



Universitat de Barcelona

IL3 Instituto de Formación Continua

Máster en Medicina Cosmética, Estética y del
Envejecimiento Fisiológico.

Título: Análisis de los principales efectos de
los polifenoles sobre la piel.

Realizado por: María Gabriela Machado Orellana.
Andrea Monasterio Paniagua.

Barcelona, Julio 2017

Tabla de contenidos:

| | |
|----------------------------|--------|
| Resumen | Pág.3 |
| Abstract | Pág. 4 |
| Introducción | Pág. 5 |
| Clasificación | Pág.6 |
| Fuentes de Obtención | Pág.10 |
| Acción Antioxidante | Pág.13 |
| Aplicaciones a la Medicina | Pág.15 |
| Objetivos | Pág.17 |
| Objetivos Generales | Pág.17 |
| Objetivos Específicos | Pág.17 |
| Materiales y Métodos | Pág.18 |
| Resultados | Pág.26 |
| Discusión | Pág.38 |
| Conclusiones | Pág.42 |
| Bibliografía | Pág.43 |

Índice de Gráficos y Tablas

| | |
|-----------|--------|
| Grafio 1 | Pág.7 |
| Grafico 2 | Pág.8 |
| Grafico 3 | Pág.10 |
| Grafico 4 | Pág.15 |
| Tabla 1 | Pág.2 |
| Tabla 2 | Pág.19 |
| Tabla 3 | Pág.19 |
| Tabla 4 | Pág.20 |
| Tabla 5 | Pág.23 |
| Tabla 6 | Pág.24 |

RESUMEN

Introducción: Los polifenoles son un grupo de sustancias químicas encontradas en plantas caracterizadas por la presencia de más de un grupo fenol por molécula. Los principales grupos de polifenoles son: el ácido fenólico, estilbenos, lignanos, alcoholes fenólicos y flavonoides. El más importante del grupo de los polifenoles son los flavonoides, entre los cuales se destaca el Té Verde. Los polifenoles son de gran importancia en la salud por sus conocidos efectos como antioxidantes.

Objetivos: El objetivo de este estudio es presentar un análisis sobre los principales efectos de los polifenoles sobre la piel.

Metodología: Se realizó un análisis de la bibliografía encontrada, donde se seleccionó artículos con un alto nivel de evidencia. Se incluyeron 22 ensayos clínicos sobre los polifenoles sobre la piel, de los cuales se evalúa los resultados de la administración oral y tópica.

Resultados: Se ha encontrado 22 estudios de los cuales 13 con un nivel de evidencia Ib y 9 de ellos con nivel de evidencia IIb. Se clasifico por la vía de administración de los polifenoles, 10 estudios por Vía Oral y 12 de aplicación Tópica.

Discusión: En este estudio se ha encontrado que los polifenoles, en especial del grupo de flavonoides provenientes del té verde, tienen importantes efectos beneficiosos sobre la piel, tanto en la administración oral como en la aplicación tópica. Sus acciones más destacadas son la foto protección, su efecto antiinflamatorio y su efecto antioxidante.

Conclusiones: Se ha demostrado que los efectos principales de los polifenoles sobre la piel son fotoprotectores, tienen acción antioxidante, mejora la integridad de la piel en su hidratación, textura, y pigmentación, y son antiinflamatorios. En general los polifenoles tienen un efecto muy positivo sobre la piel.

ABSTRACT

Introduction: The Polyphenols are a group of chemical substances found in plants, characterized by the presences of more than one group of phenol per molecule. The main groups of polyphenols are: Phenolic Acid, Stilbens, Lignans, Phenol Alcohols and Flavonoids. The most important phenol are the flavonoids, in which the Green Tea outstands. The polyphenols are very important to health because of their antioxidant effect.

Objectives: The object of this study is to present an analysis about the main effects of polyphenols on the skin.

Methodology: An analysis has been made of the bibliography we found, where we selected articles with a high level of evidence. We included 22 clinical essays about the polyphenols on the skin, of which is evaluated the results of the oral and topic administration.

Results: There had been found 22 studies, 13 of them with 1b level of evidence and 9 of them with IIb level of evidence. They were classified by the polyphenol's route of administration, 10 studies by oral administration and 12 by topical administration.

Discussion: In this study there had been found that polyphenols, especially the flavonoids group of green tea, have important and beneficial effect in the skin in both routes, in Oral and Topical administration. The most outstanding actions are the photo-protective, anti-inflammatory and antioxidant effect.

Conclusion: It has been shown that the principal effects of the polyphenol on the skin are photo-protector, they have an antioxidant action, improves the integrity of the skin in its hydration, texture and pigmentation and are also anti-inflammatory. In conclusion the polyphenols have a very positive effect on skin.

INTRODUCCIÓN:

Los polifenoles son un grupo de compuestos químicos sintetizados por las plantas como producto de su metabolismo secundario; son caracterizados por la presencia de uno o más grupos hidroxilo (-OH) unidos a uno o más anillos bencénicos (denominado grupo fenólico). (1)

La biosíntesis de los polifenoles como producto del metabolismo secundario de las plantas tiene lugar a través de dos importantes rutas primarias: la ruta del ácido siquímico y la ruta de los poliacetatos (2). La ruta del ácido siquímico proporciona la síntesis de los aminoácidos aromáticos (fenilalanina o tirosina), y la síntesis de los ácidos cinámicos y sus derivados (fenoles sencillos, ácidos fenólicos, cumarinas, lignanos y derivados del fenilpropano). La ruta de los poliacetatos proporciona las quinonas y las xantonas.

Existen varias clases y subclases de polifenoles que se definen en función del número de anillos fenólicos que poseen y de los elementos estructurales que presentan estos anillos. Los principales grupos de polifenoles son: ácidos fenólicos (derivados del ácido hidroxibenzoico o del ácido hidroxicinámico), estilbenos, lignanos, alcoholes fenólicos y flavonoides (2)

Los flavonoides.

Los flavonoides son un grupo de polifenoles cuyo nombre que deriva del latín "flavus", cuyo significado es "amarillo", debido a que fue encontrado en cítricos en los primeros experimentos. Constituyen la subclase de polifenoles más abundante dentro del reino vegetal. Los flavonoides son compuestos de bajo peso molecular que comparten un esqueleto común difenilpirano (C6-C3-C6), compuesto por dos anillos fenilo (A y B) ligados a través de un anillo C de pirano heterocíclico. Todos los flavonoides son estructuras hidroxiladas en sus anillos aromáticos, y son por lo tanto estructuras polifenólicas. Los flavonoides se encuentran mayoritariamente como glucósidos, pero también pueden aparecer en forma libre (también llamados agliconas flavonoides). Además, se pueden presentar como sulfatos, dímeros ó polímeros. (3)

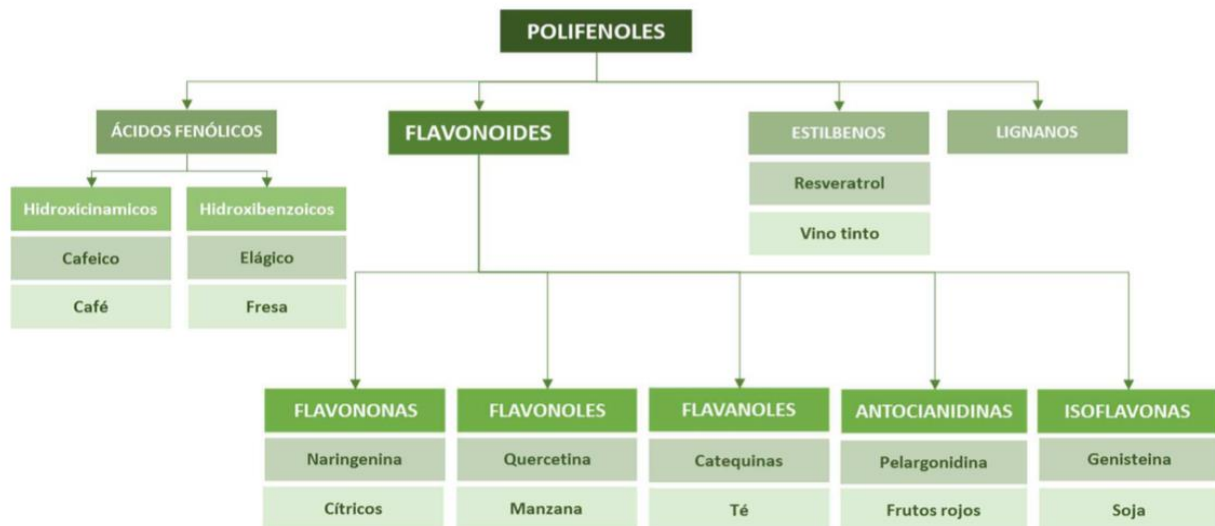
Los flavonoides son pigmentos muy comunes, distribuidos en todo el reino vegetal, mayoritariamente en angiospermas, aunque también se encuentran en hongos y algas en menor cantidad. Pueden localizarse en distintas zonas de la planta, aunque principalmente aparecen en las partes aéreas. Son compuestos necesarios para el desarrollo fisiológico de los vegetales y son importantes en el proceso de pigmentación de los vegetales. Además, los flavonoides juegan un papel importante en los sistemas de defensa frente a agentes agresores externos. Los flavonoides también pueden actuar como señalizadores químicos, y pueden ejercer distintos efectos directos o indirectos sobre determinadas enzimas que afectan a la fisiología y el metabolismo de los vegetales (3).

Clasificación.

Existen varios subgrupos de flavonoides. La clasificación de estos compuestos se hace en función del estado de oxidación del anillo heterocíclico (anillo C) y de la posición del anillo B. Dentro de cada familia existen una gran variedad de compuestos, que se diferencian entre sí por el número y la posición de los grupos hidroxilos, y por los distintos grupos funcionales que pueden presentar (metilos, azúcares, ácidos orgánicos). Los principales subgrupos de compuestos flavonoides son: flavonoles, flavonas, flavanonas (dihidroflavonas), isoflavonas, antocianidinas y flavanoles. (3).

Gráfico N°1

Clasificación de los polifenoles



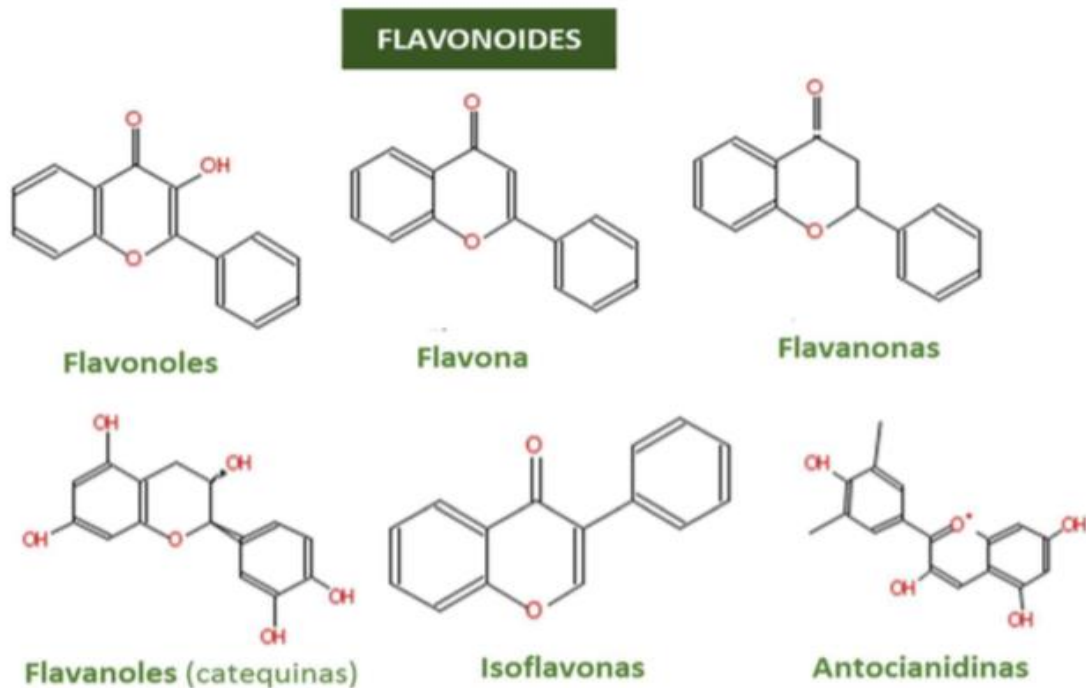
Realizado Por: María Gabriela Machado Orellana y Andrea Monasterio Paniagua.

