

**TRABAJO DE FIN DE GRADO**

***Grado en Farmacia***



**BAKUCHIOL: NUEVO COMPUESTO  
RETINOL-LIKE USADO EN  
COSMÉTICA PARA PREVENIR EL  
ENVEJECIMIENTO DE LA PIEL.**

**Autor: Cristina Mateo Yusta**

**Tutor: Laura Redondo Florez**

**Villaviciosa de Odón, Junio 2023**

# ÍNDICE

<b>1. RESUMEN</b>	<b>3</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN</b>	<b>4</b>
<b>A. EVOLUCIÓN DE LA COSMÉTICA Y LA IMPORTANCIA DE CUIDAR LA PIEL</b>	<b>4</b>
<b>B. DEFINICIÓN DE COSMÉTICO Y DIFERENCIAS ENTRE COSMÉTICOS Y MEDICAMENTOS</b>	<b>6</b>
<b>C. LA PIEL: FUNCIONES Y ESTRUCTURA DE PIEL</b>	<b>7</b>
I. <u>EPIDERMIS</u>	8
II. <u>DERMIS</u>	9
III. <u>HIPODERMIS</u>	9
<b>D. TIPOS Y ESTADOS DE PIEL</b>	<b>9</b>
<b>E. PATOLOGÍA DE LA PIEL: ENVEJECIMIENTO</b>	<b>11</b>
<b>F. ACTIVO USADOS PARA EL ANTIAGING: RETINOIDES Y SUS DERIVADOS</b>	<b>13</b>
<b>G. NUEVO ACTIVO VEGETAL RETINOL-LIKE: BAKUCHIOL</b>	<b>14</b>
<b>3. OBJETIVOS</b>	<b>14</b>
<b>4. MATERIALES Y MÉTODOS</b>	<b>15</b>
<b>5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>	<b>15</b>
<b>A. MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS RETINOIDES</b>	<b>15</b>
<b>B. MECANISMO DE ACCIÓN DEL BAKUCHIOL</b>	<b>18</b>
<b>6. CONCLUSIONES</b>	<b>25</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>26</b>
<b>8. ANEXOS: AGRADECIMIENTOS</b>	<b>30</b>

## 1. RESUMEN

La cosmética es una ciencia que deriva de la palabra griega *kosmetikos* cuyo significado es “relativo al adorno”. Se lleva desarrollando desde la Prehistoria hasta la actualidad, debido a que su principal objetivo es cuidar la piel, el órgano más grande del ser humano y primera barrera de defensa frente a patógenos.

La piel está formada por tres capas: epidermis, dermis e hipodermis, donde se producen los procesos de queratinización, melanogénesis, inmunológicos, sensoriales y estructurales. Al ser el órgano más externo, está expuesto a multitud de factores exógenos, denominado exposoma, y factores endógenos que dañan su estructura y función acelerando el envejecimiento. Actualmente existen ingredientes activos que nos pueden ayudar a ralentizar el proceso: los retinoides, compuestos que favorecen la renovación celular, aumentan la producción de colágeno y elastina, seborregulan y mejoran el estado de las manchas y marcas de acné. Sin embargo, son activos que pueden sensibilizar la piel, generando picor, rubor y descamación que, pieles sensibles o reactivas no suelen tolerar, además de no poder ser usados durante el embarazo y la lactancia por ser derivados de la vitamina A.

Por esta razón, y por el incremento del estilo de vida vegana, se han buscado nuevos activos con funciones similares como el bakuchiol. El objetivo principal de esta revisión bibliográfica es analizar la introducción de otros activos para el tratamiento del envejecimiento a nivel tópico, con una eficacia similar y el porqué de los efectos adversos de los retinoides. Se han analizado artículos científicos que muestran mecanismos de acción, estudios *in vitro* del uso de ambos, análisis de la expresión de genes y ensayos clínicos en humanos para poder corroborar los objetivos establecidos. Se ha podido concluir que el bakuchiol se puede utilizar a nivel tópico como activo antiaging, con mayor tolerancia y eficacia similar a la de los retinoides.

**Keywords:** cosmética, piel, exposoma, colágeno, elastina, metaloproteinasas, retinoides, bakuchiol, antiaging, renovación celular, despigmentante, seborregulador.

## 2. INTRODUCCIÓN

### a. Evolución de la cosmética y la importancia de cuidar la piel

La cosmética es una ciencia que tiene como principal objetivo cuidar la piel y cabello con el fin de mejorar los aspectos físicos y la percepción propia, generando un estado de bienestar y seguridad en uno mismo. Ha ido evolucionando con los años en paralelo a la historia de la sociedad, dependiendo de la tradición cultural y religiosa, teniendo épocas de mayor auge y otras de mayor decadencia, probablemente por las guerras, peste y pobreza. Se lleva aplicando desde las civilizaciones más primitivas, en concreto, desde el momento en que el *Homo sapiens* es consciente de su aspecto y de si mismo [1].

En tiempos de la Prehistoria se empezaron a utilizar algunos minerales, pigmentos de plantas y grasas animales para proteger el cuerpo de los rayos del sol. Los egipcios fueron una de las civilizaciones que mayormente han contribuido al inicio de la cosmética, siendo Cleopatra una pionera, ya que se daba baños en leche de burra y usaba aceites para mejorar la hidratación y aspecto de la piel. Tenían un alto culto a la belleza y eso les llevó a usar los primeros desodorantes, tónicos para la piel y cabello y ungüentos, creados con harinas, levaduras, leche de burra, arcillas, etc., además de depilarse y afeitarse, ya que la presencia de vello en el cuerpo se consideraba impuro. También crearon cremas de propiedades detergentes para poder eliminar el maquillaje, siendo muy común tanto en mujeres como en hombres. De hecho, usaban pigmentos para maquillarse los ojos, no sólo por tener esa dimensión sagrada de mayor acercamiento a los dioses, sino porque también les protegía de patologías oculares generadas por el viento, polvo, insectos y sol [2,3].

Avanzando en el tiempo cabe destacar la cultura árabe como creadores y fabricantes de los perfumes, realizando mezclas con diferentes frutas, flores, hierbas con sustancias aromáticas, animales, además de avanzadas técnicas de destilación. Gracias a las cruzadas, se pudo importar todo el arte y la habilidad que había desarrollado Oriente en cosmética y perfumería a Occidente [3].

Cuando se descubrió América, se enriqueció esta industria con nuevas materias primas, como la vainilla, entre otras. Si continuamos hasta el siglo XVII, Francia se convirtió en el centro de la

cosmética y la perfumería en Europa, que hoy en día, sigue manteniendo el liderazgo. Finalmente, los dos últimos siglos han hecho que el crecimiento de esta ciencia fuera decisivo, con innovación científica a la hora de la producción a grandes escalas, además del desarrollo de nuevos principios olorosos por vías sintéticas, o inclusive aprovechando residuos de producciones de aceite de oliva virgen para la generación de productos cosméticos ricos en omegas y ceramidas [3].

También es importante tener en cuenta la repercusión que tuvieron las siguientes mujeres en este sector. En primer lugar, Elena Rubinstein, fue la primera mujer en realizar campañas de marketing con la máscara de pestañas *waterproof* en formato barra, aprovechando la feria de natación sincronizada en Nueva York, para comprobar su eficacia [4]. Por otra parte, Elizabeth Arden, empresaria e innovadora, creyó fielmente en que la ciencia y la belleza deben ir de la mano. Estableció los orígenes de que toda mujer tiene derecho a ser bella y que la belleza no debe ser a base del uso de maquillaje, sino de usar productos cosméticos para mejorar la apariencia de la piel. De todos los productos que creó, se le reconoce el mérito por su crema “*Eight Hour*”, bálsamo calmante y reparador que suaviza, protege y alivia la piel [5]. Por último, Estée Lauder, una mujer adelantada a su tiempo en todos los sentidos, fue la creadora de una de las empresas más prestigiosas e innovadoras del mundo. Su pasión comenzó gracias a su tío que se encargaba de formular cremas y ungüentos, y le enseñó la importancia del orden y cómo se deben aplicar. Su icónico serum “*Advance Night Repair*” es el producto estrella de la marca [6]. Esas mujeres no lo tuvieron fácil, pero lucharon por un sueño y lo consiguieron, siendo inspiración para farmacéuticos actuales como Gema Herrerías, titular de la Farmacia A5 de Sevilla, creadora del método GH y su academia, Marta Masi, farmacéutica titular con marca propia patentada en complementos alimenticios, o químicos como Arturo Alba, cosmetólogo y creador de las marca Arturo Alba.

Actualmente el impacto económico de la industria cosmética es muy potente, recae principalmente en la industria químico-farmacéutica. Concretamente en España se consume 6.435 millones de euros/año aproximadamente. Si se tiene en cuenta la definición de la Organización Mundial de la Salud sobre la Salud: “*la salud es un estado completo de bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades*” ha contribuido a que la sociedad tenga interés en el cuidado de la piel, con fines de mejorar el aspecto externo para tener una salud mental y autoestima óptimos. Si se suman todas las

campañas de prevención del melanoma o cáncer de piel, que se lleva desde distintos niveles asistenciales del sistema sanitario, ha hecho que el consumidor tenga interés en la composición, en intentar aprender qué necesidades tiene cada piel, qué ingredientes activos podría usar y por tanto, con qué poder tratarse los distintos estados de la piel [1,7].

### **b. Definición de cosmético y diferencias entre cosméticos y medicamentos**

Si nos ceñimos al significado que da la Real Academia Española sobre el término cosmético sería: “*dicho de un producto que se utiliza para la higiene o belleza del cuerpo, especialmente del rostro*”. Sin embargo, si quisiéramos definirlo de una manera más adecuada, se debe consultar la legislación vigente: Real Decreto 1599/1997 de 17 de Octubre. Se especifica qué es un cosmético legal, industrial y sanitario de la siguiente forma: “*toda sustancia o preparado destinado a ser puesto en contacto con las diversas partes superficiales del cuerpo humano (epidermis, sistema piloso y capilar, uñas, labios y órganos genitales externos) o con los dientes y las mucosas bucales, con el fin exclusivo y principal de limpiarlos, perfumarlos, modificar su aspecto, y/o corregir los olores corporales, y/o protegerlos o mantenerlos en buen estado*”. Todo aquello que no entre dentro de la definición establecida, no se podrá considerar como producto cosmético. Quedan excluidos aquellos preparados para la prevención, diagnóstico y tratamientos de enfermedades, así como los que sean para la corrección superficial del cuerpo o deban ser ingeridos o inyectados para ejercer su función [8,9].

