



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

REVISIÓN SISTEMÁTICA SOBRE LA EFICACIA DEL RESVERATROL TÓPICO FRENTE AL ENVEJECIMIENTO CUTÁNEO

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2017

Autor: Carla Patricia Viciconti Iruela

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: Enrique Barraón Catalán

Índice

RESUMEN	2
ABSTRACT	2
1. INTRODUCCIÓN	3
1.1. Anatomía y fisiología de la piel	3
1.2. Envejecimiento cutáneo: concepto general	4
1.3. Mecanismos moleculares del envejecimiento	5
1.4. Factores influyentes en el envejecimiento	6
1.5. Resveratrol: características generales.....	7
1.6. Desafíos galénicos: estabilidad química y formulación tópica.....	9
1.7. Seguridad y toxicidad	10
1.8. Objetivos	11
2. METODOLOGÍA	12
2.1. Diseño del estudio	12
2.2. Fuente de obtención de los datos	12
2.3. Ecuaciones de búsqueda	12
2.4. Criterios de selección de artículos.....	14
3. RESULTADOS	15
3.1. Estudios in vitro	15
3.2. Estudios in vivo.....	21
3.3. Ensayos clínicos	28
4. DISCUSIÓN	33
4.1. Limitaciones de los estudios.....	33
4.2. Análisis de la dosificación	33
4.3. Limitaciones de la formulación	34
4.4. Comparativa frente a activos de referencia en el mercado	35
4.5. Perspectiva de futuro	36
5. CONCLUSIONES.....	36
6. BIBLIOGRAFÍA.....	37

RESUMEN

Los activos utilizados comúnmente para tratar el envejecimiento cutáneo, como los retinoides o la hidroquinona, poseen un alto poder irritativo o controversia

respecto a su seguridad. Por el contrario, el resveratrol se posiciona como una alternativa terapéutica segura de gran interés.

Este trabajo analiza la evidencia del resveratrol en distintos modelos *in vitro*, *in vivo* y en humanos, así como los mecanismos de acción por los que actúa frente al envejecimiento cutáneo. La activación de factores de longevidad como la Sirtuina 1 (SIRT1), la inhibición de las metaloproteinasas (MMPs) y la inhibición de la tirosinasa son algunos de los mecanismos que explican su eficacia. No obstante, debido a su inestabilidad fisicoquímica y baja solubilidad, su viabilidad tópica depende del uso de la nanotecnología para encapsular el activo, garantizando su estabilidad y su correcta penetración cutánea.

Palabras clave: resveratrol, envejecimiento cutáneo, antioxidante, nanotecnología, cosmeceúticos

ABSTRACT

Ingredients commonly used to treat skin ageing, such as retinoids or hydroquinone, are highly irritating or are the subject of controversy regarding their safety. In contrast, resveratrol is emerging as a safe therapeutic alternative of great interest.

This document analyses the evidence for resveratrol in various *in vitro*, *in vivo* and human models, as well as the mechanisms of action through which it combats skin ageing. The activation of longevity factors such as Sirtuin 1 (SIRT1), the inhibition of matrix metalloproteinases (MMPs) and the inhibition of tyrosinase are some of the mechanisms that explain its efficacy. However, due to its physicochemical instability and low solubility, its topical viability depends on the use of nanotechnology to encapsulate the active ingredient, ensuring its stability and proper skin penetration.

Keywords: resveratrol, skin ageing, antioxidant, nanotechnology, cosmeceuticals

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Anatomía y fisiología de la piel

La piel es el órgano más extenso del cuerpo humano y actúa como barrera entre el medio interno y el exterior. Además, ejerce funciones como la cicatrización de heridas, termorregulación, función sensorial, inmunitaria y metabolismo de la vitamina D (1).

1.1.1. Estructura general de la piel: Epidermis, Dermis e Hipodermis

Su estructura se divide en tres capas principales: la epidermis, la dermis y la hipodermis. El mantenimiento de estas capas protege a la piel de agentes patógenos, evita la pérdida de agua y la defiende de la radiación ultravioleta (UV) (2). Estas capas se muestran en la **Figura 1** y se describen a continuación:

- **Epidermis:** Es la capa más externa y la barrera de defensa frente al entorno. Se renueva constantemente gracias a los queratinocitos, que son sus células más abundantes y las que le proporcionan impermeabilidad. A medida que los queratinocitos maduran y ascienden hacia las capas más exteriores de la piel, forman el estrato córneo, la capa más superficial y resistente de la epidermis. Su función es mantener la hidratación de la piel y protegerla frente a agresiones externas (2). Además, contiene melanocitos, células encargadas de producir melanina para dar color y proteger a la piel de la radiación ultravioleta (3).
- **Dermis:** Situada justo debajo, es la capa intermedia y el verdadero soporte de la piel. Su célula principal es el fibroblasto, responsable de fabricar la Matriz Extracelular (MEC), rica en fibras de colágeno, elastina, proteoglicanos (PG) y glucosaminoglicanos (GAG). Gracias a esta capa y a los fibroblastos, la piel se mantiene firme, elástica y resistente (4).
- **Hipodermis:** Es la capa más profunda y conecta la piel con los músculos. Está formada principalmente por tejido graso, que se almacena en unas células llamadas adipocitos. Esta capa sirve como aislante térmico y reserva de energía. Además, aporta volumen y soporte fundamental al rostro (1).

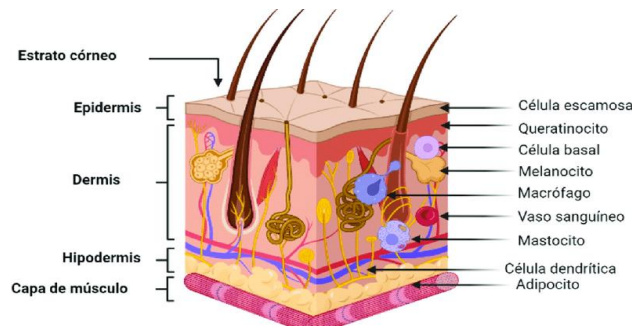


Figura 1. Estructura anatómica de las capas de la piel (5).

1.1.2. La matriz extracelular (MEC)

La matriz extracelular (MEC) es una red tridimensional sintetizada por los fibroblastos que aporta soporte, hidratación y resistencia a la dermis. Sus componentes principales son:

- **Colágeno:** Proteína mayoritaria (80% del peso) que otorga resistencia mecánica y firmeza a la piel (4).
- **Elastina:** Componente principal de las fibras elásticas, responsable de la elasticidad del tejido (4).
- **Ácido hialurónico:** Principal glucosaminoglicano con gran capacidad de retener agua, clave para mantener la hidratación y el volumen (4).

1.2. Envejecimiento cutáneo: concepto general

Conocer los mecanismos moleculares del envejecimiento cutáneo (tales como la oxidación, la hipoxia, la glicación o la inflamación de las terminaciones nerviosas) es clave para poder desarrollar estrategias que prevengan o ralenticen este proceso (1).

El envejecimiento cutáneo se caracteriza por la atrofia progresiva de la dermis, lo que produce un aumento de las arrugas en la piel y una disminución de la elasticidad. Esta atrofia de la dermis está producida principalmente por una reducción del colágeno en la matriz extracelular (MEC), la cual se ve agravada por la aparición de microdesgarros (*microtears*) y por el proceso de glicación en las zonas más profundas de la dermis.

El envejecimiento cutáneo provoca una disminución en la producción de este colágeno, y un aumento de su degradación, lo que conlleva una reducción de sus niveles (4).

Dicho envejecimiento está determinado por factores tanto intrínsecos (genética, cambios hormonales) (1) como extrínsecos (fotoenvejecimiento, contaminación ambiental, tabaquismo, estilo de vida) (**Figura 2**). La combinación de ambos factores conlleva la formación de arrugas, flacidez y un adelgazamiento de la piel (2).

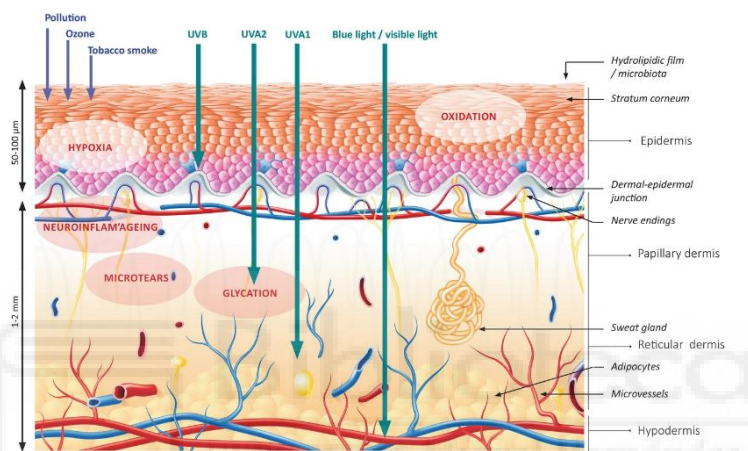


Figura 2. Factores ambientales y principales factores de estrés biológico implicados en el envejecimiento cutáneo (2).

1.3. Mecanismos moleculares del envejecimiento

1.3.1. Senescencia celular y SASP

El envejecimiento provoca la acumulación de células senescentes que secretan un conjunto de factores proinflamatorios y enzimas degradativas conocido como *Fenotipo Secretor Asociado a la Senescencia* (SASP), que daña el tejido y promueve la inflamación crónica (2).

1.3.2. Estrés oxidativo

Las especies reactivas de oxígeno (ROS) generadas tanto por el metabolismo normal como por factores externos, dañan el ADN, oxidan lípidos y proteínas, y activan las metaloproteinasas de la matriz (MMPs), enzimas que destruyen el colágeno y otras fibras proteicas de la MEC (2,4).

Los antioxidantes como el ácido ascórbico o la ubiquinona protegen el material genético y al resto de componentes frente a estas ROS. Sin embargo, la luz ultravioleta (UV) puede inhibir estos antioxidantes y provocar el envejecimiento de la piel (1).

1.3.3. Degradación de la Matriz Extracelular (MEC)

La degradación de la MEC se caracteriza por una disminución en la síntesis y un aumento en la fragmentación del colágeno (tipo I y III), debilitando la estructura de la dermis. Además, se produce una acumulación de elastina anormal y desorganizada, que reduce la elasticidad del tejido. Este deterioro se agrava por la pérdida de glicosaminoglicanos, como ácido hialurónico, lo que reduce la capacidad de retención de agua en la piel (2).

