

Cosmética dermatermal: valor añadido para los centros termales

M. L. Mourelle

Departamento de Física Aplicada, Facultad de Ciencias, Universidad de Vigo, Vigo, España.

C. P. Gómez

Departamento de Física Aplicada, Facultad de Ciencias, Universidad de Vigo, Vigo, España.

J. L. Legido

Departamento de Física Aplicada, Facultad de Ciencias, Universidad de Vigo, Vigo, España.

Keywords: dermocosmético, cosmecéutico, dermatermal, agua minero-medicinal.

Resumen

Los cosméticos dermatermas son los productos que se elaboran con las aguas minero-medicinales de los centros termas, cuyo uso principal es la hidratación cutánea y el cuidado de alteraciones de la piel como piel seca y xerosis, acné, dermatitis, etc. Sus beneficios están relacionados con los minerales disueltos y oligoelementos presentes en estas aguas, siendo en España muy variadas y ricas en elementos químicos que pueden tener una influencia en la mejora del bienestar cutáneo.

Dada la riqueza de aguas minero-medicinales de nuestro país, la elaboración y comercialización de productos derivados puede ser un valor añadido para el centro termal, complementando así los tratamientos terapéuticos y de bienestar.

1 Introducción

La piel es el órgano más grande del cuerpo y actúa como barrera de protección frente a agentes físicos, químicos o microbiológicos. Pero la piel no es únicamente una cubierta protectora, sino que posee importantes funciones defensivas, termorreguladoras, metabólicas, excretoras y sensoriales. Una de las principales funciones defensivas de la piel es mantener la homeostasis mediante la prevención de la pérdida de agua transepidérmica (*Transepidermal water loss*, TEWL), iones y proteínas séricas desde el organismo hacia el medioambiente que la rodea (Darlenski [1]). La epidermis, la capa más externa, es la primera barrera, pero no es absolutamente impermeable a las sustancias que se aplican sobre la superficie cutánea. En esta barrera cutánea de la epidermis se destaca la capa más externa, la capa córnea, que es la que ejerce las principales funciones

protectoras. Está constituida por células (queratinocitos) unidas mediante bicapas lipídicas de las que depende la mayor o menor penetración. La integridad de esta capa es fundamental para mantener el equilibrio hídrico, y alteraciones cutáneas como la piel muy seca, la xerosis o ciertas patologías como algunas dermatitis están relacionadas con la alteración de la misma.

Por otra parte, también se ha demostrado que el paso de agua al exterior depende de la integridad del estrato córneo de la epidermis, de ahí la importancia de una buena salud cutánea, pero también de la protección adecuada y reparación de la barrera cuando, por distintas circunstancias, se daña.

Los cosméticos son productos destinados a la mejora de la estructura, morfología y apariencia del órgano cutáneo con la ayuda de excipientes e ingredientes activos adaptados a los distintos tipos de piel (normal, grasa, mixta, etc.). Cuando la piel es sensible o presenta alteraciones tales como eritema, xerosis, descamación, etc., asociada frecuentemente a sensaciones de picor, rubor o tirantez, los cosméticos convencionales no son suficientes y se hace necesario el empleo de formulaciones específicas adaptadas a sus necesidades, exentas de sustancias que puedan producir reacciones adversas. Para conseguir el equilibrio y la hidratación de la piel, y lograr el bienestar cutáneo, se recurre frecuentemente a las aguas minerales naturales o minero-medicinales en spray (denominadas genéricamente aguas termas) aplicadas mediante pulverización. Pero, además, se pueden formular otros productos cosméticos a partir de las aguas termas.

Se usa la denominación cosmética termal para los productos elaborados a partir de aguas minero-medicinales, que se aplican sobre la piel con el fin de mejorar sus propiedades de hidratación, flexibilidad y

elasticidad, pero también buscando el efecto antiflogístico, calmante, desensibilizante, cicatrizante y antioxidante (antirradicales libres). Dado que esta definición excede la establecida en el Real Decreto 1599/1997 sobre productos cosméticos, así como las Directivas Europeas al respecto, se ha propuesto la denominación “Cosmética Dermatológica Termal” (Meijide & Mourelle [2]).

Otro tipo de denominación que se ha introducido recientemente en la cosmética es la de “cosmecéuticos”; aunque el término no tiene aún reconocimiento oficial, puede definirse como “*Cosmetic products with biologically active ingredients purporting to have medical or drug-like benefits*”.

