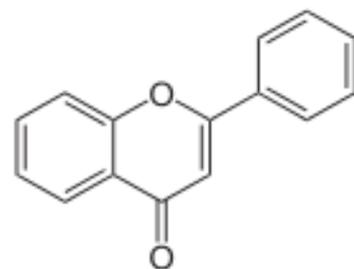




APLICACIONES DE POLIFENOLES BIOACTIVOS DE ORIGEN NATURAL EN COSMÉTICA



Reyes Caridad García Garrido
Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla





**UNIVERSIDAD
D SEVILLA**

Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla
Grado en Farmacia
Trabajo Fin de Grado

APLICACIÓN DE POLIFENOLES BIOACTIVOS DE ORIGEN NATURAL EN COSMÉTICA
Revisión Bibliográfica

Reyes Caridad García Garrido
Sevilla, junio 2022

Tutora
Rocío de la Puerta Vázquez-Zafra
Departamento de Farmacología

A handwritten signature or mark, possibly a stylized 'R' or 'G', enclosed in a circle.

RESUMEN

La piel es el órgano más extenso y visible del cuerpo, que nos protege del medio externo y permite la comunicación con él. Existen factores extrínsecos e intrínsecos que envejecen la piel, siendo la radiación UV la principal causa de fotoenvejecimiento, produciendo manifestaciones clínicas y cambios funcionales en la piel. Con estos antecedentes, el objetivo principal de este trabajo ha sido realizar una revisión bibliográfica sobre la piel, el envejecimiento cutáneo y la capacidad de los polifenoles para evitar o mejorar el deterioro prematuro de la piel debido al estrés oxidativo, por la formación excesiva de radicales libres. Los resultados descritos en este trabajo demuestran que los compuestos polifenólicos, tales como el Resveratrol, las Catequinas del té verde, el ácido Rosmarínico, el ácido Kójico y el ácido Elágico, pueden reducir y prevenir el envejecimiento, debido a su poder antioxidante, es decir, la capacidad de eliminar especies reactivas de oxígeno (ROS) y además por su efecto fotoprotector, estimulando la formación de fibras de colágeno y disminuyendo la formación de arrugas, para reducir el fotoenvejecimiento y mantener un aspecto juvenil. Por otro lado, se caracterizan por presentar actividad antiinflamatoria, antimelanogénica y proteger frente a enfermedades relacionadas con la exposición a las radiaciones y la edad. Finalmente, es una realidad el incremento de nuevas líneas de investigación en dermocosmética, especializadas en el cuidado de la piel, ya que la preocupación e interés por el envejecimiento está aumentando significativamente y cada vez es mayor la demanda por parte de los consumidores de productos de cosmética para ayudar a prevenir y tratar el envejecimiento prematuro de la piel.

Palabras claves: polifenoles naturales, cosméticos antienvjecimiento, actividad antioxidante, teoría de los radicales libres, fotoprotección, Resveratrol, té verde, ácido Rosmarínico, ácido Kójico y ácido Elágico.

INDICE

1. INTRODUCCIÓN	3
1.1. Fisiología y anatomía de la Piel	3
1.2. Envejecimiento de la piel	7
1.3. Antienvjecimiento	13
1.4. Polifenoles.....	14
2. OBJETIVOS	16
3. METODOLOGÍA	16
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	17
4.1. Resveratrol	17
4.2. Catequinas del té verde.....	20
4.3. Ácido Rosmarínico.....	25
4.4. Ácido Kójico	29
4.5. Ácido Elágico	32
5. CONCLUSIONES	34
6. BIBLIOGRAFÍA	35

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Fisiología y anatomía de la Piel

1.1.1. Piel: Características y estructura

La piel es la cubierta externa del cuerpo humano. Es uno de los órganos más importantes por su tamaño y sus funciones, ya que sirve como barrera defensiva frente al medio externo y facilita su comunicación con él (García Dorado and Alonso Fraile, 2021).

Las principales funciones de la piel son la protección del cuerpo frente a lesiones externas: mecánicas, químicas, frío, calor, microorganismos patógenos, sustancias tóxicas, radiaciones UV. Interviene también en la regulación de la temperatura corporal a través de los vasos sanguíneos de la piel, en el mantenimiento del equilibrio de fluidos corporales, evitando la posible pérdida de agua. Además, la piel presenta función sensorial y emocional ya que a través de ella exteriorizamos nuestro estado de ánimo. Es por ello, que la piel presenta una importancia social, ya que refleja el aspecto de las personas. Una piel sana facilita la relación social del individuo con su entorno y favorece su autoestima. En algunas ocasiones, la piel también expresa las alteraciones internas que ocurren en el organismo, por lo que pueden actuar como alarma frente a una posible complicación (Martiderm, 2016).

Las características de la piel varían a lo largo del cuerpo en función de la zona, la genética, la edad, la climatología y las enfermedades. Además, puede variar a lo largo de la vida debido a la influencia que los factores ambientales tienen sobre ésta.

La piel está formada por tres capas diferenciadas entre sí, como podemos observar en la *Figura 1*: epidermis, dermis e hipodermis.

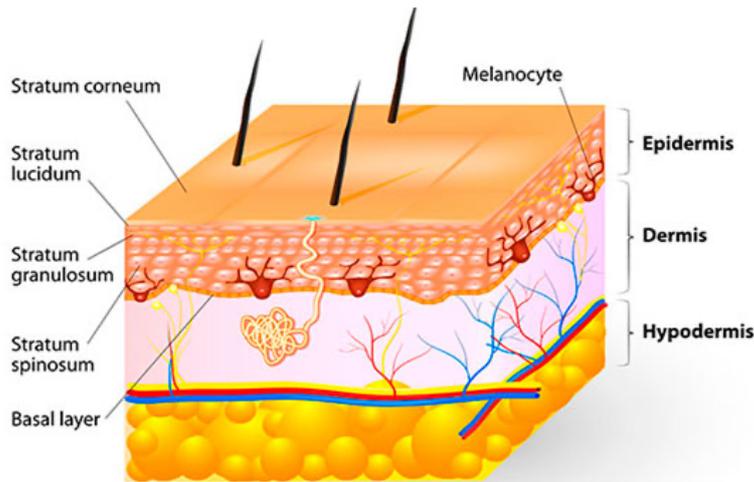


Figura 1. Capas de la piel humana (Pharmalinegroup, 2022).

Epidermis

La epidermis se considera la capa más externa de la piel que vemos y tocamos, la cual ejerce función barrera, ya que nos protege del medio externo frente a bacterias, toxinas y pérdida de líquidos. Es un epitelio estratificado en continua renovación, compuesto por células de Langerhans (2%), melanocitos (3%), células de Merkel (0,5%), mayoritariamente de queratinocitos (90-95%), los cuales irán evolucionando desde la subcapa más interna a la más externa de la epidermis a través de los diferentes estratos:

- Estrato basal: Es la capa más interna en la que se producen los queratinocitos. En esta capa también tiene lugar la melanogénesis, llevada a cabo por los melanocitos, que producen los diferentes tipos de pigmentos de melanina, involucrados en el color de la piel.
- Estrato espinoso: Los queratinocitos segregan queratina y adoptan forma de huso.
- Estrato granuloso: tiene lugar la queratinización, es decir, la producción de queratina.
- Estrato lúcido: las células se encuentran comprimidas y no pueden diferenciarse unas de otras.
- Estrato córneo: es la capa más externa de la epidermis, constituida por subcapas de células muertas, que proporciona la principal barrera del cuerpo al medio externo. En esta capa, los queratinocitos se desprenden mediante el proceso de descamación.

Este proceso tiene una duración de 28-45 días. Es un periodo importante ya que es el tiempo necesario para regenerar la epidermis dependiendo de la persona (Bonté et al., 2019).

Dermis

La dermis es la capa media de la piel. Es gruesa, elástica, pero firme. Presenta componentes acelulares, la matriz extracelular (MEC) y celulares como fibroblastos, mastocitos, histiocitos y adipocitos. Consta principalmente de tejido conectivo (colágeno y elastina), también contiene glándulas sudoríparas, vasos sanguíneos y nervios. La dermis se divide en dos capas distinguibles del exterior al interior. La capa más superior y próxima a la epidermis, denominada dermis papilar, es fina y está compuesta de tejido conectivo. Esta capa se encuentra en contacto con la unión dermoepidérmica, formando las papilas dérmicas. La dermis reticular, es la capa más profunda y gruesa y consta de tejido conectivo denso.

Su principal función es aportar resistencia y flexibilidad para sostener la epidermis y unirse al tejido subcutáneo, la capa grasa más profunda de la piel.

La dermis reticular o capa más profunda, está formada por fibras de colágeno y fibras elásticas (elastina), que son las proteínas estructuralmente más importantes de la dermis, ya que aportan fuerza y flexibilidad, resultando vitales para el aspecto juvenil. A medida que envejecemos y debido al estilo de vida y factores externos como el sol, disminuye la producción natural de colágeno y elastina, por lo que la piel adquiere un aspecto menos tonificado y aparecen las arrugas.

Sin embargo, las principales células de la dermis son los fibroblastos, responsables de la síntesis de la matriz extracelular con las fibras de colágeno, elastina, fibras reticulares y otras sustancias. Además, podemos encontrar otras células como macrófagos y linfocitos, formando parte del sistema inmunitario de la piel (García Dorado and Alonso Fraile, 2021).

Hipodermis

La hipodermis o tejido subcutáneo es la capa más interna de la piel, considerada la base de la epidermis y la dermis. Se compone principalmente de tejido conectivo, adipocitos y vasos sanguíneos. Su misión celular es producir y almacenar grasa en forma de energía, además de actuar como aislante térmico y proteger frente a golpes (Bonté et al., 2019).

1.1.2. Tipos de Piel

Hay cuatro tipos fundamentales de piel sana: normal, seca, grasa y mixta. El tipo de piel se determina genéticamente, sin embargo, el estado de la piel puede variar según los diferentes factores internos y externos a los que está sometida a lo largo de la vida.

Piel normal

La piel normal, es aquella que está bien equilibrada respecto al sebo y la hidratación, es decir, no es ni demasiado grasa ni demasiado seca. En general es una piel libre de impurezas, con buena circulación sanguínea, uniforme, con una textura suave y lisa (Figura 2). A medida que envejece una piel normal, tiende a secarse más.



Figura 2. Piel Normal (Eucerin, 2022).

Piel seca

La piel seca, es un tipo de piel que produce menos sebo que la piel normal, es por ello por lo que carece de lípidos para retener humedad y formar una barrera protectora frente a factores externos. Es una piel tirante, frágil, áspera y con aspecto apagado. Por tanto, si la sequedad no se trata, la piel puede tender a descamarse ya que es una piel muy fina (Figura 3).



Figura 3. Piel seca (Eucerin, 2022).

Este tipo de piel es más sensible al enrojecimiento, irritación e infección, además es más propensa a la aparición de arrugas. Es más habitual encontrar este tipo de piel en personas mayores.

Piel grasa

Esta piel se denomina “grasa” por la hiperproducción de sebo, que puede deberse a factores genéticos, cambios hormonales, medicación, estrés, etc. Es una piel que presenta mucha brillantez, poros abiertos, grandes y claramente visibles (Figura 4).



Figura 4. Piel grasa (Eucerin, 2022).

Piel mixta

La piel mixta, es una mezcla de piel grasa y piel seca. Se caracteriza por presentar la zona T (frente, nariz y mentón) grasa, con poros agrandados y algunas impurezas, debido a la hiperproducción de sebo y la zona U (mejillas y contorno de ojos) entre normales y secas por el déficit de lípidos (Figura 5).

