

## Activos antioxidantes en la formulación de productos cosméticos anti-envejecimiento

### Antioxidant actives in the formulation of anti-aging cosmetic products

Celia Castaño Amores, Pablo José Hernández Benavides

Dpto. de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada

<http://dx.doi.org/10.30827/ars.v59i2.7218>

#### Artículo original Original Article

##### Correspondencia Correspondence

Celia Castaño Amores  
ccamores@correo.ugr.es  
Dpto. de Farmacia y Tecnología  
Farmacéutica. Facultad de Farmacia.  
Universidad de Granada

##### Financiación Fundings

Sin financiación

##### Conflicto de interés Competing interest

Los autores declaran que no existe  
conflicto de intereses

Received: 13.03.2018  
Accepted: 19.04.2018

#### RESUMEN

**Objetivos:** El conocimiento acerca de los mecanismos subyacentes al envejecimiento de la piel es, en la actualidad, una estrategia clave en la prevención de sus manifestaciones cutáneas. A través del estudio de la principal vía responsable de la senescencia celular, el estrés oxidativo, se revisan activos cosméticos capaces de neutralizar su efecto y la relevancia del mismo.

**Métodos:** Se utilizó la base de datos PubMed para la revisión de artículos científicos, así como diversos textos de Cosmética y Dermofarmacia.

**Resultados:** En el transcurso del envejecimiento cutáneo se solapan dos procesos, uno intrínseco, con alteración del propio sistema redox antioxidante, y otro extrínseco derivado de factores externos, en concreto la radiación solar. El resultado es un grave daño celular a través de especies reactivas de oxígeno y otros mecanismos de oxidación. La revisión de activos cosméticos antioxidantes revela la eficacia de dichas sustancias en el curso de la senescencia celular, gracias a su capacidad de neutralizar los productos dañinos que son generados. Destaca la acción conjunta de ácido ascórbico y vitamina E. Otros, como los derivados del retinol, carotenoides, vitamina B<sub>3</sub> y flavonoides han demostrado tener un efecto beneficioso.

**Conclusiones:** En el objetivo de tratar y prevenir el envejecimiento cutáneo es esencial la aplicación de activos antioxidantes. La importancia de su inclusión en productos cosméticos anti-envejecimiento o *anti-age*, en la actualidad, ha alcanzado su auge con el planteamiento de aprovechar su acción antioxidante para reducir al mínimo el efecto del estrés oxidativo y retrasar la muerte celular que se oculta tras el proceso de envejecimiento de la piel.

**Palabras clave:** Envejecimiento cutáneo. Cosméticos anti-envejecimiento. Activos antioxidantes. Radicales libres

#### ABSTRACT

**Objectives:** Knowledge about skin aging underlying process, nowadays, is the key strategy in prevention of its main cutaneous expression. Through the study of the major mechanism responsible of cellular senescence, oxidative stress, it is reviewed the relevance of various cosmetic actives with the potential to neutralise the oxidative damaging effect.

**Methods:** To carry out the review of related scientific articles we used the databases PubMed, as well as various texts about Cosmetic and Dermopharmacy.

**Results:** During the course of skin aging two mechanisms overlap, an intrinsic process with disorder of the natural anti-oxidative redox system, and an extrinsic process resulting of external factors, specifically solar radiation. A serious cellular damage is the result of reactive oxygen species (ROS) and other oxidative mechanisms. The review of several antioxidant cosmetic actives reveals the efficacy of these substances in the cellular senescence development, because of its action neutralizing harmful products generated. Therefore, combination of ascorbic acid and vitamin E stands out. Others, as retinoids, carotenoids, vitamin B<sub>3</sub> or flavonoids have beneficial effects demonstrated.

**Conclusions:** In order to treat and prevent effectively skin aging, we conclude it results essential the use of antioxidant actives. The relevance of including them in anti-aging cosmetic products has reach a new height, approaching their antioxidant property to reduce to a minimum stress oxidative effect and slow down cellular death disguised by skin aging.

**Key words:** Skin aging. Antiaging cosmetics. Antioxidant actives. Free Radicals.

## INTRODUCCIÓN

La piel representa la primera forma en la que nos mostramos al mundo exterior, pudiendo ser considerada como una ventana terapéutica de salud, según el estado en el que se encuentre. En una sociedad cada vez más envejecida, resulta trascendente conocer los fenómenos subyacentes a la transformación natural que sufre la piel con el paso de los años. La variabilidad individual determina que los signos de la edad no se manifiesten por igual en todas las personas.