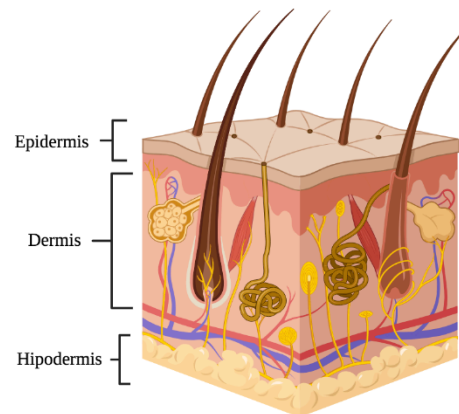
Es importante saber diferenciar los conceptos de cosmético y medicamento, pues tienen funciones totalmente diferentes. La definición de medicamento está recogida en la Real Decreto 1/2015 donde se refiere a los medicamentos como: “*toda sustancia y sus asociaciones o combinaciones destinadas a su utilización en las personas o en los animales que se presenten dotadas de propiedades para prevenir, diagnosticar, tratar, aliviar o curar enfermedades o dolencias o para afectar a funciones corporales o al estado mental*”. Las diferencias son muy notables, ya no solo por el objetivo para el que se crean, sino también la vía de administración. Los medicamentos tienen mayor abanico de posibilidad, en cambio, los cosméticos, son de uso tópico. [8,10]. Resulta sencillo diferenciar qué productos son cosméticos y qué medicamentos teniendo presente ambas definiciones, pero existen ocasiones en las que nos encontramos con productos con ciertas características que pueden hacernos dudar a la hora de tomar la decisión [8].

### c. La piel: Funciones y estructura de piel

La piel es el órgano más grande que tienen los seres humanos, siendo la primera barrera física que impide la entrada de agentes externos al interior. Está formada principalmente por tres capas: epidermis, dermis e hipodermis. No es uniforme en toda la superficie y va a depender de la localización y función de la misma. Por ejemplo, en la palma de las manos y la planta de los pies, tienen la misión de proteger y por tanto, el estrato córneo es mucho más grueso y con una hipodermis mucho más voluminosa que la piel del contorno de ojos o labios menores genitales, la cual es muy fina, con poca hipodermis y sensible por las elevadas terminaciones nerviosas. Las principales funciones que presenta la piel son las siguientes [11,12]:

- **Protección:** protege a los órganos internos de daños físicos y químicos además de evitar la pérdida de agua y electrolitos desde el interior.
- **Termorregulación:** a través de los procesos de vasodilatación y vasoconstricción de los vasos vasculares, se aumenta o reduce la temperatura de la piel. Además del proceso de sudoración por las glándulas sudoríparas que ayuda a refrescar la superficie de la misma.
- **Tacto:** presenta numerosos receptores sensoriales libres o en corpúsculos del tacto, presión, vibración, dolor y temperatura, que mandan la información al cerebro para dar una respuesta.
- **Función inmunológica:** se encuentran presentes las células de Langerhans y los mastocitos como líneas de defensa. Además podemos sumar el manto hidrolipídico como primera barrera antimicrobiana.
- **Producción de vitamina D:** órgano que a través de la radiación UVB realiza la transformación del 7-dehidrocolesterol en calcitriol. El calcitriol regula el crecimiento y la diferenciación de los queratinocitos.
- **Excreción:** de forma normal, no se eliminan demasiadas sustancias a través de la piel. Sin embargo, en condiciones patológicas, se pueden perder elementos constitutivos del epitelio que pueden favorecer la pérdida de agua excesiva.

Pero para entender mejor las funciones y el cuidado de la piel, es necesario entender su anatomía y fisiología. Como se ha descrito antes, la piel consta de 3 capas principales en su estructura que son: Epidermis, Dermis e Hipodermis (Figura 1) [11].



**Figura 1:** Estructura de la piel: epidermis, dermis e hipodermis. Imagen creada por Cristina Mateo en Biorender [12].

## I. Epidermis

La epidermis es la capa más externa de la piel y está formada por 5 estratos. De fuera hacia dentro: córneo, lúcido, granuloso, espinoso y basal. No está innervada ni vascularizada, pero se producen varios procesos muy importantes como: la queratinización, proceso de diferenciación continua de los queratinocitos que da lugar a la superficie de la piel; y la melanogénesis, proceso por el cual los melanocitos forman la melanina. Si se empieza por la capa más externa, lo primero que encontramos es el manto hidrolipídico. Es la capa que está por encima del estrato córneo, constituida por sustancias que proceden de la queratinización, secreción sebácea y sudor. Es ligeramente ácida para proteger a la piel de la proliferación bacteriana y mantener la microbiota cutánea estable. El estrato espinoso está principalmente constituido por los queratinocitos, que son las células mayoritarias de la epidermis. Su función es la producción de queratina blanda con función estructural, además de ir ascendiendo hacia el estrato córneo para convertirse en corneocitos tras un ciclo de 25-40 días. Aquí se pueden encontrar las células de Langerhans, que son células especializadas del sistema inmune que se encargan de reconocer patógenos y combatirlos antes de que penetren a capas más profundas y lleguen a la circulación sanguínea [14,15,16]. Por último, la capa más interna o basal, está constituida por los queratinoblastos, que son los precursores de los queratinocitos, y los melanocitos. Son los encargados de producir la melanina que la transfieren a los queratinocitos a través de los melanosomas. Se produce por la degradación de la tirosina por parte de la tirosina quinasa que va a producir dos pigmentos: la eumelanina, que es color marrón-negro, y la feomelanina, que es de color amarillo-rojizo. La producción de melanina está regulada por factores genéticos,



ambientales como la radiación ultravioleta (UV) o la luz visible, y cambios endocrinos que van a hacer que se produzca en distinta cantidad, tipo y distribución, produciendo manchas en la piel [17].

## II. Dermis

La dermis es la capa más gruesa de la piel, cuya principal función es dar soporte y nutrientes a la piel. Se divide en dos capas, la papilar y la reticular, y están compuestas por fibroblastos y mastocitos. Es una capa vascularizada e inervada, con presencia de glándulas sebáceas, sudoríparas y folículos pilosos. En su interior, se encuentra la matriz extracelular formada por fibras de colágeno, elastina, reticulares y la sustancia fundamental [13]. Los fibroblastos son las células principales de esta capa y son los encargados de sintetizar el colágeno y elastina que se entrelazan para dar mayor elasticidad y resistencia a la piel. Por otro lado, se encuentran las metaloproteinasas de la matriz extracelular o MMPs, que son una familia de enzimas proteolíticas encargadas de remodelar la matriz, favoreciendo la degradación de las proteínas como el colágeno y elastina. También, se localizan los mastocitos que son responsables de las respuestas alérgicas de la piel, siendo la segunda línea de defensa inmunológica cutánea junto con las células de Langerhans [18].

## III. Hipodermis

La hipodermis es la capa más profunda y densa de la piel. Está compuesta por un tejido unido a fibras de colágeno y elastina. Es una capa muy vascularizada y rodeada de adipocitos que sirven como reserva energética y aislantes térmicos [19].

### d. Tipos y estados de piel

Cuando se va a realizar una consulta dermocosmética, es muy importante saber qué tipo de piel se tiene, y sobre todo, el estado en el que se encuentra. Se tiene claro que los distintos tipos de piel se van a diferenciar según la capacidad que tenga de producir sebo o grasa tras limpiar la cara y esperar unos 30-40 min, teniendo como resultado [23,24]:

- **Piel seca:** si a los pocos minutos de limpiarla, se necesita introducir una crema hidratante por esa sensación de tirantez. Esto se debe a que hay un desequilibrio en la función

barrera, en concreto en la bicapa lipídica del estrato córneo, teniendo mayor concentración de ácidos grasos que ceramidas. Esto va a producir una mayor pérdida de agua y una descamación excesiva de los corneocitos, haciendo que la piel sea más vulnerable a las agresiones externas (UV, frío, viento, detergentes o cloro de piscinas).

- **Piel mixta/grasa:** aquella que presenta sebo en la zona T (frente, nariz y barbilla) o en toda la cara, con muchos brillos y poros dilatados. En este caso, se produce un exceso de lípidos que va a favorecer la obstrucción de los poros y la aparición de impurezas.
- **Piel normal:** es aquella que tras este proceso, no experimente ninguno de los cambios mencionados anteriormente. Se podría decir que tiene un manto hidrolipídico equilibrado.

