

**REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA
SOBRE LOS PRINCIPALES
POLIFENOLES DE ORIGEN
NATURAL Y SU
CAPACIDAD COMO
PROTECTORES SOLARES**

***TRABAJO FIN DE GRADO EN
FARMACIA***

Estudiante del Grado en Farmacia:

ROCÍO LÓPEZ MARTÍNEZ

DNI: 74385029Q

Nº EXP: 587

Tutor asignado:

ENRIQUE BARRAJÓN CATALÁN

Contenido

1. Resumen.....	3
2. Antecedentes	4
2.1. Estructura de los polifenoles	4
2.2 Tipos de polifenoles	4
2.3. Propiedades farmacológicas de los polifenoles.....	9
2.4. El daño oxidativo y los mecanismos de prevención mediante polifenoles	10
3. Objetivos	14
4.1. Los polifenoles ante la radiación solar.....	15
4.1.1 Introducción a los polifenoles con propiedades beneficiosas para la protección solar	15
4.1.2. Tipos de polifenoles para protectores solares.....	19
4.2. Los polifenoles ante la melanogénesis	26
4.2.1. Introducción a los polifenoles con propiedades sobre la melanogénesis	26
4.2.2. Tipos de polifenoles con propiedades sobre la melanogénesis	28
4.2. Otros factores en los que influyen los polifenoles con protección ante la radiación solar.....	33
4.2.1 Propiedades beneficiosas de los polifenoles ante el envejecimiento.....	33
4.2.2 Propiedades beneficiosas de los polifenoles ante la polución externa	35
5. Discusión.....	37
6. Conclusiones	38
7. Lista de abreviaturas.....	39

1. Resumen

El presente trabajo se centra en los principales polifenoles de origen natural que se pueden emplear como ingredientes activos en protectores solares.

Por un lado, se explica qué son los polifenoles, su clasificación y las propiedades beneficiosas de las que presumen, dado que su empleo en cosmética es una tendencia que, aunque siempre ha existido, está empezando a ganar relevancia en la industria cosmética. Por otro lado, se analizan los diferentes compuestos de origen vegetal que contienen polifenoles en su estructura, explicando su mecanismo de acción y los beneficios en los que se centran cada uno de ellos. En este caso, los diferentes beneficios están relacionados con la prevención a la radiación solar a causa de su penetración en las diferentes capas de la piel, y su relación con la melanina.

El constante contacto con factores extrínsecos, y entre ellos, la radiación solar, es una de las principales causas del deterioro de la piel, por ello, deben utilizarse métodos preventivos para el cuidado de la piel. En este sentido, el uso de los polifenoles en productos cosméticos es una de las principales y más interesantes estrategias para prevenir el envejecimiento y las enfermedades relacionadas. Además, se conoce por estudios previos que estos compuestos, además sus aplicaciones fruto de la aplicación tópica, cuando se emplean como suplementos alimenticios, son capaces de prevenir muchas otras enfermedades como es el caso enfermedades del sistema vascular o neurodegenerativas.

Finalmente, para que la generalización de este utilice este tipo de ingredientes cosméticos, se debe contar con estudios científicos que los avalen, y que contribuyan a aumentar su calidad y seguridad, y en consecuencia su valor añadido.

2. Antecedentes

2.1. Estructura de los polifenoles

Los polifenoles son compuestos sintetizados por las plantas fruto de su metabolismo secundario. Se pueden encontrar en sus hojas, tallos, raíces, frutos, semillas u otras partes. Se caracterizan por poseer uno o más grupos hidroxilo unidos a uno o más anillos bencénicos.

En los últimos años numerosos estudios han evaluado los efectos beneficiosos de la aplicación tópica de polifenoles sobre la salud, especialmente sobre la piel. Además de la importancia en el campo de la cosmética, este hecho también es importante, porque algunas de las alteraciones de la piel son la principal causa de carcinoma cutáneo¹.

Aunque los polifenoles poseen múltiples actividades, a nivel cutáneo, éstas son fundamentalmente consecuencia de sus propiedades antioxidantes, si bien poseen otros efectos beneficiosos de diversa índole como se verá a lo largo del presente trabajo.

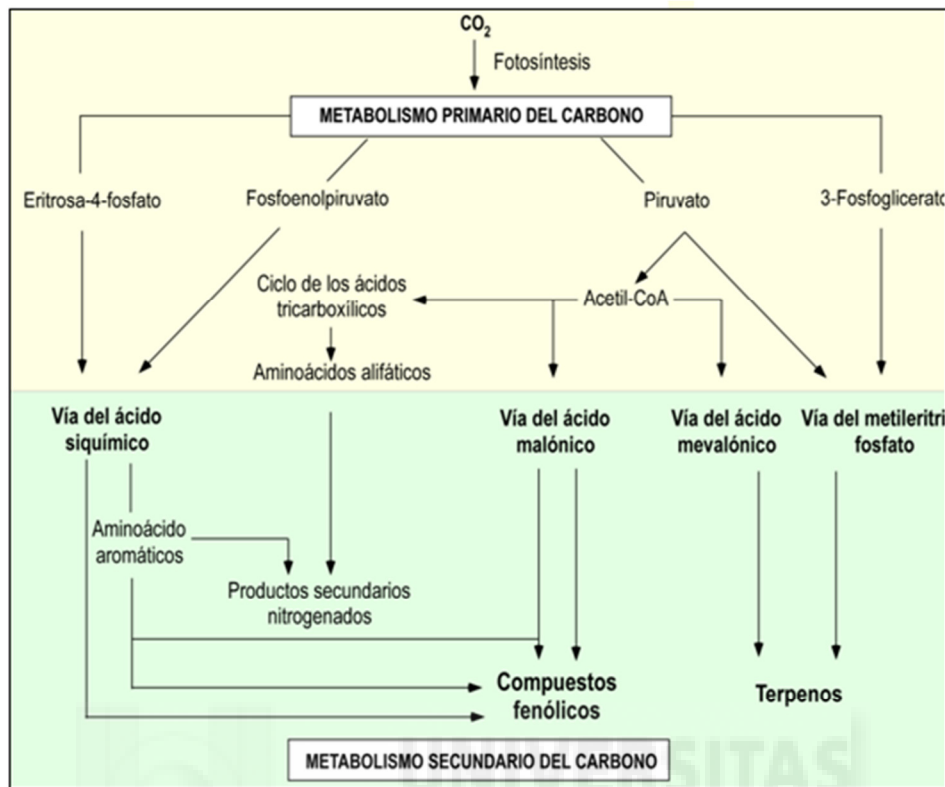
2.2 Tipos de polifenoles

En la naturaleza existe una amplia variedad de polifenoles que se originan principalmente en las plantas, que los sintetizan en gran cantidad, como producto de su metabolismo secundario.

Su síntesis se realiza mediante la ruta del ácido shikímico (Ilustración 1), que se trata de un conjunto de reacciones metabólicas de gran relevancia en la biosíntesis de metabolitos secundarios, ya que es el precursor. Por tanto, los compuestos fenólicos son derivados de uno de los productos de esta vía, que es la fenilalanina.

1. Kohl E, Steinbauer J, Landthaler M, Szeimies RM. Skin ageing. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2011;25(8):873-84.

Ilustración1 . Esquema de la ruta de síntesis de polifenoles

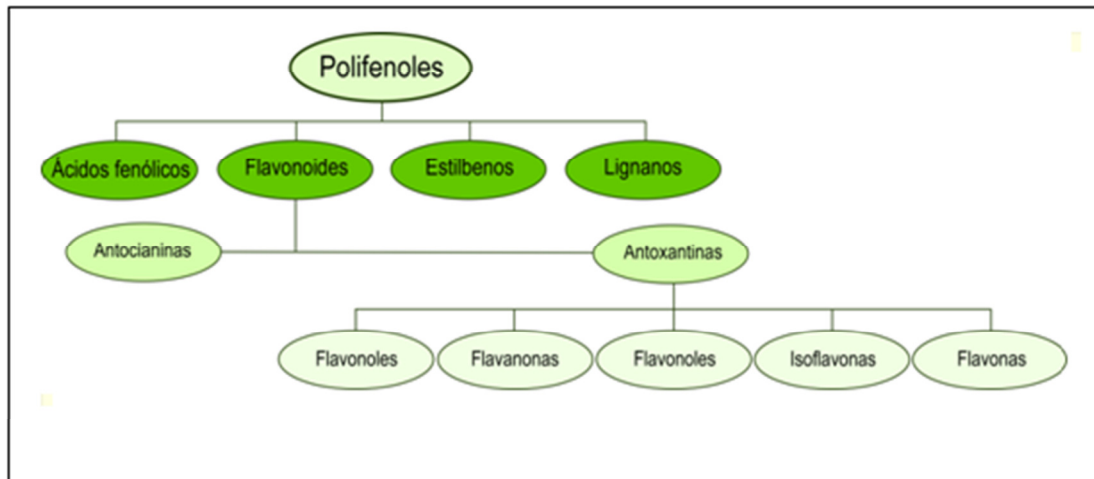


El ácido shikímico es el compuesto de punto de partida, para la formación de polifenoles. Éste se forma a partir del ácido fosfoenolpirúvico y la eritrosa 4-fosfato mediante varias condensaciones, ya que son sus precursores. Seguidamente, una vez formado el ácido shikímico se forman los aminoácidos y desde ellos, los otros compuestos aromáticos más complejos, como son fenilpropanoides, flavonoides y alcaloides.

Los polifenoles se definen en función del número de anillos fenólicos que poseen y de los elementos estructurales que presentan estos anillos. Los principales grupos de polifenoles son: ácidos fenólicos, estilbenos, lignanos y flavonoides, a su vez, estos últimos se pueden dividir en antocianinas y antoxantinas² (Ilustración 2).

2. Singleton VL. Naturally occurring food toxicants: phenolic substances of plant origin common in foods. Advances in food research. 1981;27:149-242.

Ilustración 2. Clasificación de los tipos de polifenoles



Ácidos fenólicos

Son compuestos orgánicos que incluyen en su estructura un anillo fenólico y una función orgánica del ácido carboxílico. Están ampliamente distribuidos entre todas las especies vegetales, como es el caso del cresol, timol y resorcinol. Sin embargo, otros ácidos fenólicos como el gálico o el vainillínico, también son abundantes en las plantas superiores y helechos.

Estilbenos

Son hidrocarburos aromáticos, cuya estructura común es $C_{14}H_{12}$. Se encuentra dentro de la familia de los polifenoles, la cual incluye a los derivados hidroxil- y metoxil- del estilbeno simple, así como sus formas glicósido y sus polímeros. Están presentes en muchas plantas superiores. Además, las plantas los fabrican como protección ante los ataques de agentes patógenos externos. El compuesto más característico es el resveratrol.