Si resulta complicado definir un mecanismo por el cual tiene lugar éste fenómeno, el impacto acumulativo que ejerce el medio ambiente resulta ser una incógnita más a nivel cutáneo. La radiación solar como principal agente externo, los cambios intrínsecos; tanto a nivel celular como tisular, y la propia condición genética, hacen del envejecimiento cutáneo un desafío al que la cosmética lleva haciendo frente durante siglos, especialmente en las últimas décadas.

## MATERIAL Y MÉTODOS

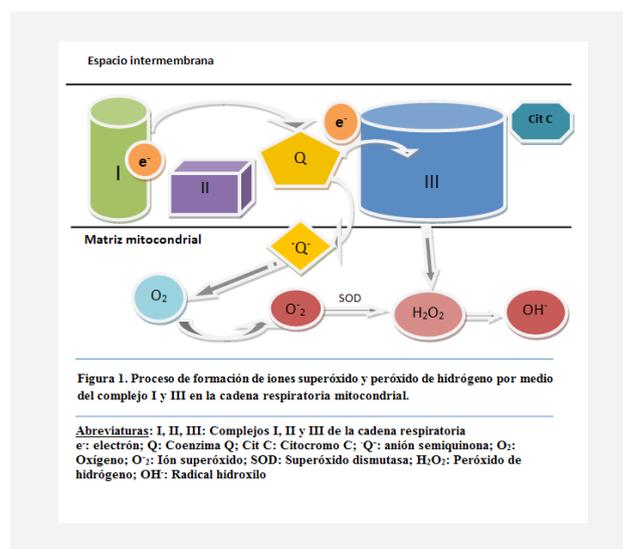
Para la realización de este trabajo de revisión, se ha utilizado la base de datos PubMed, siendo las fechas consultadas entre el año 2005 hasta la actualidad. Los criterios de búsqueda o palabras claves seleccionadas han sido: envejecimiento cutáneo, cosméticos anti envejecimiento, activos antioxidantes y radicales libres. Una parte de la bibliografía ha sido consultada en textos del Departamento de Tecnología Farmacéutica y de la Biblioteca de la Facultad de Farmacia (Granada). Los documentos recuperados se han revisado, y de ellos se ha seleccionado aquella información de mayor actualidad y relevancia. Las figuras y tablas han sido elaboradas por los autores.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El envejecimiento que sufre la piel se puede desglosar en dos grandes grupos, aunque normalmente, ambos procesos se solapan, disminuyendo la integridad estructural. Los cambios, propiamente dichos, que se producen en el interior del cuerpo, determinados genética y fisiológicamente, constituyen el denominado envejecimiento intrínseco. Se ha aceptado ampliamente que su efecto es debido, principalmente, al daño celular oxidativo generado por radica-

les libres. Los factores externos como la radiación UV, la polución y el tabaco son responsables del envejecimiento extrínseco <sup>1,2,3</sup>.

De manera general, se puede considerar que el desencadenante de la senescencia celular es el denominado estrés oxidativo, el cual es generado por saturación de las defensas del organismo, hasta el punto en el que es imposible neutralizar un exceso de radicales libres. La respiración mitocondrial parece ser la principal fuente endógena de estos radicales, como es el ión superóxido. A través de dos complejos enzimáticos, complejo I (NADH Deshidrogenasa) y complejo III (Ubiquinona-Citocromo C Reductasa), se producen dichas especies reactivas de oxígeno. El proceso de regeneración de coenzima Q produce un metabolito intermediario, el anión semiquinona (Q), capaz de reaccionar fácilmente con el oxígeno transfiriéndole electrones, dando lugar así a iones superóxido. (Fig. 1) Ya sea de forma endógena o exógena, las células de la piel sufren continuamente dicho estrés oxidativo. Evitando la síntesis de estos productos se retrasaría la aparición de los característicos signos del envejecimiento <sup>2,3</sup>.



## ENVEJECIMIENTO CUTÁNEO INTRÍNSECO

### Modificaciones en la hipodermis y dermis

Partiendo desde la capa más profunda, la hipodermis, se observa una reducción en el flujo sanguíneo que irriga el tejido adiposo de la zona, el cual también disminuye causando cierta flacidez. A nivel dérmico, el número de fibroblastos es menor, así como el consumo de oxígeno y la producción de ATP intracelular, lo que se traduce en una disminución de la síntesis de proteínas y menor capacidad migratoria propia. La firmeza y elasticidad de la piel son propiedades atribuibles a esta zona, que con la edad desaparecen <sup>4</sup>.