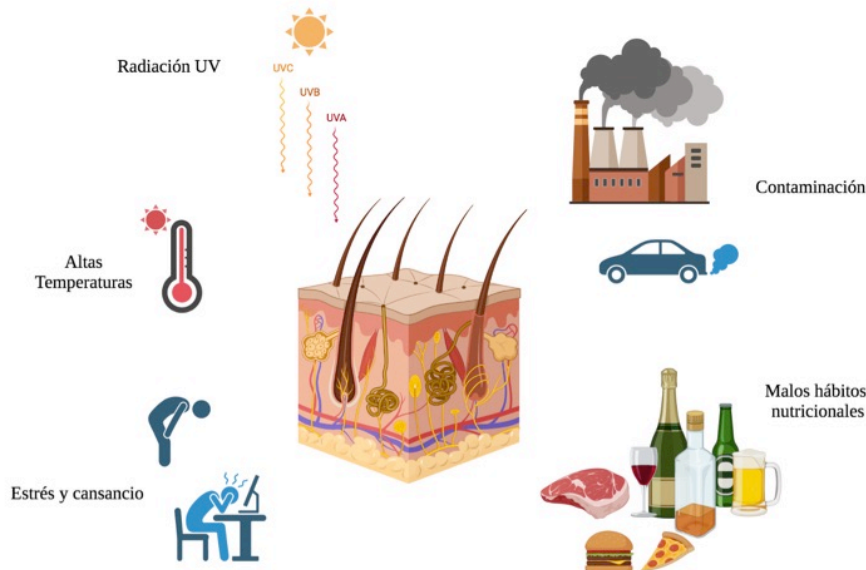
Ahora bien, para poder elegir los productos cosméticos que traten lo que se quiera mejorar, se necesita saber el estado de la piel. Va a depender de: a) factores intrínsecos: el envejecimiento cronológico, cambios hormonales o el estrés; b) factores extrínsecos: clima, polución, exposición solar, tabaco, nutrición, tratamiento farmacológico o el uso de cosméticos inadecuados que nos aporten, o demasiada grasa, o sean demasiado astringentes; c) otros factores: deshidratación, seborrea, sensibilidad o falta de luminosidad por disminución del riego sanguíneo. De este modo y más allá de la tradicional clasificación del tipo de piel, la doctora Leslie Bauman, dermatóloga americana, unió ambas características. Generando la tabla de **Indicador de los tipos de piel según Bauman**, donde se incluyen condiciones como: piel sensible/resistente, pigmentada/no pigmentada y arrugada/tersa. Con esta combinación se obtienen hasta 16 subtipos de piel que se muestran en la siguiente tabla [23, 25]:

Tabla 1: Indicador de los tipos de piel según Baumann.					
	Grasa (G), Pigmentada (P)	Grasa (G), No pigmentada (N)	Seca (Se), Pigmentada (P)	Seca (Se), No Pigmentada (N)	
Arrugada (A)	GSPA	GSNA	SeSPA	SeSNA	Sensible (S)
Tersa (T)	GSPT	GSNT	SeSPT	SeSNT	Sensible (S)
Arrugada (A)	GRPA	GRNA	SeRPA	SeRNA	Resistente (R)
Tersa (T)	GRPT	GRNT	SeRPT	SeRNT	Resistente (R)

**Tabla 1:** Indicador de los tipos de piel según Bauman, tabla creada por Cristina Mateo [25].

**e. Patología de la piel: envejecimiento**

El envejecimiento es el proceso biológico inevitable que conduce a la pérdida de la función y estructura de la piel, provocada por el cúmulo de diversos factores tanto genéticos como ambientales [26]. La edad y la genética afectan de forma directa al envejecimiento produciendo cambios endógenos que van a degenerar el tejido cutáneo. Existen múltiples condicionantes, externos o internos: por un lado están los factores externos, o conocidos también como exposoma, que van a promover dicha patología y que se acelere en el tiempo [27]. En el exposoma se incluyen los daños producidos por la radiación solar, la contaminación ambiental, hábitos de vida poco saludables (como una alimentación poco completa), fumar o beber, el estrés (enfermedad muy común en la actualidad) y las altas temperaturas. Por otro lado, están los factores endógenos que van a favorecer el envejecimiento por el estrés oxidativo. La elevación de radicales libres puede afectar al material genético, en concreto al acortamiento de los telómeros, que son repeticiones en tándem no codificantes que se encuentran a los extremos de los cromosomas para proteger el ADN. Por esta razón, altas concentraciones de especies reactivas de O<sub>2</sub> pueden estimular la actividad de las telomerasas y acelerar el envejecimiento [28-32].



**Figura 2:** Conjunto de factores exógenos o también conocido como exposoma, que pueden contribuir a alteraciones en la piel. Imagen creada por Cristina Mateo en Biorender [12].

El envejecimiento de la piel se va a manifestar con las siguientes características a nivel de la epidermis [33]:

- Aparecen líneas finas de expresión
- Piel rugosa y falta de luminosidad
- Imperfecciones
- Manchas seniles e hiperpigmentaciones
- Piel más seca, sensible y susceptible a perder la función barrera
- Barrera inmunitaria debilitada: mayor alteración en el microbioma



En cambio en la dermis, se va a ir deteriorando la matriz extracelular, conllevando a la aparición de arrugas más profundas, pérdida de elasticidad e hidratación, por lo que pierde su jugosidad, tono, flacidez en el óvalo facial, disminución de la consistencia y densidad cutánea. Las arrugas las podemos diferenciar en: a) dinámicas: son las que están en formación y se ven fácilmente cuando se gesticula y corresponden a un envejecimiento moderado; b) estáticas: se observan sin necesidad de llevar a cabo ningún gesto y corresponden a un envejecimiento avanzado, [34]. También se va a ver afectado el cuello, apareciendo arrugas llamadas anillos de venus o doble mentón con contracción del músculo platisma. Además, al perder colágeno y elastina que son el soporte de los poros de la piel, va a favorecer su estiramiento y por tanto que parezcan más grandes. Por último, destacar que no solo afecta a la piel, también a la musculatura favoreciendo así la flacidez de la misma [35].

El principal objetivo en las rutinas antiaging es detener la degradación del colágeno, elastina y pérdida de ácido hialurónico de la piel, así como evitar el daño de los radicales libres en las estructuras cutáneas. Para ello, hay que tomar tanto medidas preventivas, como el uso de fotoprotector todos los días, y tratamientos con activos antiaging. Si se tiene en cuenta la pirámide de salud y belleza de la piel como si fuera la base clínica para la recomendación de productos tópicos anti-edad, nos encontraríamos con [36]:

- La base de la pirámide sería usar fotoprotector solar de amplio espectro (UVA,UVB, IR-A, Luz visible y azul), antioxidantes (vitamina C, o E o resveratrol) y activos antipolución.
- En el ecuador, la renovación celular con el uso de exfoliantes de tipo alfa-hidroxiácidos (AHAs o PHAs) y retinoides, siendo este último el activo de referencia, ya que no sólo

aumenta la síntesis de colágeno, sino que también estimula la producción de ácido hialurónico y elastina.

- En la cúspide, la activación y regeneración con el uso de péptidos, factores de crecimiento y células madre para mejorar la firmeza de la piel, reparar el daño y como alternativa a los ácidos en pieles sensibles.



**Figura 3:** Pirámide de Salud y Belleza creada por Cristina Mateo en Biorender.[12,37]

#### f. Activo usados para el antiaging: retinoides y sus derivados

Los retinoides son un conjunto de sustancias que incluyen la vitamina A y sus derivados naturales, como ácido retinoico, retinaldehído, retinol y ésteres de retinilo, y sintéticos. Son activos que tiene alta eficacia a la hora de combatir los signos del envejecimiento, arrugas y pigmentaciones, debido a que normalizan la función de los melanocitos e interrumpen la transferencia de la melanina. También presentan actividad comedolítica, por lo que es útil usarlos en personas con tendencia acneica y actividad antioxidante, siendo el retinol uno de los ingredientes más completos para el cuidado de la piel. En función de la concentración a la que se encuentren los retinoides, tendrán actividad tanto en la epidermis como en la dermis, teniendo los siguientes efectos [38,39,40]:

- **Epidermis:** favorecen la renovación celular disminuyendo el estrato córneo y normalizando la queratinización de la piel. Aumentan el volumen de la epidermis viable y con su uso continuado, disminuye la pérdida de agua transepidérmica [41].

- **Dermis:** ayudan a mejorar la matriz extracelular, aumentando la síntesis de colágeno dérmico, además de bloquear la colagenasa y evitar su degradación [42].

**g. Nuevo activo vegetal retinol-like: bakuchiol**

El bakuchiol es un fitoretinol que es extraído de la planta *Psoralea Corylifolia* o también llamada Babchi, en concreto de las semillas de la misma, con estructura química distinta a los retinoides, pero activa a los mismos recetores que estos. Presenta una buena tolerancia en la piel y no produce los efectos adversos que producen los retinoides, como la descamación, irritación o dermatitis retinoidea. Es una alternativa a las pieles sensibles y también es apto en el embarazo y la lactancia, siendo una alternativa al uso de estos durante los meses de verano [43].



**Figura 4:** A la izquierda se muestra la *Psoralea Corylifolia*, o también llamada Babchi, planta de la que se extrae el bakuchiol, en concreto de las semillas de la misma. A la derecha, la estructura química del bakuchiol [44,45].

### 3. OBJETIVOS

Teniendo en cuenta el interés creciente hacia los productos cosméticos y en concreto hacia la terapia antienvjecimiento, el objetivo principal de este estudio es analizar la introducción de otros activos para el tratamiento del envejecimiento a nivel tópico diferentes a los ya existentes.

Como objetivos secundarios se presentan dos:

- Indagar por qué tiene menos efectos adversos el bakuchiol si tiene un efecto similar a los retinoides.
- Investigar si los retinoides y el bakuchiol presentan la misma potencia a la hora de tratar el envejecimiento y si la combinación de ambos, podría tener mayor beneficio que el uso individual de cada uno de ellos.

## 4. MATERIALES Y MÉTODOS

Para la realización de este trabajo se ha realizado una revisión sistemática de documentos científicos dedicados a los retinoides y nuevos activos con función similar a los mismos. También se han consultado revisiones sistemáticas y estudios científicos sobre el tema. Para poder realizarlo, se han revisado bases de datos como Pubmed, National Library of Medicine (NIH), Medline, Web of Science, Scopus, etc. Con el fin de optimizar los resultados en a búsqueda, se utilizaron los operadores *booleanos* “AND”, “OR” y “NOT”.

Las palabras clave o *keywords* usadas para realizar las distintas búsquedas fueron: “*History*” AND “*Cosmetics*”, “*Physiology*” AND “*Anatomy*” AND “*Skin*”, “*Functions of Skin*”, “*Types of Skin*”, “*Aging*” AND “*skin*”, “*Retinoids*” AND “*function of Skin*”, “*Retinoids*” AND “*metabolism*”, “*Bakuchiol AND Skin*”. Para realizar la búsqueda, se utilizaron los siguientes criterios de inclusión: artículos publicados en los últimos 5-15 años, en inglés y castellano, efectos de los compuestos en la piel, estudios *in vitro* e *in vivo*, así como investigaciones clínicas realizadas en seres humanos (exclusión en animales).

