas en
cronoenvej officinalis) y extrina) jeci ro/colorímetro la piel
ecimiento o pomelo (*Citrus mie CM-700D- de la
fotoenvejec paradisi).* nto Sistema de espalda
imiento de Contenido de la imágenes de
leve a fenólico total piel microtopografía
moderado y estándar tridimensional
fototipo >35 GAE/100 - LPO (PRIMOS 3D lite)-
cutáneo I-III g dw. de la Analizador de
piel viscoelasticidad
- Prof cutánea
undi (Cutometer MPA
dad 580)
de
las
arru
gas
- Elast
icida
d de*

*Prueba a corto
plazo: Dosis
de
Nutroxsun™
(100 o
250 mg)
15 min antes
de la
exposición
UVB (1
MED) + 2
dosis de*

Nutroxsun™
(24 y 48 h
tras
irradiación,
respectivamen
te)

la
piel

*Prueba a largo
plazo: 100 o
250 mg
Nutroxsun®
una vez al día
durante 2
meses. Series
de exposición
UVB.*

[0,1-12]

PellacanEnsa i, 2023, Italia ²¹	n = 60 yo 131 clínica o 84% M	≥3 QAs en – cara o 85 cuero cabelludo. Puntuación de fotoenvejec imiento >16	Fotoprotección n tópica (SPF100 dos veces al día) + fotopr otección oral (PLE oral, 240 mg/día).	Medida 48 s s de fotoprot ección no específi cas	- Puntuacione s de AKASI y AK-FAS - QAs nuevas - Evaluación de RCM	- Inspección directa - Recuento de lesiones - Vivastack	Cuero No cabellu do, frente y cara
--	---	---	---	--	--	---	--

[0,1-12]

Maini, Ensa – – EpiDerm™: Las muestras Control – - Método - Lámpara - -
 2015, yo - - imitación de EpiDerm™ en HPLCAPCI FS20T12/UVB - -
 Canadá³² precl de piel se trataron oscurida MS/MS - Lámpara - -
 ínico artificial tópicamente d (para el F20T12/BL/HO - -
 con: - análisis de UVA
 50 µL y CPDs)
 100 µL de - ELISA (para - Sensores UVP
 26 µM la secreción UVX-31/36
 quercetina de MMP-1 y
 (1 nmol, TNF-α)
 2 nmol
 respectivamen
 te) en
 acetona.
 - 300 µL de
 52 µM
 (15 nmol)
 flavonoles
 (quercetina,
 kaempferol,
 galangina) en
 acetona para
 una
 concentración
 final de
 4 nmol/cm².

Las muestras
de EpiDerm™
se expusieron
a UVB/UVA

[0,1-12]

Torricelli, 2017, Italia ²⁷	Ensayo preclínico	Muestras de epidermis humana reconstruida (RHE) (Episkin)	Extracto de hojas de PL aplicado tópicamente sobre la RHE a 0,5 mg/mL y expuesto a 300 mJ/cm ² UVB.	- RHE irradiada sin PL (control positivo) - RHE no irradiada (control negativo)	- Histología - Expresión de p53, p21 y Ki67 - Detección de CPDs - Producción de EGF	Lámpara de UVB	-
--	-------------------	---	--	--	--	----------------	---

[0,1-12]

Pain, 2018, Canadá ³³	Ensayo preclínico	Fibroblastos de una mujer sana de 63 años	Fibroblastos: <i>- Tratamiento</i> 1. Irradiación UVA : 7.5 J/cm ² + incubación con extracto de <i>Hamamelis</i>	Fibroblastos: Fibroblastos expuestos a UVA	- Evaluación de la expresión de LOXL1 - Evaluación de la	- q-RT-PCR - Inmunohistoquímica: cuantificación de la tinción	-	No
----------------------------------	-------------------	---	--	---	---	---	---	----

de una *virginiana* por (7.5 J)/c expresión de
mujer de 27 16 h m² elafina
años

- *Tratamiento* Biopsias
2. Incubación :
con -
Hamamelis Control
virginiana por en
24 h + oscurida
irradiación de d
UVA :
7.5 J/cm² + 1 -
ncubación con Biopsias
extracto de expuest
Hamamelis as a
virginiana por UVA
16 h (5 J/cm²)
Biopsias: 2)

- UVA
(5 J/cm²) + 0
.5% extracto
sistémico de
Hamamelis
virginiana

[0,1-12]