El número de glicosaminoglicanos se reduce, y por ello resiste menos las deformaciones, pudiendo incluso adquirir cierta forma combada. El mayor paso de luz a su través podría estar relacionado con un cambio en el colágeno remanente. El tipo de colágeno predominante varía en cada etapa de la vida: desde el nacimiento predomina el tipo III, y paulatinamente aumenta el tipo I, hasta encontrarse al final en su mayoría en esta forma <sup>5</sup>.

Durante las primeras décadas de vida, el recambio de colágeno es constante, predominando una alta degradación. Sin embargo, esta alta actividad colagenasa va disminuyendo durante el paso a la edad adulta, hasta alcanzar valores mínimos en la vejez <sup>6</sup>.

En la dermis papilar las fibras de elastina disminuyen, llegando incluso a desaparecer, mientras que en la dermis reticular se hipertrofian y tiene lugar la denominada elastosis senil, mostrándose la piel distendida, flácida y con menor respuesta a cambios mecánicos o estrés <sup>5</sup>. Otro factor que altera la estructura dérmica durante la senescencia es la expresión estimulada de metaloproteinasas (MMP), un tipo de enzimas encargadas de degradar la matriz extracelular de los fibroblastos. La presencia de radicales libres, estimularía la expresión de proteasas como MMP-1, las cuales degradarían las fibras de colágeno y elastina en la dermis <sup>7,8</sup>.

**Modificaciones en la interfase dermis-epidermis**

Conectando la capa basal de la epidermis con la dermis, se detecta una fina capa formada por un conjunto de glico-

proteínas, colágeno tipo IV y fibronectina, que permite la adherencia. Cuando la piel es joven presenta una estructura ondulada, que con el paso del tiempo acaba aplanándose y haciendo que la piel se distienda. Las fibras oxitalánicas, un tipo especial de fibras de elastina, son las más frágiles y, por tanto, las primeras en desaparecer <sup>9</sup>. Se forman pliegues profundos que dificultan el intercambio nutricional a través de la interfase <sup>4</sup>.

**Modificaciones en la epidermis**

Todos los símbolos y signos de la edad se reflejan en la capa más externa, es decir, en la epidermis. Con la vejez, la capa hidrolipídica que recubre el estrato córneo evoluciona cambiando la proporción entre fracción hidrófila y fracción lipófila. A partir de los 50 años, las secreciones sebáceas disminuyen notablemente, provocando la bajada de pH cutáneo <sup>9</sup>. La alteración en el contenido de este tipo de lípidos, también conocidos como ceramidas, está estrechamente relacionada con la alteración de la epidermis en su papel como barrera. El escualeno, componente de la secreción sebácea, ejerce un papel de protección ante el estrés oxidativo inhibiendo la peroxidación lipídica y bloqueando la radiación UV <sup>8,10</sup>.

La diversidad de fenómenos que tienen lugar altera funciones cutáneas de vital importancia. De manera esquemática, en la tabla 1 se presenta el efecto que tienen dichas variaciones en los diferentes estratos cutáneos a nivel funcional.

**Tabla 1. Cambios funcionales debidos al envejecimiento en los diferentes estratos cutáneos**

Nivel	Disminución de la función	Cambios
Epidermis	Proliferación y reparación Percepción sensorial Producción sebo Producción vitamina D	Reducción en la velocidad reorganización En gran número y muy variados Reducción de ceramidas y otros lípidos Reducción de 7-Dehidrocolesterol (No precursor biosintético)
Epidermis-Dermis	Adhesión	Pliegues y aplanamiento Rotura fibras
Dermis	Termorregulación Turgencia	Hipotermia de base central Disminución del sudor ecrino y de grasa subcutánea Reducción de mucopolisacáridos/Colágeno (Disminuye sobre todo el ácido hialurónico)

## ENVEJECIMIENTO EXTRÍNSECO

Determinados factores oxidativos, procedentes del medio ambiente, ejercen un efecto aditivo sobre el envejecimiento natural o intrínseco. Se ha comprobado que la elastosis o la disminución en el flujo sanguíneo hacia los tejidos cutáneos son algunos de los efectos dañinos inducidos por el humo del tabaco. Además, acentúa la formación de arrugas, la aspereza de la piel y aumenta la producción de radicales libres <sup>2,7</sup>.

### Fotoenvejecimiento

Aunque los efectos perjudiciales producidos por el tabaco y la polución son bastante relevantes en la salud de la población, se considera la exposición a la radiación UV la principal causa del envejecimiento extrínseco, usualmente conocido como fotoenvejecimiento<sup>8</sup>. El impacto que la radiación solar pueda ejercer sobre la piel depende, entre otras variables, del tiempo de exposición y grado de protección de la piel. <sup>2,7</sup>

En la actualidad, la proliferación del número de melanomas y cánceres de piel ha propiciado que la comunidad científica se replantee la influencia del fotoenvejecimiento como un acelerador de los procesos anteriormente descritos. El 90% de los signos del envejecimiento visibles sobre la cara son generados por la luz solar, y con un efecto más notable en pieles claras <sup>11</sup>.