Lignanos

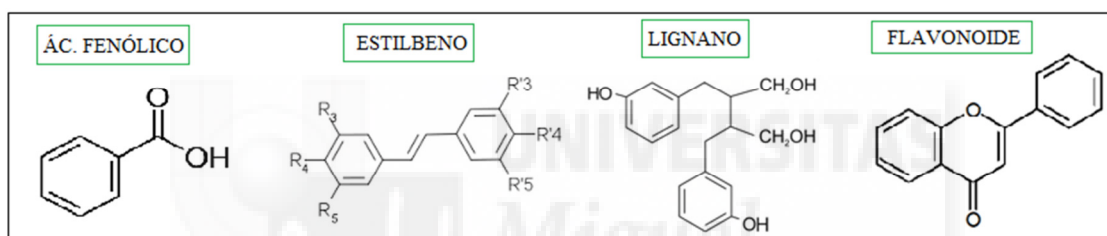
Son metabolitos de las plantas de bajo peso molecular. Son monómeros y dímeros del ácido hidroxicinámico, el alcohol cinámico, propenilbenceno y alilbenceno. Se encuentran en una gran variedad de plantas, sobre todo en sus semillas. Algunos ejemplos de este tipo de polifenoles son el enterodiol, el agastenol y la aglacina

Flavonoides

Los flavonoides son compuestos de bajo peso molecular que comparten un esqueleto común difenilpirano (C6 -C3 -C6'), compuesto por dos anillos fenilo (A y B) ligados a través de un anillo C de pirano heterocíclico. Son los polifenoles más comunes de las plantas, pudiéndose encontrar en muchas de sus partes. Además, a diferencia de los anteriores, gracias a su amplia variedad, se pueden clasificar en función del estado de oxidación del anillo heterocíclico.

Dentro de cada familia existen una gran variedad de compuestos, que se diferencian entre sí por el número y la posición de los grupos hidroxilos, y por los distintos grupos funcionales que pueden presentar. Los principales subgrupos de compuestos flavonoides son: flavonoles, flavanonas, isoflavonas, flavonas y flavanoles³ (Ilustración 3).

Ilustración 3. Estructuras tipo de las principales familias de polifenoles



Flavonoles

Este tipo de flavonoides se localizan principalmente en el tejido externo y aéreo de la planta. Representan el grupo más ubicuo de polifenoles presente en los alimentos. Las principales fuentes de flavonoles son las verduras y las frutas. El té y el vino son también alimentos ricos en flavonoles. La quercetina es el compuesto más representativo, seguida del kaempferol y la miricetina.

Flavonas

Se suelen encontrar mayoritariamente en la piel de las frutas. Son los flavonoides menos abundantes en los alimentos, suelen encontrarse en más medida en los cereales y algunas plantas herbáceas. El perejil y el apio son dos de las principales fuentes comestibles de flavonas. La apigenina y la luteonina son las más comunes y participan en características sensoriales de las plantas.

3. Manach C, Scalbert A, Morand C, Remesy C, Jimenez L. Polyphenols: food sources and bioavailability. The American journal of clinical nutrition. 2004;79(5):727-47.

Flavanonas

Son análogos de las flavonas con el anillo C saturado. Las flavanonas se localizan mayoritariamente en las partes sólidas de la fruta. Constituyen un grupo minoritario en los alimentos. Las flavanonas se encuentran en altas concentraciones en cítricos y en tomates, y también se encuentran en ciertas plantas aromáticas como la menta. Un ejemplo de éstas es la naringenina.

Isoflavonas

Las isoflavonas se pueden unir a receptores de estrógenos, y por ello se clasifican como fitoestrógenos. Se presentan casi exclusivamente en plantas leguminosas, siendo la soja y sus derivados la principal fuente de isoflavonas. Algunos ejemplos de este tipo de flavonoides son la genisteína, la daidzeína y la gliciteína.

Antocianidinas

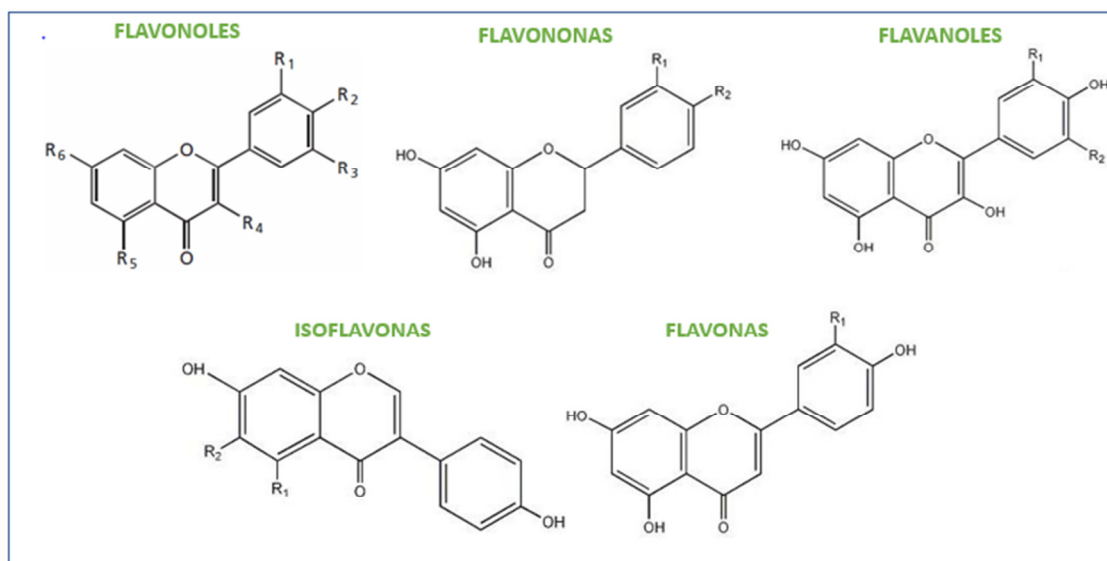
Constituyen uno de los grupos más importantes de pigmentos vegetales característicos por su color azul, rojo o morado. Las antocianidinas están ampliamente distribuidas en las frutas y flores de las plantas. Se pueden encontrar en ciertas variedades de cereales, en el vino tinto y en algunos vegetales, aunque aparecen mayoritariamente en las frutas. Un ejemplo es la delphinidina.

Flavanoles

Los flavanoles son pigmentos ampliamente distribuidos en el reino vegetal, por lo que al igual que los anteriores también suelen encontrarse en las flores y frutos de las plantas. Los alimentos que los contienen mayoritariamente son el vino, el té y el chocolate. Algunos ejemplos de flavanoles son epicatequina, catequina, galocatequina y epigalocatequina⁴.

4. Arts IC, van De Putte B, Hollman PC. Catechin contents of foods commonly consumed in The Netherlands. 2. Tea, wine, fruit juices, and chocolate milk. Journal of agricultural and food chemistry. 2000;48(5):1752-7.

Ilustración 4. Estructuras tipo de las principales familias de flavonoides



2.3. Propiedades farmacológicas de los polifenoles

Cada vez se le da más importancia a la utilización de los polifenoles como ingredientes activos en cosmética, esto es debido como se ha mencionado anteriormente a la gran cantidad de beneficios que aportan al ingerirlos o utilizarlos en formulaciones para el cuidado de la piel. Muchos de estos efectos beneficiosos se basan en las propiedades antioxidantes de los polifenoles, que se caracterizan por eliminar los radicales libres. Los radicales libres son átomos que poseen un electrón que no está aparejado, siendo muy reactivos e inestables, estos son producidos cuando el alimento es metabolizado para producir energía, o cuando se está expuesto a un ambiente prooxidativo, como la contaminación o los rayos UV. Por tanto, estos radicales libres favorecen la aparición de efectos negativos sobre la salud. Algunos de los beneficios de los polifenoles ante los ROS (Especies Reactivas de Oxígeno) son los siguientes:

1. Poseen acción captadora de radicales libres muy potente, por lo que se usan como productos antiedad frente al daño oxidativo provocado, sobre todo, por los rayos ultravioleta que inciden sobre la piel. Por lo tanto, previenen el cáncer de piel.
2. Inhiben el desarrollo de manchas provocadas por la edad y el sol.
3. Son potentes sustancias antiedad, mejorando el aspecto de la piel, haciéndola más luminosa, tersa y elástica, por su acción sobre el colágeno.
4. Alteran la apoptosis celular en líneas celulares con alteraciones anormales en su ADN producidas por los radicales libres.

5. Inhiben el dolor y la inflamación al interferir en la biosíntesis de las prostaglandinas, actuando sobre el enzima ciclooxigenasa 2 (COX-2).
6. Intervienen en el aumento de producción de óxido nítrico.
7. Son potentes cardiotónicos al mejorar el flujo sanguíneo del corazón.

2.4. El daño oxidativo y los mecanismos de prevención mediante polifenoles

Como la barrera más externa del cuerpo, la piel está directamente expuesta a un ambiente prooxidativo, incluyendo el humo de los cigarrillos, la radiación ultravioleta (UVR) y el aire contaminante. Estos inductores externos del ataque oxidativo conducen a la generación de ROS y otros radicales libres, produciendo cambios fisiológicos endógenos y exógenos, que afectan principalmente a la piel y los ojos.

Además, también hay que tener en cuenta que el envejecimiento de la piel es causado tanto genéticamente por la edad (envejecimiento intrínseco), como por los diferentes factores ambientales (envejecimiento extrínseco). A pesar de sus diferencias morfológicas y fisiopatológicas, el envejecimiento intrínseco y extrínseco comparten varias similitudes moleculares⁵:

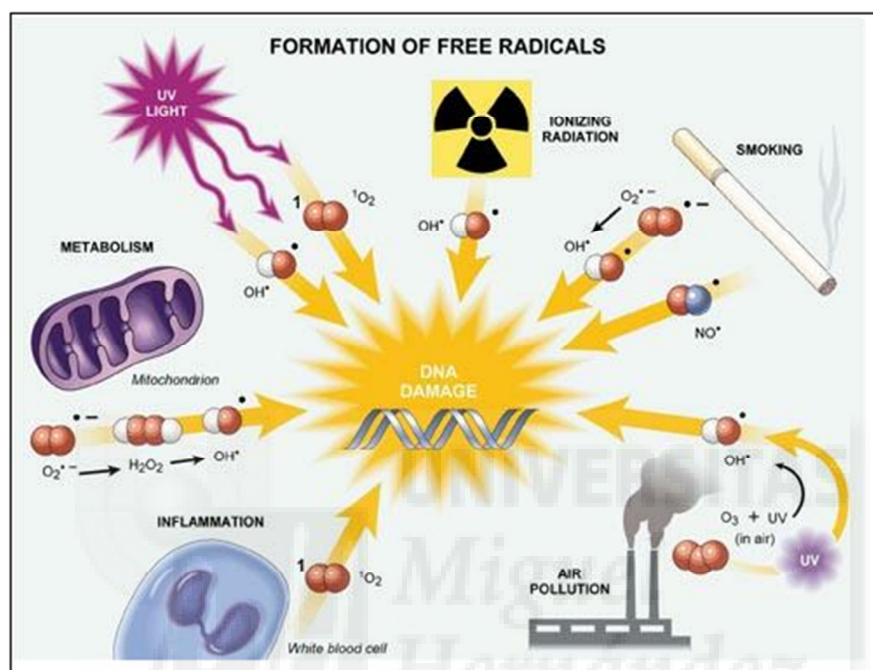
- La formación de especies reactivas del oxígeno.
- Inducción de las metaloproteinasas de la matriz.
- La acumulación de fibrillas de colágeno fragmentadas.
- Degradación adicional de la matriz extracelular.