<p>Portillo-Ensa Esnaola, yo 2021, precl España²⁸ ínico</p>	<p>– Línea celular de melanocitos de ratón B16-F10</p>	<p>Las células se trataron con 0,3 y 0,75 mg/mL de Fernblock® y expuesto a la luz UVA (94, 282, 470 y 658 mJ/cm²)</p> <p>- Células sin tratami ento con FB y no irradiad as</p> <p>- Células tratadas con FB pero no irradiad as</p> <p>- Células no tratadas con FB pero expuest as a UVA</p>	<p>- Ensayo de viabilidad celular</p> <p>- Formación de Dark-CPD</p> <p>- Formación de NO•, O₂⁻ y ONOO⁻</p>	<p>- Lámpara CAMAG UV</p>	<p>–</p>
<p>[0,1-12]</p>	<p>– Queratinoci tos humanos</p>	<p>Los queratinocitos se trataron</p>	<p>- Ensa - yo de</p>	<p>Reticulador UV UPV Serie CL-</p>	<p>–</p>

2023, España	preclínico	primarios aislados de prepucios neonatales	con Fernblock® (extracto hidrófilo de <i>P. leucotomos</i>) 0.8–2.4 mg/mL y se expusieron a 25 mJ/cm ² de UVB	no tratados . . - Queratinocitos expuestos únicamente a UVB.	clon 1000- ogenoCytoFLEX icida d- Análisis del ciclo celular - Análisis del ADN (ensayo cometa) - Expresión de involucrina y p53
[0,1-12]					
Tung, 2023, Taiwan ³⁴	Ensayo	– Células JB6 P+ de piel murina	– Extractos de hojas de loto:	– Células murinas JB6 P+	– Viabilidad y crecimiento celular - Espectrofotómetro de

precl ínico	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Extractos acuosos (LL-WE):</i> 6.25, 12.5, 25, y 50 mg/mL - <i>Extractos en etanol (LL-EE):</i> 3.125, 6.25, 12.5, 25, y 50 mg/mL - <i>LL-WE extraído adicionalmente con etanol (LL-WREE):</i> 3.125, 6.25, 12.5, 25, y 50 mg/mL <p>Las células JB6 P+ fueron tratadas con TPA (para inducir la transformación celular) e incubadas con diferentes</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Actividad microplacas ARE-luciferasa - Expresión de Nrf2, HO-1, NQO1 y UGT1A1 	<ul style="list-style-type: none"> Beckman - Luminómetro Beckman - Sistema de detección PCR
----------------	---	--	---

extractos de
hojas de loto

[0,1-12]

[0,1-12] *Vitaminas*

<p>Chen, Ensayo 2015, Australia³ 5 clínico</p>	<p>n = 386 – 91 63% M</p>	<p>Pacientes con ≥ 2 cánceres de queratinocitos en los últimos 5 años</p>	<p><i>Grupo de la Nicotinamida (vit B3):</i> 500 mg, dos veces al día (comprimidos recubiertos).</p>	<p>Placebo: 48 comprimidos recubiertos de placebo dos veces al día</p>	<p>- Nuevo CCNM - Nuevo CCE/CCB/QA</p>	<p>- Revisión dermatológica - Recuento de lesiones</p>	<p>Cara, EA cabeza (similar cuello, en tronco ambos grupos)</p>
---	-----------------------------------	---	--	--	--	--	---

[0,1-12]

<p>Donnenfeld, 2015, Francia³⁹</p>	<p>Ensayo preclínico n = 5880 – 56 42% M</p>	<p>Participantes en el estudio Vitamines et Minneraux Antioxydants (SU.VI.MAX)</p>	<p><i>Grupo activo:</i> – folato en la dieta</p>	<p>8 años</p>	<p>Melanoma y CCNM</p>	<p>- Registros dietéticos de los participantes (alimentos y bebidas) - Recuento de cánceres de piel diagnosticados (melanoma, CCNM)</p>	<p>Cuerpo entero NR</p>
---	--	--	--	---------------	------------------------	---	-------------------------

[0,1-12]

Freitas, 2015, Brasil ⁴⁰	Ensayo clínico n = 84 31% M	45 Pacientes – con 77 antecedentes de CCNM tratados previamente e mediante cirugía	Grupo suplementado : cápsula diaria de complejo antioxidante (500 mg vit C, 400 IU vit D y 50 mg zinc).	Grupo placebo: cápsula diaria de lactosa	8 s	Biomarcadores oxidativos: CCNM: - 15-F2t-isoprostano - Sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS) - Nitrito - Capacidad antioxidante total (TAC)	Marcadores oxidativos: medición en plasma	Plasma NR
-------------------------------------	-----------------------------------	--	---	--	-----	---	---	-----------

[0,1-12]

Chen, 2016, Australia ³⁶	Ensayo clínico n = 42 77.3% M	42 - Receptores de trasplante renal inmunodeprimidos	Grupo de la nicotinamida (vit B3): 500 mg, dos veces al día (comprimidos recubiertos).	Placebo: 24 s comprimidos recubiertos con placebo	24 s	- Nuevo CCNM - Nuevo CCE/CCB/QA	- Revisión dermatológica - Recuento de lesiones	Cara, EA cuero cabelludo, antebrazos y manos
-------------------------------------	-------------------------------------	--	--	---	------	------------------------------------	--	---

veces al
día

[0,1-12]