Como criterios de exclusión se utilizaron: publicaciones en idiomas distintos al castellano o inglés, publicadas hace más de 15 años, efectos en otros órganos del cuerpo de los ingredientes activos. Tras una búsqueda detallada, finalmente se han seleccionado 59 artículos para realizar este trabajo, todos ellos publicados en los en los últimos 15 años en revistas indexadas.

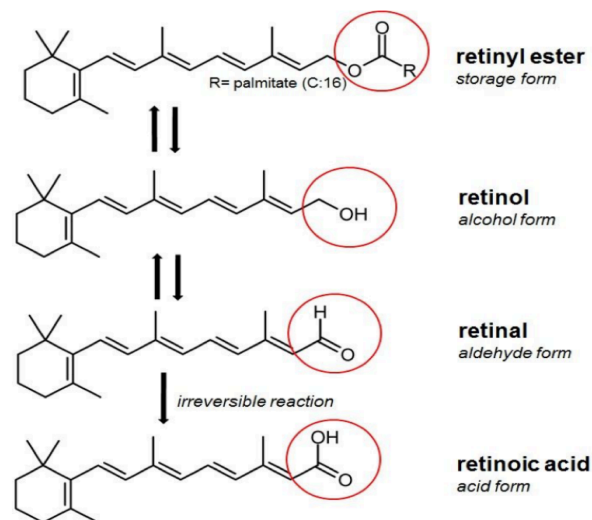
## 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En este apartado, se muestran los mecanismos de acción de ambos compuestos con efecto antiaging más usados en dermocosmética.

### a. Mecanismo de acción de los retinoides

De todos los retinoides existentes, el que tiene la capacidad de unirse al receptor citoplasmático y ejercer la actividad en el núcleo es el ácido retinoico, o también conocido como, tretinoína. Es el más potente de todos los retinoides y a bajas concentraciones, es capaz de producir 10 veces más actividad que el resto de sus derivados. Sin embargo, su uso como ingrediente cosmético

está restringido dada su potencia, ya que presenta mayores efectos adversos como sequedad, irritación de la piel, elevada descamación, etc. Por esta razón, se considera un medicamento, ya que precisa de prescripción médica. Se pauta en casos de acné severo apareciendo las formas farmacéuticas en Bot Plus disponibles en formato gel a distintas concentraciones (0.25, 0.5, 1 mg/g y 4 mg/g). En ocasiones se prescribe de forma conjunta la clindamicina para controlar a la bacteria *Cutibacterium acnes*. Debido a esto, en cosmética se necesita usar como ingrediente antiaging a uno de sus derivados para que, una vez dentro de la célula, puedan ser transformados en ácido retinoico y ejercer su actividad reguladora en la transcripción de genes que intervengan en el proceso de renovación celular. Como el proceso metabólico se lleva a cabo dentro de las células, va a depender del retinoide que esté presente en la formulación y si se encuentra liposomado o no. Si se parte de un éster de retinilo o retinol, que es la molécula más usada, se transformaría en retinaldehído (o también conocido como retinal) y este, en ácido retinoico, como se muestra en la Figura 4 [46,47]:



**Figura 5:** Proceso de transformación de los retinoides a ácido retinoico. Imagen sacada del Instituto Europeo de Dermocosmética [48].

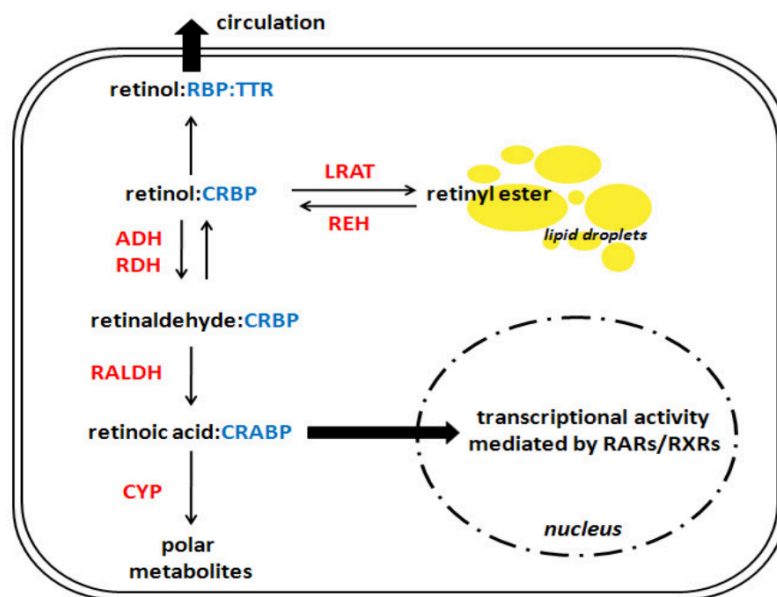
Es un proceso de reacciones Redox que tiene lugar de la siguiente manera: estas moléculas entran por difusión pasiva a la célula y se unen a la proteína de unión a retinol celular (CRBP). En este punto, puede tomar 3 caminos diferentes [49].

- a) Se transfiere a la proteína de unión del retinol, que a su vez está ligada a la transtiretina (TTR) y se secreta a la circulación sanguínea.
- b) Se puede esterificar en ésteres de retinilo que se van a acumular en vesículas lipídicas en el citoplasma por la lecitina-retinol aciltransferasasa (LRAT). Cuando se



recomienda tratamiento tópico con retinoides, se aumentan los niveles de LRAT para favorecer la acumulación del retinol y tener reservas en la capa más basal de la epidermis. Por lo tanto, la síntesis de ésteres de retinol por los queratinocitos de la capa inferior de la epidermis proporciona a esas células una fuente de retinol durante su migración y maduración a las capas superiores.

- c) Se puede metabolizar en retinaldehído, y por consecuencia, en ácido retinoico, que es el ingrediente activo con función en la regulación de la expresión génica. Este último paso es irreversible y la enzima retinaldehidodeshidrogenasa (RALDH), da lugar a dos isómeros, el ácido todo-*trans*-retinoico y el ácido 9-*cis*-retinoico. Ambos se unen a la proteína de unión a ácido retinoico celular (CRABP) y se traslocan al núcleo, donde se va a unir al receptor de ácido retinoico (RAR) y receptor retinoides X (RXR).



**Figura 6:** Proceso de metabolización del retinol en las células de la piel. En negro se muestran los distintos metabolitos, en azul las proteínas de unión y en rojo las enzimas catalíticas. ADH: alcohol deshidrogenasa; RALDH: retinaldehído deshidrogenasa; RDH: retinol deshidrogenasa; REH: retinil éster hidrolasa [49].

Cuando ambos isómeros se traslocan al núcleo unidos a CRABP, se unen a los receptores nucleares específicos, que son:

- El receptor de ácido retinoico o RAR, que presenta 3 isoformas: RAR $\alpha$ , RAR $\beta$ , y RAR $\gamma$  (mayor en la piel), y ambos isómeros se pueden unir a él.
- El receptor retinoides X, que presenta 3 isoformas: RXR $\alpha$  (mayor % en la piel), RXR $\beta$ , y RXR $\gamma$ , y sólo se une el isómero ácido 9-*cis*-retinoico.

Ambos subtipos de receptores se pueden unir formando homodímeros o heterodímeros y se ha observado que estos últimos, son los que pueden unirse a la secuencia de DNA regulatoria denominada elemento de respuesta al ácido retinóico (RARE), que está localizada dentro del promotor de los genes sensibles a retinoides. La actividad transcripcional de los heterodímeros RAR/RXR se da principalmente cuando el del ácido todo-*trans*-retinoico se une a RAR [50,51]. Esta unión va a promover la activación de la expresión de genes como, receptores beta y gamma de ácido retinoico (RARβ y RARγ), proteínas que intervienen en el transporte, metabolismo y almacenamiento de los mismos, como CRABP, LRAT, DHR9, N-6-adenosina-DNA metiltransferasa 2 (N6AMT2), así como genes cuyos productos intervengan en los procesos de crecimiento celular, en el desarrollo de la matriz extracelular y la unión entre la epidermis y la dermis, es decir, genes que aumenten la producción de colágeno, elastina e integrinas [52]. Por estas razones, se ha demostrado que los retinoides tópicos aumentan la renovación celular de la piel mejorando el aspecto de las manchas, así como la obstrucción de los poros por células muertas, lo que contribuye a minimizar la formación de comedones [38].

#### **b. Mecanismo de acción del bakuchiol**

Bakuchiol se conoce por presentar un acción antiaging similar a los retinoides, además de acción antioxidante, antiinflamatoria, seborreguladora, antibacteriana y antifúngica, por lo que también puede ser muy recomendable para el tratamiento del acné. Estudios muestran que se puede usar para el tratamiento del envejecimiento ya que presentan propiedades regeneradoras, despigmentantes y renovadoras, mejorando las arrugas y firmeza de la piel gracias a la estimulación de la producción de colágeno, elastina e inhibiendo las MMPs, en concreto, las colagenasas [53]. El mecanismo de acción del bakuchiol no está aún del todo claro según la literatura, ni tan estudiado como los otros. Sin embargo, recientes publicaciones que comparan ambos compuestos, demuestran dichos efectos gracias al estudio de la expresión de los genes implicados en el envejecimiento de la piel, especialmente los que intervienen en la matriz extracelular de la dermis. Esto se debe a que el bakuchiol tiene una alta capacidad de penetración, estimulando la actividad de los fibroblastos, que va a aumentar la síntesis de colágeno, elastina e integrinas por activación de múltiples genes en común con el retinol. Además inhibe la degradación del colágeno por bloqueo de la expresión MMP-1 y aumento de la expresión TIMP-2 [52,54].