Ambos procesos ocurren conjuntamente el uno con el otro y se superponen entre sí. Los radicales libres desempeñan un papel central en el envejecimiento tanto intrínseco como extrínseco. Durante el proceso de envejecimiento intrínseco, los radicales libres se forman de forma natural a través del metabolismo humano normal, mientras que, en el sistema extrínseco el proceso de envejecimiento, es producido por factores exógenos (Ilustración 5), como la exposición a los rayos UV, el tabaquismo y el consumo de alcohol. Sin embargo, el 50% del daño inducido en la piel es atribuible a la formación de radicales libres inducida por UV⁶.

5. Kohl E, Steinbauer J, Landthaler M, Szeimies RM. Skin ageing. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2011;25(8):873-84.
6. Bogdan Allemann I, Baumann L. Antioxidants used in skin care formulations. Skin therapy letter. 2008;13(7):5-9.

Es importante intentar prevenir el envejecimiento porque puede considerarse como una acumulación de diferentes alteraciones deletéreas en las células y tejidos. Estos cambios pueden deteriorar progresivamente las funciones biológicas, aumentando el riesgo de desarrollar enfermedades y, en última instancia, conducir a la muerte.

Ilustración 5. Principales factores extrínsecos que provocan la formación de radicales libres



La formación de radicales libres es un mecanismo pivotal ampliamente aceptado que afecta al envejecimiento de la piel. Los radicales libres pueden dañar de forma directa diversas estructuras de membranas celulares, lípidos, proteínas y ADN⁶. La producción de radicales libres aumenta con la edad, mientras que los mecanismos de defensa endógena que los contrarrestan disminuyen. Este desequilibrio conduce al daño progresivo de las estructuras, y por tanto, resulta en el envejecimiento acelerado⁷.

El daño oxidativo se produce por una serie de mecanismos inducidos por los diferentes factores ambientales. Un solo evento iniciador puede conducir a muchos ciclos de peroxidación que dan lugar a la formación de radicales libres⁸. Éstos causan daños como puede ser:

7. Palmer DM, Kitchin JS. Oxidative damage, skin aging, antioxidants and a novel antioxidant rating system. *Journal of drugs in dermatology* : JDD. 2010;9(1):11-5.
8. Colven RM, Pinnell SR. Topical vitamin C in aging. *Clinics in dermatology*. 1996;14(2):227-34.

- Las estructuras proteínicas pueden ser distorsionadas o inactivadas directamente por dicho daño. Por tanto se produce daño en la estructura de las proteínas, modificando o inactivando sus funciones.
- Se produce peroxidación lipídica que implica la formación de peróxido a lo largo de las cadenas laterales de los ácidos grasos poliinsaturados de los lípidos.
- El ADN al interactuar con los ROS (especies reactivas de oxígeno, sufre daño en sus bases, dando como resultado modificaciones de la cadena. Además, provoca que no sea posible una replicación completa de las bases finales por ADN-polimerasa. Por esta razón, los telómeros se acortan con cada división celular en aproximadamente 100 pares de bases, aumentando la probabilidad de reproducir cáncer.
- Conduce a la inflamación, que parece desempeñar un papel adicional en el envejecimiento cutáneo.
- Sin embargo, para contrarrestar estos efectos nocivos de los ROS, la piel está equipada con sistemas antioxidantes mediante una variedad de productos que intervienen en diferentes niveles del proceso oxidativo⁸:
 - **Endógenos:** En el grupo de los mecanismos endógenos cabe destacar los sistemas antioxidantes enzimáticos, la superóxido dismutasa (SOD), la glutatión peroxidasa (GPx) y la catalasa (CAT) y como no enzimático destaca el glutatión (GSH).
 - **Exógenos:** Respecto a los antioxidantes exógenos, que ingresan al organismo solo a través de la dieta, destacarían compuestos como la vitamina C, vitamina E, carotenoides y polifenoles.

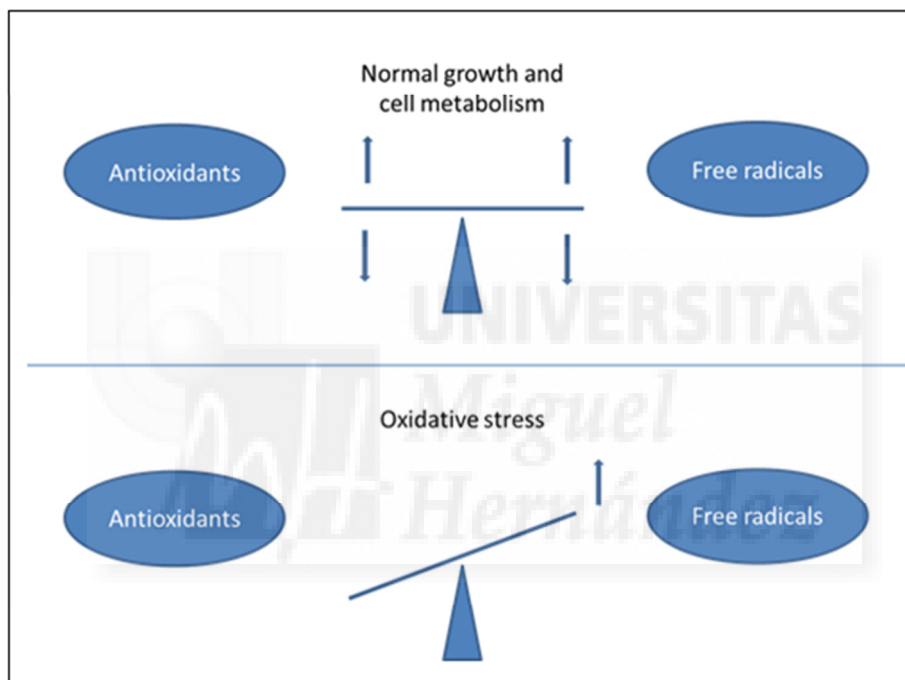
Por otro lado, los antioxidantes pueden tener diferentes vías de actuación:

- Preventivos, que son antioxidantes primarios y se encargan de evitar la aparición de daño oxidativo antes de que se formen ROS, por ejemplo la vitamina C.
- Interceptivos, que son antioxidantes secundarios y se encargan de evitar que todos los radicales libres se eliminen antes de que produzcan cambios fisiológicos negativos, por ejemplo la vitamina E, que forman una "red antioxidante". La red antioxidante es responsable de mantener un equilibrio entre pro- y antioxidantes⁹.

9. Dreher F, Maibach H. Protective effects of topical antioxidants in humans. Current problems in dermatology. 2001;29:157-64.

La defensa antioxidante en los tejidos puede verse abrumada por una mayor exposición a fuentes tanto endógenas como exógenas de ROS. Tal alteración del equilibrio prooxidante / antioxidante (Ilustración 6) puede provocar además del estrés oxidativo (daño oxidativo de lípidos, proteínas y ADN), daño cutáneo inducido por exposición al sol, el cual incluye reacciones agudas, tales como eritema, edema, seguido de exfoliación, bronceado y espesamiento epidérmico. Además, el envejecimiento cutáneo y la carcinogénesis se cree que son consecuencias de la exposición crónica a la radiación UV¹⁰.

Ilustración 6. Equilibrio antioxidante del organismo



Ante la presencia de ROS, el organismo debe neutralizarlos, pero el problema aparece cuando la acumulación de los ROS es muy alta. En este caso, la balanza se decantará hacia los ROS provocando envejecimiento, problemas cardiovasculares y del sistema nervioso. Sin embargo, ante la administración de antioxidantes, los ROS serán neutralizados evitando que produzcan daño en el organismo y así, se equilibrará la balanza.

10. Ramos-e-Silva M, Celem LR, Ramos-e-Silva S, Fucci-da-Costa AP. Anti-aging cosmetics: facts and controversies. Clinics in dermatology. 2013;31(6):750-8.

Recientemente se han llevado a cabo investigaciones sobre productos naturales centrándose en la función que desempeñan eliminando o previniendo la aparición de radicales libres. Estos sistemas antioxidantes actúan como agentes intracelulares primarios contra las especies reactivas de oxígeno, antes de que se produzca su interacción con macromoléculas.

Por lo tanto, se ha llevado a la conclusión de que para que haya suficiente actividad antioxidante es necesaria la suplementación de antioxidantes mediante formulaciones de aplicación tópica y la dieta, ya que si únicamente se dispone de los antioxidantes que el organismo posee sin la suplementación, durante exposiciones duraderas a factores extrínsecos, el equilibrio oxidativo podría descantarse hacia la acumulación de radicales libres, agotándose de esta manera los antioxidantes¹¹.

3. Objetivos

El objetivo de este trabajo es revisar el estado del arte sobre los diferentes tipos de compuestos polifenólicos con propiedades interesantes desde un punto de vista cosmético, tanto en protectores solares, como para controlar el proceso de melánogénesis, y su consiguiente aplicación a formulaciones galénicas, para así mejorar la protección de la piel ante factores extrínsecos y evitar su deterioro. Además de la importancia de adquirir hábitos preventivos para el mantenimiento de la piel mediante estos.

11. Rivers JK. The role of cosmeceuticals in antiaging therapy. *Skin therapy letter*. 2008;13(8):5-9.

4. Resultados

4.1. Los polifenoles ante la radiación solar

4.1.1 Introducción a los polifenoles con propiedades beneficiosas para la protección solar

El sol es vida para los seres vivos y la tierra, ya que tanto el oxígeno, agua y alimentos están conectados con la radiación UV. En cuanto a la salud humana, son muchos los efectos positivos de la radiación solar, mediados por la producción de vitamina D en la piel. Sin embargo, pueden producirse otros efectos no tan beneficiosos para la piel.

Uno de los factores exógenos con mayor influencia en el envejecimiento prematuro de la piel es la radiación ultravioleta, también conocido como envejecimiento cutáneo extrínseco fotoinducido o fotoenvejecimiento, que es la causa principal de los cambios asociados con el proceso de envejecimiento en áreas expuestas al sol, mientras que es el envejecimiento intrínseco el que se asocia principalmente con las zonas protegidas del sol¹².

El fotoenvejecimiento provocado por una exposición excesiva al sol, siendo el principal responsable de dicho envejecimiento de la piel radiación UV.

Los efectos biológicos de la radiación UV se basan en su absorción por parte de los cromóforos o moléculas capaces de absorber dicha radiación, como pueden ser los lípidos, proteínas o ADN, y la posterior conversión de energía en reacciones químicas. La radiación UV contribuye al envejecimiento cutáneo y la fotocarcinogénesis a causa de su alta capacidad de penetración¹.

La capacidad de penetración de la radiación UV depende de la longitud de onda que alcanza sus diferentes tipos de radiación que la conforman¹³ (Ilustración7):

- UVA (320-400 nm): λ larga, 90% de la radiación UV. Además, está asociada a la generación de ROS.

12. Radice M, Manfredini S, Ziosi P, Dissette V, Buso P, Fallacara A, et al. Herbal extracts, lichens and biomolecules as natural photo-protection alternatives to synthetic UV filters. A systematic review. *Fitoterapia*. 2016;114:144-62.