Passarel Ensayo clínico M 2020, USA⁴² n = 2259 – 63% M 45 Pacientes – 75 polipectomías por adenoma colorrectal ≥ 1 en los últimos 120 días - Grupo de Placebo 3 o 5 suplementarios - Grupo de calcio: 1200 mg/d de calcio. - Grupo vitamina D3 + calcio: 1000 IU/d de vitamina D3 + 1200 mg/d de calcio. Nuevos cánceres queratinocíticos (CCB y CCE) - Revisión dermatológica - Recuento de lesiones Cuerpo NR entero

[0,1-12]

Allen, Ensayo clínico M 2023, Australia³⁷ n = 49 – 59% M 49 - Receptores de trasplantes de órganos sólidos con cánceres - Grupo de *Nicotinamida (vit B3)*: 500 mg, dos veces al día (comprimidos recubiertos). Placebo: 48 comprimidos de placebo recubiertos, dos - Nuevo cáncer queratinocítico - Nuevo CCE - Revisión dermatológica - Recuento de lesiones Cara, EA cabeza y cuello, troncos (similares en ambos)

			queratinocitos ≥ 2 en los últimos 5 años	veces al día			grupos)	
[0,1-12]								
Lin, 2014, China ⁴¹	Ensayo preclínico	n = 46	- Células A431 de carcinoma epidermoide humano - Fibroblastos p16-knockout - Fibroblastos p21-knockout	Las células se expusieron a luz UV de 300 J/m ² y se trataron con diversas concentraciones de vitamina C (10-200 µg/mL)	- Queratinocitos epidérmicos humano (NHEK)	- Apoptosis (expresión de los genes p12, p21 y Tet1/2/3) - q-RT-PCR - Metilación del ADN (cuantificación del ADN metilado con MethylFlash)	- Simulador solar (SUV100)	-
[0,1-12]								
Camillo, 2022, Italia ³⁸	Ensayo preclínico	n = 46 74% M	Queratinocitos primarios humanos del campo de	Las FC-HPK fueron tratadas con nicotinamida (NAM) (5, 25 y 50 mM)	Queratinocitos epidérmicos humanos	- MTT (viabilidad celular) - Ensayo DCFH2-DA	- Lámpara de UVB (280-320 nm) VL6M - Foto/radiómetro	-

(donde se evaluó la actividad de los factores de transcripción (FC-HPKs) y 48 h. Antes de la biopsia se irradiaron las áreas con signos y antecedentes UVB) es personal de envejecimiento cutáneo intrínseco, afectados por lesiones cutáneas precancerosas, nevos displásicos, CCNMs y/o melanoma cutáneo.

(daño oxidativo) (HD9021)
 - Medida-IT - Lectores de
 Ensayo de placas Victor X
 nitritos de Multilabel
 alta (PerkinElmer)
 sensibilidad - q-RT-PCR
 (concentración intracelular de nitritos).
 - IF, RT-PCR (expresión de OGG1 y citoquinas proinflamatorias)

[0,1-12]

[0,1-12]Otros suplementos

Pilkingt Ensa n = 18 Mujeres Grupo activo: Grupo 12 s
 on, 2016, yo 79 – voluntarias suplementos placebo:
 UK⁴³ 60 sanas con de ácidos supleme
 grasos nto - Número de - Microscopía de Biopsia NR
 células de fluorescencia s de
 Langerhans (para recuento piel de
 epidérmicas- de células de la parte

	clínica 100%	fototipos I o II	o poliinsaturado lipídico omega-3 de encapsulados control (70% EPA y 10% DHA). Cinco cápsulas al día.	de control encapsulado (coprato de tricoprilato de glicerilo). Cinco cápsulas diarias.	Medición de PG y citoquinas	Langerhans epidérmicas en biopsias de piel)	superior de las nailgas
[0,1-12]							
Nikolakopoulou, yo 2013, UK ⁴⁴	Ensayo preclínico	- Queratinocitos malignos y premalignos	Ácidos grasos poliinsaturados omega-3: ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA). Incubación de líneas celulares con 3 μM DHA y 3	Líneas queratinocitos epidérmicos normales de prepucio: - NHEK-131	- MTT (viabilidad)	- Ensayo de incorporación de timidina tritiada (proliferación)	- Ensayo DCFH2-DA y anti-8-oxo-

Líneas celulares pre malignas:
 - SVHFK (epidermis transformada)
 - D17, D19 y D20 (displasia oral)

o 5 μ M de EPA, 16 h

- HEK-127

Líneas de queratinocitos orales normales:

- NHOK810
 - NHOK881

Líneas celulares inmortalizadas no neoplásicas:

- OKF4
 - OKF6

dG (daño oxidativo)

- Ensayo de Apoptosis

- Funcionamiento de las vías EGFR, ERK1/2 y Akt