Fuente: Nutr.Hosp.2012 Feb;

- **Flavonoles:** Los Flavonoles se caracterizan por tener un grupo ceto en el carbono C4 y una insaturación entre los carbonos C2 y C3. También poseen un grupo hidroxilo adicional en el carbono C3. Estos representan el grupo más ubicuo de polifenoles presente en los alimentos. De todos los que representan el grupo el compuesto más abundante es la quercitina. Las principales fuentes de flavonoles son las verduras y las frutas. El té y el vino son también alimentos ricos en flavonoles. La biosíntesis de flavonoles es un proceso fotosintético. Por ello, estos compuestos se localizan principalmente en el tejido externo y aéreo de la planta. La distribución y la concentración de los flavonoles puede ser distinta incluso en frutas procedentes de la misma planta; esto se debe a que la localización de los frutos condiciona la exposición al sol. (3)

Gráfico N°2

Estructura química de los principales flavonoides.



Realizado Por: María Gabriela Machado Orellana y Andrea Monasterio Paniagua.

Fuente: Nutr.Hosp.2012 Feb;

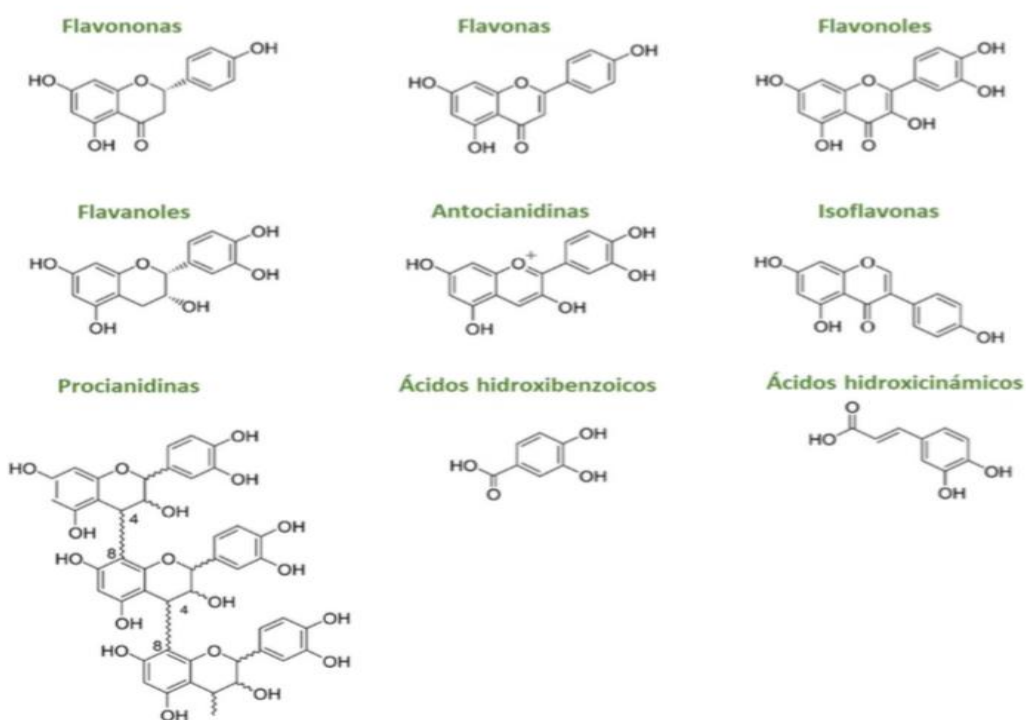
- **Flavonas:** Poseen un grupo ceto en el carbono C4 y una insaturación entre los carbonos C2 y C3. Son los flavonoides menos abundantes en los alimentos. Perejil y apio representan la única fuente comestible de flavonas. La piel de las frutas también posee grandes cantidades de flavonas polimetoxiladas. (3)
- **Flavanonas:** Son análogos de las flavonas con el anillo C saturado. Se glucosilan principalmente por la unión de un disacárido en el carbono C7. Constituyen un grupo minoritario en los alimentos. Las flavanonas aparecen a altas concentraciones en cítricos y en tomates, y también se encuentran en ciertas plantas aromáticas como la menta. Las flavanonas se localizan mayoritariamente en las partes sólidas de la fruta, en particular en el albedo (membranas que separan los segmentos de las frutas). Por ello, su concentración es hasta cinco veces mayor en la fruta que en los zumos.(3)

- **Isoflavonas:** Poseen un anillo bencénico lateral en posición C3. Su estructura recuerda a la de los estrógenos. Las isoflavonas poseen grupos hidroxilos en los carbonos C7 y C4, al igual que sucede en la estructura molecular de la hormona estriol (uno de los tres estrógenos mayoritarios junto al estradiol y la estrona). En realidad, las isoflavonas se pueden unir a receptores de estrógenos, y por ello se clasifican como fitoestrógenos. Se pueden presentar como agliconas, o a menudo conjugadas con glucosa, pero son termosensibles y pueden hidrolizarse durante su procesamiento industrial y durante su conservación. Se presentan casi exclusivamente en plantas leguminosas, siendo la soja y sus derivados la principal fuente de isoflavonas.(3)
- **Antocianidinas:** Son compuestos hidrosolubles, y constituyen uno de los grupos más importantes de pigmentos vegetales. Se encuentran principalmente como heterósidos con los tres anillos de su estructura conjugados. La glucosilación ocurre principalmente en la posición 3 del anillo C_ó en las posiciones 5 y 7 del anillo A. También es posible la glucosilación de las posiciones 3', 4' y 5' del anillo B, aunque esta glucosilación aparece con menos frecuencia. Las antocianidinas están ampliamente distribuidas en la dieta humana. Se pueden encontrar en ciertas variedades de cereales, en el vino tinto y en algunos vegetales, aunque aparecen mayoritariamente en las frutas.(3)
- **Flavanoles:** Poseen el anillo C saturado y un grupo hidroxilo en el carbono C3. Pueden aparecer como monómeros o como polímeros con distintos grados de polimerización. A diferencia de otros grupos de flavonoides, sus combinaciones de tipo heterosídico (entre el grupo reductor del azúcar y un grupo tiol) son poco habituales. Los flavanoles más representativos en los alimentos son de tipo flavan-3-ol, y estos pueden aparecer como monómeros (catequinas), como dímeros condensados entre sí y como oligómeros (procianidinas), o bien pueden aparecer como polímeros (proantocianidinas o taninos condensados). Epicatequina y catequina son los compuestos mayoritarios en frutas. Las catequinas también se encuentran en el vino y en el chocolate, que son las fuentes mayoritarias. En cambio, galocatequina, epigalocatequina y epigalocatequina galato aparecen principalmente en el té. Es bastante complejo valorar el contenido de proantocianidinas en los alimentos, debido a que poseen un amplio rango estructural y pesos moleculares muy variables. Los datos mayoritarios disponibles, en cuanto a la caracterización de estos compuestos, hacen referencia principalmente a dímeros y

trímeros de catequinas, que representan las formas mayoritarias⁹. Aún así, en los últimos años, se están desarrollando nuevas técnicas de análisis, que conlleva a una mejor caracterización de todos estos compuestos. (4)

Gráfico N°3

Estructura química de los polifenoles.



Realizado Por: María Gabriela Machado Orellana y Andrea Monasterio Paniagua.

Fuente: Nutr.Hosp.2012 Feb;

Fuentes de obtención.

Algunos polifenoles son específicos de determinados alimentos (flavanonas en cítricos, isoflavonas en soja). Otros, como la quercetina, se pueden encontrar en un gran número de plantas (frutas, vegetales, cereales, leguminosas, té, vino, etc.). Generalmente, los alimentos contienen una mezcla compleja de polifenoles. Además, numerosos factores medioambientales como la luz, el grado de madurez o el grado de conservación, pueden afectar al contenido total de polifenoles. El clima (exposición al sol, precipitaciones, etc.) o

factores agronómicos (diferentes tipos de cultivos, producción de fruta por el árbol, etc.) juegan un papel fundamental. La exposición a la luz es, en particular, uno de los principales condicionantes para determinar el contenido de la mayoría de los polifenoles. El grado de conservación puede también determinar el contenido en polifenoles fácilmente oxidables, permitiendo la formación de más o menos sustancias polimerizadas que afectan al color y a las características organolépticas de los alimentos. La conservación en frío, sin embargo, no afecta al contenido de polifenoles (5).

El contenido de polifenoles en los alimentos está también influenciado por los métodos culinarios de preparación; así, el contenido de polifenoles de las frutas y de los vegetales pueden disminuir por el simple hecho de pelar estos alimentos, ya que estas sustancias están a menudo presentes en altas concentraciones en las partes externas de los mismos. La cocción de los alimentos puede disminuir hasta un 75% el contenido inicial de polifenoles. (5).

El contenido cualitativo y cuantitativo de polifenoles es diferente en cada especie vegetal. Entre las plantas con alto contenido en polifenoles se encuentran el cacao (*Theobroma cacao*), la uva (*Vitis vinifera*), el té (*Camelia sinensis*), la manzana (*Malus domestica*) y diversas bayas. Así pues, las fuentes mayoritarias de polifenoles en la dieta humana son principalmente las frutas, el té, el vino y el chocolate. En el cacao los flavanoles, están principalmente en forma de epicatequinas, catequinas y procianidinas. El vino es rico en catequinas y procianidinas, y en el té los flavanoles se encuentran fundamentalmente como derivados de galatos. (6)

Tabla 01

Grupo de los flavonoides encontrados en la dieta y sus fuentes.

| CLASE | SUBCLASE | COMPUESTO | FUENTES | Características/Forma que se encuentran |
|------------------|-------------------------|--|--|---|
| Ácidos fenólicos | Ácidos hidroxicinámicos | Clorogenico, <i>p</i> -cumárico, cafeico | Manzana, café, patata, aronia, el cacao | <ul style="list-style-type: none"> Ácidos fenólicos más comunes Están conjugados con azúcares, ácidos orgánicos u otros polímeros |
| | Ácidos hidroxibenzoicos | Elágico | Frambuesa, fresa, uva rábanos, cebollas, | <ul style="list-style-type: none"> Glucósido |
| Flavonoides | Antocianidinas | Pelargonidina, cianidina, peonidina, delphinidina, petunidina, malvidina | Arándanos. aronia, frutos rojos, vino tinto | <ul style="list-style-type: none"> Responsables de los colores rojo, azul y púrpura de las frutas y verduras Inestables y fácilmente oxidables Glucósidos. |
| | Flavonoles | Quercetina, kaempferol, Miricetina | Cebolla, manzana, alcaparras endivia, brócoli, col, arándanos, vino tinto. | <ul style="list-style-type: none"> Grupo de flavonoides más ubicuo Glucósido |
| | Flavanoles | Catequina, Epicatequina, EGCG | Té verde, Te negro. Vino tinto, chocolate, albaricoque | <ul style="list-style-type: none"> Generalmente se encuentran en la naturaleza como aglicona |
| | | Proantocianidinas | Chocolate Uva Vino | <ul style="list-style-type: none"> Aportan astringencia y amargor Agliconas |

Realizado Por: María Gabriela Machado Orellana y Andrea Monasterio Paniagua.