1.3.4. Glicación

La glicación (unión no enzimática entre un azúcar y una proteína) forma parte del envejecimiento del organismo, sin embargo, en personas con hiperglucemia crónica como la diabetes, ésta aumenta considerablemente (2).

Esta reacción es irreversible y acumulativa. Los productos finales de la glicación avanzada (AGE) se acumulan en la MEC, afectando al colágeno y la elastina, lo que provoca una piel más rígida y menos elástica (2).

Además, los AGE pueden interferir en la proliferación de los queratinocitos y tener un efecto sobre la pigmentación de la piel (2).

1.4. Factores influyentes en el envejecimiento

1.4.1. Factores intrínsecos: Hormonas y menopausia

La disminución de los estrógenos durante la menopausia provoca una piel más seca y fina, menos elástica y más sensible. Esto se debe a que los receptores de estrógenos se encuentran ampliamente distribuidos en la piel (2).

Esta disminución hormonal reduce la actividad de los fibroblastos y causa la pérdida de colágeno y elastina. Además, incrementa la actividad de las metaloproteinasas (MMPs), acelerando la degradación del colágeno (6).

Como consecuencia, se produce un aumento de las arrugas, una peor cicatrización de heridas, un deterioro de la función barrera de la piel y una reducción de la capacidad antioxidante de la piel (6).

1.4.2. Factores extrínsecos: El exposoma (Radiación UV, Tabaco, Dieta)

La radiación ultravioleta se divide en UVA, UVB y UVC. El 95% de la radiación UV que llega a la piel es UVA y el 5% es UVB.

Los rayos UVB penetran en las capas superficiales de la piel y provocan quemaduras solares, engrosamiento de la epidermis y agotamiento de las células de Langerhans. Además de estimular la producción de la melanina y el bronceado pueden inducir lesiones y mutaciones en el ADN (2).

La radiación UVA penetra en las capas profundas de la piel intensificando el pigmento de melanina preformado por la radiación UVB y pueden causar reacciones alérgicas. En la dermis, estos rayos provocan microdesgarros (*microtears*) en las fibras de colágeno (2).

El tabaco es un factor ambiental de gran importancia, ya que el humo altera la producción de colágeno y degrada la MEC. Además, induce ROS involucradas en el envejecimiento prematuro de la piel y la apariencia grisácea de esta (2).

Por último, una dieta alta en azúcares daña el colágeno y promueve la formación de AGEs, perjudicando la reparación de la piel. Por ello, los pacientes diabéticos suelen mostrar síntomas de envejecimiento cutáneo y peor cicatrización de heridas (2).

1.5. Resveratrol: características generales

1.5.1. Origen y fuentes naturales

El resveratrol es un polifenol presente de forma natural en varias plantas, donde actúa como una antitoxina natural sintetizada en respuesta a infecciones fúngicas y factores estresantes. Actualmente, la piel de la uva roja (*Vitis vinifera*) se considera la principal fuente de extracción (9,10).

Además, el resveratrol destaca por sus aplicaciones en el marco de estrategias de economía circular, ya que puede extraerse en altas concentraciones a partir de subproductos agrícolas, ofreciendo una formulación vegetal eficaz y ecológica (11).

1.5.2. Estructura química y propiedades fisicoquímicas

Conocido químicamente como 3,5,4'-trihidroxiestilbeno, el resveratrol es un polifenol lipofílico perteneciente al grupo de los estilbenos. Su estructura (**Figura 3**) consta de un esqueleto de 14 carbonos, formado por dos anillos de benceno unidos por un segmento de etileno (9,11).

Debido a su doble enlace carbono-carbono (C-C), posee dos configuraciones isoméricas: *cis* y *trans*. El isómero *trans* es el más abundante, estable y biológicamente activo, mientras que el isómero *cis* es menos estable debido a las interacciones estéricas entre sus anillos aromáticos (9,11).

1.5.3. Farmacocinética y biodisponibilidad

La eficacia *in vivo* del resveratrol se ve limitada por su baja solubilidad, inestabilidad y rápido metabolismo. En el organismo, se degrada rápidamente mediante la ruptura de su anillo de benceno y su doble enlace, además de sufrir una conversión de su forma activa *trans* a la forma *cis*, lo que disminuye notablemente su potencial terapéutico (9).

Para mejorar su farmacocinética y biodisponibilidad, la investigación se centra en la modificación química estructural centrada en generar derivados mucho más estables que el original y en uso de nanotecnología y encapsulación, con la finalidad de hacerla más accesible para el organismo (9).

1.5.4. Mecanismos de acción del resveratrol

El resveratrol posee varios mecanismos de acción por los cuales contrarresta el envejecimiento cutáneo y el fotoenvejecimiento inducido por la radiación:

- **Activación de sirtuinas:** al activar la SIRT1, el resveratrol reduce el estrés oxidativo y mantiene el nivel de antioxidantes en las células. Además, ejerce

una acción antiinflamatoria que disminuye las citoquinas, protegiendo a los fibroblastos del daño por UVB (12).

- **Regulación del estrés oxidativo** (vía Nrf2): el resveratrol tiene la capacidad de equilibrar el estrés oxidativo en las células mediante la activación de la vía de señalización Nrf2, activando las defensas antioxidantes endógenas de la propia célula (13).
- **Inhibición de las metaloproteinasas de la matriz (MMPs) y control inflamatorio:** la exposición a rayos UVB genera un aumento de ROS, las cuales inician la vía de señalización MAPK. El resveratrol actúa inhibiendo esta vía, lo que reduce la expresión de MMPs (enzimas que degradan el colágeno) y frena la secreción de factores proinflamatorios (10).
- **Propiedades antiapoptóticas y acción sobre el factor VEGF-B:** el daño ocasionado por la radiación UV puede provocar la apoptosis de las células de la piel. El resveratrol aumenta la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular B (VEGF-B), provocando un efecto protector frente a la apoptosis (13).

1.6. Desafíos galénicos: estabilidad química y formulación tópica

A pesar de su eficacia, la formulación tópica del resveratrol se ve limitada por su inestabilidad fisicoquímica. La molécula se degrada fácilmente ante factores ambientales, lo que reduce su biodisponibilidad y efectividad (9,11).

1.6.1. Isomerización por luz

En la naturaleza, el resveratrol se encuentra en mayor parte en su forma isomérica *trans* (*trans*-resveratrol), la cual es más estable y responsable de la mayor parte de su actividad biológica y antioxidante. Sin embargo, cuando se expone a la radiación ultravioleta (UV) o a la luz visible directa, el *trans*-resveratrol sufre un proceso de fotoisomerización irreversible, transformándose en *cis*-resveratrol (**Figura 3**). Este isómero *cis* presenta una actividad biológica significativamente menor y una mayor inestabilidad estructural (9).

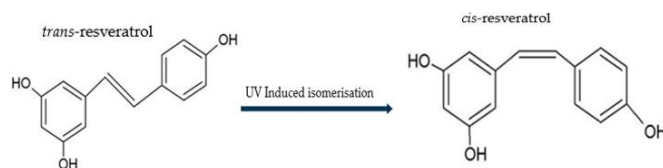


Figura 3. Influencia de la luz en los isómeros del resveratrol (11).

1.6.2. Sensibilidad al pH y la temperatura

La estabilidad química del resveratrol también está fuertemente condicionada por el pH del medio y la temperatura. Diversos estudios de degradación demuestran que la molécula se mantiene relativamente estable en ambientes ácidos; sin embargo, en medios con un pH alcalino, sufre una rápida degradación por autooxidación.

Además, las altas temperaturas aceleran su ruptura térmica. Esta inestabilidad obliga a formular el producto bajo condiciones de temperatura controlada y en un pH estrictamente ácido (9).

1.6.3. Soluciones tecnológicas: modificación y formulación galénica

Para superar estos desafíos fisicoquímicos, la investigación galénica actual se centra en el desarrollo de sistemas de liberación avanzados que aíslan la molécula del entorno. Las estrategias tecnológicas más prometedoras incluyen el uso de liposomas, nanoemulsiones y sistemas de microencapsulación.

Estos sistemas, al estar formados por bicapas lipídicas, logran encapsular el *trans*-resveratrol, protegiéndolo eficazmente frente a la oxidación, las variaciones de pH y la radiación UV.

Además de mejorar su estabilidad en la fórmula, estos sistemas nanotecnológicos incrementan la solubilidad del activo, favorecen una penetración transepidérmica más profunda y permiten una liberación controlada del principio activo en las capas diana de la piel (9).

1.7. Seguridad y toxicidad

El uso del resveratrol en aplicaciones cosméticas y dermatológicas requiere una evaluación de su perfil toxicológico. La literatura científica actual respalda de

forma consistente que la administración tópica de este principio activo presenta un alto perfil de seguridad y una excelente biocompatibilidad cutánea (3).

1.7.1. Tolerancia cutánea y baja capacidad irritativa

A diferencia de otros activos antiedad, el resveratrol tópico no suele inducir irritación en la piel. De hecho, los reportes clínicos de dermatitis de contacto asociados a su uso son extremadamente inusuales (3).

Diversos estudios en modelos *in vivo* han demostrado que la aplicación tópica de resveratrol no solo es inocua, sino que es capaz de aliviar la dermatitis de contacto irritativa inducida por agentes químicos y reducir las reacciones de hipersensibilidad de contacto (3).

Se sugiere que la potente actividad antiinflamatoria intrínseca del resveratrol es el factor principal que contrarresta y minimiza su potencial irritativo. Además, protege el tejido cutáneo frente a la inflamación y el riesgo de carcinogénesis inducidos por la radiación ultravioleta B (UVB) (3).

1.7.2. Ausencia de toxicidad en los melanocitos

Un posible riesgo de los activos que intervienen en la pigmentación es el riesgo de inducir leucodermia. Algunos compuestos que actúan como sustratos de la enzima tirosinasa pueden sufrir una oxidación enzimática que los convierte en ortoquinonas citotóxicas, desencadenando la muerte de los melanocitos. El resveratrol funciona como inhibidor directo y como sustrato de la tirosinasa, por lo que teóricamente podría plantear un riesgo similar de inducción de leucodermia (3).

Sin embargo, la evidencia científica ha confirmado que la supresión de la pigmentación lograda por el resveratrol no provoca toxicidad para los melanocitos. Su alta capacidad para inhibir el estrés oxidativo celular y la inflamación inducida por los rayos UV bloquea los mecanismos de daño citotóxico (3).