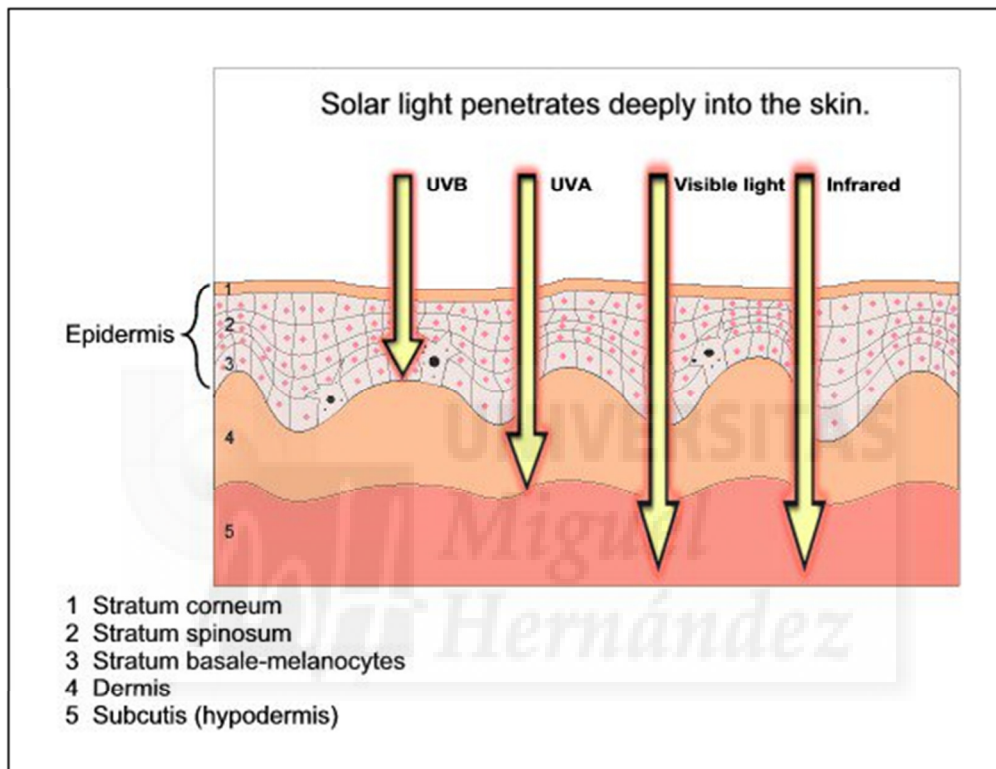
13. Perez-Sanchez A, Barrajon-Catalan E, Herranz-Lopez M, Castillo J, Micol V. Lemon balm extract (*Melissa officinalis*, L.) promotes melanogenesis and prevents UVB-induced oxidative stress and DNA damage in a skin cell model. *Journal of dermatological science*. 2016;84(2):169-77.

- UVB (280-320 nm): λ media, 5% de la radiación UV. Es la más activa de las radiaciones solares, de hecho, es 1000 veces capaz de causar eritema más que la UVA y

actúa principalmente en la capa de la epidermis cutánea. Está asociada al daño en el ADN, causando mutaciones y diferentes alteraciones en las bases nitrogenadas que lo componen.

- UVC (200-280 nm): λ corta, aunque ésta es absorbida por la capa de ozono.

Ilustración 7. Capacidad de penetración de los diferentes componentes de la radiación solar sobre la piel



Por todas estas razones se deben tomar medidas de protección contra la radiación solar, por lo que se ha llevado a cabo la utilización y el desarrollo de filtros solares tópicos. Estos se dividen en protección inorgánica (física) y orgánica (química)¹.

El óxido de zinc y el dióxido de titanio no tienen propiedades irritantes para la piel ni sensibilizantes, ni penetran en las capas por debajo del estrato córneo.

En este sentido, es importante destacar que la fotoprotección frente a la radiación UV requiere antioxidantes específicos. Por consiguiente, se ha demostrado previamente que algunos, pero no todos los antioxidantes, son eficaces para proporcionar fotoprotección, y además, que la eficacia de los antioxidantes puede incrementarse si se usa una combinación apropiada, buscando aumentar o potenciar su actividad⁵.

Los tratamientos de fotoprotección se pueden dividir en tres categorías¹⁴:

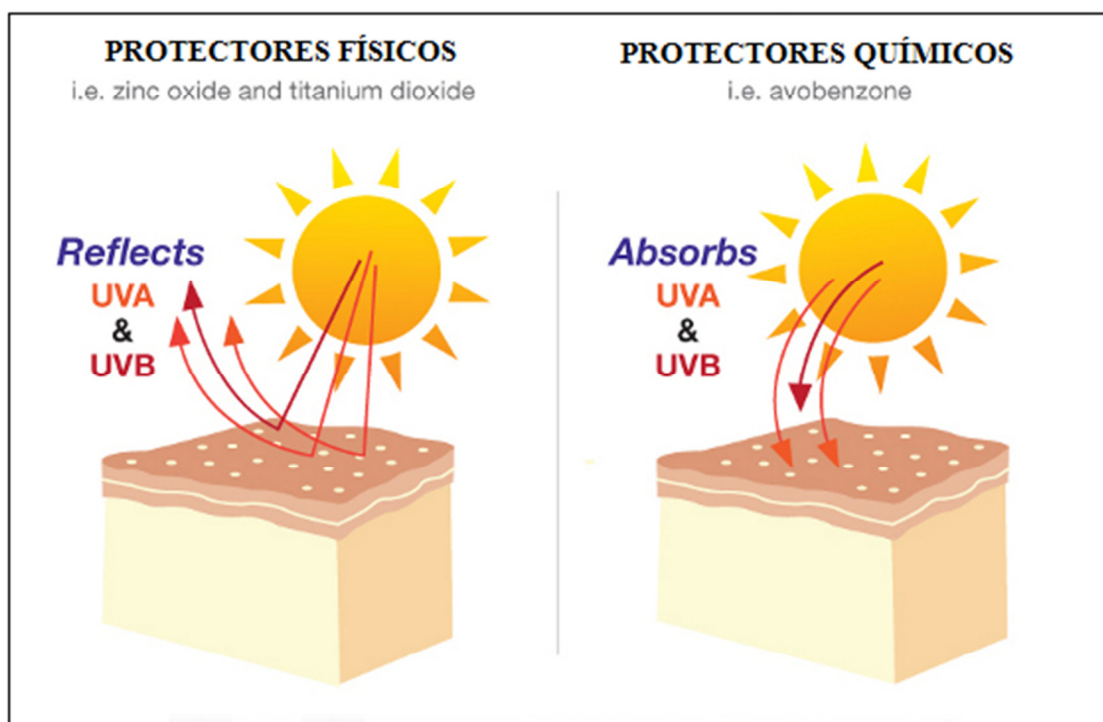
- Primaria, que evita el daño solar hacia la piel antes de que se produzca.
- Secundaria, que pospone o atenúa la condición, aquí están incluidos algunos no polifenólicos.
- Terciaria, que trata los síntomas para mejorar los efectos negativos o retrasar el progreso del daño solar.

Las pantallas solares dermocosméticas deben ofrecer protección contra todas las longitudes de ondas de la radiación, y al mismo tiempo ser bien tolerados. Los protectores solares figuran entre las mejores medidas fotoprotectoras, ya que son los componentes principales de lociones y cremas, utilizados para prevenir daños inducidos por UV o para mejorar sus efectos nocivos¹⁵.

Además, los productos de protección solar se intentan diseñar para proteger a la piel de los efectos dañinos de la radiación UV. Ellos contienen moléculas o complejos moleculares que pueden absorber, reflejar o dispersar fotones UV. Además, las nuevas sustancias desarrolladas recientemente pretenden prevenir, mejorar o incluso reparar los daños causados por la piel inducida por la energía solar¹⁶.

14. Gonzaga ER. Role of UV light in photodamage, skin aging, and skin cancer: importance of photoprotection. *American journal of clinical dermatology*. 2009;10 Suppl 1:19-24.
15. Pavicic T, Steckmeier S, Kerscher M, Korting HC. [Evidence-based cosmetics: concepts and applications in photoaging of the skin and xerosis]. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2009;121(13-14):431-9.
16. Serafini MR, Guimaraes AG, Quintans JS, Araujo AA, Nunes PS, Quintans-Junior LJ. Natural compounds for solar photoprotection: a patent review. *Expert opinion on therapeutic patents*. 2015;25(4):467-78.

Ilustración 8. Tipos de compuestos en protectores solares y modo de actuación



Los filtros solares físicos como el dióxido de titanio y el óxido de zinc reflejan la radiación UV dependiendo del tamaño de partícula y de la longitud de onda de la luz. Sin embargo, los químicos absorben la radiación evitando que penetre en las capas de la piel. Sin embargo, los fotoprotectores químicos absorben la radiación UV, evitando que penetre en las células de la piel¹⁷ (Ilustración 8).

Los productos naturales son como se ha comentado anteriormente, una de las estrategias con más futuro dentro de la cosmética. Esta tendencia implica necesariamente el desarrollo de nuevos ingredientes que sirvan como aditivos cosméticos y que cumplan una serie de requisitos. En concreto, un protector solar tópico ideal debería cumplir los siguientes requisitos¹⁸:

- Proteger contra la radiación UVB.
- Proteger contra rayos UVA de longitud de onda larga.

17. Edlich RF, Winters KL, Lim HW, Cox MJ, Becker DG, Horowitz JH, et al. Photoprotection by sunscreens with topical antioxidants and systemic antioxidants to reduce sun exposure. *Journal of long-term effects of medical implants.* 2004;14(4):317-40.

18. Gonzalez S, Fernandez-Lorente M, Gilaberte-Calzada Y. The latest on skin photoprotection. *Clinics in dermatology.* 2008;26(6):614-26.

- Poseer capacidad de eliminación de especies reactivas de oxígeno.

- Poseer actividad antimutagénica: El factor de protección de mutación se define como la capacidad de un protector solar para inhibir las mutaciones inducidas por la irradiación UVB.
- Poseer protección a infrarrojos. A pesar de su bajo contenido energético, la radiación IR no puede considerarse totalmente inofensiva. De hecho, la exposición infrarroja provoca la inducción de la carcinogénesis a causa de la radiación UV. La radiación infrarroja también parece estar involucrado en el fotoenvejecimiento.

4.1.2. Tipos de polifenoles para protectores solares

La administración tópica de polifenoles podría ser particularmente prometedora. Por lo que a continuación se muestran algunos de los principales ejemplos de polifenoles que han demostrado su actividad en estudios previos, agrupados por su fuente de origen.

Polifenoles del té verde

El té verde es una bebida muy popular, y de conocida actividad antioxidante. Se obtiene mediante infusión de hojas de la planta *Camellia sinensis* que contienen principalmente los polifenoles epicatequina, epigalocatequina, epicatequina -3-galato y epigalocatequina-3-galato, todas ellas con importantes propiedades antioxidantes. Los polifenoles de té verde poseen no sólo actividad antioxidante, sino que también actúan como antiinflamatorios y anticancerígenos¹⁹.

Por otro lado, los extractos de hojas de té verde aplicados tópicamente antes de la exposición a la radiación solar reducen el número de células con quemadura solar, inhibe el eritema inducido por la radiación UV, mantiene el agotamiento de las células de Langerhans e inhibe el aumento del grosor epidérmico inducido por la radiación UV²⁰.

19. Yusuf N, Irby C, Katiyar SK, Elmetts CA. Photoprotective effects of green tea polyphenols. *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine*. 2007;23(1):48-56.

20. Grether-Beck S, Marini A, Jaenicke T, Krutmann J. Photoprotection of human skin beyond ultraviolet radiation. *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine*. 2014;30(2-3):167-74.