Fuente: Nutr.Hosp.2012 Feb;

Acción antioxidante de los Polifenoles.

Los polifenoles, en especial los flavonoides tienen una amplia actividad farmacológica. Pueden unirse a los polímeros biológicos, tales como enzimas, transportadores de hormonas, y ADN; quelar iones metálicos transitorios, tales como Fe^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , catalizar el transporte de electrones, y depurar radicales libres. (7) Debido a este hecho se han descrito efectos protectores en patologías tales como diabetes mellitus, cáncer, cardiopatías, infecciones víricas, úlcera estomacal y duodenal, e inflamaciones. (7) Otras actividades que merecen ser destacadas son sus acciones antivirales y antialérgicas, así como sus propiedades antitrombótica y antiinflamatoria. (8)

Los criterios químicos para establecer la capacidad antioxidante de los flavonoides son: (9)

- Presencia de estructura O-dihidroxi en el anillo B; que confiere una mayor estabilidad a la forma radical y participa en la deslocalización de los electrones.
- Doble ligadura, en conjunción con la función 4-oxo del anillo C.
- Grupos 3-y5-OH con función 4-oxo en los anillos A y C necesarios para ejercer el máximo potencial antioxidante.

Siguiendo estos criterios, el flavonoide quercitina es el que mejor reúne los requisitos para ejercer una efectiva función antioxidante. Su capacidad antioxidante resulta 5 veces mayor al demostrado por las vitaminas E y C y tiene una hidrosolubilidad similar a la de la vitamina E. (10)

La función antioxidante de la quercitina muestra efectos sinérgicos con la vitamina C. El ácido ascórbico reduce la oxidación de la quercitina, de manera tal que combinado con ella permite al flavonoide mantener sus funciones antioxidantes durante más tiempo. Por otra parte, la quercitina protege de la oxidación a la vitamina E, con lo cual también presenta efectos sinergizantes. Así, se ha demostrado que el flavonoide inhibe la fotooxidación de la vitamina E en la membrana celular de las células sanguíneas en presencia de hematoporfirina como fotosensibilizador (10).

Los flavonoides retiran oxígeno reactivo especialmente en forma de aniones superóxidos, radicales hidroxilos, peróxidos lipídicos o hidroperóxidos. De esta manera

bloquean la acción deletérea de dichas sustancias sobre las células. Sus efectos citoprotectores son, por ejemplo, bien patentes en fibroblastos de la piel humana, queratinocitos, células endoteliales y ganglios sensoriales. Diversos flavonoides han mostrado su eficiencia para eliminar los procesos de peroxidación lipídica del ácido linoleico o de los fosfolípidos de las membranas, la peroxidación de los glóbulos rojos o la autooxidación de los homogeneizados de cerebro. (11) Asimismo, se ha comprobado su potente capacidad de inhibir in vitro la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) por los macrófagos y reducir la citotoxicidad de las LDL oxidadas. (12) De hecho, las poblaciones que consumen productos ricos en flavonoides estadísticamente presentan menores riesgos de afecciones cardiovasculares.

Además, flavonoides como la quercitina y el kaempferol son importantes para el control de las concentraciones intracelulares de glutatión. Actuando a nivel del gen de regulación, son capaces de aumentar el nivel en un 50%, induciendo el sistema antioxidante celular y contribuyendo así a la prevención de enfermedades. (13)

Los flavonoides protoantocianídicos pueden ser absorbidos por las membranas celulares y protegerlas de la acción de los radicales libres. Tienen la ventaja de ser liposolubles e hidrosolubles: es decir, se disuelven en lípidos o en agua. Por eso, en contraste con otros antioxidantes que no poseen esa doble cualidad, son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica y pueden proteger a las células cerebrales, que son muy sensibles a las lesiones producidas por los radicales libres. Además combaten la inflamación y las alergias y aumentan la efectividad de las células natural killer del sistema inmunológico. (14). También ejercerían su acción antiinflamatoria al inhibir las actividades enzimáticas del metabolismo del ácido araquidónico por la vía de la 5-lipooxigenasa, así como por su actividad antiproteolítica al inhibir algunas proteasas de la matriz. (15)

La capacidad antioxidante de los flavonoides depende, entre otros factores, de su capacidad de eliminar el hierro, y de hecho se ha comprobado recientemente en células U937 tratadas con el agente tóxico terbutilhidroperóxido que aun a muy bajas concentraciones son capaces de evitar la rotura y la oxidación del ADN y que una parte importante de su potente acción protectora está relacionada directamente con su lipofilicidad. (16)

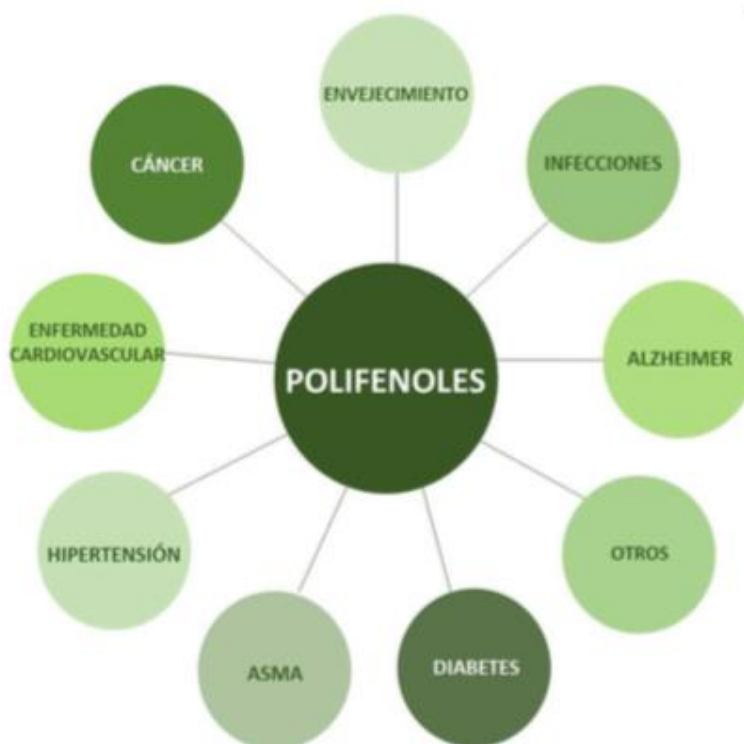
Aplicaciones a la medicina.

Los Polifenoles consumidos comunmente en la dieta tienen efectos protectores contra el daño de los oxidantes, como los rayos UV (cuya cantidad aumenta en verano); la polución ambiental (minerales tóxicos como el plomo y el mercurio); algunas sustancias químicas presentes en los alimentos (colorantes, conservantes, etc). Como el organismo humano no tiene la capacidad de sintetizar estas sustancias químicas, las obtiene enteramente de los alimentos que ingiere.

Al limitar la acción de los radicales libres (que son oxidantes), los flavonoides reducen el riesgo de cáncer, mejoran los síntomas alérgicos y de artritis, aumentan la actividad de la vitamina C, bloquean la progresión de las cataratas y la degeneración macular, evitan las tufaradas de calor en la menopausia (bochornos) y combaten otros síntomas.

Gráfico N°4

Principales efectos sobre la salud.



Realizado Por: María Gabriela Machado Orellana y Andrea Monasterio Paniagua.

Fuente: Nutr.Hosp.2012 Feb;

Sus efectos en los humanos pueden clasificarse en:

- Propiedades anticancerosas: muchos han demostrado ser tremendamente eficaces en el tratamiento del cáncer. Se sabe que muchos inhiben el crecimiento de las células cancerosas. Se ha probado contra el cáncer de hígado. (17)
- Protección del hígado: algunos flavonoides han demostrado disminuir la probabilidad de enfermedades en el hígado. Fue probado en laboratorio que la silimarina protege y regenera el hígado durante la hepatitis. Junto con la apigenina y la quercetina, son muy útiles para eliminar ciertas dolencias digestivas relacionadas con el hígado, como la sensación de plenitud o los vómitos.
- Propiedades cardiotónicas: tienen un efecto tónico sobre el corazón, potenciando el músculo cardíaco y mejorando la circulación. Atribuidas fundamentalmente al flavonoide quercetina aunque aparece en menor intensidad en otros como la genisteína y la luteolina. Los flavonoides disminuyen el riesgo de enfermedades cardíacas. (18)
- Propiedades antitrombóticas: la capacidad de estos componentes para impedir la formación de trombos en los vasos sanguíneos posibilita una mejor circulación y una prevención de muchas enfermedades cardiovasculares. (18)
- Disminución del colesterol: poseen la capacidad de disminuir la concentración de colesterol y de triglicéridos. (18)
- Fragilidad capilar: mejoran la resistencia de los capilares y favorecen el que éstos no se rompan, por lo que resultan adecuados para prevenir el sangrado. Los flavonoides con mejores resultados en este campo son la hesperidina, la rutina y la quercetina. (13)
- Protección del estómago: ciertos flavonoides, como la quercetina, la rutina y el kaempferol, tienen propiedades antiulcéricas al proteger la mucosa gástrica. (13)
- Antiinflamatorios y analgésicos: la hesperidina por sus propiedades antiinflamatorias y analgésicas, se ha utilizado para el tratamiento de ciertas enfermedades como la artritis. Los taninos tienen propiedades astringentes, vasoconstrictoras y antiinflamatorias, pudiéndose utilizar en el tratamiento de las hemorroides. (15)
- Antimicrobianos: isoflavonoides, furanocumarinas y estilbenos han demostrado tener propiedades antibacterianas, antivirales y antifúngicas. (8)
- Propiedades antioxidantes: En las plantas los flavonoides actúan como antioxidantes, especialmente las catequinas del té verde. (17)

OBJETIVOS

Objetivos Generales:

- Analizar los principales efectos de la administración oral y tópica de los polifenoles sobre la piel.

Objetivos Específicos:

- Analizar los efectos de la aplicación tópica de los polifenoles sobre la piel.
- Analizar los efectos de la ingesta oral de polifenoles sobre la piel.
- Evaluar el grado de evidencia científica.
- Conocer los tipos de polifenoles que más efectos tienen a nivel de la piel.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática de artículos publicados en Pubmed aplicando filtros de idioma, año de publicación, especie y tipo de artículo; desde la plataforma de la Universidad Rovira y Virgili desde donde se accedió a los artículos completos.

Palabras claves: "Poliphenols AND skin NOT grape skin"

Criterios de inclusión:

- Publicaciones desde Enero del 2007 hasta febrero 2017.
- Tipo de estudio: ensayos clínicos.
- Estudios en humanos.
- Artículos publicados en idioma inglés.

Criterios de exclusión:

- Publicaciones anteriores al año 2007
- Estudios que no contengan efectos de polifenoles sobre la piel humana.