1.8. Objetivos

1.8.1. Objetivo general

El objetivo general de este trabajo es evaluar y sintetizar la evidencia científica actual sobre la eficacia del resveratrol como principio activo frente al envejecimiento cutáneo en formulaciones cosméticas.

1.8.2. Objetivos específicos

Para alcanzar el objetivo general, se plantean los siguientes objetivos específicos:

- Revisar la literatura científica disponible sobre el resveratrol, incluyendo estudios in vitro, in vivo y ensayos clínicos, centrados en el envejecimiento cutáneo.
- Analizar los mecanismos moleculares de acción del resveratrol en la piel, incluyendo su actividad antioxidante, antiinflamatoria, activación de sirtuinas, fotoprotección y modulaciones en MMPs y colágeno.
- Evaluar la eficacia tópica del resveratrol en productos cosméticos, considerando su biodisponibilidad, estabilidad, concentración efectiva y resultados mostrados en estudios clínicos.
- Comparar el resveratrol con otros activos antiedad utilizados en la industria cosmética, identificando ventajas, limitaciones y posibles sinergias.
- Identificar limitaciones y controversias relacionadas con la formulación y aplicación del resveratrol, así como las necesidades de investigación futura.

2. METODOLOGÍA

2.1. Diseño del estudio

El presente trabajo se trata de una revisión bibliográfica sistemática de carácter descriptivo.

2.2. Fuente de obtención de los datos

Se realizaron diversas búsquedas en las bases de datos PubMed y Scopus para identificar revisiones bibliográficas y artículos sobre la eficacia del resveratrol como principio activo en el tratamiento tópico del envejecimiento cutáneo.

2.3. Ecuaciones de búsqueda

Durante la búsqueda de la información se utilizaron diversos MeSH (Medical Subject Headings) y DeCS (descriptores en ciencias de la salud) para definir las ecuaciones de búsqueda avanzada en PubMed. Los descriptores utilizados para las búsquedas en las bases de datos PubMed y Scopus fueron “Resveratrol” y “Skin Aging”. Además, se incluyeron filtros en ambas bases de datos para restringir las revisiones bibliográficas.

En PubMed se aplicaron filtros para recuperar artículos con texto completo disponible, publicados en los últimos 10 años, en inglés o español, y excluyendo las revisiones bibliográficas. La ecuación fue la siguiente:

```
((("resveratrol"[Supplementary Concept] OR "resveratrol"[All Fields] OR "resveratrol"[MeSH Terms] OR "resveratrols"[All Fields]) AND ("skin aging"[MeSH Terms] OR ("skin"[All Fields] AND "aging"[All Fields]) OR "skin aging"[All Fields])) NOT ("review"[Publication Type] OR "review literature as topic"[MeSH Terms] OR "review"[All Fields])) AND ((y_10[Filter]) AND (fha[Filter]) AND (fft[Filter]) AND (english[Filter] OR spanish[Filter]))
```

De esta forma se obtuvieron 69 referencias.

En la base de datos Scopus, la búsqueda se restringió a artículos originales en inglés publicados entre 2016 y 2026, utilizando la siguiente ecuación:

```
( TITLE-ABS-KEY ( resveratrol* ) AND TITLE-ABS-KEY ( skin aging* ) ) AND PUBYEAR > 2015 AND PUBYEAR < 2027 AND ( LIMIT-TO ( LANGUAGE , "English" ) ) AND ( LIMIT-TO ( DOCTYPE , "ar" ) )
```

De esta ecuación se obtuvieron un total de 154 referencias.

De las 223 referencias encontradas, se eliminaron 63 artículos duplicados en ambas bases de datos, por lo que quedaron 160 referencias. Después de un primer cribado, mediante la lectura de títulos y resúmenes, se descartaron 74 referencias, quedando un total de 86. Estos 86 artículos fueron evaluados y se descartaron un total de 71 reportes por los siguientes motivos:

- Administración sistémica o estudios no relacionados con el envejecimiento cutáneo. (n = 29)
- Análisis de mercado, revisiones bibliográficas o estudios in silico. (n = 11)
- Formulaciones con múltiples ingredientes o donde no es posible aislar el efecto del resveratrol. (n = 27)
- Solapamiento temático frente a evidencia más reciente (n = 4)

Por lo tanto, fueron 15 los estudios incluidos en esta revisión. El análisis PRISMA de selección de los trabajos se muestra en la **Figura 4**.

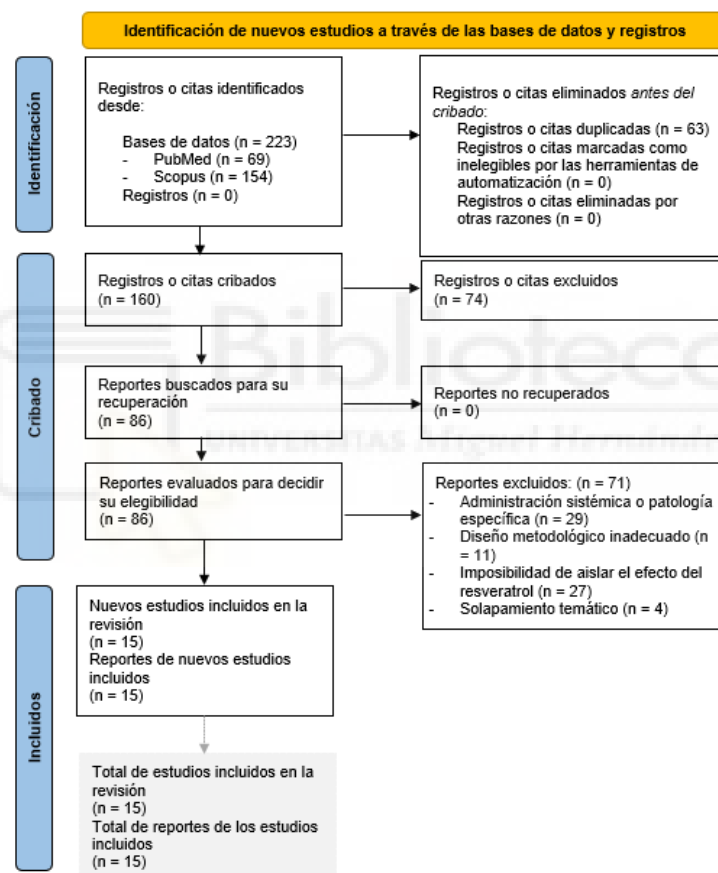


Figura 4. Análisis PRISMA realizado para este trabajo.

2.4. Criterios de selección de artículos

2.4.1. Criterios de inclusión

- Tipo de estudio: Ensayos clínicos y estudios in vivo, ex vivo e in vitro.
- Idioma: artículos publicados en inglés o español.
- Fecha de publicación: artículos publicados en los últimos 10 años.

- Temática: artículos que evalúen la eficacia antienvjecimiento del resveratrol en formulaciones tópicas.

2.4.2. Criterios de exclusión

- Estudios que evalúen la administración sistémica del resveratrol.
- Artículos que evalúen la eficacia del resveratrol en patologías cutáneas específicas y no en envejecimiento de la piel.
- Estudios en los que el resveratrol esté formulado junto con otros principios activos y no se pueda aislar su efecto individual.
- Estudios que evalúen modelos biológicos no cutáneos.
- Revisiones bibliográficas narrativas, análisis de mercado o artículos de opinión.

3. RESULTADOS

3.1. Estudios *in vitro*

De los artículos seleccionados, 7 de ellos midieron la eficacia y formulación del resveratrol en modelos celulares y de piel reconstruida. Los datos extraídos de estos estudios se muestran de manera resumida en la **Tabla 1**.

Año y autor	Modelo biológico	Intervención	Comparador	Resultados
Jiang et al (2020) (14)	Fibroblastos primarios humanos expuestos a radiación UVA.	Activación del eje SIRT1 mediado por tratamientos antioxidantes.	Células irradiadas sin protección.	- Modula el eje SIRT1 reduciendo la expresión de enzimas MMP-1. - Protege las fibras de colágeno tipo 1 (COL1) y regula la apoptosis celular.
Saitoh et al (2025) (15)	Queratinocitos humanos expuestos a estrés oxidativo (UVA, UVB y peróxidos).	Polisacárido de resveratrol (derivado soluble en agua).	Resveratrol libre y otros estilbenos.	- Aumento de la solubilidad en agua. - Efecto citoprotector superior frente al daño oxidativo con mucha menos toxicidad celular.
Lee et al (2021) (16)	Fibroblastos dérmicos humanos	Resveratrol acetilado y oxiresveratrol.	Resveratrol estándar.	Aumento significativo de la estabilidad física (luz/temperatura)

	irradiados con luz UVB.			• Potente supresión de la expresión de MMP-1 (frena la degradación del colágeno).
Shin et al (2020) (17)	Queratinocitos humanos expuestos a partículas en suspensión (PM / Polución).	Tratamiento profiláctico con resveratrol.	Células expuestas a polución sin resveratrol.	• Inhibe las respuestas inflamatorias intracelulares inducidas por la contaminación. • Reduce la generación de ROS.
Kim et al (2025) (18)	Cultivos de células cutáneas humanas.	ϵ -Viniferina (oligómero natural del resveratrol).	Células no tratadas.	• Acelera la reparación y cicatrización del tejido. • Promueve la restauración funcional de la barrera epidérmica.
Kwon et al (2017) (19)	Cultivo celular de melanocitos humanos normales.	Resveratrol a diferentes concentraciones (0.1 μ M a 100 μ M).	Células control (vehículo).	• Inhibe de forma dosis-dependiente la actividad de la tirosinasa y la síntesis de melanina (vía FOXO3a). • Efecto despigmentante.
Markiewicz et al (2022) (20)	Modelo de piel humana en 3D (equivalente dermo-epidérmico).	Derivados de resveratrol aplicados <i>in vitro</i> .	Células de control no tratadas.	• Frena los procesos de glicación del colágeno. • Propiedades protectoras globales contra el envejecimiento en la matriz extracelular.

Tabla 1. Principales resultados de los estudios *in vitro* seleccionados.

3.1.1. Eficacia antienviejecimiento a nivel celular

Fotoprotección y prevención de la degradación del colágeno

La radiación UVA es un factor exógeno clave en el fotoenvejecimiento de la piel. Su impacto en la piel provoca una remodelación de la MEC, al aumentar la MMP1 y reducir el colágeno estructural.