Polypodium leucotomos

El extracto de *Polypodium leucotomos* proveniente del extracto natural de las hojas del helecho *P. Leucotomos*, con grandes cantidades de polifenoles en su estructura, que ha demostrado fotoprotección en la piel humana. A dosis bajas, ejerce un efecto fotoprotector, reduciendo el eritema y la formación de dímeros de timina.

Este efecto es mediado no sólo por su capacidad antioxidante sino también por su capacidad para inhibir la producción de citocinas proinflamatorias. También preserva la cantidad y morfología de las células de Langerhans, reduce la elastosis y parece prevenir la el daño por exposición a la radiación UV, por lo que los efectos antioxidantes del extracto de *P. leucotomos* pueden demora el desarrollo de tumores.

Además, la aplicación tópica está limitada por difusión en la epidermis. Tiene un futuro potencial en las aplicaciones en dermatología, por lo que es una opción de mantenimiento diario. La actividad antioxidante de *P. leucotomos* se produce a causa del ácido cafeico y ácido ferúlico, dando como resultado el control de las respuestas cutáneas a los rayos ultravioleta, en la intercepción de mecanismos de inflamación²¹.

Silybum marianum

El extracto de *Silybum marianum*, la planta del cardo mariano, es rico en polifenoles, especialmente en flavonoides. Se compone de una mezcla de flavonoides principales: silimarina, silibina, silidianina, y silicristina.

Su componente principal silibina, se considera biológicamente activo, con fuertes propiedades antioxidantes. Los estudios *in vivo* han mostraron efectos fotoprotectores cuando se aplica tópicamente antes, o inmediatamente después de la irradiación UV. Por lo tanto, hay pruebas razonables para incluir el compuesto en formulaciones de protectores solares, ya que protege contra quemaduras solares, daño en el ADN, cáncer de piel (de tipo no melanoma) de la inmunosupresión mediada por los efectos dañinos de la radiación solar⁶.

Licopeno

El licopeno, un poderoso antioxidante, es un carotenoide que se encuentra en las frutas y verduras rojas. De hecho, es uno de los responsables de su color rojo. Sus efectos quimiopreventivos contra el daño solar previenen los tumores. A pesar de que existen muy pocos datos clínicos, el licopeno se incluye en varios productos para el cuidado de la piel.

21. Bhatia N. Polypodium leucotomos: a potential new photoprotective agent. American journal of clinical dermatology. 2015;16(2):73-9.

Vitis vinifera

La semilla de uva se extrae de los frutos de la planta *Vitis vinifera* y es rica en proantocianidinas, que pertenecen a la familia de los flavonoides. Las proantocianidinas son potentes antioxidantes con actividad eliminadora de radicales libres. El extracto de semilla de uva ha demostrado ser más resistente a los radicales libres que las vitaminas C y E. Por tanto, puede ser un posible ingrediente con actividad fotoprotectora⁶.

En el estudio realizado por Mittal et al se demostró que los extractos de semilla de uva inhibían el agotamiento de la defensa antioxidante. En este mismo trabajo también se vió que la aplicación tópica de extracto de semilla de uva parece mejorar el factor de protección solar de las formulaciones aplicadas a seres humanos. Además, se incluye en formulaciones de cosméticos tópicos para fines antienvjecimiento¹².

El resveratrol se encuentra en la piel de las uvas y es el principal polifenol de la uva, se trata de una fitoalexinapolifenólica encontrado además en las cáscaras y las semillas de nueces y otras frutas. La aplicación tópica de resveratrol antes de la irradiación UV disminuía significativamente el edema, la generación de peróxido de hidrógeno y retrasó el inicio de la tumorigénesis²².

Además, se han realizado estudios *in vitro* e *in vivo* que han demostró que, cuando se aplica tópicamente, protege contra daño cutáneo e inhibe el estrés oxidativo mediado por UVB.

Punica granatum

El extracto de la semilla de granada ha demostrado muy buenas propiedades antioxidantes, muy buena actividad de protección UV, incluyendo buen rendimiento como filtro UV. El estudio destacó la importancia de una estrategia de formulación centrada en la fotoprotección gracias a los efectos de los polifenoles que posee en su composición¹⁸.

La granada es una fuente rica de 2 tipos de polifenoles: antocianidinas (tales como delphinidina, cianidina y pelargonidina) y taninos hidrolizables (punicalaginas y otros elagitaninos). Posee fuertes propiedades antioxidantes y antiinflamatorias. La granada protege contra los efectos adversos de la radiación UV, la inhibición del daño de la radiación UV es dependiente la activación por MAPK (quinasa activada por mitógeno). También proporciona protección contra el efecto deletéreo sobre el ADN producido por la luz UV.

22. Xia EQ, Deng GF, Guo YJ, Li HB. Biological activities of polyphenols from grapes. International journal of molecular sciences. 2010;11(2):622-46.

Los extractos de granada se pueden obtener de varias partes de la fruta *Punica granatum*, la aplicación tópica del extracto de cáscara mostró propiedades para restaurar las actividades de la

enzima catalasa, peroxidasa y enzima superóxido dismutasa in vivo. Por otro lado, el extracto de fruta ha demostrado mejorar los daños mediados por UV y proteger contra los efectos adversos de la radiación UV in vitro²³.

Pinus pinaster

Los extractos del pino marítimo francés, *Pinus pinaster*, contiene principalmente flavonoides, siendo su componente principal el pycnogenol. Estos polifenoles actúan como potentes eliminadores de radicales libres, inmunosupresores y reduciendo la inflamación por quemadura solar¹².

Estos extractos poseen potentes propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y propiedades anticancerígenas. Su aplicación dio lugar a la protección contra la inflamación aguda inducida por radiación UV y la carcinogénesis, aplicándolo a la piel tanto antes como después de los rayos UV¹⁸.

Trifolium pratense

El trébol rojo, *Trifolium pratense*, es una fuente de isoflavonas primarias como la genisteína y daidzeína. El equol es un metabolito natural de este último, que protege fuertemente contra la irradiación UV e inhibe el tumor durante la fotocarcinogénesis. Su acción fotoprotectora en la piel humana parece depender de metalotioneína, un antioxidante cutáneo que modula el daño por UV¹².

La genisteína es una isoflavona derivada de la soja con la capacidad de inhibir la radiación UV que provoca daño oxidativo del ADN. La genisteína, aplicada tópicamente, demostró proteger eficazmente la piel humana contra la piel expuesta a la radiación UV. Por ello, se incluye en varios productos tales como hidratantes faciales, protectores solares y otras formulaciones de cuidado de la piel que pretenden proporcionar efectos antienvjecimiento. La genisteína bloquea eficazmente las quemaduras en la piel en humanos, tiene un potente efecto antifotocarcinogénico y antienvjecimiento²⁴.

23. Uysal U, Seremet S, Lamping JW, Adams JM, Liu DY, Swerdlow RH, et al. Consumption of polyphenol plants may slow aging and associated diseases. *Current pharmaceutical design*. 2013;19(34):6094-111.

24. Rahman Mazumder MA, Hongsprabhas P. Genistein as antioxidant and antibrowning agents in in vivo and in vitro: A review. *Biomedicine & pharmacotherapie = Biomedecine & pharmacotherapie*. 2016;82:379-92.

Quercetina

La quercetina es un flavonoide prometedor que posee la mayor actividad antioxidante entre los flavonoides. Existen formulaciones tópicas que contienen quercetina con capacidad de inhibir con éxito el daño cutáneo inducido por UV.

Polygonum multiflorum

La raíz de *P multiflorum*, contiene polifenoles, ésta se utiliza en la medicina oriental porque se cree que posee propiedades antibacterianas, antimicóticas y antienvjecimiento. Su administración tópica después de la irradiación UV inhibe fuertemente el estrés oxidativo inducido y sugiere que posee un efecto antienvjecimiento¹⁸.

Castanea sativa

El extracto de la hoja del castaño, *C.sativa*, contiene polifenoles como luteína y zeaxantina, que ha demostrado ser capaz de prevenir, en células HaCaT (células presentes en la piel adulta con alta capacidad de diferenciación y proliferación), el daño de la piel por exposición UV, contra daño del ADN mediado por las células de queratinocitos humanos¹².

Citrus sinensis

Un complejo naranja rojizo obtenido de la mezcla de tres variedades de naranja roja (*Citrus sinensis*: Moro, Tarocco, Sanguinello) es eficaz contra el daño fotooxidativo de la piel cuando se aplica tópicamente. Su extracto es rico en hesperidina, también proporciona efecto sobre la escisión de ADN y capacidad de barrido de radicales libres.

Fragaria ananassa

El extracto de *Fragaria ananassa* (fresa) debido a la presencia de antocianinas (glicósidos de cianidina) y vitaminas (vitamina C y β -caroteno), mostró una fuerte actividad antioxidante.

Por tanto, actúa como fotoprotector de varias formulaciones que contienen el extracto de *F. ananassa*, ya que puede considerarse como un producto eficaz para la protección solar.

Disporum sessile

El extracto de hierbas de *Disporum sessile* (Campanillas abigarradas) contiene polifenoles en su composición, por lo que actúa contra el fotoenvjecimiento. Posee una inhibición significativa de MMP-1, implicada en la degradación de la matriz extracelular en procesos fisiológicos normales, tales como el desarrollo embrionario, la reproducción y la remodelación de tejidos, así como en los procesos de enfermedad, como la artritis y la metástasis.

Además *D. sessile* puede aumentar la producción de colágeno en fibroblastos dérmicos humanos irradiados con radiación UV. En conjunto, los extractos de *D. sessile* son beneficiosos ya que previenen el fotoenvejecimiento de la piel y trata el daño de la piel inducido por la exposición a la radiación UV¹².

El extracto de *Capparis spinosa* y el extracto etanólico de *Culcitium reflexum*

Ambos mostraron una supresión del eritema de la piel inducida por UV. La aplicación tópica en voluntarios humanos, demostró que ambos extractos son fuertes antioxidantes con propiedades de barrido de radicales libres. Probablemente, esto es debido a la presencia de kaempferol, rutina, derivados de la quercetina, cafeína, ácidos ferúlicos y p-cumarina. En el caso de *C. reflexum*, un estudio informó un efecto antioxidante significativo probablemente debido a la presencia de compuestos fenólicos.

Ginkgo biloba

Se observó que el extracto de *Ginkgo biloba* proporciona una excelente fotoprotección frente a la piel con daño producido por la exposición UV. El extracto de hojas de *G. biloba* contiene flavonoglicósidos (principalmente derivados glicosilados de quercetina y kaempferol) y terpenos. Por lo que disminuye el número de células con quemaduras solares inducidas por irradiación UV.