### Radicales libres y su papel en el estrés oxidativo

La radiación solar es considerada la mayor fuente de producción de radicales libres en el organismo, los cuales son responsables del estrés oxidativo. En concreto, la radiación UV-A interacciona con cromóforos (citocromos, riboflavina, grupo hemo y porfirina), u otras moléculas de la piel con capacidad para absorber su energía, y pasar así a un estado excitado. Al descender nuevamente al estado fundamental, la energía emitida se transfiere a especies reactivas de oxígeno, produciendo de forma inespecífica cierto daño celular sobre el ADN<sup>8</sup>. Por el contrario, la radiación UV-B actúa de manera directa en el ADN, pudiendo degenerar en mutagénesis y carcinogénesis <sup>12</sup>. Así mismo, se ha relacionado la participación del enzima COX-2 en el fotoenvejecimiento, en comparación con pieles jóvenes o poco expuestas a la radiación actínica <sup>13</sup>.

Tras la exposición solar, los desencadenantes de radicales libres inducen el proceso de inflamación, mediado por citoquinas proinflamatorias <sup>12</sup>. La radiación UV-B estimula la síntesis del enzima en queratinocitos y fibroblastos a través de dichas interleucinas y el factor nuclear B (NF-κB). La acción anti-apoptótica del enzima, podría estar implicada

en la aceleración de la senescencia celular, característica del fotoenvejecimiento <sup>13</sup>.

No resultaría extraño entonces abordar la temática desde la prevención, protegiendo la piel durante las etapas en las que aún es poseedora de todas sus funcionalidades. Hoy en día, una de las líneas de investigación más prometedoras en Cosmética se centra en desarrollar nuevas formulaciones que cubran el área relacionada con el envejecimiento prematuro.

### ACTIVOS ANTIOXIDANTES

La inclusión de sustancias antioxidantes en cosméticos y fotoprotectores resulta ser la principal estrategia para prevenir el fotoenvejecimiento. Estas sustancias presentarían la capacidad de neutralizar los radicales libres e inhibir la síntesis acelerada de metaloproteinasas, degradadoras de colágeno, inducida por la radiación UV<sup>8</sup>. Su acción se centra en evitar, en la medida de lo posible, que las células de la epidermis se degraden por el sol, así como reducir el número de queratinocitos que sufrirían un proceso de apoptosis, inducida bajo la exposición solar <sup>1</sup>.

De manera natural, la piel utiliza sus propios sistemas antioxidantes para prevenir el efecto de la radiación solar. A nivel celular, predominan los complejos enzimáticos, con mayor acción en la epidermis, especialmente el enzima catalasa que detoxifica el peróxido de hidrógeno <sup>1</sup>.

En el momento en que las células se enfrentan al estrés oxidativo, se activa el proteosoma, un complejo enzimático con función de degradar conglomerados proteicos; que a lo largo del envejecimiento, induce la senescencia en los fibroblastos <sup>14</sup>. El envejecimiento por sí mismo, y el ambiente externo con tendencia oxidante, reducen la capacidad protectora del sistema redox del cuerpo humano <sup>8</sup>. Por ejemplo, en los fibroblastos, la radiación UVA anula la acción catalasa y disminuye la del enzima superóxido dismutasa, protectora del espacio extracelular <sup>2,7</sup>.

Siendo la piel el órgano más expuesto a este efecto, la aplicación tópica de este grupo de activos cosméticos sería preventiva del efecto dañino de la radiación solar <sup>1</sup>.

Los principales antioxidantes no enzimáticos más utilizados, se dividen en dos grandes grupos: moléculas liposolubles o hidrosolubles. Los derivados de la vitamina A, como el β-caroteno, y la vitamina E se incluyen entre las moléculas liposolubles. Al encontrarse en las membranas celulares y moléculas transportadoras de lípidos (LDL), se encargan de neutralizar la lipoxidación y desactivar las especies de oxígeno cargadas. El ácido ascórbico es el representante de las moléculas hidrofílicas de carácter antioxidante. Por

poseer grupos polares sulfhidrilo actúa como barrera defensiva frente a los radicales libres en los compartimentos acuosos, intra y extracelulares. Gracias a su potencial redox, participa en la regeneración del derivado de vitamina E ( $\alpha$ -tocoferol) desde su forma oxidada; proceso que ocurre

en la interfase de la membrana hidro-lipídica cuando se genera un radical libre <sup>15</sup>.