El término fue acuñado por Raymond Reed (miembro fundador de la Sociedad Americana de Químicos Cosméticos) en 1961, aunque fue Albert Kligman quien lo popularizó a finales de los años 70 (Newburger) [3]. Actualmente, se busca demostrar la eficacia y seguridad de estos productos para que sean reconocidos por las autoridades sanitarias.

¿Podrían los cosméticos dermatológicos termales ser considerados cosmecéuticos? Existen ya algunos tímidos intentos, aunque para que se consolide esta denominación serían necesarios amplios estudios que avalen su eficacia en determinadas alteraciones cutáneas, y también investigar y determinar a cuáles de sus componentes se pueden atribuir estas propiedades.

2 Aguas minero-medicinales, minerales y termales

España es un país rico en aguas minerales y termales. Para su estudio, el Instituto Geológico y Minero Español ha realizado numerosas investigaciones que reflejan que hay gran variedad de aguas minerales, con hasta 78 grupos distintos que se ha agrupado, en función del anión y el catión predominantes, en bicarbonatada cálcica, bicarbonatada sódica, clorurada sódica, bicarbonatada magnésica y sulfatada cálcica (López Geta [4]).

En cuanto a la termalidad, también existe una gran variabilidad, siendo dignos de mención los ejemplos de Caldes de Boí, en donde se pueden encontrar, en una escasa superficie de 24 hectáreas, 37 manantiales de diversa mineralización y temperatura entre 10 °C y más de 50 °C, y del área de la provincia de Ourense, en el cauce del riño Miño y sus afluentes, con aguas de temperaturas entre 60-64 °C, llegando a 77 °C en Lobios (Corral Lledó [5]).

Para su uso en tratamientos crenoterápicos, las aguas minero-medicinales (aguas MM) se clasifican por su mineralización global, utilizando el residuo seco a 110 °C (tabla 1). Cuando esa mineralización global es mayor de 1 g/L, la clasificación se realiza según el contenido aniónico y catiónico predominante (tabla 2) en bicarbonatadas, cloruradas, sulfatadas, sódicas, cálcicas o magnésicas cuando el ion supere el 20% del contenido aniónico o catiónico expresado en equivalentes (Maraver [6]).

Tabla 1. Clasificación de las aguas MM por la mineralización global (Residuo seco a 110 °C)

Tipo agua MM	Residuo seco
Oligometálicas	inferior a 100 mg/L
De Mineralización muy débil	entre 100 y 250 mg/L
De Mineralización débil	entre 250 y 500 mg/L
De Mineralización media	entre 500 y 1000 mg/L
De Mineralización fuerte	superior a 1000 mg/L

Cuando la mineralización no supere el gramo por litro de residuo, se indicarán los iones predominantes. Y si además existen elementos mineralizantes especiales, con beneficios para el organismo, se clasificarán, si superan una determinada concentración, en sulfuradas, carbogaseosas, ferruginosas y radiactivas (tabla 2).

Tabla 2. Clasificación de las aguas MM según su composición química

Tipo agua MM	
Más de 1 g/L	
Cloruradas	Sódicas Cálcicas Sulfuradas
Sulfatadas	Sódicas Magnésicas Cálcicas Mixtas
Bicarbonatadas	Sódicas Cálcicas Mixtas
Con elementos mineralizantes especiales	
Sulfuradas (más de 1 mg de S tit. /L)	Sódicas Cálcicas Cloruradas
Carbogaseosas (más de 250 mg/L de CO ₂ libre)	
Ferruginosas (más de 5 mg/L de hierro total)	
Radiactivas (más de 67,3 Bq/L de radón)	

Existen otras clasificaciones de las aguas minero-medicinales, pero a la hora de la elaboración de

cosméticos termales a partir de las mismas, éstas dos son las que mayor interés tienen, puesto que tanto la mineralización global, como los aniones y cationes que intervienen en su composición, serán determinantes en los resultados.

3 Composición de las aguas minero-medicinales y su interés en la cosmética dermatotermales

Las aguas minero-medicinales y termales, por su riqueza en minerales disueltos y oligoelementos, son la materia prima perfecta para la elaboración de este tipo de productos, no sólo por su origen natural, sino porque muchos de esos elementos mineralizantes han demostrado su eficacia en los cuidados de la piel en numerosos estudios.