Prunus persica

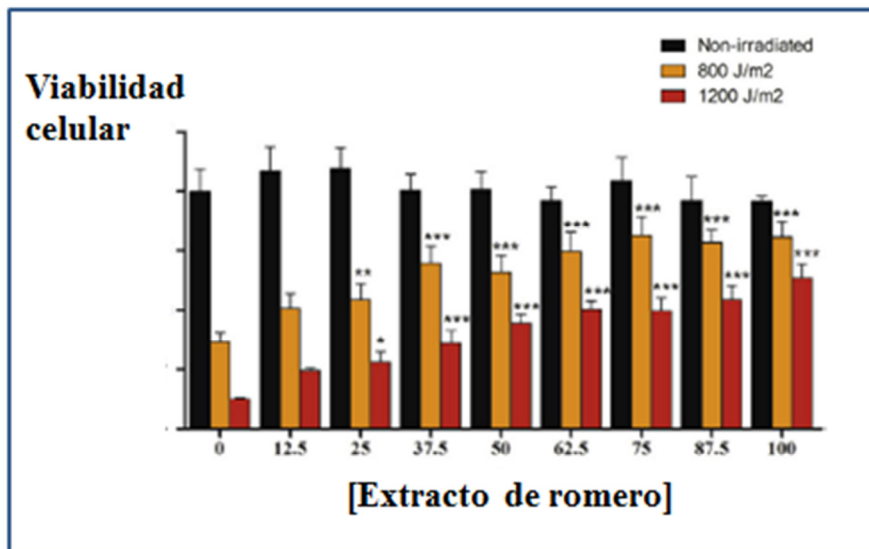
El extracto de *P. persica* se caracteriza por poseer una gran variedad de polifenoles como la catequina, por lo que exhibió un efecto inhibitor sobre el eritema inducido por la exposición a la radiación UV y el edema producido. En un estudio sobre la carcinogénesis cutánea inducida por exposición UV en ratones, mostró retrasar el desarrollo de tumores.

Rosmarinus officinalis

El extracto de *R. officinalis* contiene gran cantidad de polifenoles en su composición. Esto hace que sea un buen candidato como componente en protectores solares, ya que disminuye el daño producido ante la exposición a la radiación UV en células humanas, además de actuar contra los ROS inducidos²⁵.

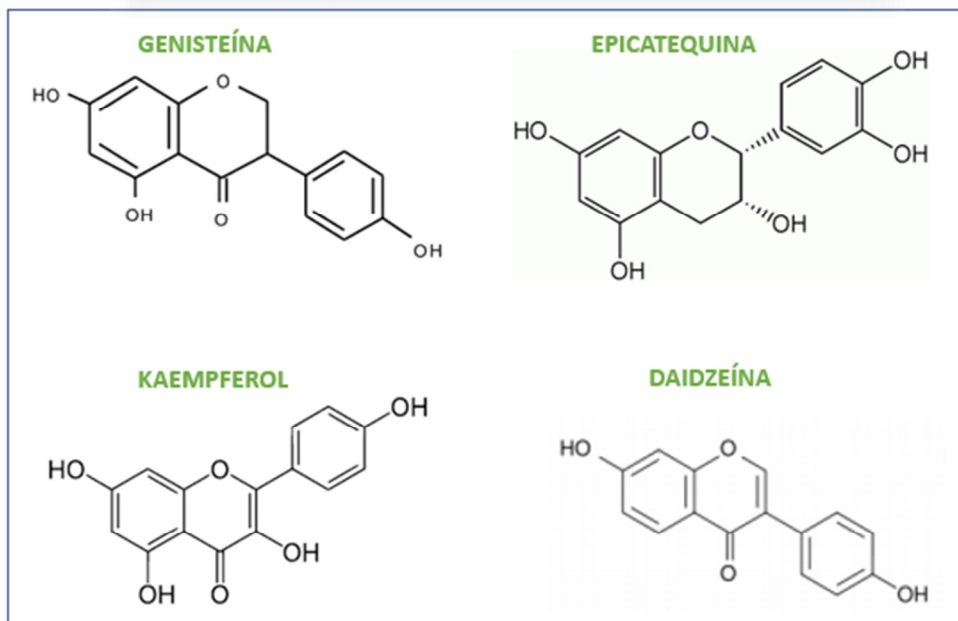
25. Perez-Sanchez A, Barrajon-Catalan E, Caturla N, Castillo J, Benavente-Garcia O, Alcaraz M, et al. Protective effects of citrus and rosemary extracts on UV-induced damage in skin cell model and human volunteers. Journal of photochemistry and photobiology B, Biology. 2014;136:12-8.

Ilustración 9. Capacidad de protección del extracto de romero sobre las células humanas.



Como se puede observar en la gráfica (Ilustración 9), cuanto mayor es la concentración de romero aplicada sobre las células epidérmicas, mayor es la viabilidad celular. La viabilidad celular disminuye proporcionalmente a la fuerza con la que se produce la exposición UV, sin embargo, ante altas concentraciones de extracto de romero el daño celular puede observarse que es mucho menor.

Ilustración 10. Estructura tipo de ejemplos de polifenoles con actividad como protectores solares



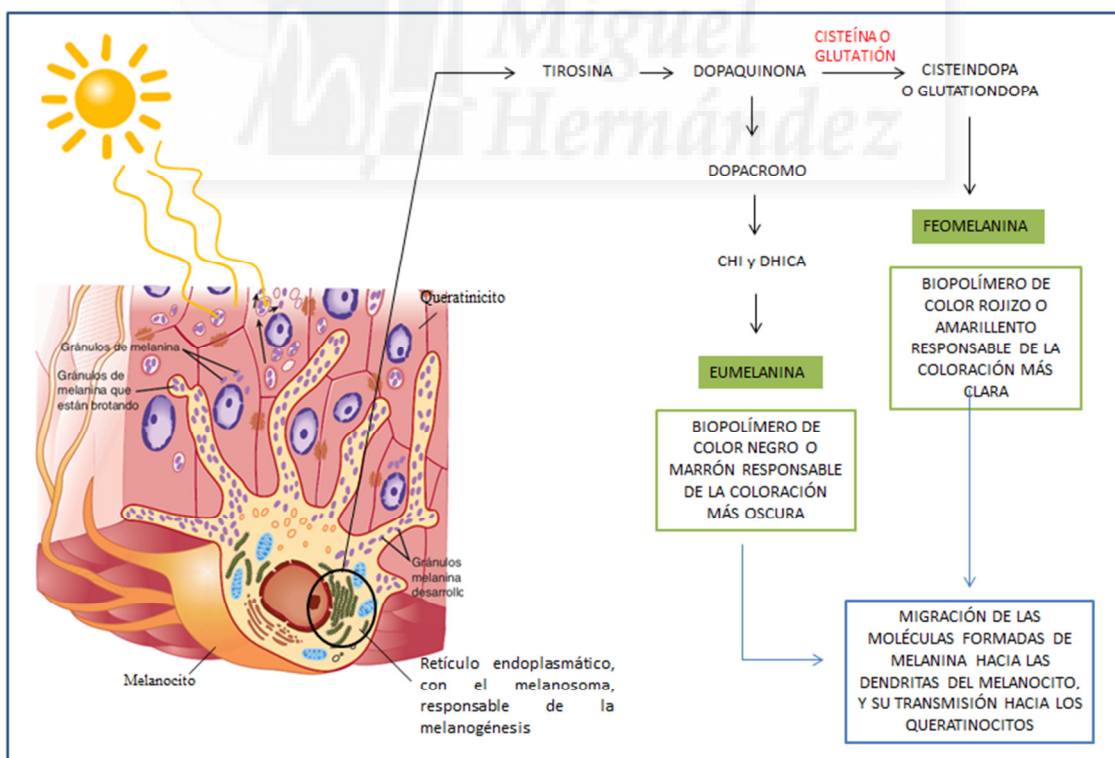
4.2. Los polifenoles ante la melanogénesis

4.2.1. Introducción a los polifenoles con propiedades sobre la melanogénesis

La melanogénesis se ha definido como el proceso completo que conduce a la formación de pigmentos macromoleculares oscuros, es decir, melanina. La melanina está formada por una combinación de reacciones catalizadas enzimática y químicamente.

La tirosinasa es una oxidasa multifuncional, glicosilada y que contiene cobre, que cataliza los dos primeros pasos en la melanogénesis de los mamíferos y es responsable de las reacciones de pardeamiento enzimático en los frutos dañados durante el manejo junto con otros enzimas como la polifenol oxidasa. Ni la hiperpigmentación en la piel humana ni el pardeamiento enzimático en los frutos son deseables, por ello, estos fenómenos han alentado a los investigadores a buscar nuevos inhibidores potentes de tirosinasa para su uso en alimentos y cosméticos.

Ilustración 11. Proceso de melanogénesis inducido por la radiación solar



La melanogénesis se inicia con el primer paso de la oxidación de la tirosina a la dopaquinona catalizada por la tirosinasa, este proceso puede ser iniciado de forma natural o a causa de factores externos como la radiación solar. Esta primera etapa es la etapa de limitación de la velocidad en la síntesis de melanina, porque el resto de la secuencia de reacción puede proceder espontáneamente a un valor de pH fisiológico. La dopaquinona subsiguientemente se convierte en dopacromo mediante autooxidación. Finalmente, se forman eumelanina a través de una serie de reacciones de oxidación a partir de dihidroxiindol (DHI) y ácido dihidroxiindol-2-carboxílico (DHICA), que son los productos de reacción de dopacromo. En presencia de cisteína o glutatión, la dopaquinona se convierte en cisteinodopa o glutatióntildopa, y posteriormente, se forma feomelanina. Una vez formadas ambas moléculas, son transmitidas a los queratinocitos, produciendo pigmentaciones en la piel (Ilustración 11).

La melanina juega un papel importante en la protección de los efectos nocivos de la radiación UV del sol sobre la piel humana. La melanina es la defensa natural que tiene la piel de protegerse de la radiación solar. Los períodos más largos de exposición al sol dan como resultado el un aumento de la producción de melanina. En consecuencia, cuanto más melanina se produce, más oscura se vuelve la piel. Esto reduce la cantidad de radiación que se absorbe y protege a la piel de los efectos secundarios dañinos de la luz UV, tales como quemaduras solares²⁶.

A pesar de esto, la acumulación de una cantidad anormal de melanina en diferentes partes específicas de la piel da como resultando parches más pigmentados que podrían convertirse en un problema estético. Por ello la búsqueda de nuevos inhibidores potentes de la tirosinasa es atractiva como diana cosmética. En esta sección, se van a examinar los inhibidores de la tirosinasa recientemente descubiertos a partir de fuentes naturales polifenólicas.

Además, de los inhibidores estándar de la tirosinasa, se ha estudiado una gran cantidad de nuevos inhibidores, incluyendo polifenoles, benzaldehído y benzoato, lípidos de cadena larga y esteroides, otros inhibidores naturales o sintéticos e inactivadores irreversibles basados en las estructuras químicas o en el mecanismo inhibidor.

26. Chang TS. An updated review of tyrosinase inhibitors. *International journal of molecular sciences*. 2009;10(6):2440-75.

4.2.2. Tipos de polifenoles con propiedades sobre la melanogénesis

Muchos polifenoles, en especial los flavonoides, han sido identificados como inhibidores de la tirosinasa. El modo de inhibición de los flavonoides suele ser la inhibición competitiva para la oxidación de L-dopa por tirosinasa.

Cítricos

La corteza de cítricos contiene una gran cantidad de flavonoides. Algunos de los flavonoides fueron identificados como inhibidores de la tirosinasa, incluyendo la nobiletina, naringina y neohesperidina.

Aunque hasta ahora no se han aislado inhibidores potentes de la tirosinasa a partir de cítricos, el extracto etanólico de cítricos exhibió efectos inhibitorios in vitro sobre la melanogénesis en células de melanoma y la prevención in vivo contra la pigmentación inducida por la radiación UV de la piel. La actividad inhibidora de la melanogénesis de los extractos crudos de cítricos se atribuye principalmente a la actividad antioxidante de la neohesperidina que contienen.