Se ha consultado revisiones, cartas al editor, reporte de casos y artículos anteriores al 2007 por su relevancia para establecer la base de la introducción.

Se revisaron los estudios según el título y resumen, se descartó a aquellos que cuentan con la palabra "skin" en el título pero no mencionan los efectos de los polifenoles sobre la piel.

Selección de artículos.

Se realizó la búsqueda en PubMed de los artículos con las palabras clave, y al mismo tiempo se aplican los filtros de año, tipo de publicación, idioma, especie humana y se encontraron 29 artículos de los cuales se descartan 7 artículos por no estar relacionados con los efectos del polifenol sobre la piel, y se incluyen 22 en este estudio.

De estos 22 estudios se clasificó por la vía de administración de los polifenoles, 10 por vía oral, y 12 de aplicación tópica. De los cuales 12 fueron ensayos clínicos controlados aleatorizados, y 10 fueron ensayos clínicos no aleatorizados.

El nivel de evidencia científica se determinó de acuerdo a la clasificación Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)

Tabla N° 2

Nivel Tipo de Evidencia

| | |
|-----|---|
| Ia | Metaanálisis de ensayos clínicos controlado, randomizado, multicéntrico o de un centro |
| Ib | Ensayo clínico aleatorizado |
| Ila | Al menos un estudio prospectivo controlado bien diseñado sin aleatorizar |
| IIb | Estudios cuasi experimental bien diseñado |
| III | Observacionales bien diseñados, retrospectivo de cohorte, comparativo, casos y control. Revisión sistemática de estos estudios. |
| IV | Opinión de expertos a través de un consenso clínico, reporte de un caso. |

Fuente: Rockville MD.(2015) Resources for Researchers.Agency for Healthcare Reserach and Quality. <http://www.ahrq.gov/research/findings/evidence-based-reports/technical/index.html>

Tabla N° 3

Estudios según nivel de evidencia

| Tratamiento | Ia | Ib | Ila | IIb | III | IV |
|-------------|----|----|-----|-----|-----|----|
| Tópico | | 7 | | 6 | | |
| Oral | | 6 | | 4 | | |
| Total | 0 | 13 | 0 | 9 | 0 | 0 |

Realizado Por: María Gabriela Machado Orellana y Andrea Monasterio Paniagua.

Fuente: Elaboración propia a partir de resultados encontrados en PubMed.

Tabla N°4

Artículos Incluidos y Descartados

| Estudios clinicos | Casos | Aplicación | Efectos | Evidencia |
|---|-------|------------|--|-----------|
| Effects of a beverage rich in (poly)phenols on established and novel risk markers for vascular disease in medically uncomplicated overweight or obese subjects: a four week randomized placebo controlled trial. | | | Descartado porque no habla de efectos sobre la piel | |
| Improvement of green tea polypheno with milk on skin with respect to antioxidantation in healthy adults: a doble blind placebo controlled ramdomized crossover clinical trial. | 44 | Oral | Dermoprotector Antienvjecimie nto Antioxidante | Ib |
| Enchancement of a Fat oxidation by locorice flavonoid oils in healthy humans during light exercise. | 34 | Oral | Disminución de la temperatura superficie corporal | Ib |
| Effects of a quercetib-rich onion skin extract on 24h ambulatory blood pressure and endotetial function in overweight.to.obese patients with (pre) hypertension: a randomised double-blinded placebo-controlled cross-over trial. | | | Descartado no habla sobre los efectos en la piel | |
| Beneficial effec of oligonol supplemntation on sweating response inder heat stress in humans. | 19 | Oral | Disminuye sudoración | IIb |
| chocolate flavonols and skin photoprotection: a parallel, double-blind, ramdomized clinical trial. | 74 | Oral | Fotoprotector | Ib |
| Protective effects of citrus and rosemary extracts on UV-induced damage in skin cell model and human volunteers. | 10 | Oral | Fotoprotector | IIb |
| Realistic intake of flavanol-rich soluble cocoa product increases HDL-cholesterol without inducing anthropometric change in healthy and moderately hypercholesterolemic subjects. | | | descartado porque no habla de efectos sobre la piel | |
| Reduction of facial redness with resveratrol added to topical product cointaining green tea polyphenols and caffeine. | 16 | Tópica | Reduccion del eritema facial | Ib |
| Effects of a foot bath cointaining green tea polyphenols on interdigital tinea pedis. | 39 | Tópica | Efecto Antimicotico | Ib |
| Photo chemoprotective effect of calluna vulgaris extract on skin expose to multiple doses of ultraviolet B in SKH-1 hairless mice. | | | descartado porque el estudio no fue realizado en humanos | |

| Estudios clinicos | Casos | Aplicación | Efectos | Evidencia |
|--|-------|------------|--|-----------|
| In vitro antioxidant and in vivo photoprotective effect of pistachio (pistacia vera L. variety Bronte) seed and skin extracts. | 12 | Tópica | Efecto Fotoprotector | Ib |
| Epiogallocatechin-3-gallate improves acne in human by modulating intracellular molecular targets and inhibiting P. acnes | 35 | Tópica | Mejora del acne | Ib |
| Oral administration of french maritime pine bark extract (flavanganol) improves clinical symptoms in photoaged facial skin. | 112 | Oral | Fotoprotector Anti envejecimiento | Ib |
| A new in vivo Raman probe for enhanced applicability to the body. | | | Descartado porque no habla de los efectos de los polifenoles | |
| Green tea polyphenols provide photoprotection, increase microcirculation, and modulate skin properties of women. | 60 | Oral | Fotoprotector | Ib |
| A double-blind, randomized, controlled clinical trial evaluating the efficacy and tolerance of a novel phenolic antioxidant skin care system containing coffee arabica and concentrated fruit and vegetable extracts. | 40 | Topica | Fotoprotector Anti envejecimiento Mejoria de piel fotoenvejecida | Ib |
| Anti-angiogenic effects of epigallocatechin-3-gallate in human skin | 4 | Tópica | Reduce eritema facial. prevención de teleangiectasias | Ib |
| Targeted analysis of conjugated and microbial-derived phenolic metabolites in human urine after consumption of an almond skin phenolic extract. | | | Descartado porque no habla de efectos sobre la piel | |
| Using natural dietary sources of antioxidants to protect against ultraviolet and visible radiation-induced DNA damage: an investigation of human green tea ingestion. | 9 | Oral | Fotoprotector | Ib |
| Almond (Prunus dulcis (mill.) D.A Webb) polyphenols: from chemical characterization to targeted analysis of phenolic metabolites in humans. | | | Descartado porque no habla de efectos sobre la piel | |
| Topical antioxidant application augments the effects of intense pulsed light therapy. | 30 | Tópica | Fotoprotector | Ib |
| Topical application of green and with tea extracts provides protection from solar-simulated ultraviolet light in human skin. | 10 | Tópica | Fotoprotector | Ib |
| Topical polyphenolic antioxidants reduce the adverse effects of intense pulsed light therapy | 10 | Tópica | Reduce sebo, reduce deshidratación piel, Fotoprotector | Ib |

| Estudios clínicos | Casos | Aplicación | Efectos | Evidencia |
|--|-------|---------------|---|-----------|
| A two-year, double-blind, randomized placebo-controlled trial of oral green tea polyphenols on the long-term clinical and histologic appearance of photoaged skin. | 56 | Oral | Reduce eritema facial. prevención de teleangiectasias Fotoprotector | Ib |
| Hydradermabrasion: an innovative modality for nonablative facial rejuvenation. | 20 | Tópica | Mejora el tratamiento de hidradermoabrasion para rejuvenecimiento | IIb |
| Sun protection by red wine? | 10 | Tópica y Oral | Fotoprotector (oral) | IIb |
| Clinical and instrumental study of efficacy of new sebum control cream. | 20 | Tópica | Disminución seboreica en piel, mejoría de pieles grasas | IIb |
| Human hair growth enhancement in vitro by green tea epigallocatechin-3-gallate (EGCG) | 3 | Tópica | Estimula crecimiento cabello | IIb |

Realizado Por: María Gabriela Machado Orellana y Andrea Monasterio Paniagua.

Fuente: Elaboración propia a partir de resultados encontrados en PubMed.

Tabla N°5

Estudios aplicación Oral

| Estudios clinicos | Casos | Aplicación | Efectos | Evidencia |
|---|-------|------------|---|-----------|
| Improvement of green tea polypheno with milk on skin with respect to antioxidation in healthy adults: a doble blind placebo controlled ramdomized crossover clinical trial. | 44 | Oral | Dermoprotector Anti envejecimiento Antioxidante | Ib |
| Enchancement of a Fat oxidation by locorice flavonoid oils in healthy humans during light exercise. | 34 | Oral | Aumenta la temperatura superficie corporal | Ib |
| Beneficial effec of oligonol supplemntation on sweating response inder heat stress in humans. | 19 | Oral | Disminuye sudoracion | IIb |
| chocolate flavonols and skin photoprotection: a parallel, double-blind, ramdomized clinical trial. | 74 | Oral | Fotoprotector | Ib |
| Protective effects of citrus and rosemary extracts on UV-induced damage in skin cell model and human volunteers. | 10 | Oral | Fotoprotector | IIb |
| Oral administration of french maritime pine bark extract (flavangenol) improves clinical symptoms in photoaged facial skin. | 112 | Oral | Photoprotector Anti envejecimiento | Ib |
| Green tea polyphenols provide phprotection, increase microcirculation, and modulate skin properties of women. | 60 | Oral | Fotoprotector | Ib |
| Using natutal dietary sources of antioxidants to protect against ultraviolet and visible radiation-induces DNA damage: an investigation of human green tea ingestion. | 9 | Oral | Fotoprotector | IIb |
| A two-year, double-blind, ramdomized placebo-cotrolled trial of oral green tea polyphenols on the long-term clinical and histologic appearance og photoaging skin. | 56 | Oral | Reduce eritema facial. prevención de teleangiectasias Fotoprotector | Ib |

| Estudios clinicos | Casos | Aplicación | Efectos | Evidencia |
|-----------------------------|-------|---------------|----------------------|-----------|
| Sun protection by red wine? | 10 | Oral y topica | Fotoprotector (oral) | IIb |

Realizado Por: María Gabriela Machado Orellana y Andrea Monasterio Paniagua.
Fuente: Elaboración propia a partir de resultados encontrados en PubMed.