A modo de esquema se presentan en la tabla 2 los principales activos de gran relevancia por su carácter antioxidante.

**Tabla 2. Resumen de los principales activos cosméticos antioxidantes con aplicación en el envejecimiento cutáneo**

Activo Cosmético	Acción	Asociación
Retinoides y derivados	↑ Síntesis colágeno Efecto pantalla frente radiación UV	Ácido hialurónico Vitamina C Antioxidantes Fotoprotectores
Vitamina C (Ácido ascórbico)	Corrige elastosis senil ↑ Síntesis colágeno Mejora función barrera	Retinol Vitamina E Fotoprotectores
Vitamina E	Fotoprotectora	Vitamina C Antioxidantes Fotoprotectores
Carotenoides	Previene el estrés oxidativo Antiinflamatoria	Antioxidantes Fotoprotectores
Vitamina B <sub>3</sub>	Mejora el nivel lipídico cutáneo Mejora elasticidad	Aminoglucósidos
Polifenoles (Resveratrol)	↓ Formación tumores Antioxidante Fotoprotectora	Antioxidantes

**Retinoides**

Los retinoides comprenden a una serie de sustancias, naturales o sintéticas, derivadas de la **vitamina A**. El ácido retinoico (tretinoína) es la forma activa de la vitamina A, y resulta ser un componente altamente efectivo en el cuidado de los signos del envejecimiento, como las finas marcas de la cara y manchas.

Por unión a sus receptores específicos de ácido retinoico (RARs), induce la expresión del gen de procolágeno I y III, lo cual deriva en un mayor depósito de fibras de colágeno en la dermis <sup>16</sup>.

Uno de los inconvenientes de la tretinoína, es que para su uso es necesario prescripción médica, por las reacciones adversas que usualmente presenta <sup>12</sup>. Debido a su efecto irritante, en forma de eritema y escozor, ha sido desplazado por otros derivados igualmente efectivos.

La molécula de retinaldehído, precursor del ácido retinoico, presenta una acción rejuvenecedora de la piel, gracias a que aumenta la síntesis de ácido hialurónico y colágeno

en la dermis, y limita la concentración de su activo en la epidermis, evitando la irritación cutánea <sup>16</sup>.

El retinol es otro derivado de vitamina A, cada vez más utilizado en cosméticos anti-envejecimiento. Entre sus mecanismos de acción se encuentra la estimulación de factores de transcripción y la proliferación de queratinocitos. Al ser una molécula de carácter lipídico con grupos funcionales hidrófilos (OH), atraviesa el espacio intercelular e interactúa con el receptor para la proteína celular de unión a retinol (CRBP-I, CRBP-II), regenerando las propiedades de la piel <sup>17,18</sup>.

Se ha demostrado que un peeling con retinol mejora la función barrera de la epidermis y ejerce un claro efecto anti-arrugas, al favorecer la síntesis de colágeno y minimizar el fenómeno de pérdida de agua transepidérmica (TEWL). Su uso en la prevención frente al envejecimiento estaría justificada por inducir un descenso del nivel de metaloproteinasas (MPP) <sup>17,19</sup>.

Por tanto, el efecto de estos compuestos es visible, y al mismo tiempo limitado, en base a su efecto irritante y baja

estabilidad. El desarrollo de precursores menos agresivos, incluidos en formulaciones que permitan su adecuada penetración cutánea, mejoraría el perfil activo de este tipo de moléculas anti-fotoenvejecimiento <sup>16</sup>.

### Ácido ascórbico

Es popularmente conocido que la vitamina C o ácido ascórbico posee las propiedades ideales de un neutralizante de radicales libres, es decir, de un potente antioxidante. Con capacidad para interactuar con iones superóxido, hidroxilo y especies de oxígeno libre, previene de procesos inflamatorios, carcinógenos y otros procesos aceleradores del fotoenvejecimiento sobre la piel <sup>20</sup>. Durante décadas, la industria cosmética se ha encargado de elaborar productos cosméticos capaces de conseguir transferir la molécula de vitamina C inalterada hasta la epidermis y dermis, pues su efecto restaurador del nivel colagénico en la piel ha sido estudiado y difundido ampliamente <sup>21</sup>.

Su papel como cofactor del enzima prolil y lisil hidroxilasa es fundamental para conseguir la estabilización y entrecruzamiento de las fibras de colágeno de nueva síntesis. Al inhibir la transcripción enzimática del mRNA para la elastina, reduciría la síntesis de ésta, lo cual sería útil para controlar la elastosis senil, propia de la piel fotoenvejecida <sup>21</sup>.