El estudio llevado a cabo por Jiang et al. (2020) (14) evalúa el comportamiento de los fibroblastos primarios humanos al someterse a radiación UVA para conocer el mecanismo molecular por el cual el resveratrol ejerce un efecto protector frente a esta radiación.

Los resultados mostraron que el resveratrol actúa como un potente activador de la Sirtuina 1 (SIRT1), revirtiendo el daño inducido por la radiación UVA a través de las siguientes vías:

- Inhibición de la degradación: se observó la disminución en la expresión de MMP-1, responsable de destruir fibras de colágeno.
- Aumento de la síntesis: la activación de la SIRT1 provocó un aumento en la síntesis de colágeno tipo I.
- Efecto antiapoptótico: el tratamiento moduló la expresión de la proteína BCL2, clave en la supervivencia celular, protegiendo a los fibroblastos de la muerte celular.

Protección frente al exposoma y la polución ambiental

El envejecimiento cutáneo está fuertemente condicionado por el exposoma, un conjunto de factores ambientales externos entre los que destaca la contaminación atmosférica. La exposición continuada a partículas en suspensión (PM) provoca procesos de estrés oxidativo e inflamación crónica que acelera la degradación tisular.

El estudio in vitro de Shin et al. (2020) (17) evaluó el potencial protector del resveratrol frente a queratinocitos humanos dañados por PM10, partículas contaminantes de menos de 10 micras. Los resultados mostraron que estas partículas actúan como un potente estresor celular, aumentando la cantidad de ROS y activando cascadas de señalización proinflamatoria.

Sin embargo, la aplicación profiláctica de resveratrol bloqueó la formación de ROS producidas por la contaminación de forma dosis-dependiente, tal como se muestra en la **Figura 5**. Además, el resveratrol inhibió de forma dosis-dependiente la expresión de mediadores inflamatorios, tales como la COX-2, PGE2, MMP-1, MMP-9 e IL-8.

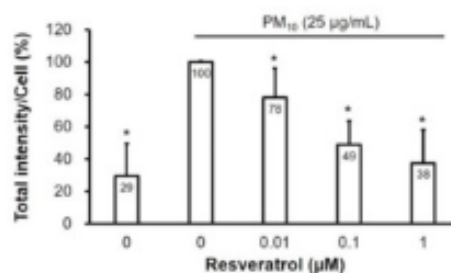


Figura 5. Efecto reductor de ROS por parte del resveratrol en queratinocitos humanos tras el tratamiento con PM10 (17). Los asteriscos (*) indican el nivel de significación estadística en comparación con el grupo control.

Inhibición de la glicación y protección estructural en modelos 3D

La glicación es un factor clave en el envejecimiento cutáneo, ya que da lugar a la formación de AGEs que se adhieren a las fibras de colágeno y elastina, aumentando su rigidez y disminuyendo la elasticidad, lo que conlleva un aumento de arrugas profundas en la piel.

La investigación llevada a cabo por Markiewicz et al. (2022) (20) evaluó las propiedades de diversos derivados del resveratrol frente al daño provocado por la glicación a través de un modelo tridimensional (3D).

Los resultados mostraron que el resveratrol ejerce un potente efecto inhibitorio de la formación y acumulación de AGEs, protegiendo la arquitectura de la matriz extracelular y evitando la reticulación de las fibras de colágeno.

Efecto despigmentante y regulación de la melanogénesis:

El fotoenvejecimiento cutáneo conlleva la aparición de hiperpigmentaciones en la piel producidas por una sobreactivación de los melanocitos epidérmicos y un exceso en la síntesis de melanina como respuesta a la radiación ultravioleta.

El estudio *in vitro* llevado a cabo por Kwon et al. (2017) (19) analizó el potencial del resveratrol como activo despigmentante utilizando cultivos de melanocitos humanos. Los resultados mostraron una inhibición significativa y dosis-dependiente de la tirosinasa, enzima limitante en la ruta de la melanogénesis, tal y como se muestra en la **Figura 6**. Además, se evidenció que esta inhibición depende de la activación del factor FOXO3a, lo que permite al resveratrol frenar

la síntesis de melanina y reducir su acumulación intracelular mediante la modulación de esta vía.

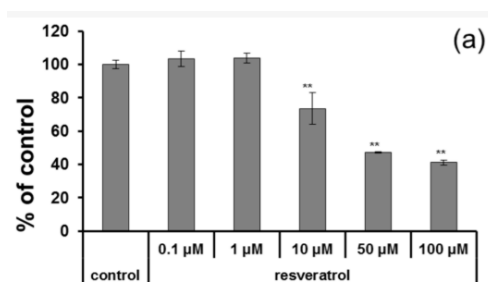


Figura 6. Actividad de la tirosinasa medida después de tratar durante 3 días melanocitos humanos con resveratrol (19).

3.1.2. Innovación galénica y optimización de la formulación tópica

Derivados del resveratrol para aumentar la solubilidad

A pesar de su potencial, la eficacia tópica del resveratrol se ve limitada por su baja solubilidad acuosa.

El estudio de Saitoh et al. (2025) (15) evaluó la eficacia y seguridad de un polisacárido de resveratrol en queratinocitos humanos sometidos a estrés oxidativo extremo. Los resultados demostraron que esta modificación no solo aumentó drásticamente su solubilidad acuosa, sino que potenció su efecto citoprotector y redujo su citotoxicidad en comparación con el resveratrol libre.

Estabilización química frente a la oxidación y el cambio organoléptico

Además de su baja solubilidad, el resveratrol presenta una alta inestabilidad fotoquímica y térmica, degradándose rápidamente de su forma activa (*trans*) a su isómero inactivo (*cis*) al exponerse a la luz UV, el oxígeno o los cambios de temperatura.

La investigación in vitro de Lee et al. (2021) (16) propuso la utilización de análogos estructurales modificados del resveratrol, evaluando su resistencia al estrés ambiental y biológico. El estudio se realizó en cultivos de fibroblastos dérmicos humanos sometidos a radiación UVB.

Los resultados mostraron que la acetilación de la molécula incrementó notablemente la estabilidad frente al calor. Además, se comprobó que esta

modificación mantuvo la capacidad de suprimir la MMP1 inducida por los rayos UVB, frenando así la degradación del colágeno. También se observó su potencial de inhibición de ROS en los fibroblastos.

Obtención biotecnológica de oligómeros

El resveratrol en su forma monomérica es ampliamente conocido, sin embargo, en la naturaleza existen oligómeros del resveratrol estructuralmente más complejos, como la ϵ -Viniferina (un dímero del resveratrol), que presenta propiedades biológicas significativas. Sin embargo, la obtención de este compuesto a partir de la planta suele ser un proceso con un impacto ambiental muy alto y un rendimiento muy bajo.

El estudio de Kim et al. (2025) (18) evaluó un extracto de ϵ -Viniferina obtenido mediante biotecnología: el cultivo de células vegetales de *Vitis labruscana*, garantizando un extracto altamente purificado y libre de pesticidas.

Los ensayos *in vitro* en cultivos de células cutáneas humanas mostraron que la ϵ -Viniferina posee una potente capacidad para acelerar la cicatrización y promover la migración y la proliferación celular frente a daños estructurales. De forma dosis-dependiente, este activo aumentó la síntesis de procolágeno tipo I, suprimió la expresión de MMP-1 y MMP-3, e incrementó los niveles de filagrina, clave en la cicatrización y reparación de la barrera cutánea (**Figura 7**).

De esta forma, el hallazgo más relevante frente al envejecimiento cutáneo fue su capacidad para restaurar la barrera epidérmica. Con el paso de los años y la exposición al exposoma, la piel pierde la capacidad de retener agua y defenderse, por lo que se debilita la barrera cutánea. Este activo logró revertir este daño tisular, demostrando que los oligómeros del resveratrol pueden ofrecer una eficacia reparadora igual o superior a la de la molécula original, abriendo nuevas vías a la formulación de cosméticos.

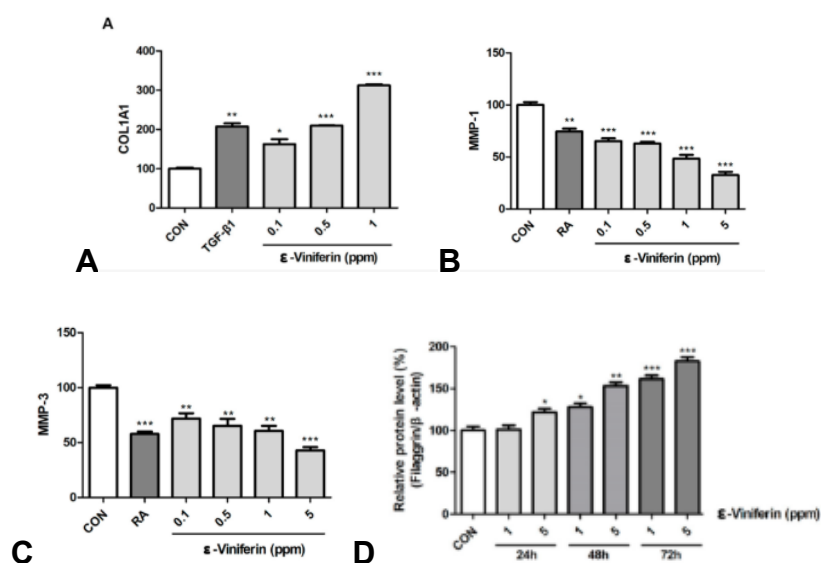


Figura 7. Efecto de la ϵ -Viniferina sobre la expresión de procolágeno tipo I (COL1A1) en fibroblastos dérmicos humanos (A), su efecto inhibitorio sobre la expresión de MMP-1 (B) y MMP-3 (C) y la regulación positiva de la expresión de filagrina en queratinocitos HaCaT (D) (18).

3.2. Estudios *in vivo*

De los 15 artículos seleccionados previamente, 5 de ellos evalúan la eficacia del resveratrol en modelos animales previamente envejecidos por radiación ultravioleta, simulando el estrés oxidativo y el deterioro estructural que sufre la piel debido al envejecimiento cutáneo. Estos artículos se recogen en la **Tabla 2**.