Tabla N° 6

Estudios de aplicación tópica

| Estudios clinicos | Casos | Aplicación | Efectos | Evidencia |
|---|-------|------------|--|-----------|
| Reduction of facial redness with resveratrol added to topical product containing green tea polyphenols and caffeine. | 16 | Tópica | Reduccion del eritema facial | Ib |
| Effects of a foot bath containing green tea polyphenols on interdigital tinea pedis. | 39 | Tópica | Efecto Antimicotico | Ib |
| In vitro antioxidant and in vivo photoprotective effect of pistachio (pistacia vera L. variety Bronte) seed and skin extracts. | 12 | Tópica | Efecto Fotoprotector | IIb |
| Epigallocatechin-3-gallate improves acne in human by modulating intracellular molecular targets and inhibiting P. acnes | 35 | Tópica | Mejoria del acne | Ib |
| A double-blind, randomized, controlled clinical trial evaluating the efficacy and tolerance of a novel phenolic antioxidant skin care system containing coffee arabica and concentrated fruit and vegetable extracts. | 40 | Topica | Fotoprotector Antienvjecimiento Mejoria de piel fotoenvjecida | Ib |
| Anti-angiogenic effects of epigallocatechin-3-gallate in human skin | 4 | Tópica | Reduce eritema facial. prevencion de teleangiectasias | IIb |
| Topical antioxidant application augments the effects of intense pulsed light therapy. | 30 | Tópica | Fotoprotector | Ib |

| Estudios clinicos | Casos | Aplicación | Efectos | Evidencia |
|--|-------|------------|---|-----------|
| Topical application of green and with tea extracts provides protection from solar-simulated ultraviolet light in human skin. | 10 | Tópica | Fotoprotector | IIb |
| Topical polyphenolic antioxidants reduce the adverse effects of intense pulsed light therapy | 10 | Tópica | Reduce sebo, reduce deshidratación piel, Fotoprotector | Ib |
| Hydradermabrasion: an innocative modality for nonablative facial rejuvenation. | 20 | Tópica | Mejora el tratamiento de hidradermoabrasion para rejuvenecimeinto | IIb |
| Clinical and instrumental study of efficacy of new sebum control cream. | 20 | Tópica | Disminución seboreica en piel, mejoría de pieles grasas | IIb |
| Human hair growth enchancement in vitro by green tea epigallocatechin-3-gallate (EGCG) | 3 | Tópica | Estimula crecimiento cabello | IIb |

Realizado Por: María Gabriela Machado Orellana y Andrea Monasterio Paniagua.
Fuente: Elaboración propia a partir de resultados encontrados en PubMed.

RESULTADOS

-Efectos de los polifenoles de administración oral.

1. En el estudio "Improvement of green tea polyphenol with milk on skin with respect to antioxidant in healthy adults: a double blind placebo controlled randomized crossover clinical trial" Se realiza un estudio aleatorio doble ciego cruzado en 44 voluntarios, divididos en dos grupos de 22, donde el primer grupo se le administró agua mineral enriquecida con compuestos polifenólicos provenientes del té verde y leche (240ml, 2 veces al día), el segundo grupo (placebo) se le administró solamente agua mineral. Esto se realizó durante 6 meses, con un mes de descanso y los grupos fueron cambiados de administración (crossover). Se evaluó en estos voluntarios, medidas antropométricas, índices de estrés oxidativo en sangre, enzimas antioxidantes y se examinó la piel de cada uno de ellos. Donde se encontró: elevados niveles de polifenoles en el plasma del grupo que consumía los polifenoles, también se encontró que aumenta la biodisponibilidad de los polifenoles cuando son consumidos con leche y minerales, esto, a su vez, aumenta los antioxidantes y disminuye el estrés oxidativo, lo que termina con un mejoramiento de la integridad de la piel y su textura, especialmente en individuos mayores. Los resultados de este estudio concluyeron con un desarrollo de una serie de agentes dermoprotectores de ingesta oral.
2. En el estudio "Enhancement of fat Oxidation by licorice flavonoid oil in healthy humans during light exercise" se realizó un ensayo clínico doble ciego, con grupo placebo controlado y cruzado con 34 mujeres japonesas, de entre 18 y 25 años. Al grupo experimental se les dio un preparado con extracto de regaliz (alto en flavonoides), durante una semana, luego de una semana de limpieza se dio a los grupos placebo. Se evaluó durante ejercicio ligero y se tomó medidas corporales y de la temperatura de la piel, y se realizó espirometría a las voluntarias. Los efectos que se encontraron fueron que, tras la administración de extracto de regaliz se observó que la temperatura corporal aumenta, y el gasto metabólico según la espirometría también aumenta, lo cual sugiere que los flavonoides realizan un proceso para aumentar la oxidación de grasa durante el ejercicio.

3. En el estudio "Beneficial effect of oligonol supplementation on sweating response under heat stress in humans" se realizó un ensayo clínico cuasi experimental, con 19 hombres entre 21 y 26 años. Con un diseño cruzado al grupo experimental se le administró suplementos de polifenoles extraídos de lichi (200mg al día) y uno placebo al cual se le dio cápsulas vacías, durante una semana a cada grupo con un periodo de 2 semanas en medio para limpieza del organismo. Se procedió a medir la temperatura corporal, la temperatura de la superficie corporal, se midió el sudor (volumen, densidad y localización). Se encontró que los polifenoles al tener una actividad antioxidante interfieren en la sudoración, atenuando la temperatura corporal y disminuyendo la señal termoreguladora del centro simpático hacia las glándulas sudoríparas, por lo tanto disminuye la sudoración.

4. En el estudio "Chocolate flavonols and skin photoprotection: a parallel, double-blind, randomized clinical trial" se realiza un ensayo clínico aleatorio doble ciego en paralelo con 74 mujeres entre 20 y 65 años, las cuales se dividió en dos grupos, al experimental se le administro chocolate enriquecido con flavonol (30g por día) durante doce semanas, y un segundo grupo al que se le administró chocolate pobre en flavonoles. Para evaluar la fotoprotección se procedió a medir la elasticidad de la piel y la hidratación de la misma, también se midió las concentraciones de flavonoles y metilantinas en la sangre. Los resultados obtenidos fue que incremento la elasticidad e hidratación significativamente en el grupo alto en flavonoles, también se encontró elevadas cantidades de teofilina teobromina y cafeína en el plasma, pero no hubo variaciones en las concentraciones de metilxantinas. También se demostró la disminución del eritema y de los radicales libres, y se mostró su acción antioxidante. Se llegó a la conclusión que más ensayos clínicos se deberían hacer para evaluar la fotoprotección de los polifenoles, siendo más objetivos en cuanto a la medición de parámetros que evalúen la radiación UV.

5. En el estudio "Protective effects of citrus and rosemary extracts on UV-induced damage in skin cell model and human volunteers", se realizó un estudio cuasi experimental en el cual, se utilizó una combinación de extracto de romero rico con polifenoles y extracto de flavonoides de cítricos para inhibir el daño causado por las radiaciones UVB en keratocitos. Se administró esta combinación vía oral a 10 voluntarios, durante 8 semanas (12,5-100ug/ml) y se expuso a los voluntarios a luz ultravioleta (800-

1200j/m²). Luego de esto se cultivó las células afectas, se determinó su contenido de polifenoles, la generación de radicales libres, la electroforesis y el bloqueo de las citoquinas en los keratocitos. Con este estudio se demostró que los extractos de romero y de cítricos tienen propiedades que disminuyen los radicales libres inducidas por radiaciones UVB, además de tener un efecto sinérgico cuando están juntas, se demostró la supervivencia de los keratocitos de los individuos que consumieron los extractos, además de prevenir el daño que produce las radiaciones de UV, se redujo el daño de ADN en los mismos, lo que se interpreta como reducción de riesgo para enfermedades epiteliales, también hubo una regeneración masiva de los keratocitos. Por lo tanto los polifenoles tienen un efecto protector en contra de los rayos UV.

6. En el estudio de “Oral Administration of French Maritime Pine Bark Extract (Flavangenol) improves clinical symptoms in photoaged facial Skin” se realizó un ensayo clínico aleatorizado donde se incluyeron 112 mujeres sanas menores de 60 años con manchas de la edad. Principalmente diagnosticada como lentigos solares y múltiples de síntomas de la piel foto dañada, incluyendo con lesiones como pigmentaciones, aspereza, arrugas y pieles hinchadas. Este estudio se llevó a cabo en invierno, para minimizar la influencia de los cambios de la piel por la temporada, tal como la piel bronceada y las manchas oscurecidas debido al ambiente de la exposición de Rayos UVB. Los controles se llevaron desde el primer día y luego cada 4 semanas después del inicio. 24 mujeres fueron experimentadas con una dosis alta de (PBE) de 100mg/x día por 12 semanas, mientras las otras 88 mujeres fueron experimentadas por una parte separadas con dosis bajas de 40mg/x día de (PBE) por un total de 24 semanas, aleatoriamente. Los 2 estudios dieron buenos resultados, las mujeres sintieron el cambio desde la textura de su piel y disminución de las manchas, de la asperezas, de las arrugas y de los edemas. Examinaron la eficacia de PBE en el tratamiento y hubo una mejoría significativa con reducción significativa del fotoenvejecimiento. Fue recomendado con una puntuación múltiple dermatológicamente durante el estudio.
7. En el estudio “Green Tea Polyphenols provide Photoprotection, Increase Microcirculation, and Modulate Skin Properties of Women” se realiza un estudio doble ciego controlado, con 60 mujeres voluntarias, entre los 40 y 65 años, con una piel sana y saludable de Tipo II de acuerdo a la escala Fitzpatrick, que se llevó a cabo en el tiempo de 12 semanas, durante los meses de invierno. Los participantes se dividieron en dos

grupos, aleatoriamente, el primer grupo se le administró la bebida de Te Verde (1 litro) y el segundo fue un grupo control. En el grupo de GT (Te Verde) los voluntarios consumieron 1L de bebida de Té Verde todos los días por 12 semanas, al igual que el otro grupo pero con su bebida controlada. Al inicio del experimento, al finalizar la semana 6 y 12, fueron tomadas muestras de sangre para análisis de flavanoides y la valoración de la piel. Al finalizar el experimento se concluyó que la dieta en si presta al cuerpo fotoprotección e influye en las propiedades de la piel. El polifenol de Té Verde protege en contra de muchos efectos dañinos de los rayos UV, como la quemadura inducida por rayos UV, inmunosupresión inducida por radiación UV y el fotoenvejecimiento, también disminuye la hiperpigmentación y aumenta la microcirculación. Demostramos que la ingestión de Té Verde mejora la hidratación de la piel, su elasticidad y su densidad, para mantener la integridad de la piel es vital consumir en dosis altas.

8. En el estudio “Using natural dietary sources of antioxidants to protect against ultraviolet and visible radiation-induced DNA damaged: An investigation of human green tea ingestion” se realizó un ensayo clínico cuasi experimental en 10 voluntarias mujeres, con el objetivo es deducir si la ingesta de té verde es capaz de permitir cualquier protección genotóxica para las células. Se les administró 540ml de té verde en el desayuno, se obtuvieron muestras de sangre antes y después del consumo del té y luego fueron expuestas a radiación UV, para comparar si hay efecto fotoprotector. Hay evidencias considerables que la acción antioxidante del polifenol que contiene Te verde puede proporcionar celular In Vivo de protección en contra de los efectos dañinos de la radiación solar. En esta investigación, se obtuvo mejores resultados luego de 60 minutos del consumo del té verde, ya que se encontró significancia en la reducción de genotoxicidad, lo cual sugiere que esto es causado por los componentes de los polifenoles que reducen los radicales libres inducidos por luz que son los causantes del daño en el ADN. además sugiere que se deberían realizar más estudios sobre fotoprotección mediante componentes en la dieta.
9. En el estudio de “A two- year, Double Blind, Randomized Placebo controlled Trial of Oral Green Tea Polyphenols on the Long- Term Clinical & Histologic Appearance of Photoaging Skin” se realizó un ensayo clínico aleatorizado controlado, el estudio fue realizado por 56 participantes mujeres voluntarias entre las edades de 25 a 75 años con

Glogau de fotoenvejecimiento en la escala de II y III y su tipo de Piel I y III. A las voluntarias se les administró 250mg de polifenoles (provenientes del té verde y de cafeína) dos veces diarias durante 2 años. Se les evaluó con un dermatólogo al mes 0, 6, 12, 24. Como resultado el uso de Te verde y Placebo mejoro a los 24 meses del experimento al daño solar y los eritemas y telangiectasia. Después de 2 años de suplementación Oral, no había estadísticamente diferencias significativas en los parámetros clínicos histológicos de fotoenvejecimieinto. Hubo resultado significativo de mejoría en daño solar y en los 6 meses y disminución del eritema y telangiectasia a los 12 meses en el grupo de Té verde, también se apreció la disminución de las arrugas y su acción fotoprotector y antioxidante y no se vio cambios en el grupo de Placebo. Estos cambios no se lograron mantener hasta los 24 meses, por lo que se sugiere continuar con los estudios doble ciego-placebo.