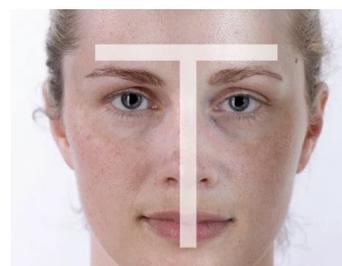


Figura 5. Piel mixta (Eucerin, 2022).

1.2. Envejecimiento de la piel

El envejecimiento de la piel es un proceso fisiológico en el que se producen daños que alteran la morfología y funciones de la piel debido a interacciones biológicas, bioquímicas y físicas.

La piel puede envejecer de manera extrínseca e intrínseca, según los factores a los que esté expuesta (Tobin, 2017).

El envejecimiento intrínseco o el envejecimiento cronológico, es un proceso inevitable que avanza lentamente con la edad. Está genéticamente determinado y presenta una fuerte influencia hormonal, ya que la piel se muestra sensible frente a los cambios hormonales. La secreción de hormonas disminuye con la edad. Por ejemplo, con la menopausia, disminuyen los estrógenos, que actúan a nivel de los fibroblastos y la progesterona, ambos participan en el mantenimiento de la fibra elástica, por lo que provocan lesiones cutáneas tales como arrugas, sequedad, atrofia, etc. La disminución de otras hormonas como la insulina, la hormona del crecimiento (HGH), la melatonina,

la tiroxina también producen deterioro en las funciones de la piel. Además el envejecimiento intrínseco está relacionado con la disminución de la capacidad antioxidante y el aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) (Tobin, 2017).

El envejecimiento extrínseco es aquél que realmente puede prevenirse ya que es causado por factores ambientales como la exposición a la luz solar, el consumo de tabaco, el estrés, la falta de sueño, la nutrición, la temperatura, etc. Siendo la radiación ultravioleta (UV) el principal causante del envejecimiento, denominándose fotoenvejecimiento que afecta tanto a nivel de la dermis como epidermis. Los rayos ultravioleta A (UVA) dañan el tejido conectivo de la dermis e incrementan la producción de radicales libres que alteran la replicación celular y por tanto, aumenta el riesgo de padecer cáncer de piel, siendo la radiación UVA, la culpable del fotoenvejecimiento y las arrugas causadas por la piel, mientras que los rayos ultravioleta B (UVB), penetran solo hasta la epidermis, donde causan quemaduras, bronceado y mutaciones del ADN que favorecen la carcinogénesis cutánea, es decir, fotocarcinogénesis. En la piel fotoenvejecida, los niveles de colágenos se ven afectados, lo que contribuye a la aparición de arrugas. La alta prioridad de la sociedad de un bronceado dorado, está lamentablemente relacionado con tasas cada vez mayores de cáncer de piel y piel envejecida prematuramente. La gravedad del fotoenvejecimiento es proporcional a la exposición solar e inversamente relacionado con el grado de protección y pigmentación de la piel (Tobin, 2017).

El segundo impulsor más importante del envejecimiento extrínseco es el tabaco, ya que aumenta la producción de radicales libres favoreciendo el estrés oxidativo y disminuyendo la producción de colágeno y elastina generando arrugas prematuras y pronunciadas (Alves et al., 2013).

Las principales manifestaciones clínicas que se observan en el envejecimiento intrínseco son las líneas finas, la piel seca y la laxitud en zonas protegidas de la piel. Sin embargo, el envejecimiento extrínseco se muestra en sitios expuestos, como puede ser la cara, el cuello, las manos y se manifiesta principalmente como arrugas gruesas,

textura ásperas, pérdida de elasticidad de la piel y manchas de la edad (Csekes and Račková, 2021).

La piel cambia a medida que envejecemos. Los cambios se producen en todos los niveles o capas de la estructura de la piel, modificando así su aspecto. Los principales cambios visibles con la edad, se ven reflejados particularmente en la cara, ya que sufre los efectos de la exposición al sol, la contaminación lumínica y las contracciones musculares relacionadas con las expresiones fáciles. Estos fenómenos hacen que los cambios en la piel sean más perceptibles. Las arrugas y los problemas de pigmentación son dos de los cambios más visibles. Las arrugas superficiales son finas pero muy abundantes, y se encuentran principalmente en las zonas de mayor movimiento fácil, como pueden ser, los ojos, la boca, el labio superior, etc. Estas arrugas son debidas a la deshidratación de la unión dermoepidérmica. Sin embargo, las arrugas permanentes o más profundas son causadas por un déficit de colágeno y cambios en la matriz extracelular (MEC). Al principio, las arrugas profundas son solo visibles al sonreír y fruncir el ceño, pero llegan a desaparecer cuando la cara está en reposo.

Los problemas de pigmentación, especialmente la formación de manchas en zonas fotoexpuestas, se deben a trastornos en los melanocitos. Se conoce que después de los 30 años, el número de melanocitos disminuye, lo que explica el color más claro de piel en las personas mayores. Esto, no solo provoca una hipopigmentación sino también una disminución en la capacidad de fotoprotección contra las radiaciones UV (Bonté et al., 2019).

Paralelamente a estas manifestaciones clínicas visibles, se observan cambios funcionales en la piel, el estrato córneo puede aumentar con la edad. La epidermis envejecida disminuye la función barrera y su grosor, siendo más severa en la piel expuesta al sol. La superficie de contacto entre la dermis y epidermis, es decir, la unión dermoepidérmica, también se ve afectada provocando una reducción en el suministro de nutrientes a la epidermis.

La dermis sufre los cambios más evidentes, disminuye su espesor, la vascularización, así como una reducción en la producción de fibroblastos, que conlleva

a una disminución del colágeno. Las principales modificaciones que se encuentran en una piel envejecida se ven reflejadas en las fibras de colágeno. En comparación con la piel joven, que presenta abundantes fibrillas de colágeno intactas, compactas y organizadas, en la piel envejecida están fragmentas y distribuidas de forma gruesa. En la piel envejecida, disminuye la producción de colágeno, mientras que su degradación aumenta, lo que produce una reducción neta de colágeno. Este proceso, conlleva a signos clínicos como déficit de elasticidad, arrugas en la piel tanto en la natural como en la fotoenvejecida. A su vez se produce un aplanamiento en la unión dermoepidérmica, que conduce a un menor número de células, menos nutrición y menos oxígeno, por lo tanto pueden aparecer arrugas y atrofia (Shin et al., 2019).

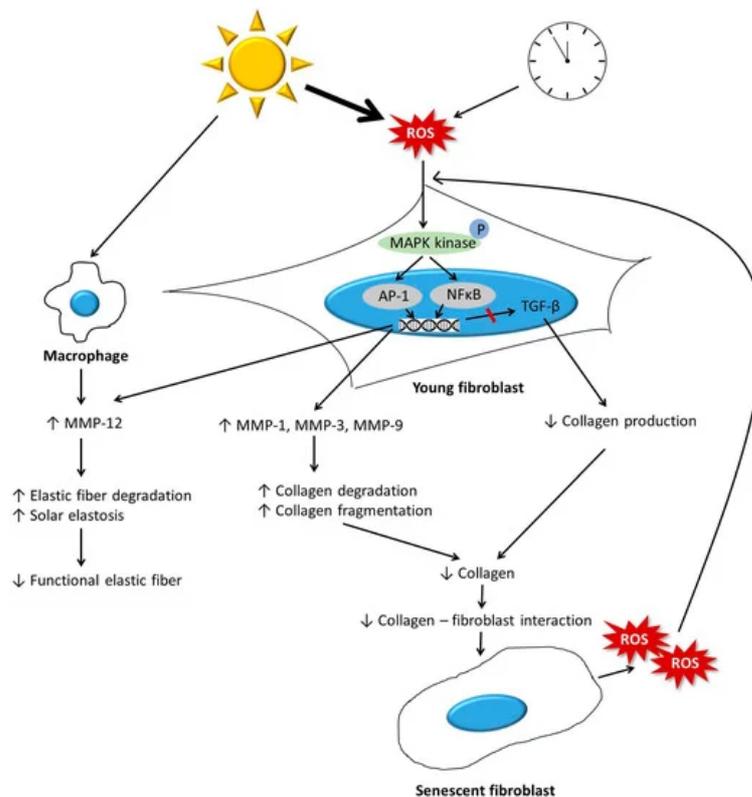


Figura 6. Cambios en fibroblastos, colágeno y fibras elásticas en el proceso de envejecimiento cutáneo (Shin et al., 2019).

En la Figura 6, podemos explicar mediante una ilustración gráfica, las diferentes modificaciones que sufre la piel durante el proceso de envejecimiento.

Durante el envejecimiento, se producen especies reactivas de oxígeno (ROS), que activan las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK), la cual induce factores de transcripción (AP-1 y NFκB). Dicha activación estimula la expresión de la

metaloproteinasa (MMP) de la matriz e inhibe el factor de crecimiento transformante β (TGF- β). El aumento de la MMP-12 producida en los macrófagos y fibroblastos, incrementa la elastosis celular y aumenta la degradación de las fibras elásticas, lo que conduce a una disminución de las fibras elásticas funcionales. Por otro lado, el incremento de las MMP-1, MMP-3 y MMP-9, junto con la inhibición de TGF- β , provocan la fragmentación del colágeno y una reducción en la biosíntesis de éste. Al disminuir la cantidad de colágeno, se dificulta la interacción de los fibroblastos con la matriz extracelular. Los fibroblastos envejecidos producen una alta cantidad de ROS, que incrementa aún más la expresión de MMP y la inhibición de TGF- β , generando una continua retroalimentación positiva que acelere el proceso de envejecimiento cutáneo.

A medida que la piel envejece, se vuelve más laxa y disminuye el soporte de tejido blando. Estos efectos se ven más agravados a partir de los 50 años, en la que la piel disminuye su elasticidad drásticamente.

El envejecimiento de la piel tiene un gran impacto psicológico y social, va más allá de un problema estético, ya que aumenta el riesgo de padecer infecciones y enfermedades cutáneas. No se trata de no envejecer, sino de envejecer bien, aceptando lo que no se puede cambiar y cuidando lo que podemos prevenir.

1.2.1. Mecanismo de envejecimiento: Teoría de los radicales libres y estrés oxidativo.

La teoría de radicales libres fue propuesta por Denham Harman en 1956. Harman estableció que el envejecimiento se debía a la acción oxidante de los radicales libres (Pomatto and Davies, 2018). Los radicales libres son átomos o moléculas altamente reactivos que se producen en nuestro organismo y se caracterizan por tener un electrón desapareado en su último orbital. Estos radicales pueden comportarse como oxidantes o reductores si pierden o aceptan un electrón. Las especies reactivas de oxígeno (ROS) y las especies reactivas de nitrógeno (RNS), desempeñan un papel importante en el envejecimiento y en las enfermedades relacionadas con la edad.

La principal fuente endógena de especies reactivas de oxígeno (ROS) es la NADPH oxidasa de la familia de las enzimas NOX, ya que es la fuente predominante del anión superóxido (O_2^-) que tiene lugar durante la respiración celular en la mitocondria. La gran parte de O_2^- se transforma en peróxido de hidrogeno (H_2O_2) gracias a la enzima superóxido dismutasa (SOD). El H_2O_2 no es un radical libre, ya que no presenta electrones desapareados, pero es capaz de generar a través de la reacción de Fenton o Haber-Weiss el ion hidroxilo (OH^-) un radical altamente reactivo. Además, las ROS pueden ser generadas por la ciclooxigenasa, la lipoxigenasa, el citocromo P450 reductasa y la xantina oxidasa, como podemos ver en la Figura 7 (Liguori et al., 2018).