Desde el punto de vista físico-químico, las aguas minero-medicinales se pueden definir como una fase heterogénea formada por una suspensión de sustancias orgánicas e inorgánicas cuyo disolvente es el agua. Es en la molécula de agua, en su estructura y especiales características físico-químicas, así como en las sustancias que porta en disolución o en suspensión donde radica su importante función en las actividades vitales y propiedades terapéuticas. Su uso como excipiente y/o activo en cosmética estará pues vinculado a sus características físico-químicas y se tendrá asimismo en cuenta el posible componente orgánico presente.

Como se ha indicado, las aguas minero-medicinales son muy variadas e incluso las de composición química similar presentan características diferenciales debidas a sus elementos mineralizantes especiales y a los microminerales y oligoelementos presentes. Una vez estudiados estos componentes, podemos decir que cualquier agua minero-medicinal es susceptible de ser utilizada para la elaboración de cosméticos termales únicos (y propios de cada balneario), ya sean fangos termales o cosméticos de uso diario para el cuidado de la piel (emulsiones, cosméticos limpiadores, etc.)

3.1 La hidratación cutánea

La piel puede contener hasta un 60% de su peso en agua, aunque este porcentaje es mucho menor en las capas más externas de la epidermis. La cantidad de agua en la epidermis varía dependiendo de su espesor y lo largo de sus capas. En la superficie, el estrato córneo pierde agua hacia el medio ambiente de manera constante, mientras que en las capas más profundas, el estrato basal se renueva continuamente desde la parte viva de la epidermis. En el estrato

córneo existe un gradiente de agua que decrece a medida que nos acercamos a la parte externa del cuerpo.

Mantener el correcto estado de hidratación tiene un elevado impacto en las propiedades mecánicas y ópticas de la piel, contribuye a mantener la función barrera y juega un importante papel en la regulación y la activación de las enzimas que ejercen el control del proceso de descamación. Las desviaciones de este proceso afectan fundamentalmente a la función barrera y, en personas sanas, la manifestación más habitual es la piel seca (Egawa [7]).

La medida de la pérdida de agua transepidérmica (*Transepidermal water loss*, TEWL), entendida como el agua que en forma de vapor difunde a través de la epidermis, se utiliza para estudiar la hidratación cutánea, ya que la TEWL es un reflejo de la función barrera (siempre y cuando no haya sudoración). Además, en la función barrera intervienen diferentes proteínas (siendo la queratina la más abundante) y lípidos.

La capa de lípidos que cementa el estrato córneo forma una membrana coherente; estos lípidos están constituidos por tres componentes fundamentales: ácidos grasos y sus triglicéridos, esteroides y ésteres de los esteroides y glicofosfolípidos. Durante las últimas décadas se ha demostrado que la barrera más efectiva para la pérdida de agua desde el estrato córneo, así como la penetración de sustancias externas que se depositan en la superficie cutánea, es este complejo de lípidos y proteínas en el estrato córneo (Bernstein [8]). Actualmente se destaca la importancia del papel del factor de hidratación natural (normalmente denominado NMF por su acrónimo en inglés *Natural Moisturizing Factor*), de manera que las células del estrato córneo forman una estructura como esponjas de queratina, conteniendo el factor natural de hidratación, y ordenadas de forma lamelar (en capas) compactadas con ayuda de los lípidos (Rawlings [9]).

El modo de acción de los productos hidratantes sería mantener la hidratación de la capa córnea, aunque se ha demostrado que no sólo previenen y tratan la piel seca, sino que protegen la piel sensible y mejoran el tono y la textura.

Por otra parte, se ha evidenciado la relación entre ciertas alteraciones cutáneas (dermatitis atópica, piel irritable, ictiosis, etc.) con una barrera cutánea débil, por lo que los tratamientos dermatológicos tópicos buscan repararla; para ello se utilizan diferentes tipos de formulaciones, entre ellas las aguas termales en spray y cosméticos derivados de las mismas ricos en lípidos protectores.

3.2 Las aguas minero-medicinales en Dermatología

El uso de las aguas minero-medicinales en Dermatología es antiguo, pero en la actualidad se conocen un poco mejor sus mecanismos de acción. Las alteraciones cutáneas que se tratan más frecuentemente en los balnearios, y con las que se obtiene un elevado porcentaje de éxito, son el eccema y la psoriasis, aunque también se usan en el tratamiento, en menor medida, de otras, como la ictiosis, el liquen plano, quemaduras y en cicatrización de heridas.