10. En el estudio de “ Sun Protection By Red Wine?” se realizó un ensayo cuasi experimental, donde se investigó la influencia local y sistémica del vino tinto en la aplicación del eritema leve por exposición UVB. El estudio fue realizado por 15 hombres sanos (entre los 28 a 51 años). 2 voluntarios tenían un tipo de Piel I, 8 tenían un tipo de Piel II, y 5 tenían Tipo de Piel III. No estaban bajo la influencia de medicamentos, ni vitaminas, ni suplementos, ni antioxidantes. Se utilizó 3 tipos de vino tinto con un contenido alto de polifenoles y etanol. El vino A tenía 12% de alcohol, el vino B tenía 13.5% de alcohol y por último el vino C tenía 13.5% de alcohol, como grupo control se utilizó etanol al 12%. Los voluntarios consumieron vino durante una semana antes de la exposición solar, fueron medidos las radiaciones ultravioletas en la piel luego del consumo. Luego la aplicación tópica de vino se realizó previa a la exposición de radiación UV para luego ser medida. Como resultado se obtuvo que la ingesta oral de vino provee de una protección solar limitada, lo que sugiere que para una protección solar efectiva se debería consumir un elevado porcentaje d polifenoles. en cuanto a la aplicación tópica de vino rico en polifenoles no se obtuvo los resultados deseados, porque se necesita ingerir más cantidad de vino para mejorar los resultados, por lo cual se sugiere continuar con estudios para conocer las dosis de acción.

-Efectos de los polifenoles de aplicación tópica.

1. En el estudio "Reduction of facial redness with resveratrol added to topical product containing green tea polyphenols and caffeine" se realizó un estudio experimental con 16 voluntarios quienes presentaban eritema facial. En la primera fase se aplicó un producto antioxidante más polifenoles del té verde con cafeína y se preparó un segundo producto al cual se le sumó resveratrol. Cada producto fue aplicado en un lado de la cara, dos veces al día por un periodo de 8 a 12 semanas. Se observó disminución del eritema con el producto que contenía resveratrol. En la segunda Fase se aplicó a los 16 voluntarios el producto con resveratrol en toda la cara dos veces al día durante 12 semanas, se tomó fotografías al comienzo y durante el proceso y al final para poder comparar resultados. No se observaron efectos adversos en los voluntarios y se concluyó que el producto con combinación de resveratrol, polifenoles del té verde y cafeína reduce el eritema facial en la mayoría de pacientes luego de 6 semanas de uso continuo del tratamiento.
2. En el estudio "Effects of a Foot Bath Containing Green Tea Polyphenols (GTP) on Interdigital Tinea Pedis" se realizó un estudio aleatorizado doble ciego con un grupo control y un grupo placebo, con 94 personas mayores que tenían como diagnóstico tiña pedis interdigital, que se encontraban hospitalizadas y confinadas en cama, o algunos que atendían a los servicios de guardería de cuidado. Los datos fueron tomados entre Septiembre 2006 y Junio del 2011. Los criterios del estudio eran la presencia de los síntomas y los resultados positivos en el microscopio. Los resultados del microscopio eran evaluados por el mismo dermatólogo. Algunos pacientes fueron descartados por que presentaron reacción adversa al consumo del GTP o del placebo. Los pacientes se dividieron en dos grupos, el grupo A recibían una terapia de ungüento basal más el GTP, y los pacientes del grupo B solo placebo (agua tibia). En este estudio se usó el extracto comercial de té verde. El estudio fue realizado inicialmente por 49 pacientes en el grupo del GTP, y 45 en el de placebo. Durante el periodo del estudio 16 pacientes (10 de GTP y 6 de Placebo) abandonan debido a hospitalización, o su delicado estado de salud o fallecimiento, se continuó con un total 39 pacientes en el grupo del GTP y 39 pacientes en el grupo de placebo. La aplicación tópica del producto en el pie era administrado 1 vez al día por personal sanitario. Se evalúa a los pacientes 12 semanas después del tratamiento, se evalúa sus eritemas o sus inflamaciones. Los resultados

muestran que el grupo con administración GTP es más efectivo en mejorar los síntomas del Tinea Pedis comparado con el agua tibia, y el GTP también mejora otra sintomatología de la piel. El GTP desaparece el eritema, disminuye la inflamación, inhibe el crecimiento bacteriano y mientras más Ph más el poder antifúngico.

3. En el estudio "In Vitro antioxidant & In Vivo photoprotective effect of pistachio (pistacia vera) seed and skin extracts" se realizó un estudio cuasi experimental con el propósito era investigar el significado del experimento de "In Vitro" o "In Vivo" y las propiedades de los polifenoles. Los extractos ricos de los brotes de pistacho, y verificar el potencial de su uso de estos extractos como un ingrediente en formulas fotoprotectoras tópicas. El experimento In Vivo fue realizado en 12 voluntarios sanos con piel tipo II y tipo III entre los 25 y 35 años. Los voluntarios fueron evaluados, mediante historias clínicas y mediante un examen físico en las zonas donde fue aplicado el producto. El estudio de "In Vitro" fue hecho por los resultados del significado de la series de diferentes células libres que transportan homogénea y no homogénea. Este estudio es una de los más rentables, el estudiar el "In Vivo" y los daños de la piel después del contacto con la exposición de los Rayos UV. Los resultados dieron del "In Vitro" la actividad antioxidante y el "In Vivo" fotoprotector del extracto de las semillas y piel del pistacho, que los perfiles de polifenoles del extracto de semillas de pistacho (SP) o piel de pistacho (TP), es que el TP es 10 veces más rico en la composición de polifenoles. Los hallazgos demuestran que el extracto de SP y especialmente de TP están dotados con actividades Antioxidantes de "In Vitro" y protección fotoprotectoras de piel "In Vivo" gracias al contenido de los polifenoles tambien disminuyen la inflamación y eritema y es lipoxidante.
4. En el estudio "Epigallocatechin-3-Gallate Improves Acne in Humans by Modulating Intracellular Molecular targets and inhibiting P. acnes" se realiza un ensayo clínico con 35 pacientes aleatorizado con un grupo a los que se les administró de forma tópica Epigallocatechin-3-Gallate (EGCG) al 1 y 5% durante 8 semanas y un grupo al que se le administro solo el vehículo. La EGCG ha llamado la atención en estos años por ser el mayor polifenol en té verde y por su potencial de acción anticarcinogénica, antiinflamatoria y antimicrobiana. Acumulando las evidencias que demuestran que el (EGCG) inhibe la progresión de tumores y mejor las enfermedades inflamatorias como

la diabetes, alergias y los desórdenes neurodegenerativos. A pesar de los avances, en nuestro entendimiento del mecanismo fisiopatológico del acné, el desarrollo de la droga que tiene como objetivo los procesos patológicos que han sido limitados. En los resultados luego de las 8 semanas de aplicación del producto tópico, se encontró que el (EGCG) puede tener efecto directo en 3 de 4 procesos que ocurren en el acné, incluyendo disminución en la producción de sebo, inflamación y crecimiento de P. acné. Además de nuestros ensayos clínicos nos demuestra que el (EGCG) es efectivo en los dos tipos de acné: inflamatorio y No inflamatorio. Con estos datos se sugiere que el (EGCG) pueda representar una nueva oportunidad de terapia en Acné Vulgaris.

5. En el estudio "A double-blind, randomized, controlled clinical trial evaluating the efficacy and tolerance of a novel phenolic antioxidant skin care system containing Coffea arabica and concentrated fruit and vegetable extracts" se realizó un ensayo clínico controlado aleatorizado doble ciego con 40 participantes que fueron divididos en dos grupos, un grupo control y un grupo al cual se le administro polifenoles de manera tópica. El grupo control, se lavó la cara con productos de uso diario dos veces al día y luego se aplicó crema hidratante. El grupo de los polifenoles utilizo un jabón rico en polifenoles del café arábica, para lavarse la cara dos veces al día, luego debió aplicarse una loción para el día con antioxidantes y una crema de noche con antioxidantes. Ambos grupos realizaron la rutina por un periodo de 12 semanas. El resultado demostró significancia estadística en el grupo con efectos antioxidantes en el régimen de los polifenoles, en el cual se demostró que existe mejora en la apariencia de la piel y mejora en las pieles fotoenvejecidas. La piel lucia más firme, con menos arrugas, disminución de las hiperpigmentaciones, disminución del eritema facial, al tacto menos áspera, y más clara en el caso de las pieles fotoenvejecidas.
6. En este estudio de "Anti-Angiogenic effects of epigallocatechin-3-gallate in human skin" se realiza un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en el que participaron 4 voluntarios en edades entre 40 y 59 años con eritema facial y telangiectasias. El propósito de este estudio es examinar los efectos de (EGCG) aplicado en humanos In Vivo en los factores angiogenicos, por lo tanto se aplicó una emulsión tópica de EGCG al 2,5% en la hemicara y una emulsión solo con el vehículo de control en la otra hemicara durante 6 semanas. Al completar el periodo de

tratamiento se le realizó una biopsia por punción. Los estudios revelan el efecto inhibitorio del (EGCG) en el crecimiento de la angiogenica y la transcripción de factores, y el crecimiento del factor vascular endotelial y el factor inducible de la hipoxia que jugaba un rol muy crítico en la angiogénesis. Los resultados obtenidos en los estudios demuestra que la EGCG es una potente antioxidante, es angiogenico e inflamatorio y disminuye el crecimiento del factor vascular. Pero así confirman que la aplicación tópica del (EGCG) resulta en descenso y más allá de la observación molecular del (EGCG) puede ser más usada en la prevención más que en la inversión de una telangiectasia ya existente.

7. En el estudio “Topical Antioxidant Application Augments the Effects of Intense Pulsed Light Therapy” se realizó un estudio aleatorio entre 30 mujeres voluntarias entre los 34 a 54 años de edad. Se dividieron las 30 mujeres en 3 grupos: Grupo A que recibió tratamiento facial en toda la cara de 3 sesiones de IPL cada 3 semanas, Grupo B realizo tratamiento de 6 semanas intensas aplicándose en toda la cara una solución tópica de polifenoles antioxidantes, Grupo C recibió un tratamiento combinado de las 3 sesiones de IPL y la de 6 semanas con la solución tópica de polifenoles antioxidantes. Al finalizar los tratamientos se les tomo biopsia de la piel, también se les evaluó los niveles de hidratación y de los polifenoles antioxidantes de la piel. Los resultados del estudio fueron comparando el Grupo A con el Grupo C se demostró un cambio significativo en la epidermis y en el grosor de la dermis, disminuyo los niveles de concentración de peróxido de lípidos y aumento la hidratación de la piel y los niveles de polifenoles antioxidantes. Hubo mucha mejoría en la piel desde la hidratación y textura. Comparando el Grupo B y el Grupo C, se demostró un cambio muy significativo en el grosor de la dermis y mejoro mucho las arrugas, hubo reducción de hiperpigmentación y del adormecimiento de la piel. El Grupo B y C tenían iguales sus niveles de polifenoles antioxidantes, de concentración de lipoperoxidacion y grosor de la epidermis. En conclusión la suma de polifenoles antioxidantes con un IPL mejora la piel clínica, bioquímica e histológicamente. Estos datos avalan el uso de las terapias múltiples que tienen buenos resultados combinándolas para el rejuvenecimiento facial de la piel.