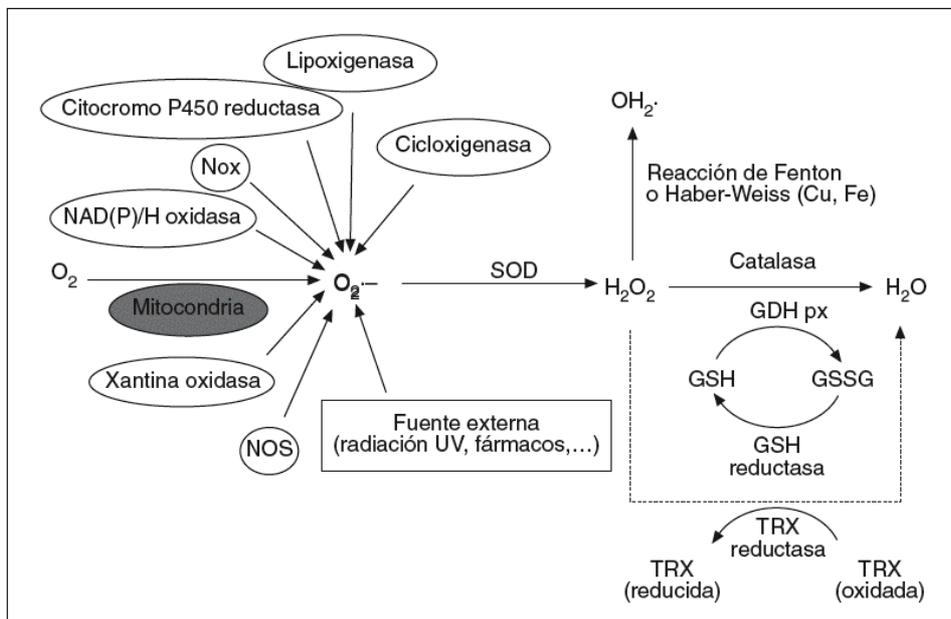


Figura 7. Formación y metabolización de las especies reactivas de oxígeno (ROS) (Vaquero-Raya and Molero-Richard, 2005).

Las fuentes exógenas de ROS son la radiación UV, los rayos X, la contaminación del aire, y ciertos fármacos. La radiación solar, se considera la mayor fuente de producción de radicales libres en el organismo, los cuales son responsables del estrés oxidativo (Liguori et al., 2018).

En condiciones fisiológicas, la concentración de ROS en nuestro organismo es baja, debido a la capacidad del sistema antioxidante de eliminar el exceso de ROS y por tanto proteger a las células de los efectos nocivos que producen éstas. Sin embargo, la

actividad insuficiente del sistema antioxidante, causa la acumulación de ROS y conduce al estrés oxidativo.

El estrés oxidativo es un exceso de radicales libres, frente a la falta de antioxidantes para contrarrestarlos, es decir, es el desequilibrio entre las especies reactivas de oxígeno y la defensa antioxidante. Por tanto las moléculas antioxidantes, disminuirán los efectos del envejecimiento.

El estrés oxidativo produce el envejecimiento prematuro de la piel al disminuir la producción de colágeno, manifestándose como arrugas. Además, es responsable de la pérdida de luz y la aparición de manchas en la piel.

1.3. Antienvjecimiento

El antienvjecimiento o tratamiento Anti-aging, se ha desarrollado con el objetivo de conseguir una piel sana y joven. Hoy en día, es un tema de actualidad y de gran relevancia en el campo de la cosmética y dermofarmacia.

La principal estrategia para prevenir el fotoenvjecimiento, la causa primaria del envejecimiento de la piel, es el uso de sustancias antioxidantes en cosméticos y fotoprotectores. Estas sustancias son capaces de neutralizar los radicales libres e inhibir la síntesis de metaloproteinasas, degradadoras de colágenos.

La protección contra la radiación UV, disminuye la formación de radicales libres y por tanto, reduce el fotoenvjecimiento: la aparición de arrugas y los problemas de pigmentación. La fotoprotección engloba medidas físicas por parte de cada persona como no salir a horas de mucho sol, usar ropa adecuada, sombrero, además de aplicar protectores solares e incluso en algunos pacientes completarlo con productos sistémicos (Santa Vélez et al., 2017).

El estrés oxidativo generado por la acumulación de especies reactivas de oxígeno, es un factor muy importante en el proceso de envejecimiento. Los

antioxidantes mejoran la resistencia al estrés oxidativo y previenen el daño cutáneo y como consecuencia reducen la tasa de envejecimiento de la piel.

Los principales cosméticos antioxidantes con aplicación en el envejecimiento de la piel son los retinoides y derivados, la vitamina C (ácido ascórbico), la vitamina E, los carotenoides, la vitamina B3 y los polifenoles (Resveratrol, polifenoles té verde). Aquí nos centraremos en los polifenoles.

1.4. Polifenoles

Los polifenoles son un grupo de sustancias químicas localizadas en las plantas que se caracterizan por la presencia de uno o más grupos de fenoles en su molécula. Son compuestos abundantes en frutas, verduras, semillas, así como en el vino tinto, café y el cacao (Csekes & Račková, 2021). Los principales grupos de polifenoles son: ácidos fenoles, estilbenos, lignanos, alcoholes fenólicos y flavonoides. Siendo este último grupo el más importante. La biosíntesis de los polifenoles como productos secundarios del metabolismo de las plantas tiene lugar a través de dos rutas importantes: la ruta del ácido shikímico y la ruta de los poliacetatos (Figura 8).

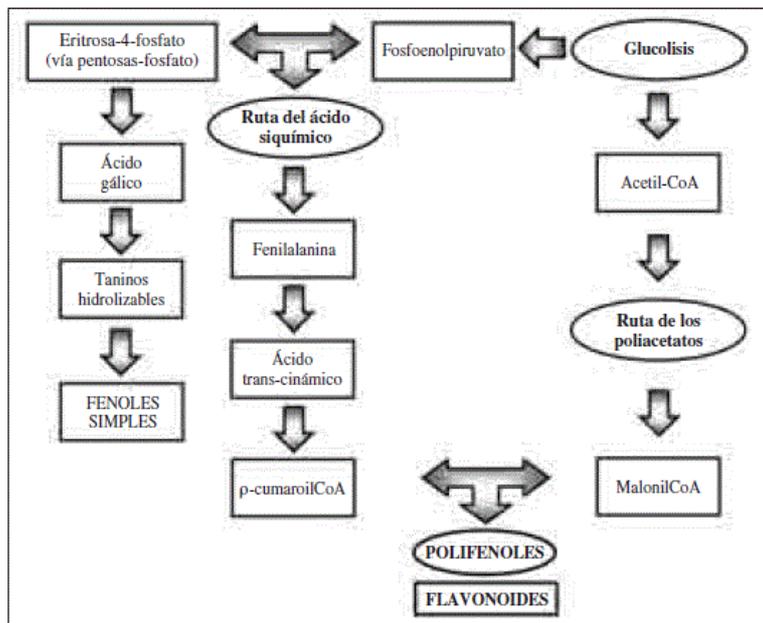


Figura 8. Esquema de la ruta biosintética de los polifenoles en las plantas (Quiñones et al., 2012).

La ruta del ácido shikímico depende de la luz. Esta ruta comienza con la condensación de dos productos, la eritrosa-4-fosfato procedente de la vía de las

pentosas fosfato y el fosfoenolpiruvato, obtenido de la glucólisis. Tras sufrir ciertas modificaciones, se obtiene el ácido shikímico del cual derivan algunos fenoles. A continuación se adiciona una segunda molécula de fosfoenolpiruvato, dando lugar a la fenilalanina, un aminoácido esencial de las plantas. La fenilalanina se transforma en el ácido trans-cinámico, gracias a la fenilalanina amonioliasa, que cataliza la pérdida de un grupo amonio. Posteriormente se añade un grupo hidroxilo y se obtiene el ácido p-cumárico que junto con la enzima CoA-ligasa da lugar al ácido p-cumaroil-CoA, precursor activo de la mayoría de los fenoles vegetales.

La ruta de los poliacetatos, comienza a partir de una molécula de acetil-CoA tras una serie de condensaciones. Éstos, por reducción forman los ácidos grasos y por ciclación, compuestos aromáticos como la quinonas y otros metabolitos que se generan a través de las rutas mixtas.

Las rutas mixtas son aquellas que combinan precursores de la vía del ácido shikímico y de la ruta de los poliacetatos, como puede ser el caso de los flavonoides (Quiñones et al., 2012).

Se ha demostrado que los polifenoles son un grupo de moléculas con muchos efectos beneficiosos por su poder antioxidante, la capacidad eliminadora de radicales libres, y las propiedades anticancerígenas, antiinflamatorias, antitrombótica y antimicrobiana. Además, son capaces de prevenir o ralentizar la senescencia celular y evitar o mejorar el envejecimiento y enfermedades de la piel relacionadas con la edad (Souyoul et al., 2018).

Se han desarrollado una serie de productos para el cuidado de la piel a base de polifenoles o extractos vegetales enriquecidos con polifenoles, los denominados cosmeceúticos, con el objetivo de prevenir o retrasar el envejecimiento de la piel. Los polifenoles revisados son el Resveratrol, las Catequinas té verde, el ácido Kójico, el ácido Rosmarínico y el ácido Elágico.

2. OBJETIVOS

La industria cosmética está en continuo crecimiento, ya que los consumidores demandan cada vez más productos para el cuidado de la piel, que puedan controlar el envejecimiento y la pigmentación anormal que pueda presentar.

El principal objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica sobre la investigación realizada en compuestos polifenólicos y su aplicabilidad en cosméticos por sus valiosas propiedades sobre la piel. Entre los efectos beneficiosos se busca que ayuden o mejoren el envejecimiento de la piel gracias a sus capacidades como antioxidantes, fotoprotectores, antiarrugas y antimelanogénicas. Como objetivos más específicos evaluamos entre otros, parámetros de elasticidad, hidratación, valores de pH, el nivel de producción de sebo de la piel y síntesis de colágeno para evaluar los efectos positivos de las diferentes moléculas de polifenoles sobre la piel.

3. METODOLOGÍA

Para llevar a cabo los objetivos mencionados anteriormente, se realizó una exhaustiva búsqueda bibliográfica de artículos de revisión y ensayos clínicos publicados en bases de datos, destacando Pubmed, Elsevier, Sciencedirect, Google Scholar. La selección de artículos se hizo aplicando filtros de año de publicación, tipo de artículo y que estuvieran completos, usando como palabras claves: “polyphenols”, “cosmetics”, “anti-aging”, “skin”, “antioxidant”, “free radical theory”, “resveratrol”, “green tea”, “rosmarinic acid”, “kojic acid” y “ellagic acid”. Se seleccionaron 34 ensayos clínicos, de los cuales se incluyeron 13 que abordaron los efectos beneficiosos de las moléculas polifenólicas revisadas que actúan a nivel de la piel y se descartaron el resto por que no mencionaban los efectos de los polifenoles sobre la piel humana, por tanto, éste fue un criterio de exclusión para este trabajo. Sin embargo, los criterios de inclusión fueron publicaciones desde hace 10 años, según el título y resumen y que las moléculas polifenólicas tuviera evidencia como agente útil para el cuidado de la piel.