En años anteriores, el bakuchiol se presentaba como un análogo de los retinoides, pero poco a poco, se va comprobando que puede ser una alternativa vegana, efectiva y con menos efectos adversos. Para ello, se han realizado múltiples estudios *in vitro* e *in vivo* para corroborar las características descritas anteriormente. Como bien se explica en la introducción, el exposoma juega un papel fundamental en el aceleramiento del envejecimiento y existen múltiples factores que van a afectar a la piel. Aumentar las defensas antioxidantes ayudaría a mantener a raya el daño causado por la exposición solar, la contaminación, estrés, etc., que promueve la generación de las especies reactivas de oxígeno contribuyendo a los procesos inflamatorios, daños a nivel celular, desregulación de mecanismos celulares, etc. Se han realizado estudios *in vitro* comparativos de la actividad antioxidante, viéndose una mayor actividad por el bakuchiol y siendo muy reducida por el retinol. Esto se debe a que juega un papel importante en la activación del factor de transcripción Nrf2, promoviendo la generación de antioxidantes endógenos [55].

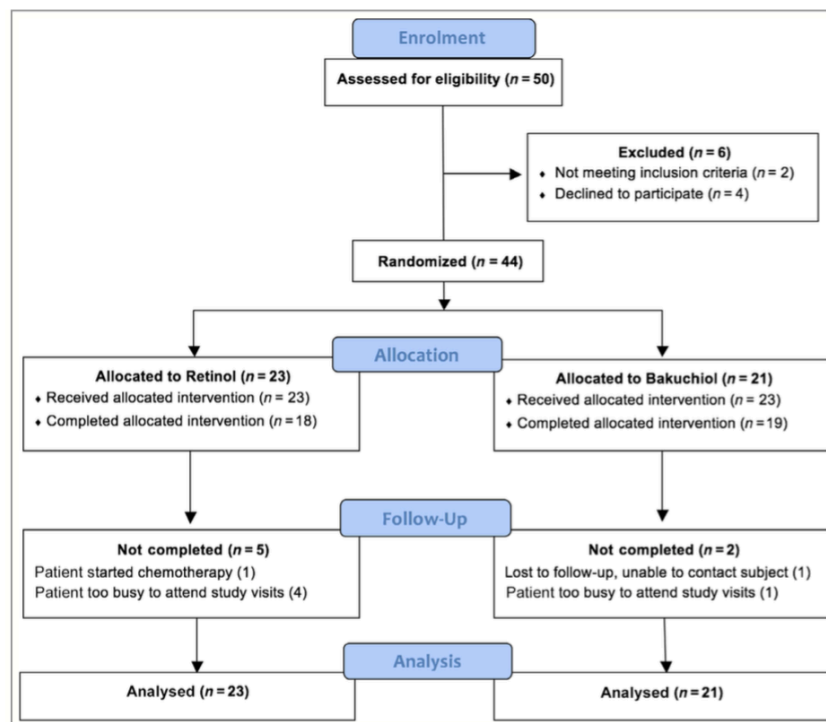
Con respecto a mejorar o estimular la matriz extracelular de la dermis, hay que tener en cuenta que el envejecimiento guarda un estrecha relación con la inflamación, actualmente conocido como *inflammaging*. Durante estos procesos, hay una mayor producción de moléculas inflamatorias, como la prostaglandina 2 (PEG2) que tienen relación directa con el aumento de la expresión de las MMPs, en especial, la MMP-1, favoreciendo la degradación del colágeno. Además cuando existe inflamación en una región, se da mayor migración de macrófagos y otras células del sistema inmune a esa zona, que si se sobrerregula, entra en un estado de inflamación crónico que no es deseado y desestabiliza la composición del tejido proximal, teniendo peor apariencia la piel. Estudios *in vitro* muestran que el bakuchiol tiene una alta capacidad para reducir las concentraciones de PEG2 de mayor forma que el retinol y la migración de macrófagos a los focos inflamatorios se reduce de igual manera [55].

Por otro lado, es importante evaluar la activación de los fibroblastos, así como formación de colágeno de tipo I y III, que son los mayoritarios en la matriz extracelular, como también el tipo VII, que está presente en la unión entre la epidermis-dermis. Todos ellos contribuyen al engrosamiento de la dermis, a que el esqueleto y la estructura de la piel se mantenga estable, no se deteriore y, por tanto, se reduzca la flacidez. Dentro del mismo estudio, analizaron la capacidad de cada uno de los ingredientes activos obteniéndose los siguientes resultados: se vio un mayor crecimiento y actividad de los fibroblastos por el aumento que promueven ambos

compuestos de factor de crecimiento de fibroblastos (FGF7), además del aumento de la expresión de colágeno I, III, IV y VII, lo cual está estrechamente relacionado con el efecto antiaging y renovador que ambos compuestos producen en la dermis. Otro de los efectos importantes del bakuchiol es la mejora de la epidermis, disminuyendo el estrato córneo, haciéndolo más compacto y aumentando el tejido de queratinocitos viables para engrosar la piel, mejorar la queratinización y reducir la pérdida de agua. En este caso se realizaron ensayos *in vitro*, con el fin de determinar la capacidad de ambos compuestos para regenerar la capa más superficial de la piel tras un daño producido. Los resultados se muestran a través de cortes histológicos de grupos de pacientes que han sido tratados, unos con bakuchiol y otros con retinol, durante varias semanas tras un daño generado. Se fueron tomando muestras y se pudo observar que el bakuchiol tenía un ligero mayor poder renovador que el retinol. Se realizaron análisis de genes como AQP3, que codifica el transportador de acuaporin 3 presente en la epidermis que favorece el mantenimiento de la hidratación de la piel, elasticidad y reparación de la función barrera y se ha visto que en ambos compuestos activan la expresión de estos genes [52,55].

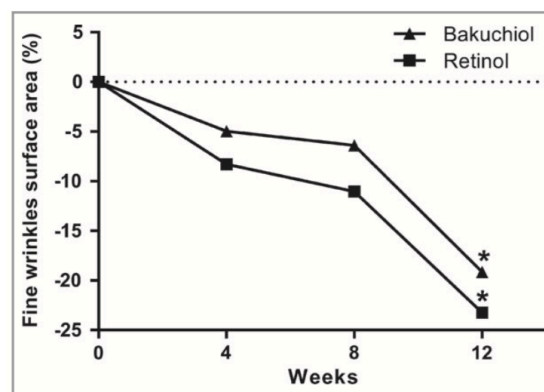
Otros estudios centrados en la expresión de genes que producen ambos compuestos, han mostrado pequeñas diferencias entre ambos. Sin embargo, aquellos genes que intervienen en el metabolismo, transporte y almacenamiento de los retinoides, no entrarían en la comparativa ya que son exclusivos de estos, a excepción de los receptores de ácido retinoico beta y gamma (RARβ y RARγ), que también podrían estar relacionados con los efectos adversos producidos. Sin embargo, sí se ha observado que la activación de genes que activan las ADN metiltransferasas, como N6MT2, puede tener relación con la aparición de la irritación, rojez, descamación y toxicidad que producen los retinoides, ya que estos promueven la expresión del mismo. En cambio, el bakuchiol disminuye la expresión de estos genes, siendo una característica diferencial entre ambos. Estos resultados sugieren que esta diferencia existente entre ambos ingredientes puede tener relación con la menor aparición de efectos adversos por parte del bakuchiol. Es por eso que en muchos casos, ambos compuestos aparecen juntos en productos dermocosméticos, ya que así se reduciría los efectos nocivos, mejoraría la penetración, y que gracias a la sobreactivación de genes como LRAT, mejoraría la biodisponibilidad del retinol endógeno [52].

Por último, se realizó un ensayo clínico *in vivo* en el 2019 por el departamento de Dermatología de la Universidad de California, donde comparan la eficacia y los efectos adversos de ambos compuestos. El estudio se realizó de forma aleatoria y con doble ciego, que duró 12 semanas con 44 pacientes, entre 45-50 años, a los que a unos se les dijo que se aplicaran la crema de bakuchiol al 0,5% dos veces al día, o la crema de retinol al 0,5% una vez al día. Se tomaron fotografías y análisis faciales de cada uno de ellos a las 0, 4, 8 y 12 semanas. Las fotografías fueron analizadas por un programa. Se utilizaron algoritmos computacionales faciales que habían sido previamente validados para la evaluación de la pigmentación cutánea, el enrojecimiento y las arrugas. Se utilizó un dermatólogo certificado y el mismo calificador durante todo el estudio para mantener la consistencia. Durante las visitas de estudio, un dermatólogo certificado por la junta, sin conocer las asignaciones del grupo de estudio, estudió la pigmentación y el enrojecimiento. Los pacientes también cumplimentaron unas preguntas para evaluar la percepción, tolerabilidad y efectos que habían presentado. Los criterios de exclusión que se usaron en este estudio fueron: sensibilidad al retinol o bakuchiol, mujeres embarazadas y lactantes, fumadores, patología cutánea en el rostro, si habían estado con tratamiento con isotretinoína 6 meses antes, antibiótico tópico, tratamiento con retinoides 30 días antes, utilizar productos que contuvieran ácido salicílico, vitamina C o E en los últimos 14 días [53].



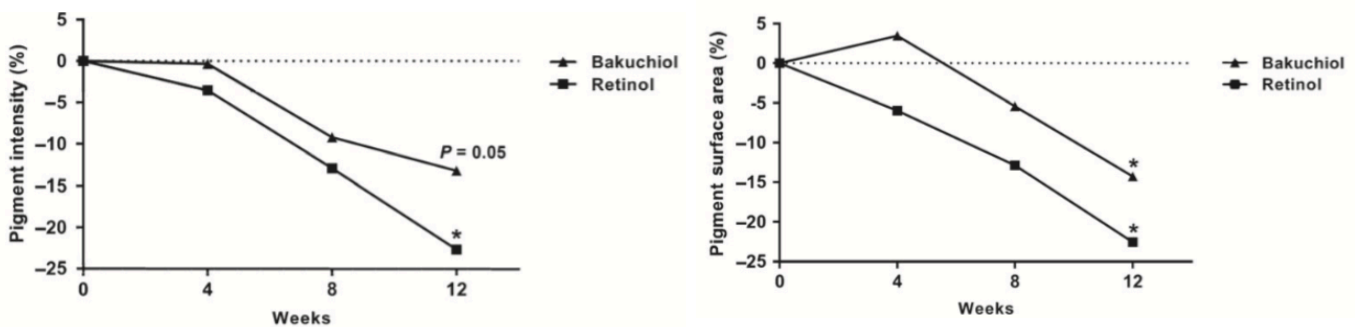
**Figura 7:** Esquema del estudio clínico que se llevó a cabo en la Universidad de California para comparar la efectividad y efectos adversos del Retinol vs Bakuchiol [53].