Autor y año	Modelo biológico	Intervención	Comparador	Resultados
Chen et al. (2025) (21)	Ratas Wistar con envejecimiento cutáneo inducido.	Resveratrol en niosomas modificados con Ácido Hialurónico tópico.	Solución libre de resveratrol y niosomas sin modificar.	- Aumenta la producción de colágeno al 172%. - Inhibe las ROS en un 41%. Mayor retención dermoepidérmica.
Arora et al. (2020) (22)	Ratones albinos suizos con envejecimiento cutáneo inducido por estrés oxidativo y radiación ultravioleta.	Resveratrol encapsulado en transetosomas (gel vesicular ultraflexible)	Gel convencional de resveratrol	- Restaura niveles de enzimas antioxidantes endógenas (SOD, Catalasa) - Reduce la peroxidación lipídica (MDA). Mejora visual de la textura cutánea.
Wei et al. (2025) (23)	Modelo animal de fotoenvejecimiento e inflamación cutánea.	Resveratrol vehiculizado en exosomas	Resveratrol libre y exosomas vacíos.	Alta capacidad de penetración en el estrato córneo.

		vegetales de <i>Leontopodium alpinum</i> (Edelweiss).		Disminuye la inflamación y revierte la senescencia celular por acción sinérgica.
Nikmehr et al. (2025) (24)	Ratones Balb/c expuestos a UVB.	Resveratrol en nanocápsulas combinado con aceite de semilla de granada.	Tratamientos individuales (solo resveratrol o solo aceite).	- Aumenta los niveles de Glutación (GSH). - Reduce marcadores de daño severo (MDA y MPO). Demostrada alta seguridad clínica (no irritante).
Abbas et al. (2018) (25)	Ratas Wistar expuestas a radiación UVB.	Resveratrol encapsulado en transportadores coloidales (CCC6).	Suspensión simple de fármaco, control positivo y negativo.	- Fuerte bloqueo de la vía proinflamatoria NF-κB y citoquinas (IL-6). - Restaura GSH y SOD. Mejora prolongada del efecto oclusivo e hidratación (48h)

Tabla 2. Resumen de los resultados de los estudios *in vivo* seleccionados.

3.2.1. Optimización de la permeabilidad mediante nanotecnología

El principal factor limitante de la eficacia clínica del resveratrol por vía tópica es su baja biodisponibilidad cutánea, así como su dificultad para atravesar el estrato córneo. Por ello, las investigaciones más recientes se centran en el desarrollo de sistemas de encapsulación mediante nanotecnología vesicular.

La investigación de Arora et al. (2020) (22) evalúa la eficacia del resveratrol encapsulado en transetomas, unas vesículas híbridas con una alta flexibilidad. Esto permite que el nanosistema se deforme y penetre eficazmente a través de los poros de la piel.

Los ensayos *ex vivo* demostraron que el gel formulado con transetomas incrementó la retención de resveratrol en la capa dérmica 3,44 veces y permeabilidad cutánea 2,65 veces frente a un gel convencional.

Los ensayos *in vivo* en ratones sometidos a estrés oxidativo por radiación UV demostraron que el sistema liberó el activo en las capas profundas de la piel de forma sostenida. Además, el tratamiento restauró los niveles de enzimas antioxidantes endógenas, como la Superóxido Dismutasa, la Catalasa y el Glutación. Así mismo logró reducir la peroxidación lipídica y mantuvo los niveles

de proteínas de la matriz extracelular, previniendo el daño estructural y el descolgamiento cutáneo inducido por el fotoenvejecimiento.

Por otro lado, la investigación de Chen et al. (2025) (21) evaluó la utilización de niosomas de resveratrol recubiertos con ácido hialurónico de bajo peso molecular (HA-Niosomas), en los que el ácido hialurónico no actúa únicamente como humectante, si no como un ligando que se une específicamente a los receptores CD44 en queratinocitos y fibroblastos, facilitando la internalización celular. Los resultados de dicha investigación en torno al envejecimiento cutáneo fueron los siguientes:

- Los HA-Niosomas demostraron una capacidad de penetración y retención cutánea significativamente mayor a los niosomas no modificados y al resveratrol libre.
- Se comprobó su efecto antioxidante, ya que se registró una inhibición de ROS del 41,3%, reduciendo el estrés oxidativo celular.
- Además, se halló un aumento en la síntesis de colágeno del 172.1% en comparación al resveratrol libre.

3.2.2. Sinergia antiinflamatoria y combinación con extractos naturales

La nanotecnología ha evolucionado hasta la creación de sistemas híbridos donde el vehículo actúa en sinergia con el principio activo.

La investigación de Wei et al. (2025) (23) realizó una formulación vehiculizando el resveratrol en exosomas derivados de *Leontopodium alpinum* (flor de Edelweiss), a la cual que se le denominó LEOEXO@RES. Esta combinación no solo mejoró la penetración a través del estrato córneo, si no que ejerció un potente efecto sinérgico con el resveratrol.

Los descubrimientos más significativos contra el envejecimiento cutáneo fueron los siguientes:

- El LEOEXO@RES fue absorbido por las células de la piel más rápido que el RES libre, logrando una internalización eficiente. Además, alcanzó las capas más profundas de la piel a las 8 horas y mostró un perfil de liberación sostenida superior al de los liposomas tradicionales.

- El LEOEXO@RES inhibió fuertemente la producción de ROS, mitigando el estrés oxidativo celular inducido artificialmente (**Figura 10**). Además, se redujo la expresión genética del factor inflamatorio TNF- α y la proteína NF- κ B (**Figura 11**).
- El compuesto logró regular al alza enzimas como la transcriptasa inversa de la telomerasa (TERT) y la Sirtuina-1 (SIRT1), contrarrestando su disminución causada por el envejecimiento celular, lo que conlleva una actividad génica protectora (**Figura 12**).

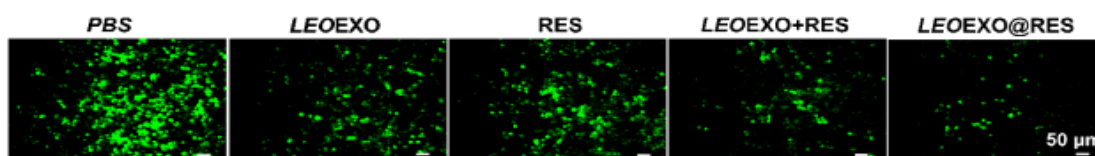


Figura 10. Efecto sinérgico del tratamiento con LEOEXO@RES sobre las ROS intracelulares. Se midió la fluorescencia de DCFH-DA en células HaCaT mediante microscopía de fluorescencia. Las ROS intracelulares se tiñen de verde (23).

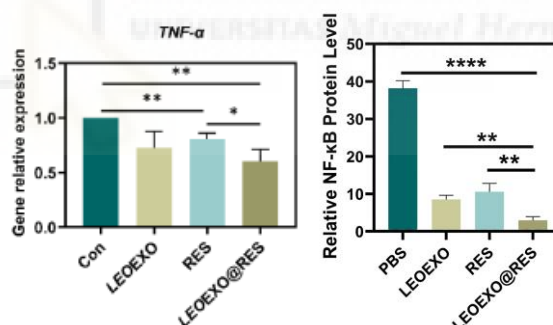


Figura 11. Efecto sinérgico del tratamiento con LEOEXO@RES sobre la inflamación en células cutáneas (23).

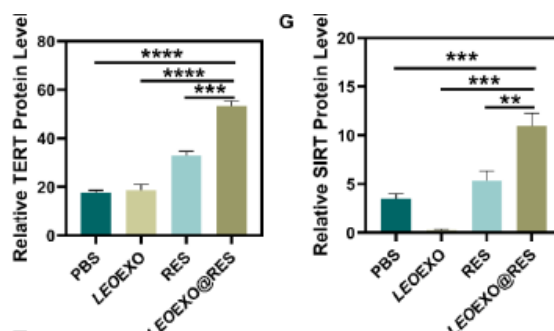


Figura 12. Efecto sinérgico del tratamiento con LEOEXO@RES sobre la regulación génica de las enzimas TERT y SIRT1 (23).

Por otro lado, el estudio de Nikmehr et al. (2026) (24) diseñó nanocápsulas lipídicas de resveratrol utilizando aceite de semilla de granada, obteniendo los siguientes resultados:

- La nanoencapsulación actuó como barrera física, mejorando en 4.5 veces la fotoestabilidad del resveratrol frente a la radiación UV (**Figura 13**). Además, aumentó la permeabilidad del resveratrol en la dermis y la epidermis 1.8 veces en comparación con el resveratrol libre (**Figura 14**).
- En modelos de ratones sometidos a radiación UVB, el tratamiento redujo drásticamente el estrés oxidativo, disminuyendo los niveles de malondialdehído (MDA) y mieloperoxidasa (MPO), y aumentando los niveles de glutatión reducido (GSH) (**Figura 15**).
- Los análisis confirmaron que el tratamiento previno la degradación del colágeno y mantuvo la integridad de la estructura de la piel después de la exposición a radiación UVB.

Por último, el ensayo de citotoxicidad en fibroblastos demostró que la nanoencapsulación reduce la toxicidad de la molécula. Además, el test de Draize en conejos confirmó la ausencia total de irritación cutánea.

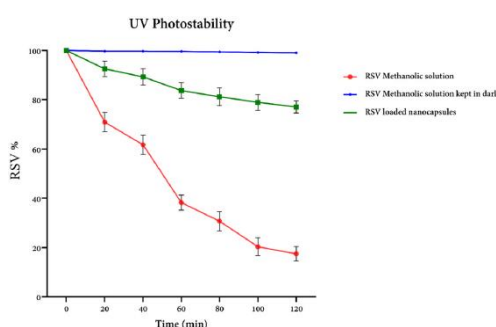


Figura 13. Fotodegradación de las nanocápsulas de resveratrol en comparación a una solución libre de resveratrol (24).

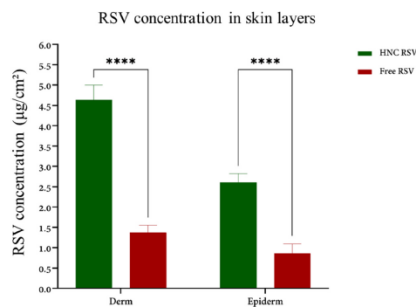


Figura 14. Concentración de resveratrol en las capas de la piel después de administrar el hidrogel con nanocápsulas en comparación al resveratrol libre (24).