Las figuras y tablas expuestas han sido extraídas de los artículos revisados y a la hora de citar y realizar la bibliografía se ha utilizado el gestor bibliográfico Mendeley.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Resveratrol

El Resveratrol (3,5,4'-trihidroxi-trans-estilbeno) se considera el compuesto polifenólico más popular en la cosmética y se encuentra en varias plantas, principalmente en las uvas (*Vitis vinifera*), cacahuetes, vino tinto, moras y arándanos. Tiene aplicación tópica y sistemática. Presenta multitud de actividades biológicas beneficiosas, incluidos sus efectos antioxidantes, antiinflamatorios, antiproliferativos, además de modulador del factor nuclear eritroide 2 (Nrf2) y la sirtuina (SirT1) e inhibidor de la tirosinasa, una enzima clave que participa en la vía biosintética de la melanina y es por ello por lo que tiene actividad antimelanogénica y protege a la piel contra el daño inducido por la radiación ultravioleta (Boo, 2019). Su popularidad en cosmética se debe a la capacidad de penetrar en la piel y su actividad antienvjecimiento, ya que es capaz de neutralizar la formación de ROS y la eficacia de los radicales sintéticos en condiciones in vitro. Además, las formulaciones con Resveratrol, estimulan la proliferación de los fibroblastos, contribuyen al aumento de la producción de colágeno y permite proteger a las células del daño oxidativo de los radicales libres y la radiación UV, es por ello por lo que ralentiza el fotoenvejecimiento y ayuda a mejorar las condiciones de la piel (Ratzyko and Arct, 2019). La actividad antioxidante del Resveratrol (95%) es mayor que la de la vitamina E (65%) y C (37%).

En el estudio "*Resveratrate protects human skin from damage due to repetitive ultraviolet irradiation*" se examinaron los efectos de un derivado estable del Resveratrol (Resveratrato) contra la pigmentación de la piel y las quemaduras solares producidas por la radiación ultravioleta del simulador solar repetitivo (ssUVR). El ensayo se realizó en 15 mujeres sanas, entre 45 y 58 años, sin antecedentes de fotodermatitis ni cáncer de piel y que no tomaban ningún medicamento fotosensibilizante ni antiinflamatorio. Se señalaron seis sitios en la piel dorsal no expuesta de cada voluntaria y se expusieron a radiación UV de simulación solar a una dosis de 1,5 MED durante 4 días consecutivos y se aplicaron tópicamente diferentes sustancias de prueba inmediatamente después de cada exposición a UV (Tabla 1).

Tabla 1.

Descripción del tratamiento en cada sitio (Wu et al., 2013).

Sitio	Condiciones de la prueba	ssUVR	Categoría
1	Resveratrato + antioxidante + irradiación	+	Res + AOx + UV
2	Antioxidante + irradiación	+	AOx + UV
3	Resveratrato + irradiación	+	res + ultravioleta
4	Vehículo + irradiación	+	Vehículo + UV
5	Irradiación solamente	+	solo ultravioleta
6	Base	-	negativo control

El color de la piel se puede medir utilizando el espaciado de color de Commission Internationale de l'Éclairage Lab que está compuesto por el grado de luminosidad (L^*), el grado de verde a rojo (a^*) y el grado de amarillo a azul (b^*).

Cuatro días después, los valores de L^* disminuyeron de 63,89 a 55,91 en el grupo control y de 64,20 a 59,3 en el grupo tratado con Resveratrol al 1% y los valores de a^* aumentaron de 7,62 a 16,29 en el grupo de control y de 7,51 a 13,43 en el grupo tratado, lo que indica que el bronceado inducido y las quemaduras solares se redujeron con el tratamiento con Resveratrol (Wu et al., 2013).

En el estudio "*Skin Anti-aging Effects of a Cream Containing Resveratryl Triacetate (RTA)*" en el cual participaron 20 mujeres a las cuales se les aplicó en el rostro una crema que contenía triacetato de Resveratrilo al 0,8% dos veces al día (mañana y noche) durante 4 y 8 semanas. En comparación con los valores basales antes del tratamiento, se observó que disminuyó el área total de arrugas (5,12% - 4,86%), el volumen total de arrugas (10,53% - 8,41%) y la flacidez (5,91% - 4,69%) y aumentó la elasticidad (2,84% - 3,98%), la densidad (15,65% - 20,80%), el contenido en humedad (5,83% - 7,37%), la luminosidad (0,79% - 1,07%) y el índice de color de la piel (ITA°) (4,95% - 5,43%). Además no se observaron reacciones cutáneas adversas en los participantes durante el periodo de estudio, por tanto, se pudo confirmar que este estudio respaldaba los efectos antienvjecimiento del triacetato de Resveratrilo, derivado del Resveratrol (Choi, 2018).

En el estudio “*Skin Anti-Aging Benefits of a 2% Resveratrol Emulsion*”, se expusieron 20 sujetos con piel sana pero signos visibles de envejecimiento de la piel, entre ellos mujeres de edad entre 35 – 45 años y premenopáusicas, a una emulsión con una alta concentración de Resveratrol solubilizado biodisponible al 2%, la cual se usó una vez al día durante 8 semanas. Después del período de prueba, se realizaron mediciones de pH, rugosidad (PRIMOS), función barrera de la piel (TEWL), elasticidad (Cutometer MPA 589), densidad y dispensabilidad de la piel. Tras repetir las medidas tres veces resultó en una reducción del 8,3% del pH (Figura 9) y de la función barrera de la piel, la disminución de la aspereza de la piel en -6,4% y la dispensabilidad un -45,9%. Sin embargo la elasticidad de la piel mejoró en un 5,3% (Figura 10) y la densidad un 10,7% en comparación con el valor de partida. Además se observó un aumento del brillo, suavidad e hidratación de la piel entre el examen inicial y final (Figura 11). No se informaron de efectos secundarios, a excepción de un sujeto que informó de la aparición de granos a la cuarta semana. Los resultados de este ensayo in vivo, mostraron la mejoría de todos los parámetros, por lo que se confirma la buena tolerancia al producto de prueba e indican que los signos de envejecimiento de la piel con respecto a la elasticidad y firmeza pueden disminuir y representar una edad entre 5 y 20 años más joven, por lo que el Resveratrol posee un fuerte efecto rejuvenecedor (Brinke et al., 2021).

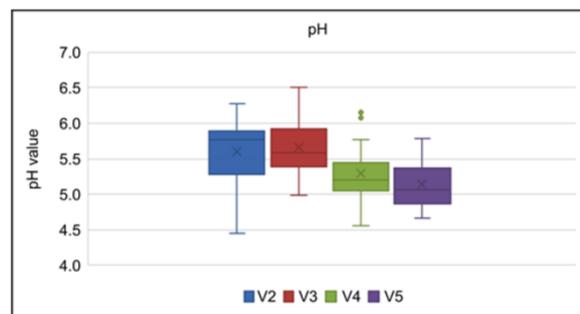


Figura 9. Mediciones de pH-metro de la piel en la mejilla en V2 basal, V3 después de 1 semana, V4 después de 2 semanas y V5 después de 8 semanas de tratamiento con Resveratrol (Brinke et al., 2021).

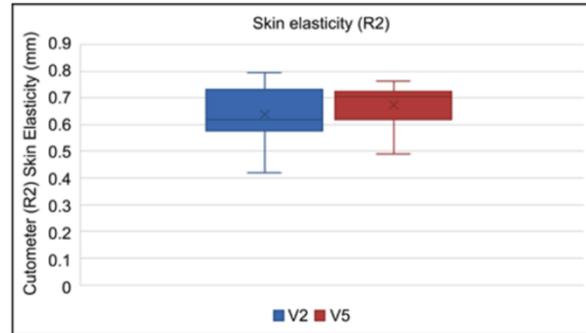


Figura 10. Medidas de elasticidad de la piel en V2 antes y V5 después de 8 semanas de tratamiento (Brinke et al., 2021).

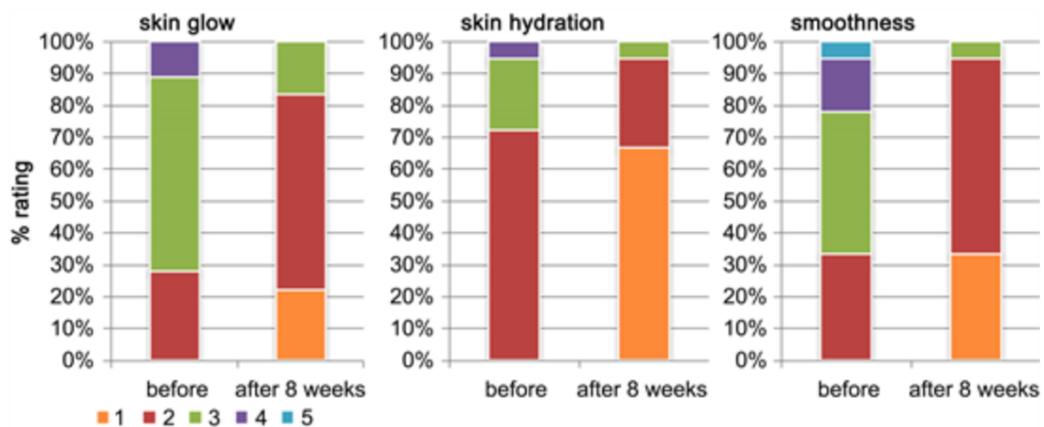


Figura 11. Análisis de antes y después de 8 semanas de tratamiento del brillo, la hidratación y la suavidad de la piel en porcentajes de puntajes (1 = muy bueno, 5 = inadecuado) (Brinke et al., 2021).

4.2. Catequinas del té verde

El té verde (*Camellia sinensis*) se caracteriza por ser la mayor fuente de polifenoles (90%) antioxidantes, principalmente de catequinas. Las principales catequinas que se encuentran en el té verde son: (-)-catequina (C), (-)-epicatequina (EC), (-)-epigalocatequina (EGC), (-)-epicatequin-3-galato (ECG), (-)- epigalocatequina-3-galato (EGCG) y (-)- galocatequina-2-galato (GCG). El galato de epigalocatequina (EGCG) es la catequina más abundante (50%) y potente. Se han demostrado efectos beneficiosos para la salud tanto a nivel tópico como con la ingestión (Koch et al., 2019). Las catequinas se caracterizan por presentar grupos dihidroxi y trihidroxi en el anillo B (Figura 12) dónde se producen las reacciones antioxidantes (Roh et al., 2017).

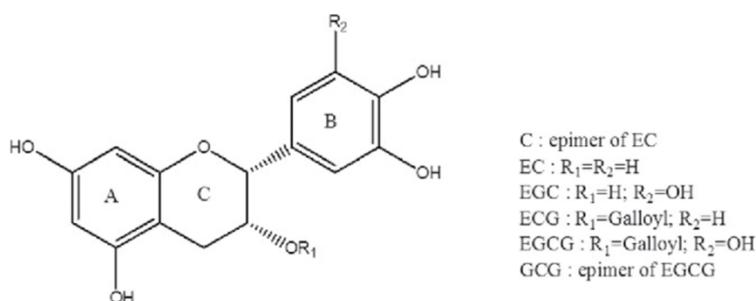


Figura 12. Estructura química de polifenoles del té verde (Roh et al., 2017).