Además se plantea la idea de que en acción conjunta con el retinol podría neutralizar el efecto de lipoxidación generado por los radicales libres <sup>1</sup>. Entre sus funciones se encuentra la restauración del nivel lipídico en la epidermis, principalmente ceramidas, que disminuye con el paso de los años causando aspereza en la piel de forma crónica <sup>22</sup>.

Tras realizar diversos estudios en animales, se ha propuesto la acción protectora de la vitamina C en el fotoenvejecimiento, pues el número de células quemadas por la radiación UV es bastante menor después de aplicar conjuntamente ácido ascórbico y vitamina E sobre la piel, protegiéndola de la radiación actínica casi por completo <sup>23</sup>.

La formación de arrugas, inducida por la radiación solar, y el inicio de tumores se reducirían, con la ventaja de que la vitamina E ( $\alpha$ -tocoferol) es estable en solución, en contraposición a la vitamina C, la cual pierde efectividad si la formulación no es de preparación extemporánea. La aplicación tópica de estas sustancias antioxidantes estaría perfectamente justificada, con la ventaja de que se consigue un efecto local fotoprotector <sup>23</sup>.

### Vitamina E

La molécula de vitamina E puede adoptar hasta 12 formas moleculares distintas, que abarcan los grupos conocidos como tocoferoles y tocotrienoles. Su parte polar, un anillo

cromanol con un hidroxilo, es esencial para su actividad antioxidante. Transportada a través del sebo, la vitamina E abunda en el estrato córneo, donde impide la peroxidación lipídica. Tanto tocoferol como tocotrienol, neutralizan el radical peróxido, el cual daría una reacción oxidativa en cadena, cada vez que una especie reactiva de oxígeno ataca a las membranas lipídicas de la piel <sup>24</sup>.

Una serie de estudios en animales, revelan que la acción fotoprotectora de la vitamina E se debe a que inhibe la formación, inducida por radiación UV, de un dímero de ciclopirimidina sobre el gen de la epidermis *p53*. Se ha comprobado que en un porcentaje alto de carcinomas, la radiación UV ocasiona alteraciones mutagénicas sobre dicho gen, concretamente en las secuencias de pirimidina, en parte responsables de la patogénesis de las células escamosas <sup>24</sup>. El  $\alpha$ -Tocoferol inhibe también el proceso de melanogénesis al impedir la producción de melanina en células de melanoma <sup>25</sup>.

Entre los radicales libres el monóxido de nitrógeno (NO $\cdot$ ), procedente de los queratinocitos, es uno de los potentes inductores de melanogénesis.  $\Gamma$ -Tocoferol inhibiría los factores promelagénicos, la tirosinasa y la proteína I relacionada con tirosinasa, detectados en células de melanoma. Un nuevo derivado hidrofílico de  $\gamma$ -Tocoferol, potenciaría los efectos de su precursor: reduciría el edema y la inflamación mediada por COX-2 e inducida por la radiación UV; y suprimiría la producción de radicales de NO $\cdot$ .

### Carotenoides

Los pigmentos carotenoides se encuentran ampliamente distribuidos en las plantas, algas y otros organismos fotosintéticos, entre los que se incluyen algunas clases de hongos y bacterias. Producidos de forma natural, cuentan con una importantísima acción antioxidante y neutralizante de las especies de oxígeno.

Su aplicación tópica protege de los efectos dañinos de la radiación UV-A sobre la dermis, es decir, previene la apoptosis de fibroblastos, del estrés oxidativo y atenúa la pérdida de enzimas antioxidantes <sup>22</sup>. Tiene además efectos antiinflamatorios, siendo capaz de inhibir hasta en un 47% a los mediadores de la inflamación como la IL-1, inducida por la radiación solar, y en combinación sinérgica con el coenzima Q<sub>10</sub>, el bloqueo de la inflamación mediada por prostaglandina (PGE<sub>2</sub>), alcanza el 70% de éxito.<sup>26</sup>

### Vitamina B<sub>3</sub>

La vitamina B<sub>3</sub> o niacinamida forma parte del coenzima NAD y NADP <sup>27</sup>, y sus formas reducidas muestran una efectiva actividad antioxidante. Mejora la apariencia y elas-

ticidad cutánea, pues varios estudios indican que las arrugas, la hiperpigmentación y las finas líneas de la cara disminuyen<sup>16</sup>. Su administración contrarrestaría el déficit de NAD<sup>+</sup> que tiene lugar a lo largo del envejecimiento, por lo que se resolverían varias patologías relacionadas con dicho déficit<sup>27</sup>.