En general, el agua se usa en dermatología para hidratar, limpiar y refrescar la piel, así como para vehiculizar principios activos. La terapéutica termal dermatológica se asienta en la aplicación de técnicas hidroterápicas como balneación, chorros y duchas, pulverizaciones, compresas y también aplicaciones locales de fangos o barro.

Los efectos terapéuticos de la aplicación tópica de las aguas minero-medicinales son debidos a la interacción entre los componentes del agua mineral y la estructura de la superficie cutánea. Estos efectos serían derivados de diferentes mecanismos: reflejos, metabólicos e inmunológicos, generando respuestas locales y generales, y poniendo en marcha reacciones neurofisiológicas y humorales (Meijide & Mourelle [2]).

Aunque no están totalmente claros los mecanismos por los cuales las enfermedades cutáneas mejoran mediante el tratamiento balneario, los estudios apuntan a que, probablemente, la mejoría sea debida a la combinación de efectos químicos, térmicos, mecánicos e inmunológicos que, en conjunto, actúen mejorando las dermatosis.

Los efectos químicos de la aplicación de aguas minero-medicinales están directamente relacionados con su composición química, aunque existe una gran variabilidad, tanto de tipos de aguas, como de la concentración de elementos químicos necesarios para obtener resultados óptimos.

Las aguas minerales más usadas en los tratamientos termales dermatológicos son las sulfuradas y las cloruradas bromo-yódicas, siendo éstas también las más estudiadas. Entre las aguas oligometálicas existe una gran variedad, aunque el denominador común es que la mayoría de las utilizadas, y que han mostrado eficacia en el tratamiento de las dermatosis, son las que poseen elementos mineralizantes especiales como sílice, calcio, magnesio, zinc, selenio, etc. (Meijide &

Mourelle [2]; Matz [10]). Otros tipos de aguas minerales han mostrado asimismo acciones beneficiosas, como las sulfatadas hipotónicas (Tsourelis-Nikita [11]) y las bicarbonatadas magnésicas ricas en fluoruros (Faga [12]).

Para ejercer su acción, los iones deberán penetrar en la piel; existen diversos estudios, tanto in vivo como in vitro, que muestran que el agua penetra en las capas cutáneas y que esta penetración depende de la concentración iónica. Sin embargo, se considera que, aún en las condiciones de mayor permeabilidad, los niveles sanguíneos que se pueden alcanzar de los diferentes componentes de las aguas minerales cuando se aplican en balneación son insignificantes. De ello se deduce que los efectos se derivan principalmente de la acción sobre el revestimiento cutáneo, que a su vez estará vinculada a la mayor o menor penetración cutánea.

Como se ha indicado, son muy variados los componentes de las aguas minero-medicinales que pueden ejercer acción sobre la piel. Meijide y Mourelle los resumieron en 2006 [2]; los datos se muestran en la tabla 3. Actualmente se pueden añadir algunos otros a esta tabla, como el caso del boro, que ha mostrado su capacidad cicatrizante, o ampliar las acciones de otros; así, el manganeso ha mostrado ser eficaz también en la cicatrización de heridas y disminuye la inflamación en la dermatitis seborreica. (Chebassier [13]).

Los efectos térmicos de la balneación también pueden producir efectos beneficiosos en la cura dermatológica, ya que se produce vasodilatación, aumento de la circulación sanguínea y del metabolismo, con el consiguiente efecto sedante. Se ha demostrado que los queratinocitos humanos, estimulados por el calor, baños de agua mineral o aplicación de barro caliente pueden secretar una proopiomelanocortina que es un precursor de varias endorfinas que modifican el umbral del dolor, aspecto importante en muchas alteraciones dermatológicas que cursan con prurito y picor (Matz [10]).

Los efectos inmunológicos de las aguas minero-medicinales han sido ampliamente estudiados, especialmente en las enfermedades más tratadas en los balnearios, como la dermatitis atópica, la dermatitis de contacto y la psoriasis. Aunque las aguas minerales más estudiadas son las sulfuradas, otras han sido objeto de investigación, principalmente las que tienen indicación en dermatología. Las aguas termales actuarían disminuyendo la producción de citocinas proinflamatorias (entre ellas IL-6, IL-8 IL-1 α y

TNF α) y atenuando la diferenciación de las células CD4⁺ T (Ho-Pyo Lee [14]; (Carubbi [15]).