Los polifenoles del té verde inhiben la peroxidación lipídica, la actividad de las metaloproteinasas (MMP) y la tirosinasa, además reducen el daño en el ADN debido a la radiación UV y disminuyen la cantidad de ROS y radicales libres producidos en la piel (Souyoul et al., 2018). Gracias a todas estas propiedades, poseen un amplio abanico de actividades biológicas, no solo para aplicaciones farmacéuticas, sino también a nivel de la industria cosmética, como antifotoenvejecimiento, antimelanogénica, antiarrugas. También se usan para el tratamiento del acné vulgar y reducen la producción de sebo.

En el estudio “ *Development and clinical efficacy evaluation of anti-greasy green tea tonner on facial skin*” se realizó un ensayo aleatorizado, controlado, simple ciego y de cara dividida de los tonificadores de té verde en el que se incluyeron 20 voluntarios sanos de edad entre 20 y 35 años, ninguno de ellos había usado productos tópicos para el tratamiento de la piel grasa, además se les pidió que no aplicaran ningún producto la noche previa al estudio. Posteriormente se les indicó que aplicaran el tónico una vez por la mañana mediante un procedimiento de cara dividida, es decir, que usaran 10 gotas del tónico base en un lado de la cara y el tónico de prueba con extracto de té verde en la otra mejilla, para así poder realizar una comparación interindividualizada. El estudio fue monitorizado los días 14 y 28 y se calculó la eficacia anti-sebo. Se formularon tónicos bases (A, B, C) que contenían agente gelificantes en diferentes proporciones, en la que se prefirió la hidroxietilcelulosa, debido a su apariencia y textura, siendo la base B la de elección, a la cual se le añadió una concentración de 2, 4,5 y 7 % de extracto de té verde para obtener los tónicos de prueba (B1, B2, B3) (Tabla 2). Se realizó una comparación entre el tónico base y los tónicos con té verde, para ello se usó agua como control negativo, mientras que el lauril sulfato sódico al 3% fue un control positivo.

Tabla 2.

Composición tónicos base y tónicos con extracto de té verde (Meetham et al., 2018).

Ingredient	Base (% w/w)			Green tea tonner (% w/w)		
	A	B	C	B1	B2	B3
<i>Hydroxyethyl cellulose</i>	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
<i>Glycerin</i>	1	3	4	3	3	3
<i>Panthenol</i>	↑	↑	↑	↑	↑	↑
<i>PEG/PPG-18/18 dimethicone</i>	3.5	3	4.5	3	3	3
<i>Tween 80</i>	↓	↓	↓	↓	↓	↓
<i>Preservative</i>	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
<i>Triethanolamine</i>	0.2	0.2	0.4	0.2	0.2	0.2
<i>Water</i>	94.7	93.2	90.5	91.2	88.7	86.2
<i>Green tea extract</i>	-	-	-	2	4.5	7

En el estudio se evaluó el contenido de sebo en tres puntos diferentes de la zona T (frente, mejilla y mentón) (Figura 13). Los tónicos de té verde disminuyeron el nivel de sebo facial, mejor que los tónicos de base tras 14 y 28 días de aplicación, destacando la eficacia del extracto de té verde al 7% que fue significativamente mejor que los tónicos de té verde al 2 y 4,5%.

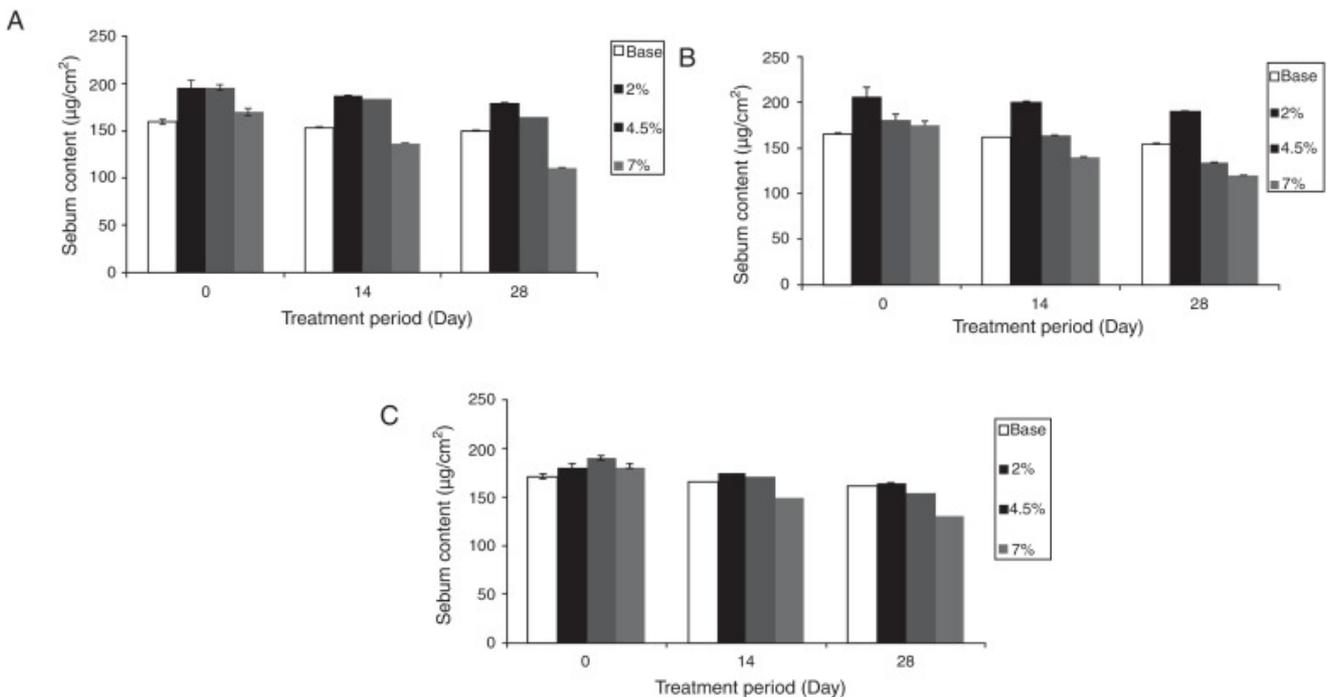


Figura 13. Contenido de en la frente (A), mejillas (B) y el mentón (C) después del tratamiento con la base y los tónicos de té verde en diferentes intervalos de tiempo (Meetham et al., 2018).

Por tanto, el tónico de té verde se puede aprobar para el tratamiento facial graso, ya que resultó ser eficaz y seguro y no causó alteraciones en la piel, ya que los voluntarios no informaron de la aparición de efectos adversos (Meetham et al., 2018).

El estudio "*Tannase-converted green tea catechins and their anti-wrinkle activity in humans*" se realizó con el objetivo de investigar los efectos antiarrugas del extracto de té verde con el tratamiento con tanasa. Se trató de un ensayo aleatorio de simple ciego, en el que participaron 42 voluntarias coreanas sanas, de 30 a 59 años, con finas arrugas en las esquinas externas de ojos, "*patas de gallo*". Se excluyeron aquellas mujeres que habían sido sometidas a técnicas de eliminación de arrugas o peelings en los últimos 6 meses. Las voluntarias fueron divididas aleatoriamente en dos grupos, y recibieron extracto de té verde convertido en tanasa (TGE) o extracto de té verde normal (NGE) en las patas de gallo durante 8 semanas, dos veces al día. Los efectos se evaluaron mediante dos métodos, una autoevaluación por parte de cada sujeto a través de un formulario y mediante los valores de la rugosidad promedio de la superficie de la piel, R_a (rugosidad media aritmética), R_z (rugosidad media) y R_t (rugosidad de la piel).

La mayoría de los participantes del grupo TGE (63,60%) notificaron una mejora en las arrugas, en comparación con solo el 36,30% del grupo NGE. La capacidad de eliminación de los radicales 1,1-difenil-2-picrilhidrazilo (DPPH) y 2,2-azino-bis-(3-etilbenzotiazolina-6-sulfónico) (ABTS) fue mayor en el grupo TGE en comparación con NGE, al igual que los valores del índice de arrugas de la piel tras las 8 semanas de tratamiento, qué señaló que los valores R_a , R_z y R_t disminuían a medida que disminuían las arrugas (Figura 14). Las reducciones en el grupo TGE ($R_a - 0,89$; $R_z - 5,68$; $R_t - 9,87$) fueron significativamente mayores que en el grupo NGE ($R_a - 0,35$; $R_z - 2,87$; $R_t - 4,62$), lo que concluyó que el tratamiento con tanasa puede mejorar la capacidad antioxidante del té verde, aportando una mejora notable en las arrugas pequeñas de la piel, así como la disminución de los surcos profundos en las arrugas de la piel tratadas con TGE (Hong et al., 2013).

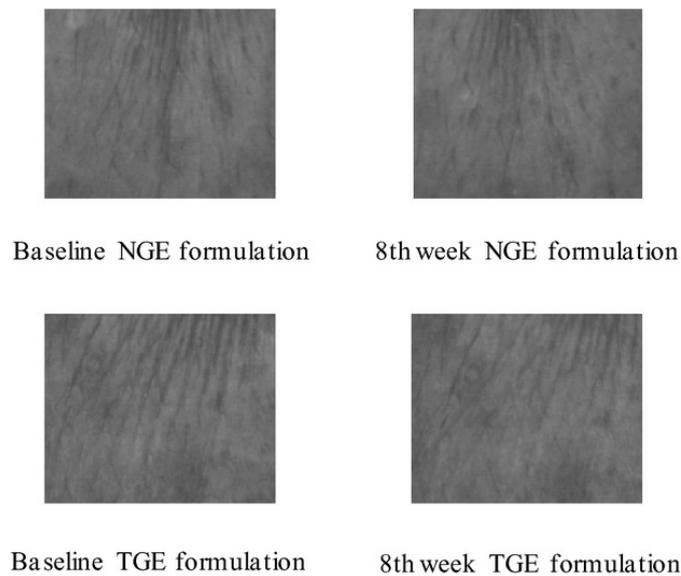


Figura 14. Imágenes de la mejora de las arrugas en las patas de gallo tras la aplicación de la formulación de extracto de té verde durante 8 semanas (Hong et al., 2013).

En el ensayo *“Protective effect of the standardized green tea seed extract on UVB-induced skin photoaging in hairless mice”* se analizó el impacto protector de la semilla del té verde estandarizado (GSE) sobre el fotoenvejecimiento de la piel inducido por radiación UVB en la piel dorsal de ratones sin pelo, tres veces a la semana durante 10 semanas. Los 48 ratones se dividieron de manera aleatoria en 6 grupos; grupo control normal (sin UVB), grupo control con UVB, grupo control positivo (UVB + suplemento vit C 100mg/kg), GSE 10 mg/kg (UVB + suplemento GSE 10mg/kg), GSE 100mg/kg (UVB + suplemento GSE 100mg/kg), GSE 200mg/kg (UVB + suplemento GSE 200mg/kg). Los animales se acondicionaron durante 7 días antes. Después de los 10 meses en estudio, los ratones fueron sacrificados por dislocación cervical y la piel y la sangre se recogió para su análisis. Se realizó un análisis morfológico de la formación de arrugas en los diferentes grupos de ratones y se observaron surcos y crestas gruesas en el grupo control con UVB. Se usó la vitamina C para comparar con GSE, ya que está demostrado que tiene propiedades relevantes para el tratamiento de trastornos de la piel, por tanto, el suplemento de vitamina C 100mg/kg mostró una disminución de la formación de arrugas, sin embargo en los grupos GSE se formaron surcos poco profundos y crestas delgadas (Figura 15). Además los grupos GSE 100mg/kg y 200mg/kg evitaron el aumento del grosor epidérmico y disminuyeron la densidad de la fibra de colágeno.