### Polifenoles

Los polifenoles son otro grupo de moléculas producidas por las plantas con actividad antioxidante. La planta del té (*Camellia sinensis*) es una gran fuente de polifenoles, con actividad demostrada por vía oral y tópica. El galato de epigallocatequina (EGCG), su principal representante, presenta propiedades anti-inflamatorias y anti-carcinógenas. Se ha comprobado además que tendría un efecto positivo en la regulación de enzimas antioxidantes<sup>28</sup>.

Su aplicación sobre la piel reduce la formación de tumores cutáneos, inducida por la radiación UV y evita la conversión de un tumor benigno en maligno. Regulan las señales de transducción de los procesos REDOX intracelulares y muestran actividad antiinflamatoria. De igual modo, protegen a la piel de quemaduras solares y eritema.

Otros polifenoles, como los conocidos taninos y el ácido elálgico, tienen capacidad para neutralizar radicales libres e inhibir la expresión de metaloproteinasas. Ejercen además un efecto reparador de los surcos y arrugas marcados por el depósito irregular de fibras elásticas, ya que retrasarían la degradación de tropoelastina y elastina<sup>29</sup>.

El gran reto que se presenta en la inclusión de este tipo de sustancias es conseguir su inclusión en formulaciones estables, por ejemplo a través de hidroxitolueno butilado (BHT), vitamina E o ácido lipoico, para que sean productos menos lábiles a los procesos oxidativos. Recientemente, se ha podido comprobar que el BHT y la vitamina E no garantizan la fotoestabilidad de la catequina, en contraposición al ácido lipoico que previene la degradación del EGCG<sup>30</sup>. Los últimos estudios se centran en la síntesis de estilbenos más lipofílicos y con mejor capacidad de penetrar en la piel derivados de dihidroresveratrol. Dichos compuestos han demostrado tener efecto antioxidante y capacidad de neutralizar radicales libres de oxígeno, así como un potente efecto antimelanogénico confiriendo a la piel un amplio espectro de protección<sup>31</sup>.

### CONCLUSIONES

El envejecimiento de la piel cursa con un proceso oxidativo desencadenante de la aparición de arrugas, manchas, bolsas en los ojos y el resto de alteraciones cutáneas. El medio externo, principalmente la radiación UV solar agrava

y acelera la senescencia celular, al reducir la capacidad del sistema redox de las células cutáneas.

La combinación de diversos activos con función antioxidante ha demostrado resultados eficaces en la prevención de los signos del envejecimiento cutáneo. Sustancias como el ácido ascórbico y la vitamina E, antioxidantes por excelencia, consiguen aumentar la fotoprotección y el carácter barrera de la propia piel, evitando incluso la aparición temprana de melanomas.

En contraposición a la eficacia de este variado grupo de activos antioxidantes, se presenta la dificultad de incluirlos en formulaciones que garanticen su estabilidad, sin disminución de su actividad en la prevención y tratamiento de los signos del envejecimiento cutáneo.

### REFERENCIAS

1. Addor FAS. Antioxidants in dermatology. *An Bras Dermatol.* 2017; 92(3):356-362
2. Burke K. Mechanisms of aging and development: A new understanding of environmental damage to the skin and prevention with topical antioxidants, *Mech Ageing Dev.* 2017
3. Poljšak B, Dahmane RG, Godić A. Intrinsic skin aging: the role of oxidative stress. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2012; 21: 33-36
4. Langton A, Halai P, Griffiths C, Sherratt M, Watson R, The impact of intrinsic ageing on the protein composition of the dermal-epidermal junction, *Mech Ageing Dev.* 2016; 156: 14-16
5. Bissett DL. Common cosmeceuticals, *Clin Dermatol.* 2009 Sep-Feb; 27(5):435-445
6. Chauhan P, Shakya M. Modeling signaling pathways leading to wrinkle formation: identification of the skin aging target. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2009; 75(5):463-468
7. Kammeyer A, Luiten RM. Oxidation events and skin aging. *Ageing Res Rev.* 2015; 21:16-29.
8. Silva SAM, Michniak-Kohn B, Leonardi GR. An overview about oxidation in clinical practice of skin aging. *An Bras Dermatol.* 2017; 92(3): 367-374.
9. Martini M. Introducción a la dermofarmacia y a la cosmetología. Ed. Acribia, 2005
10. Cui L, Jia Y, Cheng ZW, Gao Y, Zhang GL, Li JY and He CF. Advancements in the maintenance of skin barrier/skin lipid composition and the involvement of metabolic enzymes. *J Cosmet Dermatol.* 2016; 15: 549-558.
11. Ramos-e-Silva M, Celem LR, Ramos-e-Silva S, Fucci-da-Costa AP. Anti-aging cosmetics: Facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2013; 31: 750-758.