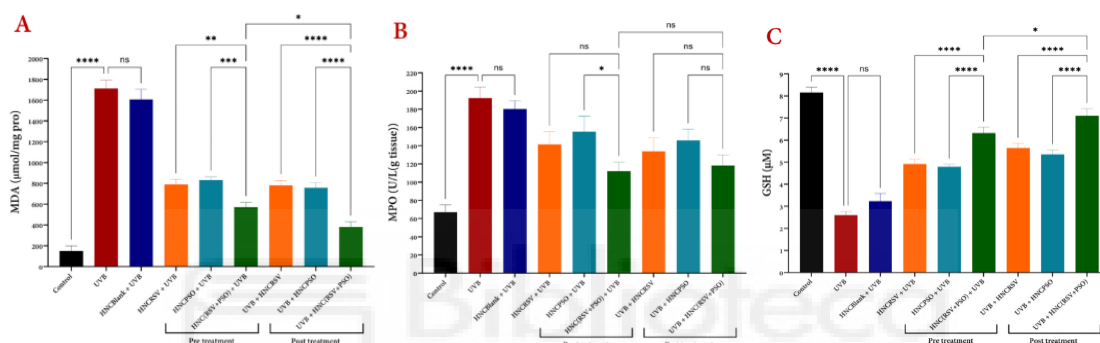


Figura 15. Efecto de la radiación UVB y del compuesto estudiado en los análisis bioquímicos. (A): MDA, (B): actividad de la MPO, (C): contenido de GSH (24). Significación estadística frente al control: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Por último, la investigación de Abbas et al. (2018) (25) desarrolló un sistema de transporte coloidal continuo de resveratrol (CCC6) para su uso tópico, analizando su potencial antioxidante, antiinflamatorio y antienvjecimiento frente al daño inducido por la radiación UVB. Los resultados *in vivo* en piel de ratones mostraron los siguientes resultados:

- La radiación UVB disminuyó los niveles de enzimas antioxidantes de la piel (Catalasa, SOD y Glutación reducido) en el grupo control. Sin embargo, el pretratamiento con CCC6 logró mantener niveles más altos de estos marcadores en comparación con la suspensión acuosa de resveratrol (**Figura 16A**).

- La exposición a UVB elevó los marcadores de inflamación (IL-6, IL-8 y NF- κ B). La aplicación de CCC6 redujo significativamente estos niveles, demostrando un mayor efecto protector contra la inflamación en comparación al resveratrol libre en suspensión (**Figura 16B**).
- La fórmula CCC6 disminuyó eficazmente los niveles de MMP-1 y GM-CSF, marcadores clave en la degradación del colágeno, la pérdida de elasticidad de la piel y la formación de arrugas (**Figura 16C**).
- La radiación UVB provocó arrugas profundas y cicatrices en la piel no tratada, mientras que la piel pretratada con CCC6 se mantuvo intacta. A nivel histológico, no se observaron signos de inflamación.

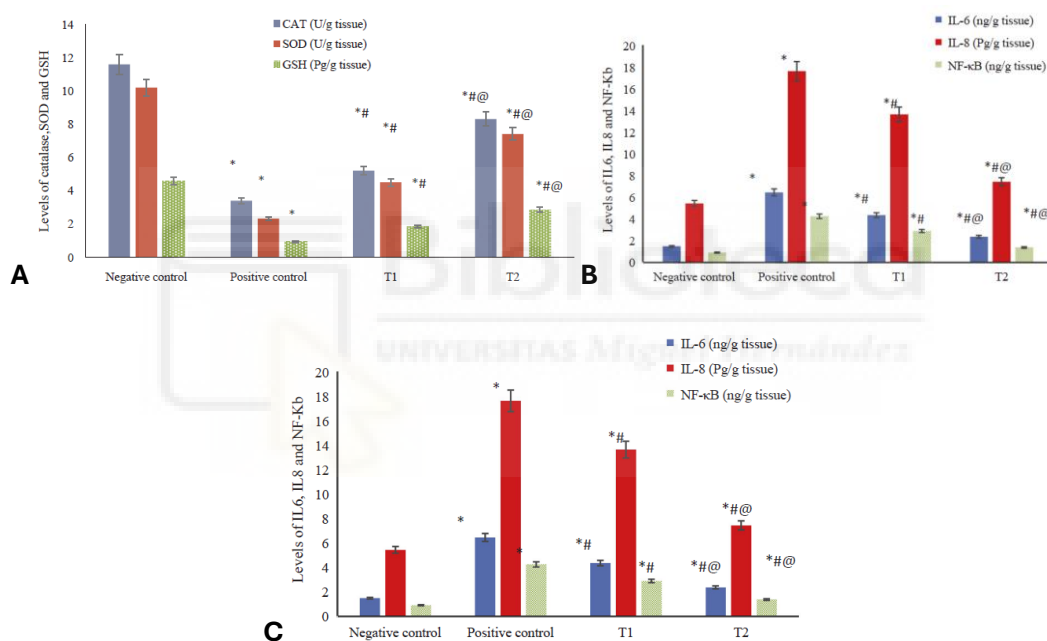


Figura 16. Actividad antioxidante (A), antiinflamatoria (B) y antienvjecimiento (C) de una suspensión acuosa de resveratrol (T1) y CCC6 (T2) en comparación con los grupos control (25). Los símbolos indican diferencias estadísticamente significativas: (*) respecto al control negativo; (#) respecto al control positivo; y (@) respecto al tratamiento con resveratrol libre (T1).

3.3. Ensayos clínicos

De los artículos seleccionados para su evaluación, 3 de ellos evalúan la eficacia del resveratrol a través de ensayos clínicos en humanos. A continuación, la **Tabla 3** refleja las principales características de estos ensayos:

Autor y año	Población	Intervención	Comparador	Resultados
Rao et al. (2025) (26)	122 mujeres sanas ($\geq$ 40 años) con signos visibles de envejecimiento cutáneo.	Tratamiento combinado: Tópico (Crema RSV 1.5%, 1g/12h) + Oral (Cápsula RSV 75mg/12h) durante 8 semanas.	4 grupos aleatorizados: - Doble placebo - Solo tópico - Solo oral - Activo combinado	- Reducción significativa de arrugas (grupo combinado). - Aumento de los niveles de sebo e hidratación natural (tópico). - Alta tolerabilidad y seguridad clínica demostrada.
Zhang et al. (2023) (27)	Voluntarios humanos con signos de envejecimiento e hiperpigmentación cutánea.	Aplicación de resveratrol encapsulado en liposomas de alta presión.	Tratamiento con resveratrol libre.	<u>Efecto Antiarrugas</u>: Prevención de la degradación estructural de la matriz de colágeno. <u>Efecto Despigmentante</u>: Fuerte inhibición de la tirosinasa y síntesis de melanina, promoviendo la unificación del tono. - Retención transdérmica clínicamente superior.
Igielska et al. (2019) (28)	Voluntarios humanos sanos	Crema formulada con resveratrol de origen natural extraído de <i>Reynoutria japonica</i> .	Placebo sin principio activo.	- Mejora cuantificable de la hidratación profunda de la piel. - Evidencia de efecto tensor y mejora de la firmeza del tejido cutáneo.

Tabla 3. Principales resultados de los ensayos clínicos seleccionados.

3.3.1. Efecto antienviejecimiento mediante liposomas

El ensayo clínico llevado a cabo por Zhang et al. (2023) (27) evaluó la eficacia de un sistema de liberación basado en liposomas de resveratrol en comparación al resveratrol libre.

El estudio contó con 33 voluntarios adultos, con edades comprendidas entre los 30 y 55 años, que presentaban arrugas faciales y depósitos de melanina significativos. Los sujetos fueron divididos aleatoriamente en 3 grupos, se aplicaron dos veces al día (mañana y noche) cremas formuladas con: resveratrol libre (2%), liposomas de resveratrol (Res-NLPs al 2%), o una crema base sin activo (placebo).

En cuanto a los resultados en la eficacia antiarrugas, el grupo tratado con Res-NLPs mostró una reducción del índice de arrugas del 8.9% a los 14 días y del 16.3% a los 28 días, cifras superiores a las del resveratrol libre, que solo logró reducciones del 4.6% y 10.1% en los mismos periodos (**Figura 17A**).

Por otro lado, los resultados en la eficacia despigmentante mostraron que el índice de melanina en el grupo de Res-NLPs disminuyó un 6.5% tras 14 días y un 13.2% a los 28 días. Por el contrario, el resveratrol libre únicamente alcanzó descensos del 4.9% y 8.4% respectivamente, tal y como se observa en la **Figura 17B**.

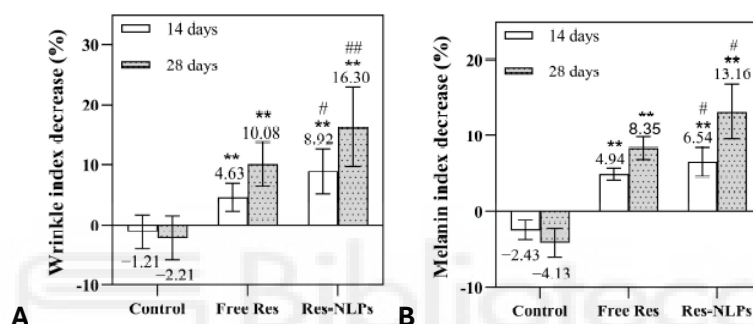


Figura 17. Cambios (%) en el índice de arrugas (A) y de melanina (B) en voluntarios tras 2 y 4 semanas de tratamiento con Res-NLP o resveratrol libre (27).

3.3.2. Hidratación profunda y efecto tensor de origen botánico

El estudio realizado por Igielska-Kalwat et al. (2019) (28) como objetivo evaluar el efecto en la hidratación de la piel de una emulsión formulada con resveratrol en comparación con placebo.

El ensayo clínico se llevó a cabo con un grupo de 20 voluntarios durante un período de 6 semanas y se emplearon emulsiones de fase externa acuosa (O/W). Un grupo de prueba utilizó la fórmula con resveratrol, mientras que se usó una crema placebo para medir el control. Se evaluó el nivel de hidratación de las capas superficiales de la piel cada 2 semanas.

En cuanto a la tolerancia del tratamiento, los resultados del T.R.U.E TEST fueron negativos para los 20 sujetos, sin provocar reacción alérgica alguna.

Los resultados del grupo tratado mostraron que, partiendo de un nivel de hidratación base de 35.00 unidades (a.u.), el uso de la emulsión con resveratrol logró un aumento de 9.00 a.u. tras solo dos semanas de uso. En las dos semanas posteriores se observó un aumento de la hidratación del 20%. Las mediciones en la cuarta semana revelaron un incremento del 21%, y tras 6 semanas el parámetro creció un 3.5% adicional (**Figura 18A**).