Los resultados que se obtuvieron fueron que ambos compuestos mejoran la apariencia de las arrugas finas, teniendo un ligero mayor efecto el retinol que el bakuchiol. También hay que tener en cuenta que se aplica el doble de cantidad que el retinol por día, haciendo que los efectos puedan ser tan parecidos. Si se aplicara una vez al día, es posible que la atenuación de las arrugas fuera más paulatina que con el retinol. Es por esta razón, que se prefiera usar el retinol, siempre y cuando se tolere bien o el paciente no se encuentre en periodo de embarazo o lactancia. [53]



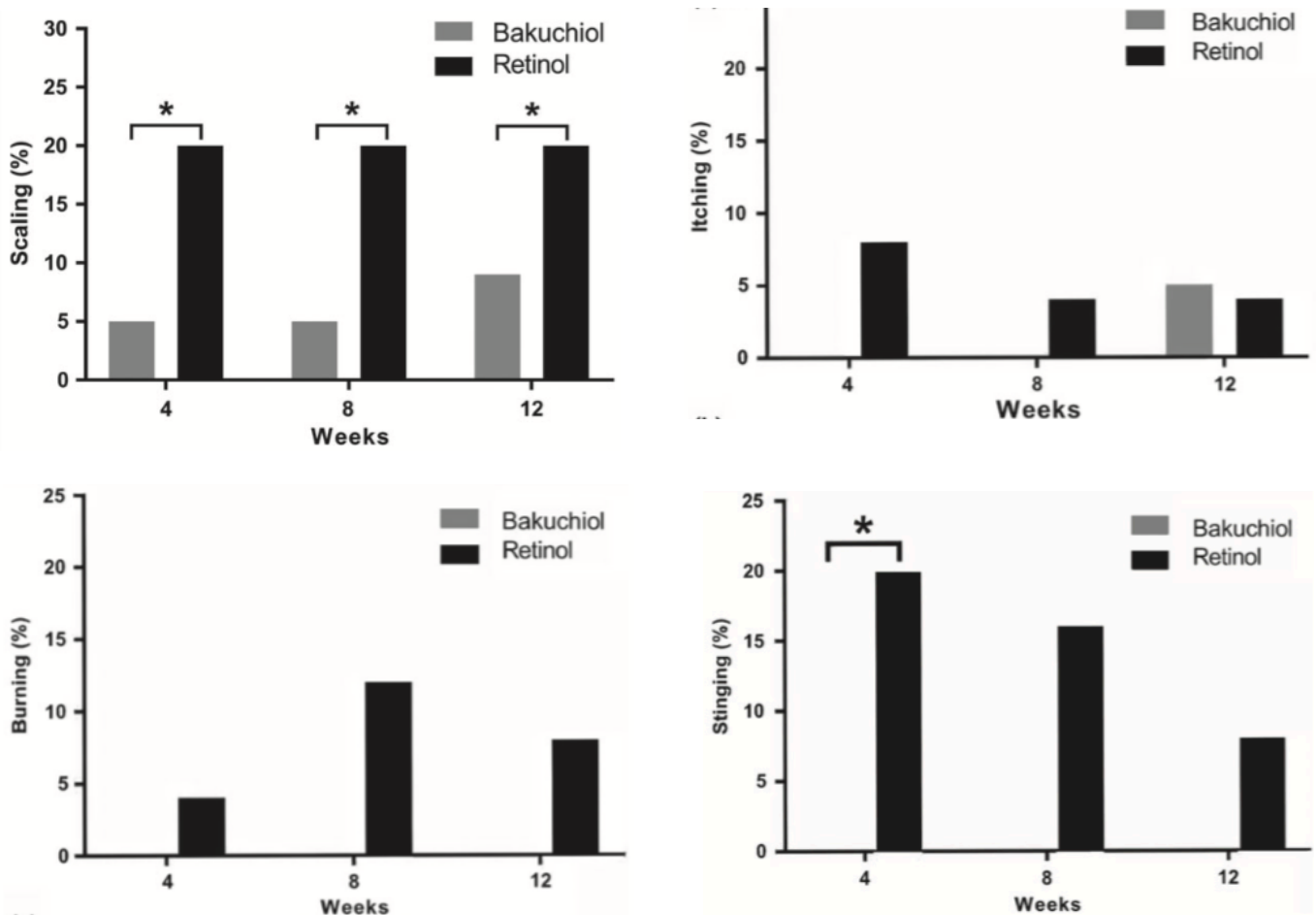
**Figura 8:** Estudio de la apariencia de la arrugas tras 12 semanas de tratamiento con retinol y bakuchiol [53].

Con respecto a la acción despigmentante, se observó que ambos compuestos disminuyen la hiperpigmentación, mejoran la intensidad y el área de las manchas, siendo en un 59% de los usuarios que usan bakuchiol y un 44% de los usuarios con retinol. Esto se debe a que el bakuchiol actúa en dos pasos claves en la síntesis de la melanina, siendo capaz de bloquear a la enzima tirosinasa, enzima encargada de la síntesis de eumelaninas y a la hormona simuladora de alfa-melanocitos, inhibiendo el proceso de generación de melanina, que es transportada por los melanosomas hasta los queratinocitos [53,56,57].



**Figura 9:** Estudio de la capacidad despigmentante del retinol y bakuchiol tras 12 semanas de tratamiento [53].

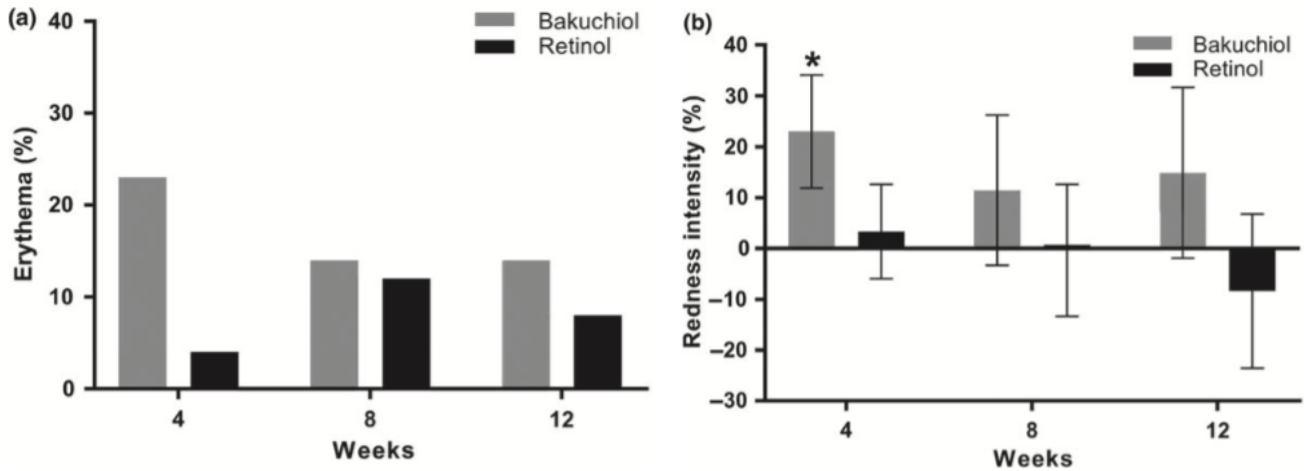
Por último, se evaluaron los efectos adversos más recurrentes al usar un renovador celular. Se pudo observar que el retinol promovía mayor descamación celular, picor, ardor y escozor que el bakuchiol. Esto puede estar relacionado con el efecto antiinflamatorio del bakuchiol, así como las diferencias a nivel de expresión génica que presenta con los retinoides, haciéndolo menos irritante [53].



**Figura 10:** Estudio de los efectos adversos producidos por los retinoides. Se compara el retinol con el bakuchiol tras 12 semanas de tratamiento [53].

Por otro lado, aunque el bakuchiol generaba rojez al inicio del tratamiento, reducida durante el tiempo, en el artículo, no se especifica en concreto la causa. Se podría deber al olvido de protección solar al inicio del ensayo, la falta de reaplicación de la fotoprotección, o que al inicio del tratamiento la aplicación del producto fuera paulatino, al igual que se realiza con los retinoides, empezando con una aplicación al día y, según la tolerancia de la piel, ir aumentando progresivamente. También los pacientes del estudio que usaron bakuchiol reportaron que las descamaciones a lo largo de la línea del cabello les había mejorado, por lo que podría sugerir

que este compuesto pueda estudiarse para el tratamiento de la caspa o dermatitis seborreica, ya que existen estudios que corroboran su efecto antifúngico [53,58].



**Figura 11** Estudio de los efectos adversos producidos por los retinoides. Se compara el retinol con el bakuchiol tras 12 semanas de tratamiento [53].

Estudios recientes muestran que la combinación de ácido salicílico y bakuchiol, lo que se denominaría como Bakusylan (salicilato de bakuchiol), generaría una nueva clase de retinoides funcionales con beneficios mejorados para la piel. Bakusylan mejora la penetración a través del estrato córneo, aumentando la expresión de colágeno IV y estimula la actividad de los fibroblastos a nivel *in vitro*. El mecanismo de acción parece actuar en la vía de señalización IP3/Akt, que está implicada en el mantenimiento de la integridad de la piel y que mejor la unión dermo-epidérmica [59].