12. Chen L, Hu JY, Wang SQ. The role of antioxidants in photo-protection: a critical review. *J Am Acad Dermatol*. 2012; 67(5):1013-1024.
13. Surowiak, P, Gansukh, T, Donizy, P, Halon, A and Rybak Z. Increase in cyclooxygenase-2 (COX-2) expression in keratinocytes and dermal fibroblasts in photoaged skin. *J Cosmet Dermatol*. 2014; 13: 195-201.
14. Widgerow AD and Grekin SK. Effecting skin renewal: a multifaceted approach. *J Cosmet Dermatol*. 2011; 10:126-130.
15. Telang S. Vitamin C in dermatology. *Indian Dermatol*. 2013; 4:143-146
16. Lee CM. Fifty years of research and development of cosmeceuticals: a contemporary review. *J Cosmet Dermatol*. 2016; 15(4):527-539
17. Sumita JM, Leonardi GR, Bagatin E. Tretinoin peel: a critical view. *An Bras Dermatol*. 2017; 92(3):363-366.
18. Li W-H, Wong H-K, Serrano J, Randhawa M, Kaur S, Southall M, Parsa R, Topical stabilized retinol treatment induces the expression of HAS genes and HA production in human skin in vitro and in vivo, *Arch Dermatol Res*. 2017; 309(4): 275-283
19. Wisniewski J, Ellis D, Lupo M. Facial Rejuvenation: Combining Cosmeceuticals With Cosmetic Procedures. *Cutis*. 2014; 94(3): 122-126
20. Petruk G, Raiola A, Giudice R, Barone A, Frusciante L, Rigano MM, Monti DM. An ascorbic acid-enriched tomato genotype to fight UVA-induced oxidative stress in normal human keratinocytes, *Photochem Photobiol*. 2016; 163: 284-289
21. Sliem M, Karas R, Harith MA. A promising protected ascorbic acid-hydroxyapatite nanocomposite as a skin anti-ager: A detailed photo-and thermal stability study, *Photochem Photobiol*. 2017; 173: 661-671
22. Masaki H. Role of antioxidants in the skin: Anti-aging effects, *J Dermatol Sci*. 2010 May; 58(2):85-90
23. Pullar J, Carr A, Vissers M. The Roles of Vitamin C in Skin Health, *Nutrients*. 2017; 9(8): 866
24. Delinasios G, Karbaschi M, Cooke M, Young A. Vitamin E inhibits the UVAI induction of «light» and «dark» cyclobutane pyrimidine dimers, and oxidatively generated DNA damage, in keratinocytes. *Sci Rep*. 2018; 8: 423
25. Widel M, Krzywon A, Gajda K, Skonieczna M, Rzeszowska-Wolny J. Induction of bystander effects by UVA, UVB, and UVC radiation in human fibroblasts and the implication of reactive oxygen species. *Free Radic. Biol. Med*. 2014; 68: 278-287
26. Fuller, B, Smith, D, Howerton A, and Kern D. Anti-inflammatory effects of CoQ10 and colorless carotenoids. *J Cosmet Dermatol*. 2006; 5: 30-38.
27. Imai S, Guarente L. NAD<sup>+</sup> and sirtuins in aging and disease, *Trends Cell Biol*. 2014 Aug; 24(8): 464-471.
28. Naveed M, BiBi J, Kamboh A.A, Suheryani I, Kakar I, Fazlani S.A *et al.*. Pharmacological values and therapeutic properties of black tea (*Camellia sinensis*): A comprehensive overview, *Biomed Pharmacother*. 2018; 100: 521-531
29. Seo C-S, Jeong S-J, Yoo S-R, Lee N-R, Shin H-K. Quantitative Analysis and In vitro Anti-inflammatory Effects of Gallic Acid, Ellagic Acid, and Quercetin from *Radix Sanguisorbae*. *Pharmacogn Mag*. 2016; 12(46):104-108.
30. Scalia S, Marchetti N, Bianchi A. Comparative Evaluation of Different Co-Antioxidants on the Photochemical- and Functional-Stability of Epigallocatechin-3-gallate in Topical Creams Exposed to Simulated Sunlight, *Molecules*. 2013; 18: 574-587
31. Zhu Y, Pan W-H, Ku CF, Zhang H-J, Tsang SW. Design, synthesis and evaluation of novel dihydrostilbene derivatives as potential anti-melanogenic skin-protecting agents. *Eur J Med Chem*. 2018; 143: 1254-1260