Aunque la crema placebo también aumentó ligeramente la hidratación debido a la presencia de una emulsión lipídica en su base, su eficacia fue significativamente inferior a la de la emulsión con resveratrol (**Figura 18B**).

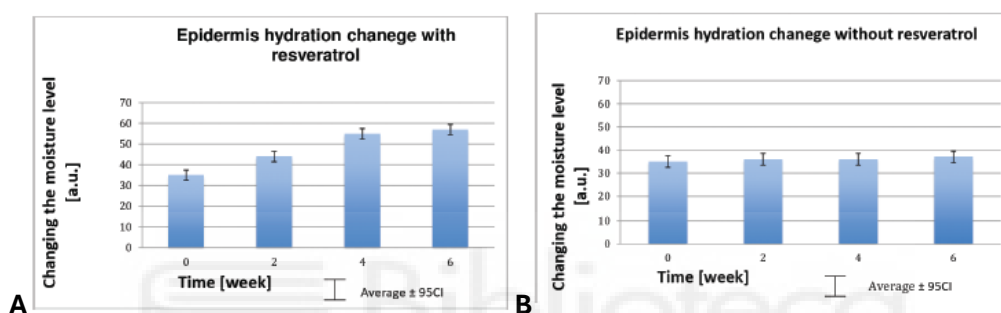


Figura 18. Incremento en la hidratación de la epidermis durante las 6 semanas de uso de la emulsión con resveratrol (A) y de la emulsión placebo (B) (28).

3.3.3. Eficacia comparativa y sinérgica de la vía tópica y oral

La investigación de Rao et al. (2025) (26) llevó a cabo un ensayo clínico de 8 semanas aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para probar la eficacia del resveratrol por vía tópica y oral sobre el envejecimiento cutáneo.

El ensayo incluyó a un total de 122 mujeres sanas mayores de 40 años, que fueron divididas en cuatro grupos: doble placebo (grupo P/P), solo tratamiento tópico (grupo P/A), solo tratamiento oral (grupo A/P) y la combinación del tratamiento oral y tópico (grupo A/A). La posología consistía en tomar 1 cápsula de 75 mg de resveratrol y aplicar 1g de crema (1.5% de resveratrol) dos veces al día durante 8 semanas.

La reducción significativa de las arrugas, en comparación al grupo de doble placebo, únicamente se logró en el grupo con la combinación del tratamiento oral y tópico en la semana 8, tal y como se muestra en la **Figura 19A**.

Por otra parte, el grupo con tratamiento tópico (P/A) mostró niveles mayores de sebo en la zona U, confirmando que la aplicación tópica del resveratrol mejora la función barrera y la hidratación del tejido (**Figura 19B**).

En cuanto a la pigmentación, esta disminuyó de forma significativa en los grupos tratados con la emulsión tópica, en comparación al doble placebo (**Figura 19C**).

Todos los grupos del ensayo demostraron ser seguros y bien tolerados, mostrando únicamente efectos adversos leves en ellos.

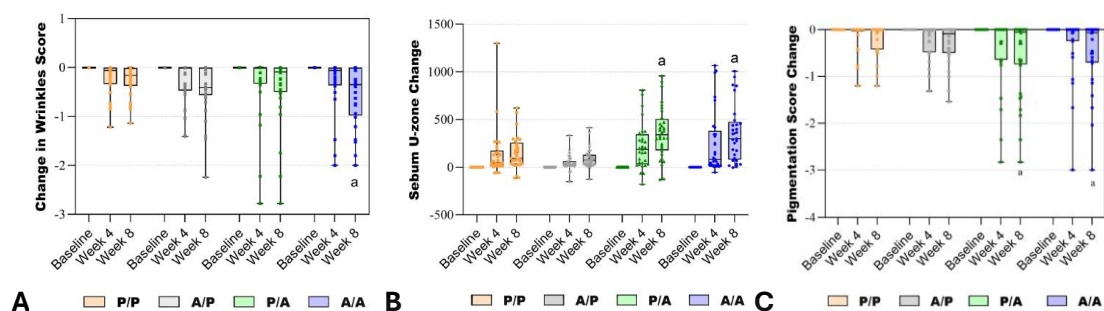


Figura 19. Evolución en la puntuación de arrugas (A), sebo (B) y cambio en la pigmentación (C) a lo largo de las 8 semanas de tratamiento (26).

4. DISCUSIÓN

Tras analizar los estudios seleccionados para esta revisión, se puede afirmar que el resveratrol presenta un potente efecto antienvjecimiento, antioxidante y despigmentante. Sin embargo, es necesario analizar las limitaciones de estos estudios, compararlo con los activos de referencia en el mercado y conocer las perspectivas de futuro de la molécula.

4.1. Limitaciones de los estudios

A pesar de la gran cantidad de información que se dispone del resveratrol en las bases de datos consultadas, de los 15 artículos que superaron el cribado para esta revisión, únicamente 3 ensayos clínicos se llevan a cabo en humanos. Esto demuestra que, aunque se conoce con exactitud cómo actúa el resveratrol a nivel molecular, todavía faltan ensayos clínicos con mayor número de pacientes para confirmar su efectividad.

4.2. Análisis de la dosificación

Tras el análisis de los distintos estudios *in vitro* seleccionados, el rango de concentraciones en la que el resveratrol muestra actividad terapéutica oscila entre los 0.1 μ M y los 100 μ M.

El estudio de Shin et al. (17) muestra que dosis de 0.1 μ M son suficientes para bloquear la generación de ROS y la cascada de mediadores inflamatorios inducidos por la polución ambiental. Sin embargo, el trabajo de Kwon et al. (19) muestra que la inhibición de la tirosinasa es dosis-dependiente, alcanzando su máxima eficacia en torno a los 100 μ M.

Por tanto, aunque el resveratrol es eficaz como antioxidante a dosis bajas, su uso como despigmentante requiere dosis elevadas, en las cuales la innovación galénica es clave para mejorar su estabilidad y seguridad.

4.3. Limitaciones de la formulación

El resveratrol es una molécula con muchas limitaciones a nivel fisicoquímico. Por un lado, presenta una baja solubilidad en agua, lo que conlleva que no penetre fácilmente a través del estrato córneo. Por otro lado, su inestabilidad frente a la luz provoca que la molécula pase de su forma activa trans-resveratrol a una forma mucho menos activa como el cis-resveratrol. Además, los cambios en el pH y en la temperatura también provocan su degradación.

Para mejorar estas limitaciones, en los últimos años se han diseñado sistemas de liberación del resveratrol creados mediante nanotecnología que permiten aislar a la molécula previniendo su degradación y facilitando su penetración a través del estrato córneo. Tal y como muestran los resultados de los estudios, esto mejora notablemente sus propiedades frente al envejecimiento cutáneo.

El ensayo clínico de Zhang et al. (27) evidenció cómo los liposomas de resveratrol mejoran notablemente las arrugas y la pigmentación de la piel en comparación con el resveratrol libre. Esto demuestra que los liposomas mejoran la permeabilidad y la absorción de la molécula en la piel.

Otras investigaciones como la de Wei et al. (23) o la de Nikmehr et al. (24) utilizan esta tecnología para crear una sinergia entre el resveratrol y extractos vegetales, mejorando su potencial antiinflamatorio y antienvjecimiento.

Por último, el estudio llevado a cabo por Chen et al. (21) sobre la eficacia de los HA-niosomas evidenció que este modelo obtuvo los mejores resultados, ya que el ácido hialurónico actúa como ligando para unirse a los receptores CD44, maximizando su penetración cutánea. Gracias a esto, se aumentó la producción de colágeno en un 172% y redujo las ROS en un 41% respecto al resveratrol libre.

La validez de esta tecnología se aplica a otros compuestos de baja estabilidad, como la vitamina C. La investigación de Shabani Dargah y Hadjizadeh (2022) (29) confirma que el uso de niosomas de vitamina C recubiertos de ácido hialurónico permite estabilizar la molécula frente a la oxidación, además de mejorar la penetración y acumulación cutánea del activo gracias a la interacción con los receptores CD44.

4.4. Comparativa frente a activos de referencia en el mercado

Para evaluar el potencial antienvjecimiento del resveratrol, es clave compararlo con los activos de referencia del mercado.

Los retinoides son considerados un referente en el tratamiento del envejecimiento cutáneo por su eficacia mejorando líneas de expresión, arrugas y la textura de la piel (7), tienen un alto poder irritante en gran parte de la población (4). El resveratrol ha demostrado su efectividad en estos conceptos con una tolerabilidad cutánea mucho mayor, lo que lo convierte en un activo excelente para pieles sensibles e hiperreactivas con baja tolerabilidad a retinoides.

La vitamina C, conocida por su poder despigmentante (7), tiene limitaciones muy similares al resveratrol, ya que posee una alta inestabilidad química y una mala penetración cutánea (4). Es por esto por lo que ambos activos dependen de la innovación nanotecnológica para proteger a la molécula y mejorar su penetración.

Por otro lado, los alfa hidroxiaácidos (AHA) promueven la renovación cutánea mejorando la calidad de las fibras elásticas (4). Esto los sitúa como un buen activo complementario al resveratrol, ya que este protege las fibras de colágeno y elastina frente a la degradación por estrés oxidativo y glicación.

La hidroquinona es reconocida por su acción despigmentante, ya que inhibe la enzima tirosinasa. Sin embargo, este activo presenta controversias frente a su seguridad a largo plazo (7). El resveratrol utiliza este mismo mecanismo de inhibición de la tirosina aportando mayor seguridad, ya que evita el daño a los melanocitos (leucodermia) gracias a su poder antioxidante (3). En cualquier caso, para conocer la posible toxicidad a largo plazo del resveratrol, es necesario llevar a cabo nuevos ensayos que la estudien.

La niacinamida, por su parte, mejora la función barrera y reduce la inflamación. Junto al efecto antioxidante del resveratrol, forman una sinergia ideal para proteger la piel expuesta al exposoma (8).

Por último, el ácido hialurónico no solo aumenta la hidratación, sino que actúa como un potenciador del resveratrol cuando se formulan conjuntamente (HAniosomas), mejorando drásticamente su penetración cutánea y los niveles de colágeno (8).

4.5. Perspectiva de futuro

Durante los últimos años, gran parte del tratamiento frente al envejecimiento de la piel se ha centrado en prevenir y tratar el daño producido por la radiación solar. Sin embargo, el resveratrol no solo previene este daño solar, si no que actúa frente a las agresiones externas conocidas como el 'exposoma'.