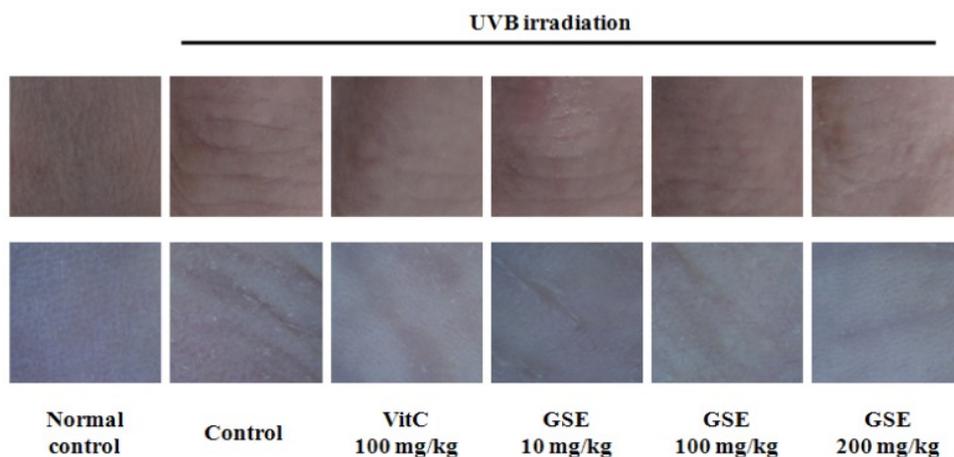


Figura 15. Observación morfológica macroscópica de la piel de ratones sin pelo irradiados por UVB durante 10 semanas (Lim et al., 2014).

En este estudio, la radiación UVB provoca la pérdida de las fibras de colágeno, lo que lleva a la formación de arrugas y disminución de la elasticidad de la piel. Tras ver los resultados se demostró que el suplemento dietético GSE, puede disminuir la densidad de las fibras de colágeno, prevenir el fotoenvejecimiento y la formación de arrugas. Por lo tanto, se confirma que la semilla de té verde tiene efectos antioxidantes, fotoprotector y antiarrugas y se considera buen agente para la prevención del fotoenvejecimiento y la formación de arrugas (Lim et al., 2014).

4.3. Ácido Rosmarínico

El ácido Rosmarínico es un polifenol derivado de plantas de la familia *Lamiaceae* como el romero, salvia, tomillo, lavanda, etc. Es un éster de ácido cafeico y ácido 3,4-dihidroxifeniláctico. Presenta propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y antimicrobiana, su actividad antioxidante es mayor que la de la vitamina E. Entre sus actividades biológicas destaca la capacidad de eliminar pecas, aumentar la elasticidad de la piel, favorecer el anti-fotoenvejecimiento, es decir, es capaz de restaurar las fibras de colágeno que se han roto debido al estrés oxidativo (Yoshikawa et al., 2020), además estimula el crecimiento del cabello y de las uñas.

En el estudio "*Rosmarinic Acid, as an NHE1 Activator, Decreases Skin Surface pH and Improves the Skin Barrier Function*" se ha investigado si la presencia en aplicaciones

tópicas de ácido Rosmarínico (RA), un activador del intercambiador de la bomba de protones 1 (NHE1), disminuía el pH de la piel y como consecuencia mejoraba la función barrera de la misma, ya que el pH elevado es un factor de riesgo en enfermedades inflamatorias de la piel. Este ensayo se realizó en 21 mujeres de 50 y 60 años, sin enfermedades, ni alergias, que se aplicaron 2 veces al día (mañana y noche) la crema que contenía ácido Rosmarínico al 0,1% y la crema vehículo en cada antebrazo durante 4 semanas. Pasado este tiempo, se evaluó el pH, la pérdida de agua transepidérmica (TEWL) y la hidratación de ambas pieles, además se evaluaron sitios sin tratar.

El pH del antebrazo tratado con RA disminuyó significativamente (*pH 5,15 en la semana 0 – 4,83 en la semana 4; $p < 0,05$*), mientras que el pH de la piel con crema vehículo o no tratada aumentó (*pH 5,18 – 5,29*) como se puede ver en la Figura 16.

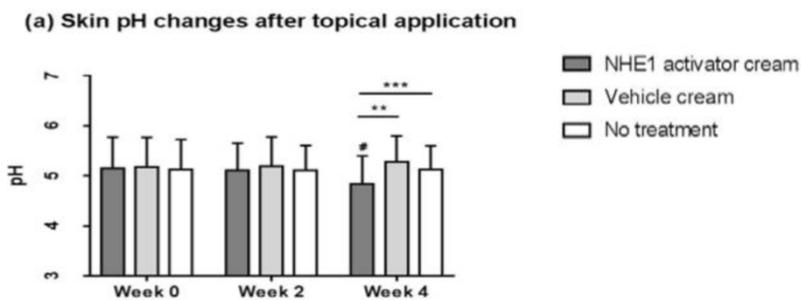


Figura 16. Cambios en el pH de la piel (Jung et al., 2022).

El TEWL disminuyó significativamente después de las 2 y 4 semanas en el antebrazo en la que se aplicó la crema activadora NHE1 (*12,1; 11,7; 10,7*), mientras que con la crema vehículo o no tratado se mantuvo. Sin embargo la hidratación de la piel aumentó de manera significativa tras la aplicación de la crema con RA (*38,9; 49,8; 58,1*) y la crema vehículo (*36,9; 41,2; 47,2*), mientras que la piel no tratada mantuvo los valores iniciales (Figura 17).

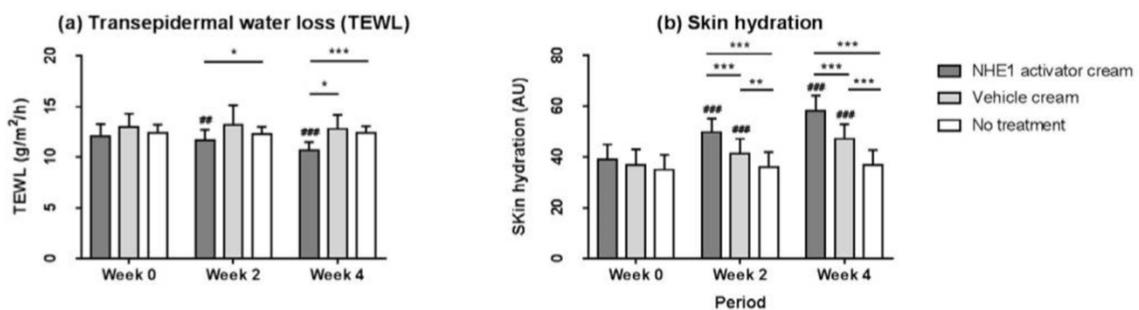


Figura 17. Cambios en la pérdida de agua transepidérmica e hidratación de la piel (Jung et al., 2022).

Por tanto, esto justifica el beneficio de añadir activadores NHE1, como el ácido Rosmarínico en aplicaciones tópicas para mejorar las funciones barrera de la piel (Jung et al., 2022).

El estudio “*Antioxidant Activity and Anti-Photoaging Effects on UVA-Irradiated Human Fibroblasts of Rosmarinic Acid Enriched Extract Prepared from Thunbergia laurifolia Leaves*” se realizó con el objetivo de determinar la actividad antioxidante del ácido Rosmarínico de *Thunbergia laurifolia* en células de fibroblastos humano (NHDF) y células de macrófagos de ratón (RAW264.7). El extracto de *T. laurifolia* se dividió en dos partes: con (TL-C) y sin clorofila (TL) y fue extraído con agua a 100°C (W) y etanol al 60 (60E) y 80% (80E) a 80°C. Siendo TL-C-60E y TL-C-80E los seleccionados para el ensayo por su mayor contenido en ácido Rosmarínico.

Se evaluó la actividad inhibitoria de una extracto enriquecido con ácido Rosmarínico (SRAEE) sobre la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y de nitrógeno (RNS), además se analizaron los niveles de la matriz metaloproteinas-1 (MMP-1) y colágeno, para investigar el efecto antifotoenvejecimiento en células NHDF irradiadas con UVA. Los resultados determinaron la actividad antioxidante de SRAEE al inhibir la producción de ROS en células NHDF y la producción de RNS en células RAW264. Por otro lado revelaron que TL-C-60E a 50 y 100 ppm y TLC-80E a 25, 50 y 100ppm inhibieron significativamente la producción de MMP-1 y redujeron la degradación del colágeno en un $47,1 \pm 7,97 \%$ y $72,5 \pm 6,83\%$, respectivamente (Figura 18). Por tanto, SRAEE es un potente antioxidante con efecto anti-fotoenvejecimiento que no solo protege contra la producción de ROS, RNS y MMP-1 sino que también previene la degradación de colágeno. Podemos considerarlo un claro candidato como ingrediente activo para la aplicación de productos cosmeceúticos para el envejecimiento de la piel (Pattananandecha et al., 2021).

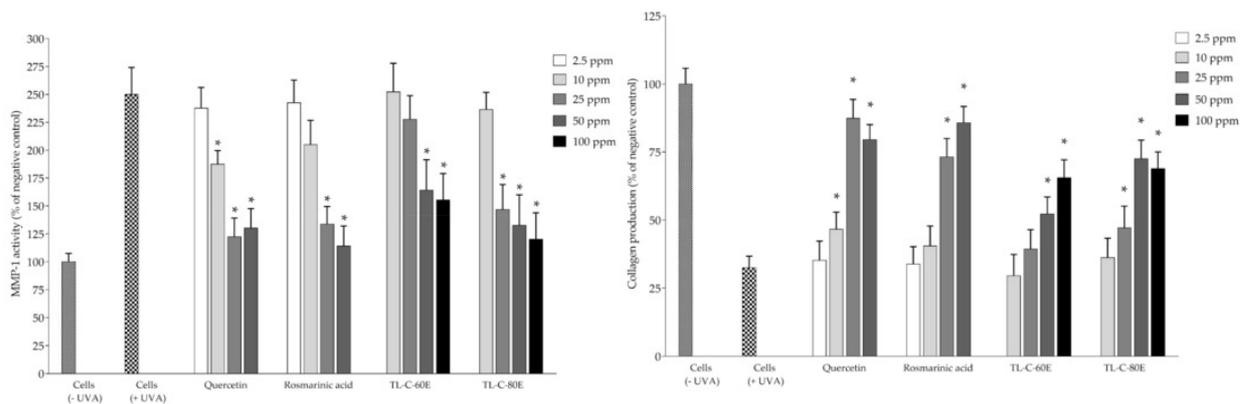


Figura 18. Efecto inhibitor sobre la producción de MMP-1 y el efecto protector de la degradación de colágeno (Pattananandecha et al., 2021).

En el estudio *“Rosmarinic acid, a photo-protective agent against UV and other ionizing radiations”* se intenta demostrar como un extracto de ácido Rosmarínico (AR) actúa como fotoprotector, eliminando los radicales libres, regulando la actividad de la tirosinasa y estimulando la producción de melanina. El ensayo *in vivo* demuestra la capacidad de AR para inhibir las alteraciones cutáneas causadas por la exposición a UVA. Se llevó a cabo en 20 ratones, las cuales se dividieron en dos grupos, el control expuesto (UVA) y el grupo tratado diariamente con AR al 2% (UVA+AR). Los ratones fueron expuestos durante 120 min/sesión (33 semanas, 3 sesiones/semanas, 100 sesiones). Se evaluó la capacidad de AR administrado vía oral para inhibir dichas alteraciones, los animales del grupo control expuestos a UVA desencadenaron displasia grave o moderada, mientras que los animales tratados oralmente con AR solo presentaron displasia leve en el 30% de los casos (Tabla 3).