## 6. CONCLUSIONES

A través de la realización de este Trabajo de Fin de Grado se obtienen las siguientes conclusiones:

- En respuesta al objetivo general “analizar la introducción de otros activos para el tratamiento del envejecimiento a nivel tópico diferentes a los ya existentes” se concluye que la ciencia siempre nos ayuda a avanzar en todos los aspectos de la vida y por tanto es necesaria para seguir creciendo. En el área de la cosmética es también imprescindible para seguir obteniendo ingredientes activos que mejoren las patologías, mejoren eficacia y seguridad, sean aptos para todas las personas, todo tipo y estados de la piel, todos los fototipos y todas las etapas de la vida.
- En respuesta a los objetivos secundarios:
  - “Indagar por qué tiene menos efectos adversos el bakuchiol, si tiene un efecto similar a los retinoides”, se concluye que el bakuchiol tiene mayor capacidad antioxidante y antiinflamatoria, paliando los efectos del estrés oxidativo que puedan producirse durante el proceso de renovación celular.
  - “Investigar si los retinoides y el bakuchiol presentan la misma potencia a la hora de tratar el envejecimiento y si la combinación de ambos podría tener mayor beneficio que el uso individual de cada uno de ellos”, se concluye que el bakuchiol tiene un efecto antiaging similar a los retinoides debido a su capacidad de estimular la renovación celular en la epidermis generando un estrato córneo más fino y compacto, además de favorecer el proceso de queratinización así como estimular el colágeno y elastina de la dermis, manteniendo la piel más jugosa, engrosada y rejuvenecida. El uso conjunto de ambos podría contribuir a disminuir los efectos adversos de los retinoides, ya que el bakuchiol tiene un efecto antiinflamatorio, además de promover el almacenamiento del mismo en las células, liberándose más paulatinamente y favorecer la penetración del mismo en capas más profundas de la piel.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. José F, Minero G, Díaz LB. Historia y actualidad de productos para la piel, cosméticos y fragancias . Especialmente los derivados de las plantas History and present of skin care products, cosmetics and fragrances . Especially those derived from plants. 2017;58(1):5–12.
2. Cosmetica Roger S.L. Historia de la cosmética: Prehistoria, Babilonia y Egipto [Internet]. Blog Estética y belleza Roger. 2022. p. 1. Available from: <https://www.cosmeticaroger.com/historia-de-la-cosmetica-prehistoria-babilonia-y-egipto/>
3. Nacional B, Ramos R, Ii E. El arte de la belleza. Colección la Bill Nac España [Internet]. 2011;37–49. Available from: [https://www.bne.es/es/Micrositios/Exposiciones/Arte\\_Belleza/documentos/belleza\\_estudios\\_03.pdf](https://www.bne.es/es/Micrositios/Exposiciones/Arte_Belleza/documentos/belleza_estudios_03.pdf)
4. Lario O. La intrépida historia de Helena Rubinstein, la gran empoderada de la belleza [Internet]. 2022. Available from: <https://www.revistavanitayfair.es/articulos/helena-rubinstein-historia-fundadora>
5. Rey T. ¿Por qué Elizabeth Arden fue una pionera en la industria cosmética? [Internet]. 2018. Available from: [https://www.vanitatis.elconfidencial.com/estilo/belleza/2018-11-03/quien-fue-elizabeth-arden-cosmetica\\_1634983/](https://www.vanitatis.elconfidencial.com/estilo/belleza/2018-11-03/quien-fue-elizabeth-arden-cosmetica_1634983/)
6. Estée Lauder companies. La historia de Estée [Internet]. 2023. Available from: <https://www.elcompanies.com/es/who-we-are/the-lauder-family/the-estee-story>
7. Organización Mundial de la Salud. Constitución de la Organización Mundial de la Salud [Internet]. WHA51.23 Nueva York: <https://www.who.int/es/>; 1946 p. 224. Available from: <https://www.who.int/es/about/governance/constitution>
8. Jorge Martínez Fraga. Tema 3: Los Cosméticos: Características Generales. [Internet]. 2012. 24 p. Available from: [www.elmodernoprometeo.es](http://www.elmodernoprometeo.es)
9. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 1599/1997, de 17 de octubre, sobre productos cosméticos. [Internet]. BOE num 261. 1997. p. 28. Available from: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-1997-23067>
10. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. [Internet]. BOE num 177. 2015. p. 109. Available from: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2015-8343>
11. Arenas R. La piel. En: Dermatología: atlas, diagnóstico y tratamiento. 7ª ed. Mexico: Mc Graw hill 2019.
12. Diseño de imágenes por BioRender.com (2023). Hecho por Cristina Mateo. Obtenido de <https://app.biorender.com/biorender-templates>
13. Buendía Eisman A, Blanca JM, Camacho Martínez. FM. Anatomía y fisiología de la piel. In: J. Conejo-Mir, J. C. Moreno FMC, editor. Manual de Dermatología 2ª Edición. 2018. p. 2–27.
14. De Giorgi V, Sestini S, Massi D, Ghersetich I, Lotti T. Keratinocyte growth factor receptors. Dermatol Clin. 2007; 25(4):477-85. DOI: [10.1016/j.det.2007.06.017](https://doi.org/10.1016/j.det.2007.06.017)
15. Collin M, Milne P. Langerhans cell origin and regulation. Curr Opin Hematol. 2016; 23(1):28-35. DOI: [10.1097/MOH.0000000000000202](https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000202)

16. Carlson JA, Linette GP, Aplin A, NgB, Slominski A. Melanocyte receptors: clinical implications and therapeutic relevance. *Dermatol Clin.* 2007; 25(4):541-ix. DOI: [10.1016/j.det.2007.06.005](https://doi.org/10.1016/j.det.2007.06.005)
17. Kanitakis J. Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin. *Eur J Dermatol.* 2002;12(\$):390-401a
18. Lynch MD, Watt FM. Fibroblast heterogeneity: implication for human diseases. *J Clin Invest.* 2018;128(1):26-35. DOI: [10.1172/JCI93555](https://doi.org/10.1172/JCI93555)
19. Sakata A, Abe K, Mirzukoshi K, Gomi T, Okuda I. Relationship between the retinacula cutis and sagging facial skin. *Skin Res Technol.* 2018;24 (1).93-98. DOI: [10.1111/srt.12395](https://doi.org/10.1111/srt.12395)
20. Strugar TL, Kuo A, Seité S, Un M, Lío P. Connecting the Dots: From Skin Barrier Dysfunction to Allergic Sensitization, and the Role of Moisturizers in Repairing the Skin Barrier. *J Drugs Dermatol.* 2019; 18(6):581.
21. Proksch E, Brasch J. Abnormal epidermal barrier in the pathogenesis of contact dermatitis. *Clin Dermatol* 2012;30(3):335-344. DOI: [10.3390/ijms21207607](https://doi.org/10.3390/ijms21207607)
22. Nakamura Y, Oscherwitz J, Cease KB, Chan SM, Muñoz-Planillo R, Hasegawa M, et al. Staphylococcus-toxin induces allergic skin disease by activating mast cells. *Nature.* 2013;503(7476):397-401. DOI: [10.1038/nature12655](https://doi.org/10.1038/nature12655)
23. Draelos Z. Aging Skin *and* Cosmeceuticals. *En: Cosmetics and Dermatological problems and solutions.* Draelos Z(Edit). 3a ed. London: *Informa Healthcare.* 2011.
24. Two poles/ Anna Fuster. Aprende a organizar tu rutina cosmetica. Digital. Two poles/ Anna Fuster, editor. Barcelona; 2023. 36 p.
25. Baumann L, Weisberg E. *The Baumann Skin Typing System.* *En: Cosmetic Dermatology: Principles and Practice.* Baumann L(EditJ. 2a ed. Philadelphia: *Me Graw Hi/l Medica/*). 2009
26. Uitto J. The role of elastin and collagen in cutaneous aging: intrinsic aging versus photoexposure. *J Drugs Dermatol.* 2008; 7(2 Suppl):12-16.
27. Krutmann J Bouloc A, sore G, Bernard BA, Passeron T. The skin aging exposome. *J Dermatol Sci.* 2017;85(3):152-162. DOI: [10.1016/j.jdermsci.2016.09.015](https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2016.09.015)
28. Denda M, Tsuchiya T, Elias PM, Feingold KR. Stress alters cutaneous permeability barrier homeostasis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2000;278(2):367-372. DOI: [10.1152/ajpregu.2000.278.2.R367](https://doi.org/10.1152/ajpregu.2000.278.2.R367)
29. Dunn JH, Koo J. Psychological stress and skin aging: a review of possible mechanisms and potential therapies. *Dermatol Online J.* 2013;19(6):18561. DOI: [10.5070/D3196018561](https://doi.org/10.5070/D3196018561)
30. Singh B, Maibach H. Climate and skin function: An overview, *Skin Res Technol.* 2013;19(3): 207-212. DOI: [10.1111/srt.12043](https://doi.org/10.1111/srt.12043)
31. Bekaert S, De Meyer T, Van Oostveldt P. Telomere attrition as ageing biomarker. *Anticancer Res.* 2005;25(4):3011-3022.
32. McGrath J, McLean I. La genética en relación con la piel. *En: Fitzpatrick Dermatología en Medicina General.* Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K (edit)8ª ed. Vol. 1. Madrid: Panamericana 2014.
33. Griffiths C, Wag T, Hamilton T, Voorhess J, E/lis C. A photonumeric sea/e for the assessment of cutaneous photodamage. *Arch Dermatol.* 1992; 128(3):347-351.