La molécula actúa disminuyendo la inflamación y las ROS provocadas por la contaminación ambiental (17). Además, inhibe el daño causado por la glicación y la formación de AGEs, protegiendo las fibras de colágeno de la degradación provocada por los azúcares (20).

Esto supone un gran avance en el tratamiento del envejecimiento cutáneo acelerado que vive la sociedad actual debido al estilo de vida y las agresiones externas.

5. CONCLUSIONES

Tras evaluar la evidencia sobre el uso del resveratrol frente al envejecimiento cutáneo, se extraen las siguientes conclusiones:

- Aunque existe abundante evidencia científica sobre el potencial del resveratrol frente al envejecimiento cutáneo, es necesario realizar más ensayos clínicos en humanos a largo plazo para confirmar sus beneficios crónicos.
- En cuanto a la eficacia del resveratrol, ha demostrado ser un activo eficaz en el tratamiento del envejecimiento cutáneo mediante la neutralización de radicales libres, la activación de SIRT1 y la inhibición de la expresión de metaloproteinasas (MMPs). Esto previene la degradación de colágeno y una mejora en la estructura de la matriz extracelular, lo que permite a la piel defenderse de la radiación y mantener su firmeza desde el interior.
- Su alta inestabilidad (luz, temperatura, pH) y baja solubilidad acuosa limitan su absorción. No obstante, la nanotecnología y los sistemas de encapsulación logran superar esta barrera, previniendo su degradación y garantizando su penetración a través del estrato córneo.
- El resveratrol destaca por su alto perfil de tolerabilidad cutánea y seguridad. A diferencia de retinoides o alfa-hidroxiácidos, aporta un efecto antiinflamatorio y calmante sin causar irritación. Además, su acción despigmentante (inhibición de la tirosinasa) no resulta tóxica para los melanocitos, superando los riesgos asociados a la hidroquinona.
- Finalmente, la mayor limitación de este activo es su inestabilidad química. Es por esto por lo que las necesidades de investigación futura se centran en la búsqueda de sistemas biotecnológicos que mejoren su solubilidad y penetración cutánea, además de suplementación oral complementaria al tratamiento para mejorar la efectividad frente al envejecimiento cutáneo.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Zargaran D, Zoller F, Zargaran A, Weyrich T, Mosahebi A. Facial skin ageing: Key concepts and overview of processes. *Int J Cosmet Sci.* 8 de agosto de 2022;44(4):414-20. doi:10.1111/ics.12779
2. Bonté F, Girard D, Archambault JC, Desmoulière A. Skin Changes During Ageing. En: *Sub-cellular biochemistry [Internet]. Subcell Biochem*; 2019 [citado 3 de febrero de 2026]. p. 249-80. Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-981-13-3681-2_10 doi:10.1007/978-981-13-3681-2_10
3. Na JI, Shin JW, Choi HR, Kwon SH, Park KC. Resveratrol as a Multifunctional Topical Hypopigmenting Agent. *Int J Mol Sci.* 22 de febrero de 2019;20(4):956. doi:10.3390/ijms20040956
4. 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.* 29 de abril de 2019;20(9):2126. doi:10.3390/ijms20092126
5. Zaragoza Rodriguez A, Amaya Zambrano N. Nueva era cosmetológica. *RD-ICUAP.* 31 de enero de 2022;178-91. doi:10.32399/icuap.rdic.2448-5829.2022.22.683
6. Lephart ED, Naftolin F. Menopause and the Skin: Old Favorites and New Innovations in Cosmeceuticals for Estrogen-Deficient Skin. *Dermatol Ther (Heidelb).* 26 de febrero de 2021;11(1):53-69. doi:10.1007/s13555-020-00468-7
7. Chan LKW, Lee KWA, Lee CH, Lam KWP, Lee KKV, Wu R, et al. Cosmeceuticals in photoaging: A review. *Skin Research and Technology.* 4 de septiembre de 2024;30(9). doi:10.1111/srt.13730
8. Draelos Z, Bogdanowicz P, Saurat J -H. Top weapons in skin aging and actives to target the consequences of skin cell senescence. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 17 de julio de 2024;38(S4):15-22. doi:10.1111/jdv.19648

9. Tian B, Liu J. Resveratrol: a review of plant sources, synthesis, stability, modification and food application. *J Sci Food Agric*. 15 de marzo de 2020;100(4):1392-404. doi:10.1002/jsfa.10152
10. Cui B, Wang Y, Jin J, Yang Z, Guo R, Li X, et al. Resveratrol Treats UVB-Induced Photoaging by Anti-MMP Expression, through Anti-Inflammatory, Antioxidant, and Antiapoptotic Properties, and Treats Photoaging by Upregulating VEGF-B Expression. Borrás C, editor. *Oxid Med Cell Longev*. 4 de enero de 2022;2022(1). doi:10.1155/2022/6037303
11. Căpruciu R. Resveratrol in Grapevine Components, Products and By-Products—A Review. *Horticulturae*. 21 de enero de 2025;11(2):111. doi:10.3390/horticulturae11020111
12. Li Y, Li S, Lin C. Effect of resveratrol and pterostilbene on aging and longevity. *BioFactors*. 6 de enero de 2018;44(1):69-82. doi:10.1002/biof.1400
13. Cui B, Wang Y, Jin J, Yang Z, Guo R, Li X, et al. Resveratrol Treats UVB-Induced Photoaging by Anti-MMP Expression, through Anti-Inflammatory, Antioxidant, and Antiapoptotic Properties, and Treats Photoaging by Upregulating VEGF-B Expression. Borrás C, editor. *Oxid Med Cell Longev*. 4 de enero de 2022;2022(1). doi:10.1155/2022/6037303
14. Jiang SB, Lu YS, Liu T, Li LM, Wang HX, Wu Y, et al. UVA influenced the SIRT1-miR-27a-5p-SMAD2-MMP1/COL1/BCL2 axis in human skin primary fibroblasts. *J Cell Mol Med*. 2020;24(17):10027-41. doi:10.1111/jcmm.15610
15. Saitoh Y, Kanawa S, Nohara T, Yamaguchi R, Wakita A, Ikeda C, et al. Resveratrol polysaccharide is less cytotoxicity and inhibits UVA-, UVB-, and tertiary-butyl hydroperoxide-induced injury in human keratinocytes. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2025;398(6):7377-87. doi:10.1007/s00210-024-03749-6

16. Lee JE, Oh J, Song D, Lee M, Hahn D, Boo YC, et al. Acetylated resveratrol and oxyresveratrol suppress uvb-induced mmp-1 expression in human dermal fibroblasts. *Antioxidants*. 2021;10(8). doi:10.3390/antiox10081252
17. Shin JW, Lee HS, Na JI, Huh CH, Park KC, Choi HR. Resveratrol inhibits particulate matter-induced inflammatory responses in human keratinocytes. *Int J Mol Sci*. 2020;21(10). doi:10.3390/ijms21103446
18. Kim D, Lim J, Lee K, Kim G, Pyee J, You M, et al. Effects of ϵ -Viniferin and ϵ -Viniferin-Enriched Extract from *Vitis labruscana* B. 'Campbell Early' Cell Cultures on Wound Healing and Epidermal Barrier Restoration in Human Skin Cells. *Cosmetics*. 2025;12(5). doi:10.3390/cosmetics12050181
19. Kwon SH, Choi HR, Kang YA, Park KC. Depigmenting effect of resveratrol is dependent on FOXO3a activation without SIRT1 activation. *Int J Mol Sci*. 2017;18(6). doi:10.3390/ijms18061213
20. Markiewicz E, Jerome J, Mammone T, Idowu OC. Anti-Glycation and Anti-Aging Properties of Resveratrol Derivatives in the in-vitro 3D Models of Human Skin. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2022;15:911-27. doi:10.2147/CCID.S364538
21. Chen WT, Lin WJ. Advanced hyaluronic acid-modified niosomes for percutaneous delivery of resveratrol in the treatment of aged skin. *Int J Biol Macromol*. 2025;325. doi:10.1016/j.ijbiomac.2025.147250
22. Arora D, Khurana B, Nanda S. Statistical development and *in vivo* evaluation of resveratrol-loaded topical gel containing deformable vesicles for a significant reduction in photo-induced skin aging and oxidative stress. *Drug Dev Ind Pharm*. 1 de noviembre de 2020;46(11):1898-910. doi:10.1080/03639045.2020.1826507
23. Wei W, Ren X, Yi F, Zhang X, Hou J, Zhang Z, et al. Innovative Plant Exosome Delivery System for Enhancing Antiaging Potency on Skin. *ACS Appl Bio Mater*. 2025;8(3):2117-27. doi:10.1021/acsabm.4c01691

24. Nikmehr MM, Mohammadi M, Mirzaei F, Vafaei SY. Development and evaluation of hydrogel containing pomegranate seed oil nanocapsules loaded with resveratrol for enhanced topical protection against UVB-induced skin aging. *Int J Pharm.* 2026;687. doi:10.1016/j.ijpharm.2025.126389
25. Abbas H, Kamel R, El-Sayed N. Dermal anti-oxidant, anti-inflammatory and anti-aging effects of Compritol ATO-based Resveratrol colloidal carriers prepared using mixed surfactants. *Int J Pharm.* 2018;541(1-2):37-47. doi:10.1016/j.ijpharm.2018.01.054
26. Rao A, Briskey D, Roche G, Tremblay A, Da Silva Pinto M, Tompkins TA. Trans-resveratrol reduces visible signs of skin ageing in healthy adult females over 40: an 8-week randomized placebo-controlled trial. *Frontiers in Aging.* 19 de diciembre de 2025;6. doi:10.3389/fragi.2025.1727244
27. Zhang X, Chen S, Luo D, Chen D, Zhou H, Zhang S, et al. Systematic Study of Resveratrol Nanoliposomes Transdermal Delivery System for Enhancing Anti-Aging and Skin-Brightening Efficacy. *Molecules.* 17 de marzo de 2023;28(6):2738. doi:10.3390/molecules28062738
28. Igielska-Kalwat J, Firlej M, Lewandowska A, Biedziak B. In vivo studies of resveratrol contained in cosmetic emulsions. *Acta Biochim Pol.* 12 de septiembre de 2019;66(3):371-4. doi:10.18388/abp.2019_2838
29. Shabani Dargah M, Hadjizadeh A. Improvement of ascorbic acid delivery into human skin via hyaluronic acid-coated niosomes. *J Microencapsul.* 18 de agosto de 2022;39(6):552-62. doi:10.1080/02652048.2022.2135783