En los países de nuestro entorno, las especializaciones de los balnearios están muy definidas; así, en Italia se encuentran hasta 85 balnearios especializados en dermatología y en Francia 12 villas termales. En España, si atendemos al Vademécum del Dr. Maraver [6], encontramos 8

(en diferentes proporciones), si bien muchas de ellas son además sulfuradas.

4 Interés de la cosmética dermatoterma: valor añadido para los balnearios

Cada agua minero-medicinal es única y, por lo tanto, también lo serán los dermocosméticos que a

Table 3. Elementos minerales y oligoelementos con acciones sobre la piel.

Elemento químico	Acciones sobre la piel
Calcio	Acción sobre las proteínas reguladoras de las divisiones celulares: la calmodulina y la CRAB (<i>Cellular Retinoic Acid Binding protein</i>) Acción catalizadora de las enzimas de diferenciación: transglutaminasa, proteasa y fosfolipasas Indispensable para la regulación de la permeabilidad de las membranas celulares Regulación de la proliferación y diferenciación de los queratinocitos
Azufre	Regenerador celular, queratolítico/queratoplástico (dependiendo de la dosis) Antibacteriano, antifúngico
Magnesio	En concentraciones de 5×10^{-4} inhibe la síntesis de algunas poliaminas que están involucradas en la patogénesis de la psoriasis, y su reducción por el magnesio mejora la enfermedad Antiinflamatorio, antiflogístico Cataliza la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas Cataliza la producción de ATP Produce sedación en el sistema nervioso central
Cloruro	Equilibrio hídrico de los tejidos
Sodio	Equilibrio hídrico de los tejidos
Potasio	Síntesis de ácidos nucleicos y proteínas; producción de energía
Fósforo	Actúa sobre el metabolismo de las membranas celulares
Yodo	Antiséptico
Selenio	A dosis pequeñas, promueve la síntesis de ADN y crecimiento celular Antioxidante, antiinflamatorio; protector frente a la radiación UVA y B
Aluminio	Favorece la cicatrización
Cobre	Antiinflamatorio, mantenimiento del sistema inmunológico
Cromo	Activador enzimático
Flúor	Aporte de energía en los queratinocitos
Manganeso	Modulador del sistema inmunitario
Níquel	Estimula el desarrollo celular de los tejidos
Zinc	Antioxidante; preventivo del envejecimiento; cicatrización y regeneración de los tejidos cutáneos
Silicio	Interviene en la síntesis de colágeno y elastina y en el metabolismo celular Está presente en forma de sílice coloidal en muchas de las aguas minerales utilizadas en dermatología Tiene un efecto dermoabrasivo sobre las placas psoriásicas y efecto emoliente

Tomado de: Meijide R y Mourelle ML, 2006. Afecciones dermatológicas y cosmética dermatoterma. En: Hernández Torres, A. (Coord.). Técnicas y Tecnologías en Hidrología Médica e Hidroterapia. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Instituto Carlos III, Madrid, 2006; pp 175-194.

balnearios con esta especialidad. Sin embargo, como ya se ha indicado, desde el punto de vista de los cuidados de la piel, otras aguas minero-medicinales podrían tener acciones, ya que contienen elementos mineralizantes de interés.

Como ejemplo de lo anterior, se puede citar Galicia, un gran número de sus aguas contienen sílice

partir de ella se elaboren, lo que representa un valor diferenciador para el balneario, colaborando así a la mejora de las alteraciones dermatológicas y, en general, al confort y bienestar de la piel, y a la normalización de sus condiciones fisiológicas.

Para la elaboración de cosméticos dermatotermales es preciso estudiar con detalle su composición,

realizando un análisis químico completo en el que se incluyan elementos traza, que pueden ser un elemento diferenciador.

Existen algunos inconvenientes que se deben tener en cuenta, como la presencia de hierro que puede alterar el producto final cosmético, o la elevada mineralización del algún tipo de agua minero-medicinal, que, en algunos casos, hará necesario reducir la cantidad de agua total presente en la mezcla y en el cosmético final.

Otro aspecto que se debe considerar es la microbiota propia del agua minero-medicinal, que si bien desde el punto de vista terapéutico es interesante, no lo es desde el punto de vista de la elaboración de cosméticos. Se hace, pues, necesario utilizar un sistema que, sin modificar la composición química del agua minero-medicinal, permita disminuir esta carga microbiana a niveles aceptables para la formulación cosmética.