8. En este estudio “Topical Application of Green and White Tea Extracts Provide Protection From Solar-Simulated Ultraviolet Light in Human Skin” se realizó un estudio aleatorio con el propósito de comparar en personas los efectos tópicos protectores del Té Blanco y el Té Verde en contra de los daños de la luz UV que están asociados a la inmunosupresión y carcinogénesis. El estudio consistía analizar muestra de la piel de 10 voluntarios que este en tratamiento con el Té Blanco o Verde después de estar expuestos a las radiaciones UV. En otro grupo 90 pacientes voluntarios sanos de 18 a 60 años fueron evualuados con el efecto protector de In Vivo inmune del Te Blanco o Verde que tenga contacto con la hipersensibilidad a dinitroclorobenzeno. Los resultados salieron que la aplicación tópica del Té Verde y del Te Blanco ofrece protección en contra de los efectos dañinos de los rayos UV en la inmunidad cutánea. Los 2 Tés el Blanco y Verde son agentes potencialmente fotoprotectores que pueden usarse combinados como un método de protección solar para proteger su piel.

9. En el estudio de “Topica Polyphenolic Antioxidantes reduce the adverse effects of intense pulsed light therapy” se realiza un estudio prospectivo para evaluar los efectos de la aplicación tópica de los antioxidantes de los polifenoles en piel luego de haber sido tratada con IPL. Se describe como la intensa luz pulsada se ha convertido en una famosa modalidad de rejuvenecimiento de la piel. El estudio fue realizado a 10 mujeres voluntarias con tipos de piel de 1-3, entre los 36 y 54 años sin lesiones malignas o evidencia de acné. Para estudiar y evaluar los efectos tópicos de la aplicación de antioxidantes en la cara que ha sido tratada previamente con IPL, se valoró la elasticidad, humectación, niveles de antioxidantes peroxidación lipídica entre otras. como resultados se obtuvo que la peroxidación lipídica en pacientes tratados con polifenoles aumento un 80%, y la humectación de la piel tratada con antioxidantes era mucho mayor que la no tratada. Como conclusión los antioxidantes polifenólicos dan un efecto protector en la piel expuesta a la radiación lumínica, y disminuye los efectos adversos e inflamatorios de la radiación por IPL y disminuye los radicales libres y el daño al ADN, también aumenta la producción de Fibroblastos y Colágeno y la lipoperoxidacion.

10. En el estudio “Hydrodermabrasion: An Innovative Modality For Nonablative Facial Rejuvenation” es un estudio aleatorio que tiene como propósito validar la seguridad y eficacia de la hidrodermabrasión para el rejuvenecimiento facial no ablativa y también para determinar si los niveles de antioxidantes pueden ser elevados en la piel con esta técnica. El estudio se realizó a 20 Mujeres voluntarias entre los 34 y 56 años, fueron puestas aleatoriamente en 2 grupos. El grupo A paso por una serie de 6 tratamientos faciales de hidrodermabrasión usando un serum de antioxidantes polifenólicos cada 7-10 días. Grupo B el mismo serum de antioxidantes polifenólicos fue aplicado manualmente sobre la piel en 6 ocasiones cada 7-10 días de igual manera. Se tomaron fotos digitales, biopsias de la piel y se tomaron igual los niveles de los antioxidantes polifenólicos antes de empezar el tratamiento y luego finalizando. En el Grupo A la piel tratada demostró aumento del grosor de la epidermis y dermis y también aumento de los niveles de antioxidantes polifenólicos. En el Grupo B no hubo cambios en la estructura de la piel ni en los niveles de los antioxidantes polifenolicos. En conclusión la hidrodermabrasión es efectiva cuando está en combinación con los antioxidantes polifenolicos ya que mejoró la calidad de la piel clínica e histológicamente.

11. En el estudio de “Clinical and Instrumental Study of the Efficacy of a New Sebum Control Cream” se realiza un estudio cuasi experimental en 20 voluntarios, entre 25 y 47 años, 9 hombres 11 mujeres, con pieles grasas. El objetivo del estudio es evaluar la eficacia de un nuevo sebum en crema que sea rica en extracto de polifenol obtenido del palmito, de semillas de sésamo o aceite de Argan que previo a estudios anteriores se han demostrado que son designados de regular la producción del Sebo y mejorar la aparición de una cara grasosa. Los participantes aplicaron la crema al 2% dos veces al día, por un periodo de 4 semanas. La producción de sebo en la piel fue medida antes del tratamiento durante y al finalizar. Se observó que la disminución de sebo era de alrededor del 33% comparado con resultados anteriores. Además los compuestos ricos en polifenoles mejoraron la apariencia de la piel de los participantes.

12. El estudio “Human Hair Growth Enhancement In Vitro By Green Tea Epigallocatechin-3-Gallate (EGCG)” es un estudio cuasi experimental que fue realizado para investigar los efectos de Epigallocatechin-3-Gallete en la proliferación y apoptosis de la célula de la papilla dérmica en humanos en In Vivo y In Vitro. Las células de la papila dérmica de personas normales y un folículo de su cabello fueron usados como muestras para In

Vitro y muestras del tejido del cuero cabelludo después de aplicar EGCG fueron usadas para modelo de In Vivo. Las muestras del tejido del cuero cabelludo fueron tomadas de la región occipital de 5 voluntarios masculinos entre 20 y 31 años. En el estudio actual, el componente activo EGCG de Té Verde, fue encontrado de causar un alargamiento significativo en el folículo del cabello humano en Ex Vivo. En conclusión los datos sugeridos son que el EGCG estimula el crecimiento del cabello humano por su vía proliferativa y su antiapoptótico efecto en el tejido del cuero cabelludo y puede prolongar la etapa anágena.

DISCUSIÓN.

En este estudio se ha encontrado que los polifenoles, en especial del grupo de flavonoides provenientes del té verde, tienen importantes efectos beneficiosos sobre la piel, tanto en la administración oral como en la aplicación tópica. Sus acciones más destacadas son la fotoprotección, su efecto antiinflamatorio y su efecto antioxidante. (18-40)

La actividad antioxidante de los polifenoles se debe a su facilidad para reducir la producción de radicales libres (19), bien por inhibición de las enzimas que intervienen, bien por quelación con los metales de transición responsables de la generación de los radicales libres(18-20). Además, los flavonoides, por su bajo potencial re-dox, son capaces de reducir las especies de oxígeno reactivo (ROS), altamente oxidadas (20). En general los compuestos polifenólicos como antioxidantes son multifuncionales y actúan según la mayoría de los mecanismos mencionados. Los polifenoles de tipo flavonoideo, como flavonoles, flavonas, isoflavonas, antocianos, flavanonas, catequinas y proantocianidinas, son los antioxidantes más potentes presentes en los alimentos vegetales (19, 21,22).

Se ha demostrado con estudios realizados con flavonoides extraídos del regaliz, del lichi, y oligonoles, que son capaces de aumentar la temperatura corporal en situaciones de frío, mediante el aumento del metabolismo basal y aumento de la oxidación de grasa tras la administración de forma oral. Esto es importante porque a nivel de piel interfieren en el control de la sudoración, disminuyendo la secreción de sudor por su acción termorreguladora y su acción antioxidante. (20,21)

Se ha encontrado, que en los estudios realizados con extractos de té verde (EGCG), romero, chocolate, pistacho, entre otros se encuentra una gran actividad antioxidante, que es beneficiosa para la piel como para otros sistemas y órganos. Los polifenoles son capaces de reducir el estrés oxidativo mediante la reducción de los radicales libres, reducción de la lipoperoxidación, reducción del daño de ADN y reducción del daño celular; estas capacidades son sumamente importantes a nivel de la piel, ya que disminuye la genotoxicidad a la que es expuesta la piel tras los diferentes tipos de radiación UV y por fotoenvejecimiento entre otras (23,24,31). Es importante destacar que al reducir los radicales libres, al reducir el daño del ADN, se considera que los polifenoles podrían tener importantes efectos anticancerígenos a nivel celular en la piel. Es necesario realizar más

estudios sobre la eficacia de los polifenoles como terapia preventiva de cánceres de piel y otras enfermedades asociadas. Se conoce que otros antioxidantes son antitumorales, por lo tanto al ser esta la principal característica de los polifenoles, se puede aclarar que sus efectos son beneficiosos tanto como para la salud en general como para la salud de la piel en las personas.(23,24)

La acción fotoprotectora de los polifenoles frente al daño de la radiación UV, como a otros tipos de daño lumínico, es una de las principales funciones de estos a nivel de la piel. Se ha visto que pueden revertir los daños del fotoenvejecimiento; actuando a nivel celular como a nivel molecular (25). Entre los principales efectos a nivel celular aumenta el número de fibroblastos y aumenta el colágeno mejorando la integridad y textura de la epidermis. Esto a su vez es responsable de que disminuyan las arrugas, y asperezas y también que aumente la firmeza. Además los polifenoles actúan también manteniendo e hidratando la piel. Ciertos tipos de polifenoles son utilizados por su efecto en la disminución de manchas por su acción directa en los melanocitos. Todos los parámetros descritos anterior mente son los parámetros que se evalúan para medir el fotoenvejecimeinto, por lo tanto si hay mejora en cada uno de estos aspectos, los polifenoles administrados oralmente como a nivel tópico son los mejores protectores frente al fotoenvejecimiento. En los estudios realizados se observan efectos beneficiosos tanto por vía oral como tópica, se plantea que la suplementación con polifenoles podría traer grandes beneficios a nivel de la salud de los individuos. (25,26,27,28)

Se ha encontrado que los polifenoles del té verde, del café y del extracto de pino marítimo, cumplen una importante función frente a la hiperpigmentación. Estos polifenoles son capaces de interferir con la melatonina disminuyendo las manchas en la piel, pueden encontrarse estos efectos tanto a nivel local como a nivel sistémico. Las cremas con extracto de té verde más fototerapia con IPL disminuyen la hiperpigmentación consiguiendo efectos realmente buenos tras su combinación. (24,27,29)

Otra función importante de los polifenoles es su acción antiinflamatoria, ya que son capaces de disminuir el edema, el eritema. Luego de la exposición a radiación UV, es muy común que los tejidos de la piel sufran inflamación, edema, daño del ADN, etc. al usar polifenoles antes y después de la exposición solar se consigue reparar los daños por la

radiación. En estudios realizados con IPL, se ha demostrado efectos beneficiosos con los extractos de polifenoles de té verde, ya que disminuyen los daños causados por las radiaciones de la luz pulsada y de la UV. Por lo tanto la administración de polifenoles a nivel tópico podría ser usada como terapia profiláctica previo a la utilización de esos tratamientos estéticos. (28,29,35,36,37)

Los polifenoles del té verde, también cumplen una importante función a nivel de la microcirculación; son importantes porque disminuyen el eritema y las teleangiectacias cuando son administrados de forma oral, por periodos de tiempo largos. Cuando se administran de forma local tienden a ser antiangiogénicos mediante la disminución del crecimiento de factor vascular; por lo que también tienen efecto disminuyendo el eritema y las telangiectasias. (28,29)