Tabla 3.

Grado de displasia (%) por la exposición a los rayos UVA. (Sánchez-Campillo et al., 2019).

Grado	UVA (I)	UVA+RA (II)
Ausencia	0	70
Luz	0	30
Moderado	80	0
Grave	20	0

Los resultados reflejan que los extractos de AR, podían complementar la protección contra las alteraciones causadas por la radiación solar. Por tanto, el ácido Rosmarínico se puede proponer como candidato para usarse en preparados fotoprotectoras dermatológicos y administrados vía oral como agente fotoprotector (Sánchez-Campillo et al., 2019).

4.4. Ácido Kójico

El ácido Kójico (KA) es un quelante de hierro que se obtiene de varios tipos de hongos, actúa como antioxidante e inhibe la actividad tirosinasa en la síntesis de melanina, por lo que se emplea en el tratamiento del envejecimiento cutáneo y favorece la despigmentación. Debido a la capacidad que posee de eliminar los radicales libres, también se usa para el tratamiento de las arrugas de la piel (González et al., 2013).

En el estudio "*Depigmenting effect of kojic acid esters in hyperpigmented B16F1 melanoma cells*" se investigó el efecto despigmentante de los ésteres de ácido Kójico (KA) en células de melanoma B16F1. Este hecho se evaluó a través del efecto inhibitorio de la formación de la melanina y la actividad tirosinasa, a dosis no tóxicas que oscilaron entre 1,95 y 62,5 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Además, el KA y los ésteres de KA como monooleato de KA (KAMO), monolaurato de KA (KAML) y monopalmitato de KA (KAMO) presentan actividad antioxidante que potenciará el efecto despigmentante.

En la Figura 19, se describe el efecto inhibitorio de KA y ésteres de KA en la formación de melanina. Ambos mostraron un efecto similar a la dosis más baja (1,95 $\mu\text{g}/\text{mL}$), mientras que a la dosis más alta (62,5 $\mu\text{g}/\text{mL}$) KAML presentó un efecto similar a KA. Sin embargo KAMP tiene un efecto ligeramente mayor que el resto de los compuestos.

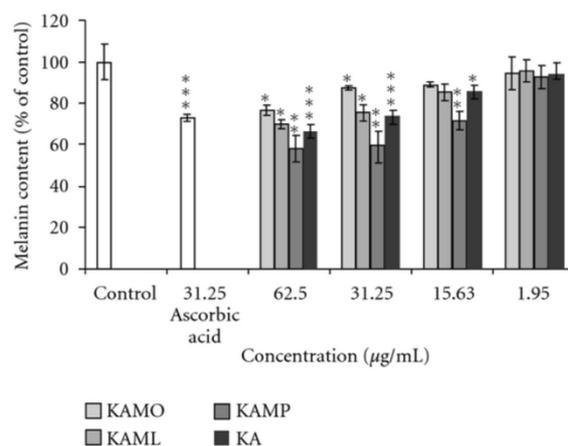


Figura 19. Efectos de KAMO, KAML, KAMP y KA sobre el contenido de melanina en células de melanoma B16F1 (Lajis et al., 2012).

Respecto a la actividad tirosinasa se observó una reducción significativa. A dosis muy bajas (1,95 μg/mL) de KA y ésteres de KA solo se observó una ligera disminución, a 31,25 – 62,5 μg/mL, no se vio diferencia, mientras que a 15,63 μg/mL, KAML y KAMP redujeron la actividad de la tirosinasa celular en mayor medida que KAMO (Figura 20).

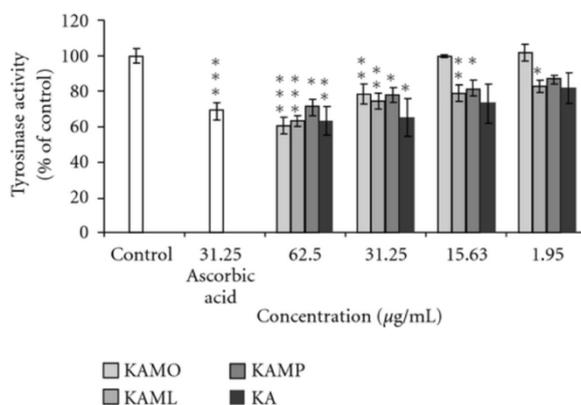


Figura 20. Inhibición de la actividad tirosinasa por KAMO, KAML, KAMP y KA en células de melanoma B16F1 (Lajis et al., 2012).

Dado que los ésteres de ácido Kójico tiene menor efecto citotóxico que el propio ácido Kójico, se sugieren para usarse en formulaciones cosméticas como una alternativa segura como agente blanqueador de la piel y para tratar la hiperpigmentación (Lajis et al., 2012).

En el estudio *“Effects of Skin Lightening Cream Agents – Hydroquinone and Kojic Acid, on the Skin of Adult Female Experimental Rats”* se demostró la capacidad de la hidroquinona y el ácido Kójico para blanquear la piel hiperpigmentada, ya que participan en la inhibición de la producción de melanina. Este estudio se realizó en la piel de 80 ratas Wistar, que se dividieron aleatoriamente en 8 grupos, marcados como A, B, C, D, E, F, G y H (Tabla 4). Las diferentes formulaciones se aplicaron en la piel de la cola durante 28 días. Tras ver los resultados del estudio, la hidroquinona provocaba alteraciones en la epidermis y queratina, además de disminuir el grosor de la piel y ocasionar la ruptura de la epidermis. Sin embargo, no se encontró que el ácido Kójico tuviera efectos nocivos sobre la piel, por lo que su aplicación junto con la hidroquinona fue beneficiosa, además de tener la ventaja de no oxidarse en lociones de aplicación tópica, por tanto, podía reducir y mejorar levemente los efectos de la hidroquinona.

Esto confirma su uso como co-ingrediente en cremas con hidroquinona para tratar el blanqueamiento de la piel, pero la noción de que la administración conjunta de hidroquinona y ácido Kójico podría ser segura, no está de acuerdo con los resultados de este ensayo, por lo que habría que seguir investigando sobre los efectos crónicos y sistémicos de ambos compuestos en la piel (Owolabi et al., 2020).

Tabla 4.

Composición de los preparados aplicados tópicamente

Grupos	Aceite de oliva	Hidroquinona	Ac. Kójico	Aloe vera
A “Control”	100%	-	-	-
B	98%	2%	-	-
C	98%	-	2%	-
D	96%	4%	-	-
E	96%	-	4%	-
F	96%	2%	2%	-
G	92%	4%	4%	-
H	88%	4%	4%	4%

En el estudio *“Effect of a Tranexamic Acid, Kojic Acid, and Niacinamide Containing Serum on Facial Dyschromia: A Clinical Evaluation - JDDonline - Journal of*

Drugs in Dermatology” se evaluó la eficacia de un nuevo suero facial tópico que contenía 3% de TXA, 1% de ácido Kójico y 5% de niacinamida en el tratamiento de la discromía facial, que cursa con melasma e hiperpigmentación posinflamatoria (PIH), las cuales se consideran las principales causas de consulta cosmética y explican la gran demanda de terapias aclaradoras de la piel. Este ensayo se realizó en 55 mujeres de 27 a 60 años, al menos el 50% parecía tener piel sensible, 36 mujeres de las 55 fueron identificadas con PIH de leve a moderado, y 48 presentaban melasma de leve a moderado. El suero fue aplicado día y noche en el rostro limpio durante 12 semanas, además los sujetos utilizaron protección solar (SPF 70) por las mañanas y durante el día a demanda en función de la exposición al sol.

Se hizo una valoración en las semanas 2, 4, 8 y 12, donde se observó una reducción del 81% en la PIH, la hiperpigmentación mejoró un 60% (Figura 21), además de sufrir mejoría en la textura de la piel y homogenización del tono de la piel. El efecto fue mayor en la piel lesionada en comparación con la piel no afectada. Es por ello, que el suero de prueba es una buena elección para un tratamiento eficaz y tolerable de las afecciones de la piel ya que tanto el ácido Kójico como la niacinamida han demostrado ser efectivos como hipopigmentantes (Desai et al., 2019).



Figura 21. Imágenes de la mejoría de la hiperpigmentación tras 12 semanas de aplicación del suero (Desai et al., 2019).

4.5. Ácido Elágico

El ácido Elágico es un compuesto polifenólico presente principalmente en las granadas y bayas. Es un compuesto de gran interés para productos de antienvjecimiento y blanqueamiento de la piel, gracias a su alto poder antioxidante.

Además puede inhibir la formación de manchas causadas por la radiación o debido a la edad.

En el ensayo *“Dietary compound ellagic acid alleviates skin wrinkle and inflammation induced by UV-B irradiation”* se estudió los efectos protectores del ácido Elágico sobre la degradación de colágeno en células de piel humana y ratones sin pelo SKH-1 irradiadas con UVB durante 8 semanas. Dieciocho ratones se dividieron en tres grupos, el grupo control de 6 ratones que no se sometieron a radiación, mientras que los 12 restantes fueron expuestos a UVB tres veces a la semana, aumentando la intensidad de la radiación de 1 MED (dosis mínima de eritema) a 3 MED semanalmente. Seis ratones de los 12 expuestos a UVB fueron tratados con 10 $\mu\text{mol/l}$ de ácido Elágico disuelto en 100 μl de acetona. Se tomó una fotografía de la piel dorsal de cada ratón para su posterior análisis.

La radiación UVB disminuyó los niveles de colágeno, mientras que éstos aumentaron de forma dependiente de la dosis tras la aplicación de 1-10 $\mu\text{mol/l}$ de ácido Elágico. Por otro lado, la exposición a largo plazo mostró arrugas en la piel de ratón y se volvió áspera y escamosa, indicio de fotoenvejecimiento. Al aplicar tópicamente 10 $\mu\text{mol/l}$ en la piel dorsal de los ratones, se mitigó notablemente la formación de arrugas y se mejoraron las características de la piel expuesta (Figura 22).

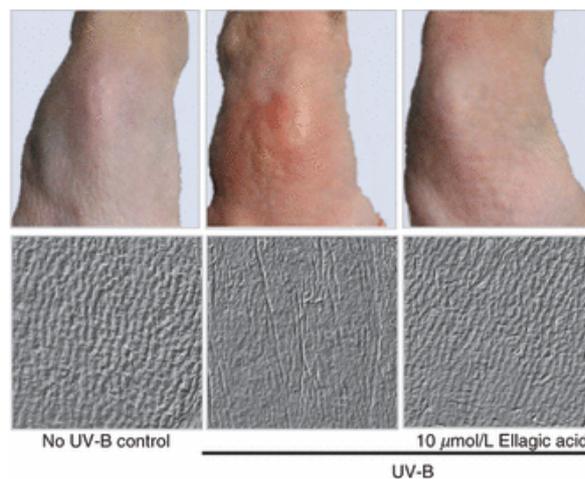


Figura 22. Mejoría de la piel dorsal de los ratones sin pelo tras ser tratados con ácido Elágico (Bae et al., 2010).