El mulberrosida F purificado de las hojas de la planta de diferentes cítricos mostró que su actividad inhibitoria era bastante potente y exhibía un efecto inhibitor sobre la formación de melanina dentro de las células de melanoma²⁷.

Morus alba

Los extractos de la especie *Morus alba*, un género de especies de árboles caducifolios, tal como la morera, han sido bien conocido como unas especies de plantas ricas en polifenoles y utilizadas como un agente terapéutico natural no tóxico, también tienen un alto potencial en aplicaciones como agentes blanqueadores de la piel debido a muchos polifenoles potentes, que son aislados de diferentes partes de la planta. Además de las hojas y el tallo de la planta, las raíces de la planta también contienen muchos inhibidores de la tirosinasa muy potentes, incluyendo oxirresveratrol, norartocarpina y estreptogenina.

Se encontró que la norartocarpina, aislada de la corteza del vástago de la planta, era mucho más activa que los anteriores, con un modo de inhibición competitiva.

27. Wetterberg L. Melatonin and clinical application. *Reproduction, nutrition, development*. 1999;39(3):367-82.

Se encontró que la metoxilación del grupo hidroxilo en la posición C7 del esqueleto de flavona revelaba una disminución de 100 veces en la actividad inhibidora mediante la comparación de la resistencia inhibitoria entre artocarpetina y norartocarpetina.

La razón para provocar la disminución de la actividad inhibidora es por la formación de los efectos hidrófilos y voluminosos, que impiden que el inhibidor encaje en el sitio activo de la enzima²⁶.

Sophora flavescens

La kurarinona extraída de la planta *Sophora flavescens*, se identificó como un potente inhibidor de la tirosinasa. A continuación, su análogo de hidroxilo, kurarinol, demostró tener una potencia de inhibición la mitad que kuraridina.

Soja

De la soja se obtuvieron tres hidroxí-isoflavonas que incluían 6-hidroxi-aidzeína, 8-hidroxi-aidzeína y 8-hidroxi-genisteína, que demostraron tener potentes propiedades inhibitorias ante la tirosinasa. Poseen funciones antioxidantes y despigmentantes de la piel, mediante la inhibición del enzima, aunque no es tan potente como otras nombradas anteriormente. Además, posee isoflavonas como la genisteína, que actúa como inhibidor de la radiación UV⁶.

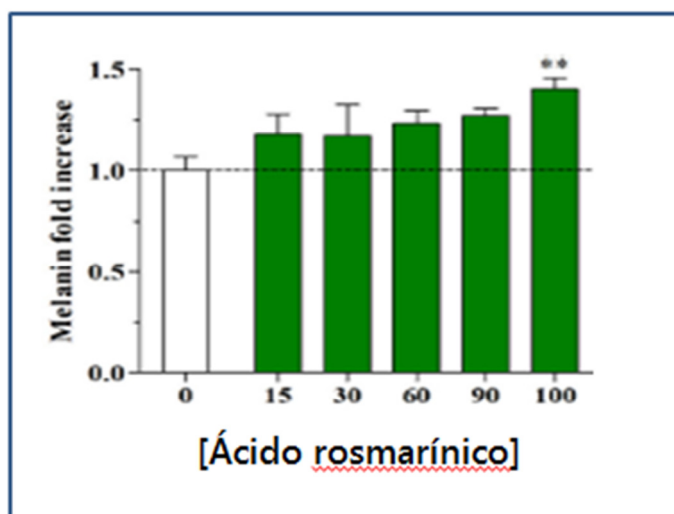
Sin embargo, la 6-hidroxi-didesidina, una isoflavona con grupos hidroxilo en las posiciones C6 y C7 en el anillo, aumentaría más de 10 veces tanto la actividad inhibidora, como la afinidad por la enzima.

Melissa Officinalis

M. Officinalis, coloquialmente conocido como limonero, posee gran cantidad de polifenoles en su composición, principalmente el ácido rosmarínico. Éste actúa disminuyendo la inducción de daño celular por exposición a la radiación solar, ya que disminuye la cantidad de ROS inducidos por ésta, de una manera dependiente de la dosis de polifenol utilizado.

Además, también provoca el aumento del proceso de melanogénesis como sistema de protección ante la radiación UV. Tal y como se puede observar en la siguiente gráfica:

Ilustración 12. Aumento de la producción de melanina en presencia de ácido rosmarínico.



Cuando no hay presencia del polifenol, la síntesis de melanina es normal (barra blanca), sin embargo, en presencia del polifenol se observa mayor presencia de melanina y por tanto, mayor protección a la radiación solar¹³. (Ilustración 12)

Haginina

Otro isoflavonoides naturales como la haginina son potentes inhibidores de la tirosinasa, aislada de la rama de *Lespedeza cyrtobotrya*, también es llamada el trébol japonés, su inhibición es muy potente, mediante un modo no competitivo ante la inhibición de la enzima tirosinasa.

Glycyrrhiza

La glycyrrhiza se trata de un tipo de planta que contiene polifenoles. Se aislaron algunos derivados polifenólicos, incluyendo licurosa y isoliquiritina. A de las raíces del género *Glycyrrhiza* e inhibieron competitivamente la actividad de monofenolasa de la tirosinasa de hongos²⁶.

Además, los extractos de las raíces y semillas de las especies de *Glycyrrhiza* (Leguminoseae) se han considerado durante mucho tiempo como un componente eficaz para los agentes blanqueadores de la piel por la presencia de la glabridina, que fue el primer inhibidor confirmado como muy potente, ya que se caracteriza por poseer una gran cantidad de polifenoles, en especial isoflavonoides. Un estudio cinético mostró que la glabridina inhibe la enzima de modo no competitivo.

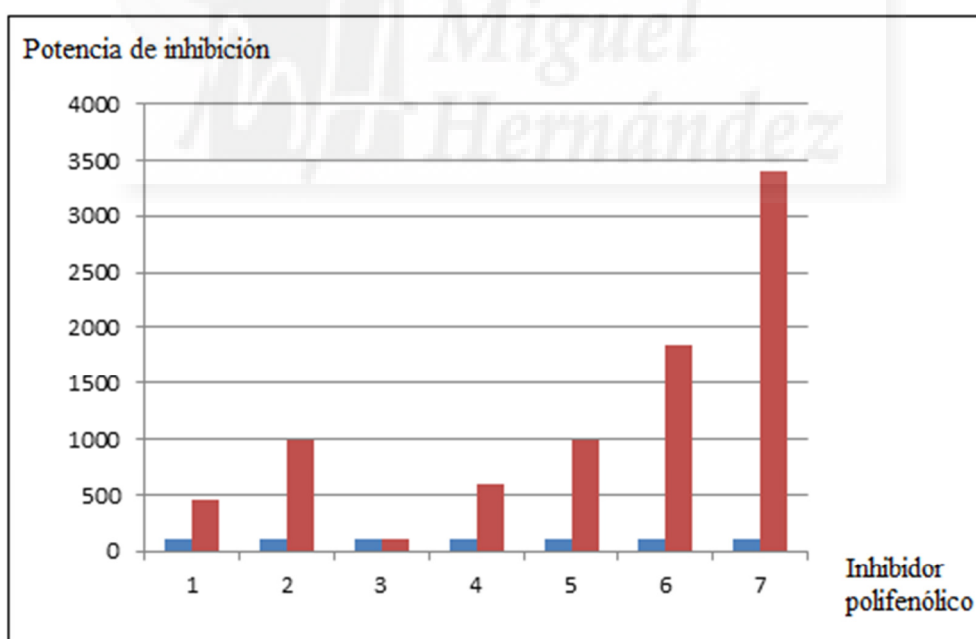
Gnetum gnemon

El extracto extraído de *Gnetum gnemon*, contiene gran variedad de polifenoles, más concretamente estilbenos, como el gnetol, por lo que exhibió el doble de actividad inhibitoria que un inhibidor típico de la enzima tirosinasa. Tal vez su alta actividad sea debida a que las posiciones hidroxilo de la estructura del piceatannol contiene grupos o- (3', 4' -) dihidroxi, son significativamente diferentes de otros hidroxiestilbenos encontrados naturalmente.

Aloe Barbarensis

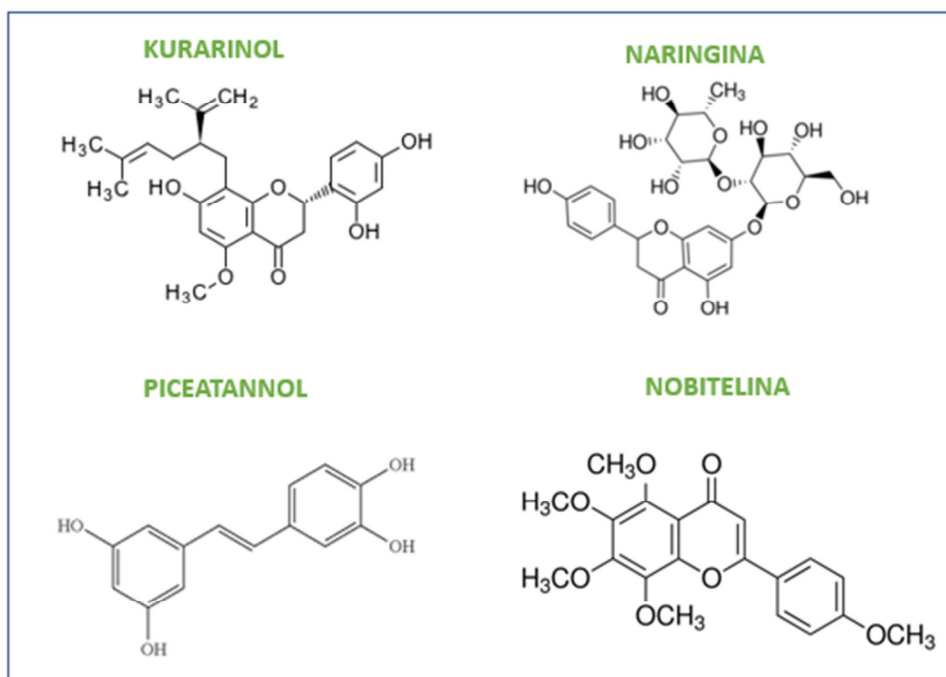
El Aloe barbarensis es conocido como Aloe vera, juega un papel importante en la actividad antioxidante, ya que contiene polifenoles, más concretamente estilbenos en su estructura, como la aloesina, que es un glucósido de hidroxycumarina natural aislado de Aloe vera²⁸. La aloesina realizó una mayor cantidad actividad inhibitoria hacia la tirosinasa y se ha utilizado recientemente en los cosméticos de aplicación tópica debido a su fuente natural y la actividad multifuncional en el cuidado de la piel²⁶.

Ilustración 13. Resistencia inhibitoria de polifenoles en comparación con un inhibidor estándar, el ácido kójico



La tabla muestra una comparativa de la inhibición del ácido kójico sobre la enzima tirosinasa (AZUL), que sería del 100% sobre el enzima, en comparación con los inhibidores polifenólicos de tirosinasa (ROJO). Como se puede observar, la mayoría de ellos tienen una potencia de inhibición mucho mayor a la del ácido kójico, por lo que los compuestos polifenólicos son mucho más eficaces. Clasificación: 1.Mulberoside F; 2.Norartocarpetina; 3.Taxifolin; 4.6-hidroxiidaidzeína; 5.Haginina; 6.Kuraridinol; 7.Kuraridina²⁶.