Se ha observado mediante los estudios que los polifenoles tienen actividad antimicrobiana, ya que elimina las bacterias gram negativas anaerobias, y también tiene actividad antivírica y antimicótica, se ha demostrado que los extractos de té verde, son capaces de eliminar la tinea pedis, mediante su acción proporcional al aumento del Ph inhibiendo el crecimiento bacteriano. Además tienen un efecto inmunomodulador lo que favorece a su acción antimicrobiana. (30)

Los polifenoles también tienen acción reguladora sobre la secreción sebácea. Los polifenoles del té verde y del sésamo tienen capacidad de disminuir la lipogénesis, por lo tanto disminuyen la secreción de sebo como resultado mejora el acné y la apariencia de la piel. En cuanto los efectos sobre el acné, los polifenoles actúan disminuyendo la inflamación e inhibiendo el crecimiento de las bacterias en especial del P. acnés. (32,33,39)

En cuanto a los polifenoles como terapias coadyuvantes en tratamientos médico estéticos, se ve la importancia del uso de polifenoles del té verde en tratamientos como la hidrodermoabrasión. Ya que estas terapias por si solas no demuestran resultados beneficiosos, pero cuando van acompañadas se potencian sus efectos. Los polifenoles con sus efectos antioxidantes y antienvjecimiento mejoran la calidad de la piel, aumentando el grosor de la dermis y epidermis. (38)

Otro efecto beneficioso de los polifenoles que se ha encontrado, es sobre el crecimiento del cabello, que en estudios se ha demostrado que aumenta la actividad proliferativa de los folículos pilosos, y disminuye la apoptosis de estos; también prolonga la etapa anágena. Esto es importante debido a que la pérdida de cabello y la calvicie son problemas médico estéticos de gran prevalencia. Con el uso de los polifenoles como terapia para la calvicie se podría llegar a una mejoría de este problema. (40)

Las concentraciones de polifenoles a nivel sistemático deben ser altas para conseguir los efectos deseados, cuando la administración es oral, se recomiendan periodos de largo plazo, ya que los mejores efectos beneficiosos se ven luego de la administración de 12 meses a 24 meses. En el caso de la aplicación tópica, los periodos son más cortos ya que se pueden observar resultados luego de 12 semanas de uso. Mediante este estudio hemos encontrado que en el caso de polifenoles como el resveratrol del vino, la ingesta de vino debe ser muy alta para conseguir los niveles adecuados, mientras que en el caso de los polifenoles del té verde, el consumo es menor. (28)

CONCLUSIONES.

La administración de compuestos polifenólicos tanto a nivel oral como a nivel tópico tienen efectos beneficiosos sobre la piel. El principal efecto es el de antioxidación, mediante la reducción de radicales libres, reducción del daño celular y de ADN. El segundo efecto más importante es el de fotoprotección, ya que ayuda a mejorar la elasticidad, hidratación, firmeza de la piel; y a su vez evita la aparición de manchas, arrugas, aspereza. El tercer efecto de los polifenoles sobre la piel es su poder antiinflamatorio, mediante cambios en la microvascularización, reducción de edemas y de eritema. En conclusión los polifenoles tienen un efecto positivo sobre la piel, se recomienda su administración oral como tópica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Quiñones M., Miguel M., Aleixandre A.. Los polifenoles, compuestos de origen natural con efectos saludables sobre el sistema cardiovascular. *Nutr. Hosp.* 2012 Feb; 27(1): 76-89.
2. Bravo L. Polyphenols: chemistry, dietary sources, metabolism, and nutritional significance. *Nutr Rev* 1998; 56: 317-333.
3. Manach C, Scalbert A, Morand C, Rémésy C, Jiménez L. Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 727-747.
4. Valls J, Millán S, Martí MP, Borràs E, Arola L. Advanced separation methods of food anthocyanins, isoflavones and flavanols. *Journal of Chromatography A* 2009; 1216: 7143-7172.
5. Van der Sluis AA, Dekker M, de Jager A, Jongen WM. Activity and concentration of polyphenolic antioxidants in apple: effect of cultivar, harvest year, and storage conditions. *J Agric Food Chem* 2001; 49: 3606-3613
6. Miller KB, Hurst WJ, Flannigan N, Ou B, Lee CY, Smith N, Stuart DA. Survey of commercially available chocolate- and cocoacontaining products in the United States. 2. Comparison of flavan- 3-ol content with nonfat cocoa solids, total polyphenols, and percent cacao. *J Agric Food Chem* 2009; 57: 9169-9180.
7. Saskia ABE, van Accker y Bast AALT: Structural Aspects of Antioxidant Activity of Flavonoids. En: *Flavonoids in health and Disease*. Ed Marcel Dekker, INC. New York, 1998, 9:221-251.
8. Pérez-Cano FJ, Castell M. Flavonoids, Inflammation and Immune System. *Nutrients*. 2016 Oct 21;8(10).
9. Cody V, Middleton E, Harborne JB y cols.: Plant flavonoids in biology and medicine. Biochemical, pharmacological and structure-activity relationships. Alan R Liss, New York, 1998.
10. Hirano R, Sasamoto W, Matsumoto A, Itakura H, Igarashi O y Kondo K: Antioxidant ability of various flavonoids against DPPH radicals and LDL oxidation. Internal Medicine I, National Defense Medical College, Tokorozawa, Saitama, Japan. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 2001, 47:357-362.
11. Laughton MJ, Halliwell B, Evans PJ y cols.: Antioxidant and prooxidant actions of the plant phenolic quercetin, gossypol and myricetin. Effect on lipid peroxidation, hydroxyl radical generation, and bleomycin-dependent damage to DNA. *Bio- chem Pharmacol*, 1989, 38:2859-286.

12. Terao J, Yamaguchi S, Shirai M y cols.: Protection by querce- tin and quercetin 3-O- beta-D-glucuronide of peroxy-nitrite-in- duced antioxidant consumption in human plasma low-density lipoprotein. *Free Radic Res*, 2001, 35:925-931.
13. Myhrstad MC, Carlsen H, Nordstrom O, Blomhoff R y Mos- kaug JJO: Flavonoids increase the intracellular glutathione le- vel by transactivation of the gamma- glutamylcysteine synthe- tase catalytical subunit promoter. *Free Radic Biol Med*, 2002, 32:386-393.
14. Bagchi D, Bagchi M, Stohs SJ, Ray SD, Sen CK y Preuss HG: Cellular Protection with Proanthocyanidins Derived from Se- eds. *Ann N Y Acad Sci*, 2002, 957:260-270.
15. Sartor L, Pezzato E, Dell•Aica I, Caniato R, Biggin S y Garbi- sa S: Inhibition of matrix-proteases by polyphenols: chemical insights for anti-inflammatory and anti-invasion drug design. *Biochem Pharmacol*, 2002, 64:229-237.
16. Sestili P, Diamantini G, Bedini y cols.: Plant-derived phenolic compounds prevent the DNA single-strand breakage and cytotoxicity induced by tert-butylhydroperoxide via an iron- chelating mechanism. *Biochem J*, 2002, 364:121-128.
17. Ninfali P. et al. C-Glycosyl Flavonoids from *Beta vulgaris* Cicla and Betalains from *Beta vulgaris rubra*: Antioxidant, Anticancer and Antiinflammatory Activities-A Review. *Phyther Res*. 2017 Jun;31(6):871-884.
18. Fusi F. et all. The surge of flavonoids as novel, fine regulators of cardiovascular Cav channels. *Eur J Pharmacol*. 2017 Feb 5;796:158-174.
19. Mullan A., et al. Effects of a beverage rich in (poly)phenols on established and novel risk markers for vascular disease in medically uncomplicated overweight or obese subjects: a four week randomized placebo-controlled trial. *atherosclerosis* 246 (2016) 169-67.
20. Mori, N., et al. Enhancement of fat oxidation by licorice flavonoid oil in healthy humans during light exercise. *J nutricion science vitaminol*. 61 (2015) 406-16..
21. Beom Lee J, Oh Shin Y. Beneficial effect of oligonol supplementation on sweating response under heat stress in humans. *Food function*. 2014, 5 25:6.
22. Mogollon, JA., et al. Chocolate flavanols ad skin photoprotection: a parallel, double- blind, randomized clinical trial. *Nutrition journal* 2014, 13:66.
23. Perez Sanchez A., et al. Protective effects of citrus and rosemary extracts on uv-induced damage in skin cell model and human volunteers. *Journal of photochemistry and photobiology* 136 (2014) 12-18.

24. Furumura M. et al. Oral Administration of French Maritime Pine Bark Extract (Flavanganol) improves clinical symptoms in photoaged facial Skin. *Clinical Interventions in Aging* 2012;7 275–286
25. Ulrike H. et al. Green Tea Polyphenols Provide Photoprotection, Increase Microcirculation, and Modulate Skin Properties of Women. *J. Nutr.* 141: 1202–1208, 2011.
26. H. Malhomme de la Roche et al. Using natural dietary sources of antioxidants to protect against ultraviolet and visible radiation- induced DNA damaged: An investigation of human green tea ingestion. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology* 101 (2010) 169–173.
27. Roohina Janjua, MBBS. et al. A Two-Year, Double-Blind, Randomized Placebo-Controlled Trial of Oral Green Tea Polyphenols on the Long-Term Clinical and Histologic Appearance of Photoaging Skin. *Dermatol Surg* 2009;35:1057–1065.
28. Matthias M. et al. Sun protection by red wine? *JDDG*; 2009. 7:29–32.
29. Ferzli G. et al. Reduction of Facial Redness With Resveratrol Added to Topical Product Containing Green Tea Polyphenols and Caffeine. 12:7 (2013). 770.
30. S. Ikeda et al. Effects of a Foot Bath Containing Green Tea Polyphenols (GTP) on Interdigital Tinea Pedis. *The Foot* 23 (2013) 58–62.
31. M. Martorana et al. In Vitro antioxidant & In Vivo photoprotective effect of pistachio (*pistacia vera*) seed and skin extracts. *Fitoterapia* 85 (2013) 41–48.
33. Young Yoon J. et al. Epigallocatechin-3-Gallate Improves Acne in Humans by Modulating Intracellular Molecular Targets and Inhibiting *P. acnes*. *Journal of Investigative Dermatology* (2013) 133, 429–440.
33. Palmer DM, Kitchin JS. A double-blind, randomized, controlled clinical trial evaluating the efficacy and tolerance of a novel phenolic antioxidant skin care system containing *Coffea arabica* and concentrated fruit and vegetable extracts. *J Drugs Dermatol.* 2010 Dec;9(12):1480-7.
34. Santo Domingo D. et al. Anti-angiogenic effects of epigallocatechin-3-gallate in human skin. *Int J Clin Exp Pathol* 2010;3(7):705-709.
35. Freedman B. Topical Antioxidant Application Augments the Effects of Intense Pulsed Light Therapy. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 8, 254–259.
- 36.. Camouse M. et Aal. Topical application of green and white tea extracts provides protection from solar-simulated ultraviolet light in human skin. *Experimental Dermatology*, (2008) 18, 522–526.

37. Freedman B. Topical polyphenolic antioxidants reduce the adverse effects of intense pulsed light therapy. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*. 11:3, 142-145.
38. Freedman B. Hydrodermabrasion: An Innovative Modality For Nonablative Facial Rejuvenation. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 7, 275–280
39. Dobrev, H. Clinical and instrumental study of the efficacy of a new sebum control cream. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 6, 113–118.
40. O.S. Kwon et al. Human Hair Growth Enhancement In Vitro By Green Tea Epigallocatechin-3-Gallate (EGCG). *Phytomedicine* 14 (2007) 551–555