34. Zhang S, Duan E. Fighting against Skin Aging: The Way from Bench to Bedside. *Cell Transplant*. 2018 May;27(5):729–38. DOI: [10.1177/0963689717725755](https://doi.org/10.1177/0963689717725755)
35. Jadoon S, Karim S, Asad MHHB, Akram MR, Khan AK, Ma/ik A, et al. Anti-aging potential of phytoextract loaded-pharmaceutical creams for human skin cell longevity. *Oxid Med Cell Longev*. 2015; 2015:709628. DOI: [10.1155/2015/709628](https://doi.org/10.1155/2015/709628)
36. Draelos ZD. Revisiting the Skin Health and Beauty Pyramid: A Clinically Based Guide to Selecting Topical Skincare Products. *J Drugs Dermatol*. 2021;20(6):695-699. DOI: [10.36849/JDD.2021.5883](https://doi.org/10.36849/JDD.2021.5883)
37. Blanco E. ¿Cómo proteger, transformar y optimizar la piel? por Estefanía Blanco [Internet]. *Sensilis*. 2022. Available from: <https://sensilis.com/como-proteger-transformar-y-optimizar-la-piel-por-estefania-blanco/>
38. Mukherjee S, Date A, Patravale V, Korting HC, Roeder A, Weindl G. Retinoids in the treatment of skin aging: An overview of clinical efficacy and safety. *J Clin Interv Aging*. 2006;1(4):327-348. DOI: [10.2147/ciia.2006.1.4.327](https://doi.org/10.2147/ciia.2006.1.4.327)
39. Babamiri K, Nassab R. Comeceuticals: The evidence behind the retinoids. *Aesthet Surg J*. 2010;30(1):74-77. DOI: [10.1177/1090820X09360704](https://doi.org/10.1177/1090820X09360704)
40. Bellemère G, Stamatas GN, Bruère V, Bertin Cm Issachar N, Oddos T. Antiaging action of retinol: From molecular to clinical. *Skin Pharmacol Physiol*. 2009;22(4):200-209. DOI: [10.1159/000231525](https://doi.org/10.1159/000231525)
41. Darlenski R, Surber C, Fluhr JW. Topical retinoids in the management of photodamaged skin: From theory to evidence-based practical approach. *Br J Dermatol*. 2010;163(3):1157-1165. DOI: [10.1111/j.1365-2133.2010.09936.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.09936.x)
42. Kafi R, Kwak HS, Schumacher WE, Cho S, Hanft VN, Hamilton TA, et al. Improvement of naturally aged skin with vitamin A (retinol). *Arch Dermatol*. 2007;143(5):606-612. DOI: [10.1001/archderm.143.5.606](https://doi.org/10.1001/archderm.143.5.606)
43. Chaudhuri RK, Bojanowski K. Bakuchiol: a retinol-like functional compaund revealed by gene expression profiling and clinically proven to have anti-aging effects. *Int J Cosmet Sci*. 2014; 36(3):221-230. DOI: [10.1111/ics.12117](https://doi.org/10.1111/ics.12117)
44. Adobe Stock-anitapol. Psoralea corylifolia herb watercolor illustration set from flowers and leaves. Hand drawn organic heathy Bakuchiol herbs - natural Retinol [Internet]. Available from: [https://stock.adobe.com/es/search?k=%22psoralea+corylifolia%22&asset\\_id=281182895](https://stock.adobe.com/es/search?k=%22psoralea+corylifolia%22&asset_id=281182895)
45. Candida O, Nordin M, Razak FA, Himratul-aznita WH. Assessment of Antifungal Activity of Bakuchiol on. 2015;2015. DOI: [10.1155/2015/918624](https://doi.org/10.1155/2015/918624)
46. Kiripolsky M. Topical agents for skin health restoration. En: the art of skin health restoration and rejuvenation. Obagi ZE (edit). California: CRC Press. 2015.
47. Bot Plus. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. [en línea] 2020 [consultado en febrero 2023] Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/botplus.aspx>.
48. Cristobal. Instituto Europeo de Dermocosmética: Conociendo los ingredientes [Internet]. 17 de Febrero 2022. 2022. Available from: <https://www.institutodermocosmetica.com/la-vitamina-a-en-cosmetica-natural/>
49. Clugston RD, Blaner WS. The Adverse Effects of Alcohol on Vitamin A Metabolism. 2016;(April). DOI: [10.3390/nu4050356](https://doi.org/10.3390/nu4050356)
50. Theodosiou M, Laudet V, Schubert M. From carrot to clinic: an overview of the retinoic acid signaling

- pathway. *Cell Mol Life Sci.* 2010;67(9):1423-1445. DOI: [10.1007/s00018-010-0268-z](https://doi.org/10.1007/s00018-010-0268-z)
51. Lefebvre P, Martin PJ, Flajollet S, Dedieu S, Billaut X, Lefebvre B. Transcriptional activities of retinoic acid receptors. *Vitam Horm.* 2005;70:199-264. DOI: [10.1016/S0083-6729\(05\)70007-8](https://doi.org/10.1016/S0083-6729(05)70007-8)
  52. Chaudhuri RK, Bojanowski K. Bakuchiol : a retinol-like functional compound revealed by gene expression profiling and clinically proven to have anti-aging effects. 2014;221–30. DOI: [10.1111/ics.12117](https://doi.org/10.1111/ics.12117)
  53. Dhaliwal S, Rybak I, Ellis SR, Notay M, Trivedi M, Burney W et al. Prospective, randomized, double-blind assesment of topical bakuchiol and retinol for facial photoageing. *Br J Dermatol.* 2019;180(2):289-296. DOI: [10.1111/bjd.16918](https://doi.org/10.1111/bjd.16918)
  54. Xin Z, Wu X, Ji T, Xu B, Han Y, Sun M, et al. Bakuchiol : A newly discovered warrior against organ damage. *Pharmacol Res [Internet].* 2019;141(October 2018):208–13. DOI: [10.1016/j.phrs.2019.01.001](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.01.001)
  55. Ring AP, Immeyer J, Hoff A, Eisenberg T, Gerwat W, Meyer F, et al. Multidirectional activity of bakuchiol against cellular mechanisms of facial ageing - Experimental evidence for a holistic treatment approach. 2022;(May):377–93. DOI: [10.1111/ics.12784](https://doi.org/10.1111/ics.12784)
  56. Hno OO, Atabe TW, Akamura KN, Awagoshi MK, Otsu NU, Hiba TC, et al. Inhibitory Effects of Bakuchiol , Bavachin , and Isobavachalcone Isolated from Piper longum on Melanin Production in B16 Mouse Melanoma Cells. 2010;74(7):1504–6. DOI: [10.1271/bbb.100221](https://doi.org/10.1271/bbb.100221)
  57. Cheng M, Chen Z. Screening of tyrosinase inhibitors by capillary electrophoresis with immobilized enzyme microreactor and molecular docking. :1–23. DOI: [10.1002/elps.201600367](https://doi.org/10.1002/elps.201600367)
  58. Nordin M-A-F, Abdul Razak F, Himratul-Aznita WH. Assessment of Antifungal Activity of Bakuchiol on Oral-Associated Candida spp. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2015;2015:918624. DOI: [10.1155/2015/918624](https://doi.org/10.1155/2015/918624)
  59. Quijas G, Haliński ŁP, Gobis K, Bojanowski R, Bojanowski K. Synthesis and new skin-relevant properties of the salicylic acid ester of bakuchiol. *Nat Prod Res [Internet].* 2023 Mar 4;37(5):734–42. Available from: <https://doi.org/10.1080/14786419.2022.2089882>

## 8. ANEXOS: AGRADECIMIENTOS

Por dónde empezar... Si me hubieran dicho hace 10 años que acabaría haciendo dos carreras, no me lo hubiera creído. Decidí hacer Biotecnología con la inmadurez propia de los 18 años. Me gustaban las asignaturas de ciencias, la investigación, estar en un laboratorio... pero las experiencias vividas en esa etapa me hicieron ver que no encajaba, que no era mi vocación. Acabé el máster sin saber qué hacer: buscaba trabajo con becas de ayudante de investigación y consideraba si hacer el doctorado o no. Fui a multitud de entrevistas para esas becas que ya tenían dueño que, por protocolo, necesitaban hacer un proceso de selección. El no sentirme activa, sentir que no tenía nada que hacer me desanimó mucho. Busqué cursos sobre Gestión de oficina de Farmacia y Dermocosmética, además de tratar de encontrar algún trabajo para tener una ocupación mientras tanto. Ese mismo año volví a darle la oportunidad a la Ciencia. Durante seis meses me di cuenta de que ese, no era mi camino. Veía a otras compañeras que hicieron Farmacia que empezaban a hacer rutinas cosméticas *online*, daban consejos sobre el cuidado de la piel y sus ganas de ayudar a mejorar la salud de las personas... ahí descubrí lo que verdaderamente me entusiasma. Siempre me quedaba embelesada viendo a mi madre cuidarse la piel, y me hablaba de las campañas que hizo para Estée Lauder o Clinique. Si a estos precedentes sumo las ganas de ayudar a las personas y los cursos que realicé, me condujeron a hacer Farmacia. Algunos me dijeron que elegía el camino fácil, otros me animaron con creces... Así que, estoy enormemente agradecida a mi "yo" de 24 años por haber tomado esta decisión. El camino ha sido duro, pero lo he disfrutado inmensamente. He tenido el placer de reencontrarme con antiguos profesores y conocer otros nuevos. Todos me han enseñado muchísimo. La madurez, hace que estudies y veas las asignaturas con otras perspectivas, y, de verdad, me siento muy feliz de a ver tomado esta decisión. Biotecnología me gustó mucho y doy las gracias por todo lo que aprendí, por las amistades, por salir del pueblo... pero Farmacia, **me ha encantado**. Doy gracias de todo corazón a mis padres por permitirme estudiar lo que he querido y no cerrarme las puertas a nada. A Javier, mi novio, que ha tenido que soportar mis nervios pre-examen, a mis amigxs, que siempre han estado apoyándome, a mis compañeros de clase, Fadhel, Andrea y Fran. Se nos ha hecho el camino mucho más fácil juntos a todos los profesores que he conocido. Siempre os recordaré, porque habéis sido la base para poder llegar a dar el mejor consejo farmacéutico:

“Nunca es tarde para hacer lo que se desee, aunque el camino sea largo.”