Ilustración 14. Estructuras tipos de ejemplos de polifenoles con propiedades sobre la melanogénesis



4.2. Otros factores en los que influyen los polifenoles con protección ante la radiación solar

4.2.1 Propiedades beneficiosas de los polifenoles ante el envejecimiento

Es intuitivo suponer que la aplicación tópica de antioxidantes puede neutralizar algunos de los radicales libres resultantes y, en consecuencia, disminuir o prevenir los signos de envejecimiento de la piel, en especial aquellos vinculados a un excesivo estrés oxidativo. En la actualidad, los antioxidantes tópicos se comercializan para prevenir el envejecimiento inducido por UV, así como para tratar las arrugas y el eritema debido a la inflamación.

Para que los antioxidantes administrados por vía tópica sean eficaces para prevenir el envejecimiento de la piel, deben hacerse algunas consideraciones en las formulaciones, teniendo en cuenta que la estabilización del producto es crucial, debido a que los antioxidantes son muy inestables, pueden oxidarse e inactivarse antes de alcanzar el objetivo. Además, deben ser absorbidos correctamente en la piel, alcanzando su tejido objetivo donde se activan, y puedan permanecer allí el tiempo suficiente para ejercer los efectos deseados⁹.

La sociedad moderna busca la fórmula para la eterna juventud por lo que posee un insaciable apetito por los métodos que podrían volver atrás el reloj. Esto ha desencadenado una explosión en la industria cosmética para producir productos aplicados tópicamente que se aplican para el cuidado de la piel. Éstos se han vuelto tan extensos que a menudo se confunden las indicaciones y eficacia de dichos productos.

Se utilizan comercialmente muchos productos, que afirman proporcionar ciertos efectos cutáneos cuando se usan tópicamente. En general, aunque los efectos pueden ser pequeños, son importantes y puede mejorar la textura y la apariencia de la piel²⁸.

El envejecimiento intrínseco, también llamado envejecimiento verdadero o cronológico, inevitablemente ocurre como una consecuencia natural por el paso del tiempo. En este caso, la genética individual es la responsable de la aparición de signos del envejecimiento. Actualmente, los telómeros, pequeñas secuencias de ADN presentes en los extremos de los cromosomas, son considerados elementos esenciales en el envejecimiento intrínseco. Cuando estas estructuras están intactas, tienden a prolongar la vida de las células. Con el envejecimiento, se produce acortamiento de los telómeros, favoreciendo la aparición de carcinogénesis²⁹.

28. Hsu S. Green tea and the skin. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2005;52(6):1049-59.

29. Delalle-Lozica N. Local therapy as basic anti-aging prevention. *Acta clinica Croatica*. 2010;49(4):529-36.

En cuanto a los cambios hormonales, los estrógenos influyen en la síntesis de colágeno gracias a los fibroblastos, que conducen a una mayor síntesis de ácido hialurónico, que promueve la retención de agua y aumenta la matriz extracelular. Por ello, en condiciones de hipuestrogenismo, como ocurre en el caso de la menopausia, aumenta el proceso de envejecimiento en la piel.

Sin embargo, como ya se ha comentado anteriormente la exposición solar es el principal factor de envejecimiento con propiedades como protectores solares, también sirven como precursores de envejecimiento evitando la aparición de las arrugas, la pérdida de laxitud y elasticidad de la piel.

Además, también existen polifenoles que tratan específicamente las arrugas y la firmeza de la piel, aunque la mayoría están en proceso de investigación y necesitan más evidencias científicas. La mayoría de componentes que se usan en formulaciones anti-envejecimiento son naturales, aunque no pertenecen a la familia de los polifenoles, como son la vitamina E y C.

Algunos ejemplos de polifenoles con propiedades anti-envejecimiento son:

Polifenoles del café

Un antioxidante extraído de la fruta de la planta de café *Coffea arabica*, ha demostrado ser un antioxidante más fuerte que el té verde, el extracto de granada, la vitamina C y E. Contiene polifenoles, como es el caso del ácido caféico y ferúlico que son bien conocidos por sus propiedades antioxidantes. Además, se han realizado diferentes estudios y no ha habido informes de irritación por parte de los pacientes.

Además, la cafeína y benzoato sódico de cafeína poseen propiedades anti-envejecimiento y también inducen la apoptosis de las células cuando se aplica a la piel. Adicionalmente, también se realizaron otros estudios que han demostrado que el benzoato sódico de cafeína inhibe la formación de tumores inducidos por los radicales libres que golpean el ADN, produciendo mutaciones¹⁸.

Sanguisorba officinalis

La aplicación tópica del extracto de *Sanguisorba officinalis* ha demostrado ser beneficioso para evitar la formación de arrugas, la pérdida de elasticidad y la disminución de la linealidad de la fibra elástica en la piel. Esto es gracias a los taninos hidrolizables que posee, ya que son los principales compuestos del extracto de *S. officinalis*. Además, es útil para curar las heridas y quemaduras¹².

4.2.2 Propiedades beneficiosas de los polifenoles ante la polución externa

El daño ambiental está directamente relacionado con la exposición a la radiación solar y los contaminantes que inciden sobre la piel. Como ya se ha mencionado anteriormente, existen dos tipos de envejecimiento de la piel; el envejecimiento intrínseco y extrínseco, pero esta sección se centra en este último.

Las características clínicas de la piel envejecida (arrugas, manchas, flacidez, falta de firmeza y elasticidad) es el efecto que produce la exposición UV y los contaminantes, además del daño superpuesto durante el paso del tiempo sobre la piel envejecida intrínsecamente. La exposición a contaminantes también tiene como resultado la generación de ROS o radicales libres. Algunos de estos contaminantes son:

- El estrato córneo es la capa de piel más susceptible para el agotamiento de antioxidantes lipófilos e hidrófilos inducido por ozono. Parece que el propio ozono es demasiado reactivo para penetrar profundamente en la piel y reacciona, por lo tanto, predominantemente reacciona con los lípidos y proteínas de la barrera cutánea en la epidermis más externa¹⁴.
- El tabaquismo se ha identificado como un contribuidor de las arrugas, incluso más que la exposición al sol, ya que elastosis, telangiectasias y disminución del flujo sanguíneo en los vasos capilares, lo que provoca la privación de nutrientes y el aumento de los radicales libres en el tejido cutáneo.
- Los fertilizantes, vertidos químicos industriales y pesticidas, que se vierten al mar pueden actuar como contaminantes si los seres humanos se sumergen en dichas aguas.
- Los herbicidas, plaguicidas y metales pesados, como por ejemplo el MTBE (Metil terc-butil éter) contribuyen a la contaminación del suelo, siendo factores extrínsecos de contaminación y contribuyendo a la formación de ROS en los seres vivos.
- La industria produce humo contaminante con compuestos como el óxido de nitrógeno, monóxido de carbono y el dióxido de azufre, contribuyendo a la contaminación atmosférica del aire que respiran los seres vivos y contribuyendo también a la formación de ROS³⁰.

30. Fu M, Zhou L. [Application of plant polyphenols in environmental protection and agricultural production]. Ying yong sheng tai xue bao = The journal of applied ecology. 2004;15(9):1673-7.

En consecuencia, el fortalecimiento de su capacidad antioxidante es el enfoque en la limitación de ROS inducida por daño de la piel. La aplicación tópica de antioxidantes, proporciona un medio eficaz para aumentar los niveles de antioxidantes en el tejido de la epidermis humana, para suplir su pérdida.

Por lo tanto, como la piel más susceptible al agotamiento de los antioxidantes cutáneos inducido por la radiación UV y los contaminantes es el estrato córneo, debe beneficiarse en particular de una mayor capacidad antioxidante a través de la suplementación tópica³¹.

Así mismo, los polifenoles al ser antioxidantes evitan que los contaminantes que entran en contacto con el organismo formen más ROS o que una vez que han sido formados, sean neutralizados. Al igual que los polifenoles mencionados hacen de barrera ante la radiación UV, también lo hace de muchos de estos contaminantes productores de polución.



31. Puri P, Nandar SK, Kathuria S, Ramesh V. Effects of air pollution on the skin: A review. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology*. 2017;83(4):415-23.

5. Discusión

Como se ha podido comprobar los polifenoles tienen gran cantidad de beneficios, además, una de sus mejores ventajas es que, aunque hay mucha diversidad, un solo compuesto posee propiedades beneficiosas para diferentes agentes de agresión hacia la piel.

Por consiguiente, todos los agentes que se explican en este trabajo están estrechamente relacionados, ya que los protectores solares, también protegen de la polución diaria. Por tanto, esto conlleva la protección y la prevención de la aparición de signos de envejecimiento extrínseco y de pigmentación de la piel.

Además, hay que destacar que los efectos de los polifenoles en la piel son mucho más visibles si se emplean prematuramente, antes de que aparezcan manchas, eritrosis, arrugas y pérdida de elasticidad de la piel. A continuación se muestra algún ejemplo de cosmético que está comercializado y que posee polifenoles:

- Caudalie serum, este cosmético contiene tocoferol y diferentes extractos de plantas, como es el caso del extracto de uva. Por tanto, sirve como antioxidantes para la piel, además de actuar contra la contaminación.
- Caudalie vineactiv tratamiento hidratante 3 en 1 40 ml, es una crema anti envejecimiento, que contiene polifenoles de cítricos como es el caso del limoneno. Aisla las arrugas y líneas de expresión, devolviendo a la piel su esplendor.
- Caudalie soleil divin visage ip30 40 ml, es un fotoprotector que gracias a su formulación con filtros biológicos de extracto de uva, protege a la piel de la radiación solar.
- Existen muchos otros productos con estas características y composiciones, por lo que en general, hay algunos laboratorios que se dedican a especializarse en crear cosméticos con antioxidantes naturales en sus formulaciones, como es el caso de Caudalie® y Apivita®.

6. Conclusiones

Después del análisis del estado del arte, se pueden extraer las siguientes conclusiones:

- El uso de compuestos naturales y en concreto de polifenoles es una interesante y prometedora estrategia para el desarrollo de nuevos ingredientes para su uso en cosmética, especialmente en el campo de la protección solar.
- La actual tendencia que promueve la sustitución de productos de origen petroquímico por otros de origen natural augura un futuro prometedor para la investigación en este campo.
- Las múltiples actividades beneficiosas de los polifenoles les dotan de cierta ventaja competitiva con respecto a otros productos.
- Muchos de los polifenoles son compatibles entre sí, permitiendo el desarrollo futuro de combinaciones, muchas de ellas con actividad sinérgica.
- Cada vez son más y mejores los estudios que caracterizan estas actividades y por lo tanto el mayor el grado de evidencia sobre los mismos.
- Este aumento de la certidumbre sobre su actividad, promete productos más seguros y eficaces.

7. Lista de abreviaturas

ROS: Especies Reactivas de Oxígeno

ADN: Ácido desoxirribonucleico

COX-2: Ciclooxygenasa

GSH: Glutación

GPx: Peroxidasa

CAT: Catalasa

SOD: Superóxido dismutasa

MAPK: Quinasa activada por mitógeno

Células HaCaT: Células presentes en la piel adulta con alta capacidad de diferenciación y proliferación

DHICA: Ácido dihidroxiindol-2-carboxílico

DHI: Dihidroxiindol

MTBE: Metil trec-butil éter