Tras analizar los resultados, se llegó a la conclusión de que el ácido Elágico atenuaba la degradación de colágeno al inhibir completamente la secreción de la matriz metaloproteínasa (MMP) en los fibroblastos. Además de reducir la formación de arrugas ásperas y gruesas y el engrosamiento epidérmico, por lo que aquellos productos cosmecéuticos ricos en ácido Elágico, podían ser una estrategia para el tratamiento antienvjecimiento de la piel, gracias a las propiedades que se le confieren (Bae et al., 2010).

5. CONCLUSIONES

1. La administración de compuestos polifenólicos tanto a nivel oral como tópico tienen efectos positivos sobre la piel. El principal efecto es el poder antioxidante, mediante la reducción de radicales libres. El segundo efecto más importante, es la capacidad de fotoprotección, que ayuda a mejorar la elasticidad, hidratación y firmeza de la piel, además de evitar la aparición de manchas y arrugas. El tercer efecto de los polifenoles sobre la piel es su poder antiinflamatorio.
2. Se ha demostrado que el Resveratrol, por su potente actividad antioxidante, mejora varios signos del envejecimiento: aumenta la elasticidad de la piel, reduce la formación de arrugas y aumenta la cantidad y calidad de colágeno. Por lo tanto, podemos confirmar que tiene efecto rejuvenecedor sobre la piel.
3. Los polifenoles del té verde se pueden usar de manera efectiva y segura como agentes antienvjecimiento en nuevos productos cosméticos, por su poder antioxidante, fotoprotector y antiarrugas, que contribuyen a la mejora del cuidado piel.
4. El ácido Rosmarínico protege la funciones barreras de la piel, además de actuar como potente fotoprotector frente a los rayos UV y disminuir la degradación de colágeno, por ello, se considera un buen candidato en la industria cosmética.
5. El ácido Kójico y el ácido Elágico son unos excelentes blanqueadores e hipopigmentantes de la piel debido a su capacidad de inhibición sobre la actividad tirosinasa en la síntesis de melanina. Ambos resultan útiles en la cosmética para mejorar las manchas y reducir el envejecimiento de la piel.

6. Por tanto, el Resveratrol, las Catequinas del té verde, el ácido Rosmarínico, el ácido Kójico y el ácido Elágico, han demostrado ser compuestos polifenólicos de gran interés en la industria cosmética por sus actividades beneficiosas sobre el cuidado y envejecimiento de la piel.

6. BIBLIOGRAFÍA

- Alves R, Castro Esteves T, Trelles MA. Factores intrínsecos y extrínsecos implicados en el envejecimiento cutáneo. *Cirugía Plástica Ibero-Latinoamericana* 2013;39:89–102. <https://doi.org/10.4321/S0376-78922013000100013>.
- Bae JY, Choi JS, Kang SW, Lee YJ, Park J, Kang YH. Dietary compound ellagic acid alleviates skin wrinkle and inflammation induced by UV-B irradiation. *Experimental Dermatology* 2010;19:e182–90. <https://doi.org/10.1111/J.1600-0625.2009.01044.X>.
- Bonté F, Girard D, Archambault JC, Desmoulière A. Skin Changes During Ageing. *Subcell Biochem* 2019;91:249–80. https://doi.org/10.1007/978-981-13-3681-2_10.
- Boo YC. Human Skin Lightening Efficacy of Resveratrol and Its Analogs: From in Vitro Studies to Cosmetic Applications. *Antioxidants* 2019;8. <https://doi.org/10.3390/ANTIOX8090332>.
- Brinke AS to, Janssens-Böcker C, Kerscher M, Brinke AS to, Janssens-Böcker C, Kerscher M. Skin Anti-Aging Benefits of a 2% Resveratrol Emulsion. *Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications* 2021;11:155–68. <https://doi.org/10.4236/JCDSA.2021.112015>.
- Choi GWHJKJHYMYC. Skin Anti-aging Effects of a Cream Containing Resveratryl Triacetate (RTA). *Journal of the Society of Cosmetic Scientists of Korea* 2018;44:161–70. <https://doi.org/10.15230/SCSK.2018.44.2.161>.
- Csekes E, Račková L. Skin Aging, Cellular Senescence and Natural Polyphenols. *Int J Mol Sci* 2021;22. <https://doi.org/10.3390/IJMS222312641>.
- Desai S, Ayres E, Bak H, Manco M, Lynch S, Raab S, et al. Effect of a Tranexamic Acid, Kojic Acid, and Niacinamide Containing Serum on Facial Dyschromia: A Clinical Evaluation - JDDonline - Journal of Drugs in Dermatology 2019. <https://jddonline.com/articles/effect-of-a-tranexamic-acid-kojic-acid-and->

- niacinamide-containing-serum-on-facial-dyschromia-a-clini-
S1545961619P0454X/?_page=5 (accessed June 5, 2022).
- Eucerin. Acerca de la piel | Tipos y estados de piel [internet].
<https://www.eucerin.es/acerca-de-la-piel/conocimientos-basicos-sobre-la-piel/tipos-de-piel> (accessed April 19, 2022).
- García Dorado J, Alonso Fraile P. Anatomía y fisiología de la piel. *Pediatr Integral* 2021.
<https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2021-05/anatomia-y-fisiologia-de-la-piel/> (accessed March 24, 2022).
- Gonçalez ML, Corrêa MA, Chorilli M. Skin delivery of kojic acid-loaded nanotechnology-based drug delivery systems for the treatment of skin aging. *BioMed Research International* 2013;2013. <https://doi.org/10.1155/2013/271276>.
- Hong YH, Jung EY, Shin KS, Yu KW, Chang UJ, Suh HJ. Tannase-converted green tea catechins and their anti-wrinkle activity in humans. *Journal of Cosmetic Dermatology* 2013;12:137–43. <https://doi.org/10.1111/JOCD.12038>.
- Jung S-W, Park GH, Kim E, Yoo KM, Kim HW, Lee JS, et al. Rosmarinic Acid, as an NHE1 Activator, Decreases Skin Surface pH and Improves the Skin Barrier Function. *International Journal of Molecular Sciences* 2022;23:3910. <https://doi.org/10.3390/IJMS23073910>.
- Koch W, Zagórska J, Marzec Z, Kukula-Koch W. Applications of Tea (*Camellia sinensis*) and Its Active Constituents in Cosmetics. *Molecules* 2019;24. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES24234277>.
- Lajis AFB, Hamid M, Ariff AB. Depigmenting effect of kojic acid esters in hyperpigmented B16F1 melanoma cells. *Journal of Biomedicine and Biotechnology* 2012;2012. <https://doi.org/10.1155/2012/952452>.
- Liguori I, Russo G, Curcio F, Bulli G, Aran L, Della-Morte D, et al. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin Interv Aging* 2018;13:757–72. <https://doi.org/10.2147/CIA.S158513>.
- Lim JY, Kim OK, Lee J, Lee MJ, Kang N, Hwang JK. Protective effect of the standardized green tea seed extract on UVB-induced skin photoaging in hairless mice. *Nutrition Research and Practice* 2014;8:398. <https://doi.org/10.4162/NRP.2014.8.4.398>.
- Martiderm. Estructura y función de la piel [internet].
<https://www.martiderm.es/blog/smart-aging/piel/estructura-y-funcion-de-la-piel/5> (accessed April 19, 2022).

- Meetham P, Kanlayavattanakul M, Lourith N. Development and clinical efficacy evaluation of anti-greasy green tea tonner on facial skin. *Revista Brasileira de Farmacognosia* 2018;28:214–7. <https://doi.org/10.1016/J.BJP.2018.01.001>.
- Owolabi JO, Fabiyi OS, Adelakin LA, Ekwerike MC. Effects of Skin Lightening Cream Agents – Hydroquinone and Kojic Acid, on the Skin of Adult Female Experimental Rats. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* 2020;13:283. <https://doi.org/10.2147/CCID.S233185>.
- Pattananandecha T, Apichai S, Julsrigival J, Ungsurungsie M, Samuhasaneetoo S, Chulasiri P, et al. Antioxidant Activity and Anti-Photoaging Effects on UVA-Irradiated Human Fibroblasts of Rosmarinic Acid Enriched Extract Prepared from *Thunbergia laurifolia* Leaves. *Plants* 2021, Vol 10, Page 1648 2021;10:1648. <https://doi.org/10.3390/PLANTS10081648>.
- Pharmalinegroup. La piel: funciones, anatomía tipos de piel y ph [internet]. <https://pharmalinegroup.com/la-piel/#1450172048958-4836dbd1-adab> (accessed April 19, 2022).
- Pomatto LCD, Davies KJA. Adaptive homeostasis and the free radical theory of ageing. *Free Radic Biol Med* 2018;124:420–30. <https://doi.org/10.1016/J.FREERADBIOMED.2018.06.016>.
- Quiñones M, Miguel M, Aleixandre A. Los polifenoles, compuestos de origen natural con efectos saludables sobre el sistema cardiovascular 2012. https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112012000100009 (accessed March 31, 2022).
- Ratz-Łyko A, Arct J. Resveratrol as an active ingredient for cosmetic and dermatological applications: a review. *J Cosmet Laser Ther* 2019;21:84–90. <https://doi.org/10.1080/14764172.2018.1469767>.
- Roh E, Kim JE, Kwon JY, Park JS, Bode AM, Dong Z, et al. Molecular mechanisms of green tea polyphenols with protective effects against skin photoaging. [Http://DxDoiOrg/101080/1040839820141003365](http://DxDoiOrg/101080/1040839820141003365) 2017;57:1631–7. <https://doi.org/10.1080/10408398.2014.1003365>.
- Sánchez-Campillo M, Gabaldon JA, Castillo J, Benavente-García O, del Baño MJ, Alcaraz M, et al. Rosmarinic acid, a photo-protective agent against UV and other ionizing

- radiations. *Food and Chemical Toxicology* 2019;47:386–92.
<https://doi.org/10.1016/J.FCT.2008.11.026>.
- Santa Vélez C, Aristizábal AM, Madrid CP. *Estrategias antienvjecimiento Anti-Aging Strategies* 2017.
- Shin JW, Kwon SH, Choi JY, Na JI, Huh CH, Choi HR, et al. Molecular Mechanisms of Dermal Aging and Antiaging Approaches. *Int J Mol Sci* 2019;20.
<https://doi.org/10.3390/IJMS20092126>.
- Souyoul SA, Saussy KP, Lupo MP. Nutraceuticals: A Review. *Dermatology and Therapy* 2018;8:5. <https://doi.org/10.1007/S13555-018-0221-X>.
- Tobin DJ. Introduction to skin aging. *J Tissue Viability* 2017;26:37–46.
<https://doi.org/10.1016/J.JTV.2016.03.002>.
- Vaquero-Raya EC, Molero-Richard X. Especies reactivas de oxígeno en las enfermedades inflamatorias del páncreas: ¿una posible diana terapéutica? *Gastroenterología y Hepatología* 2005;28:473–84. <https://doi.org/10.1157/13078997>.
- Wu Y, Jia LL, Zheng YN, Xu XG, Luo YJ, Wang B, et al. Resveratrate protects human skin from damage due to repetitive ultraviolet irradiation. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27:345–50. <https://doi.org/10.1111/J.1468-3083.2011.04414.X>.
- Yoshikawa M, Okano Y, Masaki H. An *Ocimum basilicum* Extract Containing Rosmarinic Acid Restores the Disruption of Collagen Fibers Caused by Repetitive UVA Irradiation of Dermal Fibroblasts. *Journal of Oleo Science* 2020;69:1487–95.
<https://doi.org/10.5650/JOS.ESS20129>.