Este camino de la formulación de cosméticos dermatomales iniciado hace algunos años por los balnearios franceses, muchos de ellos de reconocido prestigio como Avène, La Roche-Posay, Uriage, Saint Gervais, etc., ha permitido realizar estudios científicos para demostrar su eficacia y dar difusión a su uso y prescripción en las clínicas de dermatología. Queda pues que los balnearios españoles se sumen a la iniciativa, como ya han hecho algunos, aunque siguen siendo un grupo minoritario.

5 Conclusiones

La gran variedad de aguas minero-medicinales en España permite la elaboración de cosméticos dermatomales únicos y específicos de cada balneario.

Los centros termales deben incorporarse a esta tendencia, ofreciendo a sus pacientes productos formulados científicamente y de eficacia demostrada, para el cuidado de la piel y la mejora del aspecto de ciertas alteraciones dermatológicas.

La cosmética dermatomale es un valor añadido del centro termal que complementa su oferta de tratamientos terapéuticos y de bienestar.

Referencias

[1] Darlenski R, J. Kazandjieva J, Tsankov N. Skin barrier function: morphological basis and regulatory mechanisms. *J Clin Med*. 2011; 4(1):36-45.

- [2] Meijide R y Mourelle ML. Afecciones dermatológicas y cosmética dermatomale. En: Hernández Torres, A. (Coord.). *Técnicas y Tecnologías en Hidrología Médica e Hidroterapia*. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Instituto Carlos III, Madrid, 2006; pp 175-194.
- [3] Newburger AE. Cosmeceuticals: myths and misconceptions. *Clinics in Dermatology*, 2009; 27:446-452.
- [4] López Geta JA, Corral Lledó MM, Abolafia de Llanos M, Sánchez Guzmán J, Sanz López L, Sánchez Márquez B. Mapa de las características físico-químicas de las aguas minerales y termales de España. II Foro Ibérico sobre aguas empaquetadas y balnearios, 22-24 noviembre, Oporto, 2006.
- [5] Corral Lledó MM y López Geta, JA. Génesis de las aguas minerales y termales. En: Maraver y Armijo (Coords.). *Vademécum II de aguas mineromedicinales españolas*. Editorial Complutense SA, Madrid, 2010; pp 15-30.
- [6] Maraver F, Hurtado I, Armijo F. Aguas mineromedicinales españolas: análisis y fichas. En: Maraver y Armijo (Coords.). *Vademécum II de aguas mineromedicinales españolas*, Editorial Complutense SA, Madrid, 2010; pp 53-59.
- [7] Egawa M, Tagawa H. Comparison of the depth profiles of water and water-binding substances in the stratum corneum determined in vivo by Raman spectroscopy between the cheek and volar forearm skin: effects of age, seasonal changes and artificial forced hydration. *Br J Dermatol*, 2008; 158 (2):251-260.
- [8] Bernstein JE. Dermatologic aspects of mineral water. *Clinics in Dermatology*, 1996; 14(6): 567-569.
- [9] Rawlings AV. Molecular basis for stratum corneum maturation and moisturization, *Br J Dermatol*, 2014; 171 (3):19-28.
- [10] Matz H, Orion E, Wolf R. Balneotherapy in dermatology. *Dermatologic Therapy*; 2003, 16:132-140.
- [11] Tsourelis-Nikita E, Menchini G, Ghersetich I, Hercogova J. Alternative treatment of psoriasis with balneotherapy using Leopodine spa water. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16(3): 260-262.
- [12] Faga A, Nicoletti G, Gregotti C, Finotti V, Nitto A, Gioglio L. Effects of thermal water on skin regeneration. *Int J Mol Med*. 2012; 29(5): 732-740.
- [13] Chebassier N, Oujija EH, Viegas I. Stimulatory effect of boron and manganese salts on

keratinocyte migration. *Acta Derm Venereol*, 2004; 84:191–194.

- [14] Ho-Pyo Lee, Yoon-Jung Choi, Kyung-Ah Cho, So-Youn WooSeong-Taek Yun, Jong Tae Lee, Hong Jig Kim, Kyung-Ho Lee, Jin-Wou Kim. Effect of spa spring water on cytokine expression in human keratinocyte HaCaT cells and on differentiation of CD4⁺T cells. *Ann Dermatol* 2012; 24(3):324-336.
- [15] Carubbi C, Gobbi G, Bucci G, Gesf M, Vitale M and Mirandola P. Skin, inflammation and sulfurous waters: what is known, what is believed. *European Journal of Inflammation* 2010; 11(3):591-599.